

Protocole IFCT-GFPC-1101 Maintenance

Etude de phase III évaluant dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade IV et d'histologie non-épidermoïde deux stratégies de maintenance, l'une par pemetrexed en maintenance de continuation, l'autre en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction

N° EUDRACT : 2012-000092-16

Promoteur



10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS - FRANCE

Investigateur Coordinateur

Dr Maurice PEROL

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

28 rue Laënnec, 69373 LYON

Tél : + 33 (0)4 26 55 67 32, Email : maurice.perol@lyon.unicancer.fr

Investigateur Coordinateur Associé

Dr Pierre-Jean SOUQUET (HCL Hôpital Lyon-Sud, Pierre-Bénite)

Investigateur Coordinateur Associé (Biologie)

Pr Jacques CADRANEL (AP-HP Hôpital Tenon - Paris)

Code du projet

Protocole IFCT-GFPC-1101

Promoteur

Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT),
10 rue de la Grange-Batelière, 75009 Paris

Investigateur Coordinateur

Dr Maurice PEROL

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

28 rue Laënnec, 69373 LYON

Tél : + 33 (0)4 26 55 67 32, Email : maurice.perol@lyon.unicancer.fr

Investigateur Coordinateur Associé

Pr Pierre-Jean SOUQUET (HCL Hôpital Lyon-Sud, Pierre-Bénite)

Investigateur Coordinateur Associé (Biologie)

Pr Jacques CADRANEL (AP-HP Hôpital Tenon - Paris)

Comité Directeur

M. Pérol, P.J. Souquet, F. Morin, MP Lebitasy, B. Milleron, G. Zalcman, J. Cadranel

Pharmacovigilance

Dr Marie Paule Lebitasy

Statisticien

Laurence Baudrin

Manager des Opérations Cliniques

Elodie Amour

Data Management

Quân Tran

APPROBATION ET SIGNATAIRES DU PROTOCOLE IFCT-GFPC-1101 Maintenance

Etude de phase III évaluant dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade IV et d'histologie non-épidermoïde deux stratégies de maintenance, l'une par pemetrexed en maintenance de continuation, l'autre en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction

PROMOTEUR IFCT	Nom	date (jj-mm-aa)	Signature
Président	Gérard Zalcman	09-01-12	
Directeur	Franck Morin	09-01-12	
Biostatisticien	Laurence Baudrin	09-01-12	

Responsabilités déléguées par le promoteur	Nom	date (jj-mm-aa)	Signature
Investigateur Coordinateur	Maurice Pérol	09-01-12	
Investigateur Coordinateur associé	Pierre-Jean Souquet	09-01-12	

Je reconnais avoir pris connaissance de l'ensemble du protocole

EUDRACT : 2012-000092-16

et accepte de conduire cet essai en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, la Loi de Recherche Biomédicale (4 août 2004) et tel qu'il est décrit dans ce document.

INVESTIGATEUR COORDINATEUR:

Nom : Maurice Pérol

Date :

Signature :

Sommaire

1. Rationnel de l'étude	5
2. Objectifs de l'étude	10
3. Schéma de l'étude	11
4. Population de l'étude	12
5. Calendrier des évaluations et procédures.....	15
6. Traitements de l'étude.....	18
7. Adaptation des doses	21
8. Critères d'évaluation	29
9. Pharmacovigilance	30
10. Méthodologie statistique.....	32
11. Section administrative.....	35
12. Rapport final et publication	40
13. Etude ancillaire BIO-IFCT-GFPC-1101	43
14. Références.	47

1. Rationnel de l'étude

1.1. Les progrès dans le traitement des CBNPC avancés

- d'une part de la personnalisation thérapeutique Le cancer bronchique est responsable en France de plus de 30 000 décès chaque année. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente plus de 80% des cancers bronchiques primitifs ; environ 40% des patients atteints de CBNPC ont déjà des métastases cliniquement décelables au moment du diagnostic. Les progrès enregistrés dans le traitement des CBNPC au stade métastatique depuis 5 ans proviennent fondée sur l'individualisation d'anomalies biologiques oncogéniques dans la cellule tumorale (mutation activatrice de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), réarrangement du gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) ...) accessibles à un traitement ciblé, ceci pour une minorité de patients souvent peu ou non exposés au tabagisme ;
- d'autre part d'avancées "stratégiques" consistant à mieux agencer les moyens thérapeutiques conventionnels pour la majorité de patients pour lesquels aucune anomalie oncogénique dominante n'a pu être mise en évidence dans la tumeur. L'optimisation de ces thérapeutiques "conventionnelles" par des biomarqueurs prédictifs de leur efficacité constitue également chez ces patients une importante perspective de progrès.

Ces progrès de type "stratégique" effectués durant les dix dernières années proviennent notamment de la possibilité d'exposer les patients à plusieurs lignes thérapeutiques successives, dont l'activité en termes de gain de survie par rapport aux seuls soins de support ou à un placebo a été démontrée pour la première ligne (chimiothérapie par rapport aux soins de support) ^[1], la seconde ligne ^[2] et la troisième ligne ^[3]. Par ailleurs, la recherche de l'optimisation du rapport efficacité-tolérance de chacune des lignes de traitement a également contribué à ce type de progrès, cette recherche ayant surtout concerné les première et seconde lignes de traitement.

1.2. Choix de la première ligne de traitement dans les CBNPC avancés

Le choix de la première ligne de traitement en cas de CBNPC découvert au stade métastatique repose actuellement :

- sur des critères d'efficacité : présence d'une mutation de l'EGFR ^[4], supériorité des associations comportant un sel de platine ^[5], choix du cytotoxique associé au sel de platine avec méta-analyses favorisant le choix de la gemcitabine ^[6] ou du docetaxel plutôt qu'un vinca-alcaloïde ^[7], et en cas de carcinome d'histologie non-épidermoïde, association du bevacizumab à la chimiothérapie ^[8, 9] et choix préférentiel du pemetrexed par rapport à la gemcitabine ^[10] ;
- sur des critères de tolérance : liés au patient (âge, PS, comorbidités), à la tumeur (type histologique, situation par rapport aux éléments vasculaires) ou au profil de toxicité particulier de chaque cytotoxique.

Dans le cas particulier des CBNPC d'histologie non-épidermoïde, le choix du pemetrexed en association aux sels de platine, particulièrement du cisplatine, s'est imposé comme une option préférentielle suite à l'essai JMDB ^[10]. Cet essai de non-infériorité a comparé chez des patients atteints de CBNPC avancés de toute histologie l'association cisplatine-pemetrexed au schéma de référence cisplatine-gemcitabine. L'essai a effectivement conclu à la non-infériorité du schéma testé cisplatine-pemetrexed, offrant par ailleurs un profil de tolérance hématologique plus favorable que le schéma cisplatine-gemcitabine, les deux associations étant globalement bien tolérées. L'analyse conduite en fonction du type histologique tend à montrer un bénéfice de survie en faveur de l'association cisplatine-pemetrexed par rapport au schéma cisplatine-gemcitabine pour les CBNPC non-épidermoïdes (HR = 0,81 [0,70-0,94]), d'où l'utilisation préférentielle du pemetrexed en association au cisplatine en cas de carcinome non-épidermoïde. A l'inverse, le schéma cisplatine-gemcitabine a semblé plus efficace dans les carcinomes épidermoïdes. La moindre activité du pemetrexed dans les carcinomes épidermoïdes a été secondairement confirmée par l'analyse rétrospective de l'essai docetaxel versus pemetrexed en seconde ligne ^[11] et par l'analyse de l'essai évaluant le pemetrexed en maintenance en fonction du type histologique ^[12]. Cette limitation de l'activité du pemetrexed aux CBNPC d'histologie non-épidermoïde pourrait être liée à une expression relativement plus faible de la thymidilate synthétase, cible enzymatique principale du pemetrexed, dans les tumeurs non-épidermoïdes par rapport aux carcinomes non-épidermoïdes ^[13].

Les résultats de l'essai JMDB ont logiquement conduit à restreindre l'AMM du pemetrexed aux carcinomes non-épidermoïdes. Néanmoins, la conclusion d'une supériorité de l'association cisplatine-pemetrexed par rapport au schéma cisplatine-gemcitabine pour les carcinomes non-épidermoïdes ne peut être formellement affirmée par cet essai. En effet, il n'existe pas de bénéfice de survie sans progression en faveur du bras cisplatine-pemetrexed rendant difficile l'explication d'une différence de survie par une efficacité supérieure du schéma cisplatine-pemetrexed en 1^{ère} ligne. Par ailleurs, l'inclusion des carcinomes sans différenciation établie ("not otherwise specified carcinoma") dans le sous-groupe des carcinomes non-épidermoïdes réduit l'amplitude du bénéfice de survie observé (HR=0,84 [0,74-0,96], médiane passant de 10,1 à 11 mois). Enfin, cette comparaison effectuée dans le sous-groupe des carcinomes non-épidermoïdes fait partie d'une analyse de l'essai en sous-groupes comportant plus de 20 tests, sans ajustement de la valeur du seuil de signification statistique aux comparaisons multiples ; le risque d'affirmer à tort la supériorité de cisplatine-pemetrexed sur cisplatine-gemcitabine dans les carcinomes non-épidermoïdes est ainsi relativement élevé.

1.3. Stratégie de maintenance en 1^{ère} ligne dans les CBNPC avancés

Jusqu'à très récemment, les recommandations thérapeutiques issues des sociétés savantes ^[14] pour les patients atteints d'un CBNPC au stade métastatique n'exprimant pas de mutation activatrice de l'EGFR demeurent fondées sur la stratégie du "stop and go" ou "watch and wait" : après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie (comportant un sel de platine et un cytotoxique de 3^{ème} génération) administrée à raison d'un nombre maximal de 4 cycles chez les patients "stabilisés" et de 6 cycles chez les patients "répondeurs", le traitement est interrompu pour n'être repris sous la forme d'une seconde ligne (docetaxel, pemetrexed, erlotinib) que lors de la constatation d'une progression de la maladie. Le

risque principal de cette stratégie est d'être confronté à une progression rapide de la maladie pendant l'intervalle libre de tout traitement, pouvant conduire à une détérioration clinique incompatible avec l'instauration d'un nouveau traitement. De fait, environ un tiers des patients dont la maladie est contrôlée à l'issue du traitement d'induction ne reçoit aucun traitement supplémentaire ^[15].

Le concept de maintenance thérapeutique fait partie des progrès stratégiques, cherchant à optimiser l'utilisation dans le temps des moyens de traitement des CBNPC avancés pour pallier aux inconvénients de la stratégie thérapeutique du "stop and go" ; il est fondé sur le maintien d'une pression thérapeutique continue sur la maladie dans l'optique de préserver le bénéfice thérapeutique obtenu par le traitement de 1^{ère} ligne. Le traitement de maintenance peut ainsi se définir par la poursuite d'un traitement après obtention de la réponse maximale à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, ceci jusqu'à progression de la maladie ^[16-19]. Cette stratégie est rendue possible par la disponibilité de traitements mieux tolérés, molécules cytotoxiques ou biothérapies ciblées, qu'il est possible d'administrer sur une durée prolongée sans toxicité cumulative rédhibitoire. L'optique du traitement de maintenance est de préserver le bénéfice obtenu par la 1^{ère} ligne, d'augmenter la durée du contrôle de la maladie et ainsi de prolonger la survie des patients sans détériorer leur qualité de vie. La stratégie de maintenance apparaît d'autant plus justifiée que la maladie traitée est d'évolution rapide, ce qui est habituellement le cas dans les CBNPC avancés.

Deux modalités de maintenance ^[16, 18] ont été évaluées dans les CBNPC avancés après quatre cycles de chimiothérapie associant un sel de platine et un cytotoxique de 3^{ème} génération : maintenance "vraie" ou "de continuation", consistant à poursuivre le cytotoxique initialement associé au sel de platine jusqu'à progression de la maladie, "switch" maintenance fondée sur l'introduction initiale d'un nouveau traitement (en règle générale, monothérapie d'efficacité validée en seconde ligne) dès la fin de la chimiothérapie d'induction ; cette seconde option vise à éviter le risque d'une progression de la maladie inaccessible à tout traitement ultérieur et permet à la totalité des patients de bénéficier d'un traitement validé en seconde ligne. Ces deux modalités de maintenance concourent à l'amélioration du traitement des CBNPC avancés par l'optimisation de la 1^{ère} ligne de traitement avec la maintenance de continuation d'une part et par l'optimisation de l'exposition des patients à plusieurs traitements différents avec la "switch" maintenance d'autre part.

Les essais cliniques ont montré que maintenance de "continuation" et "switch" maintenance augmentaient de manière statistiquement et cliniquement significative la durée du contrôle de la maladie ^[12, 20-30]. L'obtention d'un bénéfice de survie n'a été cependant démontrée que dans deux essais utilisant une "switch" maintenance, l'un avec le pemetrexed pour les carcinomes non épidermoïdes (essai JMEN) ^[12], l'autre avec l'erlotinib (essai Saturn ^[26]), principalement chez les patients jugés stables à l'issue de la chimiothérapie d'induction ^[27], ces deux essais étant les seuls à posséder la puissance nécessaire pour démontrer sur le plan statistique une telle différence de survie. Ceci a conduit à l'élaboration de nouvelles recommandations de l'ASCO disponibles depuis septembre 2011 qui reconnaît la « Switch maintenance » comme une possibilité pour les patients répondeurs ou stables à 4 cycles : un traitement immédiat par une autre monothérapie telle que le pemetrexed pour les carcinomes non-épidermoïdes ou le

docetaxel ou l'erlotinib pour tous les types histologiques est considéré comme une option thérapeutique alternative validée pour les patients dont la maladie a été contrôlée par une chimiothérapie d'induction.

L'essai "PARAMOUNT" [23] évaluant une maintenance de continuation avec le pemetrexed a également démontré une majoration de la survie sans progression ; cette étude permettra grâce à sa puissance de mesurer l'impact réel de cette stratégie sur la survie, aucun autre essai de maintenance de continuation, ni méta-analyse [29-30] n'ayant actuellement démontré un gain de survie avec cette stratégie. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du pemetrexed a été récemment élargie à la maintenance de continuation (poursuite du pemetrexed après un traitement d'induction par cisplatine-pemetrexed) suite à la mise en évidence d'un bénéfice de survie en faveur de la maintenance de continuation dans l'essai Paramount par une analyse intermédiaire réalisée à la demande de la FDA. L'analyse définitive de la survie devrait être disponible courant 2012.

1.4. Stratégie de maintenance avec un cytotoxique : place du pemetrexed et de la gemcitabine

Le pemetrexed et la gemcitabine ont un profil de tolérance qui rend possible leur utilisation dans une stratégie de maintenance ; l'absence de toxicité cumulative précoce autre que de nature hématologique permet en effet une administration prolongée.

Le pemetrexed a donc été évalué à la fois en "switch" maintenance (essai JMEN [12]) et en maintenance de continuation (essai Paramount [23]). L'essai JMEN a montré par rapport à un placebo un gain de survie d'amplitude remarquable pour les carcinomes non-épidermoïdes avec le pemetrexed en "switch" maintenance avec un HR à 0,70 (0,56-0,88) et une médiane de survie passant de 10,3 à 15,5 mois ; ce bénéfice apparaît quantitativement supérieur pour les patients jugés stables (HR = 0,61) par rapport aux patients répondeurs (HR = 0,81). Deux arguments ont été néanmoins avancés pour évoquer une surestimation de l'amplitude du bénéfice de survie. Le premier a trait au nombre de cycles de chimiothérapie d'induction limité à 4 dans ces deux essais et non à 6 cycles, pouvant conduire à un traitement "sub-optimal" des patients du bras contrôle, notamment des répondeurs, d'autant qu'environ un tiers de ces patients n'aura reçu que le traitement de 1^{ère} ligne. Le second argument est lié à la relative "sous-exposition" des patients du bras contrôle au pemetrexed (seulement 19% d'entre eux ont reçu du pemetrexed en 2^{ème} ligne).

L'évaluation du pemetrexed en maintenance de continuation a fait l'objet de l'essai "Paramount" dont les résultats préliminaires ont été rapportés à l'ASCO en 2011 [23]. Cinq cent trente-neuf patients atteints de carcinome non-épidermoïde contrôlé par 4 cycles de l'association cisplatine-pemetrexed ont été randomisés entre la poursuite du pemetrexed et un placebo. L'objectif principal de l'essai a été atteint avec une prolongation significative de la SSP (survie sans progression) (médiane passant de 2,8 à 4,1 mois, HR=0,62 [0,49-0,79]), avec un bénéfice supérieur pour les patients répondeurs (HR = 0,48) par rapport aux patients uniquement stabilisés par la chimiothérapie d'induction (HR = 0,74) [23]. L'analyse intermédiaire de la survie effectuée à la requête de la Food and Drug

Administration (FDA) montre un bénéfice de survie en faveur de la maintenance de continuation. Les résultats définitifs de l'analyse de la survie disponibles courant 2012 permettront de mieux cerner les patients bénéficiant le plus de la stratégie de maintenance de continuation.

La gemcitabine a été étudiée en maintenance de "continuation" dans trois essais de phase III [20-22]. Dans le premier essai, 352 patients ont été traités par 4 cycles de l'association cisplatine-gemcitabine ; 206 patients jugés stables ou répondeurs ont été randomisés entre la poursuite de la gemcitabine (1250 mg/m² à J1 et J8 de cycles de 3 semaines) et une simple surveillance avec pour critère de jugement le TTP (Time To Progression) [20]. La gemcitabine en maintenance prolonge significativement le TTP avec un bénéfice de survie quantitativement important mais non significatif du fait du manque de puissance de l'essai (médiane de survie de 13 mois dans le bras maintenance contre 11 mois dans le bras "surveillance", p=0,195 ; HR = 0,84 [0,52-1,38]). La toxicité s'est avérée modérée avec aucun épisode de neutropénie fébrile et 15% des cycles comportant une neutropénie de grade 3-4. L'essai français IFCT-GFPC 0502 [21] a confirmé l'impact important de la poursuite de la gemcitabine en termes de SSP chez des patients contrôlés par une chimiothérapie de type cisplatine-gemcitabine (HR=0,56 [0,44-0,72]), sans impact significatif sur la survie (médiane de survie passant de 10,8 à 12,1 mois; HR, 0.89 [0.69 to 1.15]), l'essai n'ayant pas été dimensionné pour évaluer un bénéfice de survie [21]. Néanmoins, l'analyse exploratoire en sous-groupes montre que le gain de survie est limité aux patients "répondeurs" à la chimiothérapie d'induction par cisplatine-gemcitabine, ce bénéfice étant quantitativement important (médiane de survie passant de 10,8 à 15,2 mois, HR=0,72 [0,51-1,04]) d'autant que la quasi-totalité des patients du bras contrôle a reçu un traitement de seconde ligne. L'essai américain de maintenance avec la gemcitabine après un traitement d'induction par carboplatine-gemcitabine est en revanche entièrement négatif mais deux tiers des patients avaient un PS \geq 2 au moment de la randomisation [22], confirmant que la maintenance de continuation ne doit être proposée qu'aux patients conservant un bon état général à l'issue de la chimiothérapie d'induction.

Ces données inciteraient donc à réserver la possibilité d'une maintenance de continuation aux seuls patients "répondeurs" à la chimiothérapie d'induction tandis que le bénéfice de la "switch" maintenance pourrait être maximal chez les patients jugés stables.

1.5. Rationnel de l'essai proposé

Le pemetrexed apparaît donc être un cytotoxique majeur dans la prise en charge des carcinomes non épidermoïdes au stade métastatique. Son positionnement dans la stratégie thérapeutique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR peut s'envisager à deux niveaux (schéma 1) :

- Stratégie A (dite stratégie standard) : en 1^{ère} ligne en association au cisplatine comme chimiothérapie d'induction, offrant les avantages que la totalité des patients traités pour carcinome non-épidermoïde en bénéficient et de la possibilité de poursuite du pemetrexed en maintenance de continuation chez les patients dont la maladie est contrôlée ; cette stratégie nécessite d'admettre la supériorité de l'association cisplatine-pemetrexed sur le schéma cisplatine-gemcitabine avec un bénéfice quantitativement peu important sur la médiane de survie (gain de 0,9

mois) ^[10, 31] et expose au risque d'absence de bénéfice de survie avec le pemetrexed en maintenance chez les patients stables à l'issue de 4 cycles de l'association cisplatine-pemetrexed ^[25] ;

- Stratégie alternative B avec une introduction différée, consistant à débiter le traitement par un schéma cisplatine-gemcitabine, offrant la possibilité pour les patients dont la maladie est contrôlée par la chimiothérapie d'induction d'une maintenance de continuation par gemcitabine chez les répondeurs (gain potentiel de survie de 4,4 mois en médiane, HR = 0,72 ^[21]) et d'une "switch" maintenance par pemetrexed pour les patients seulement stabilisés (HR = 0,61) ^[12]. Le risque de progression précoce sous traitement par cisplatine-gemcitabine n'apparaît en effet pas supérieur à celui observé sous cisplatine-pemetrexed dans l'essai JMDB (respectivement 20,5% et 22,8%, toutes histologies confondues). Cette attitude favorise une stratégie de maintenance adaptée à la réponse au traitement d'induction, dont l'impact sur la survie sans progression et la survie pourrait être supérieur.

Le traitement de seconde ligne au moment de la progression de la maladie sera fixé par pemetrexed pour les patients répondeurs à l'association cisplatine-gemcitabine recevant un traitement de maintenance par gemcitabine.

Le traitement de seconde ligne sera libre pour les autres patients. Afin de tenir compte d'un possible effet de l'erlotinib rapporté dans l'essai Saturne dans cette situation, l'erlotinib est fortement conseillé aux investigateurs.

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, randomisé, contrôlé, ouvert, avec randomisation stratifiée sur le sexe, le centre, le PS (0 versus 1), et l'histologie (adénocarcinome versus autres histologies non-épidermoïdes), le stade (M1a versus M1b). L'objectif principal est de démontrer une amélioration de la survie globale en utilisant une maintenance adaptée à la réponse ; les critères secondaires de jugement seront la survie sans progression, la tolérance, la qualité de vie et l'impact des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité respectivement du pemetrexed et de la gemcitabine.

1.6. Evaluation du bénéfice/risque

L'ensemble des données d'efficacité et de tolérance des médicaments proposés pour cet essai (cisplatine, pemetrexed, gemcitabine) justifie d'évaluer cette stratégie de maintenance chez des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade IV et de nature non épidermoïde.

2. Objectifs de l'étude

2.1. Objectif principal

Déterminer chez des patients atteints de CBNPC non-épidermoïdes au stade métastatique, sans mutation activatrice de l'EGFR ou connaissance d'un réarrangement du gène ALK, le bénéfice en termes de survie globale, d'une stratégie thérapeutique de maintenance entre:

- une chimiothérapie d'induction cisplatine-pemetrexed suivie d'une maintenance de continuation par pemetrexed (bras A)

Et

- une chimiothérapie d'induction cisplatine-gemcitabine suivie d'une maintenance de continuation par gemcitabine chez les répondeurs ou d'un switch maintenance par pemetrexed chez les patients jugés stabilisés (bras B)

2.2. Objectifs secondaires

- Comparer les 2 stratégies en termes de survie sans progression, réponses objectives et taux de contrôle de la maladie (réponses objectives + stabilisations)
- Décrire la durée de la réponse objective ou stabilisation dans chacun des bras à compter de la date du bilan d'évaluation post-chimiothérapie d'induction pour les patients éligibles à une maintenance
- Evaluer la tolérance des traitements d'induction et de maintenance (gemcitabine, pemetrexed)
- Décrire l'efficacité des traitements de seconde ligne dans chacun des bras
- Evaluer l'impact de biomarqueurs de réparation de l'ADN et cibles des cytotoxiques administrés.
- Identifier les facteurs pronostiques de survie

3. Schéma de l'étude

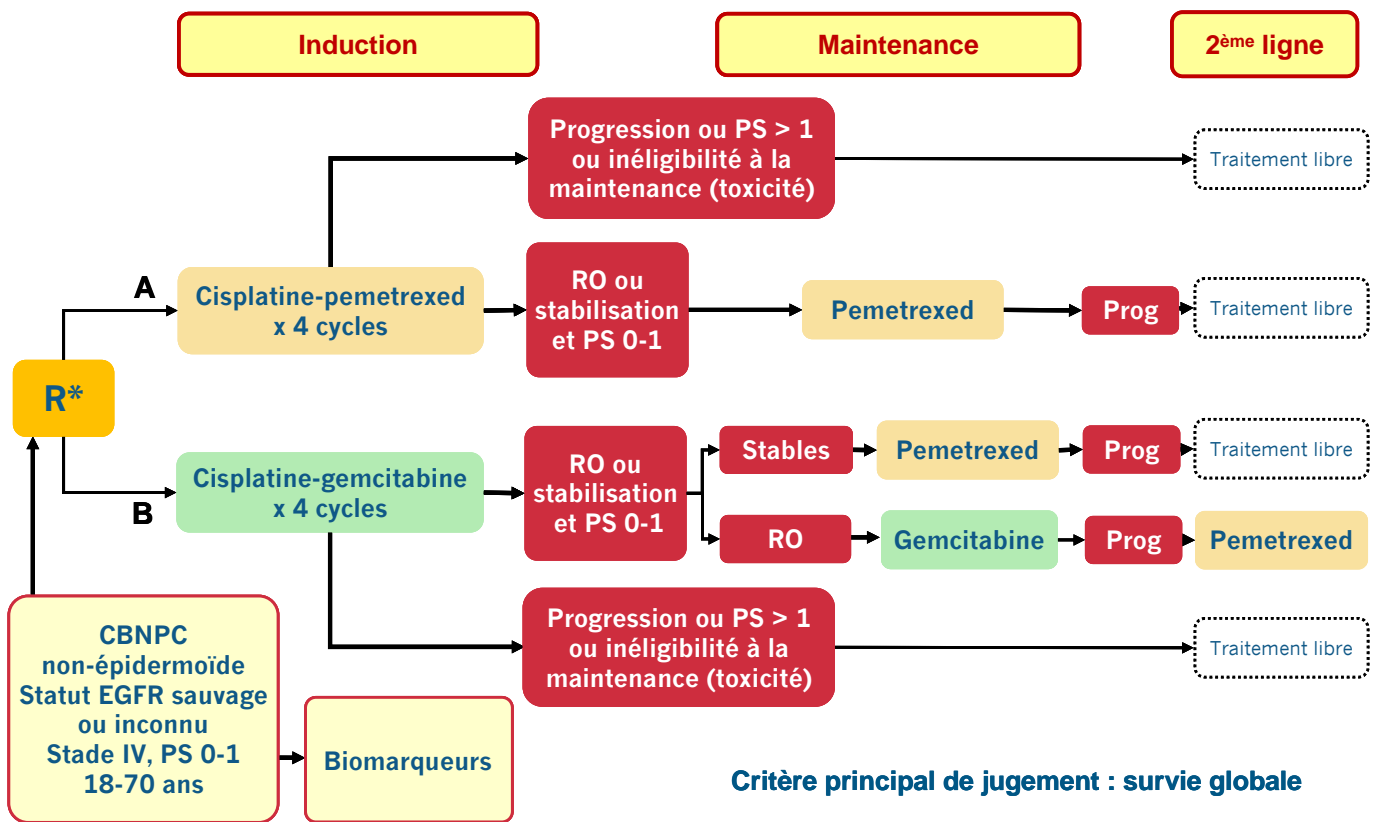
3.1. Plan expérimental

Il s'agit d'une phase III randomisée, multicentrique et ouverte, évaluant deux modalités de prise en charge d'induction et de maintenance, l'une par pemetrexed en maintenance de continuation, l'autre en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction.

Les patients seront randomisés par minimisation selon un schéma 1 :1 entre les deux bras de maintenance, stratifié sur les facteurs suivants :

- PS (0 versus 1)
- Sexe
- Histologie (adénocarcinome *versus* autres types histologiques)
- Centre
- Stade (M1a versus M1b)

Figure 1 : schéma de l'étude



3.2. Mesures prises pour éviter les biais

Randomisation centralisée pour limiter biais de sélection, critère objectif pour limiter biais évaluation (traitements concomitants renseignés pour documenter le suivi...)

La randomisation centralisée permettra d'éviter tout biais de sélection.

L'analyse en intention de traiter évitera les biais d'attrition.

Les biais d'évaluation seront limités grâce à l'objectivité du critère principal, la survie globale.

Enfin, les traitements concomitants, ainsi que les arrêts de traitement et déviation au protocole seront documentés afin d'éviter les biais de suivi.

4. Population de l'étude

4.1. Critères d'inclusion

1. CBNPC prouvé cytologiquement ou histologiquement en privilégiant autant que possible l'obtention d'une preuve histologique (recherche d'une mutation du gène de l'EGF-R et analyse des biomarqueurs), à prédominance non-épidermoïde : adénocarcinome, carcinome à grandes cellules, CBNPC sans différenciation déterminée (classé "NOS : not otherwise specified")
2. Stade IV (7ème classification TNM UICC 2009 [33]) avec nécessité d'une preuve cytologique ou histologique en cas de lésion métastatique unique facilement accessible. Les rechutes métastatiques des CBNPC antérieurement opérés sont incluables uniquement en l'absence de chimiothérapie péri-opératoire antérieure.
3. Absence de mutation activatrice de l'EGFR (délétion LREA dans l'exon 19, mutation L858R ou L861X dans l'exon 21, mutation G719A/S dans l'exon 18) ou statut mutationnel de l'EGFR non déterminé
4. Présence d'au moins une lésion mesurable en tomодensitométrie (RECIST v1.1) : cible de plus de 10 mm dans son plus grand diamètre (15 mm de petit axe pour les adénopathies), non précédemment irradiée et analysable par tomодensitométrie.
5. Age compris entre 18 et 70 ans
6. Indice de performance OMS de 0 ou 1
7. Fonction hépatique normale : bilirubine < LSN, TGO, TGP < 2,5 x LSN ou < 5 x LNS en cas de métastases hépatiques
8. Fonction rénale normale avec clearance de la créatinine calculée ≥ 60 mL/min (formule MDRD).
9. Fonction hématologique normale (polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5$ giga/l, plaquettes ≥ 100 giga/l, Hémoglobine ≥ 10 g/dL)
10. Espérance de vie > 12 semaines
11. Consentement informé écrit et signé

4.2. Critères de non-inclusion

1. Carcinome épidermoïde, carcinome à petites cellules (y compris mixte), carcinome neuro-endocrine
2. Connaissance d'un réarrangement du gène ALK
3. Métastases cérébrales symptomatiques.
4. Syndrome cave supérieur
5. Traitement anti-tumoral antérieur (chimiothérapie ou inhibiteur de l'EGF-R).
6. Toute radiothérapie concomitante, sauf s'il s'agit d'une radiothérapie osseuse localisée à visée palliative, en respectant alors un délai de 4 semaines entre la dernière

administration de gemcitabine et le début de la radiothérapie, ce délai peut être raccourci si l'état clinique du patient l'exige.

7. Autres pathologies sévères concomitantes : insuffisance cardiaque congestive, angor instable, arythmie significative ou antécédent d'infarctus dans les 6 mois précédents l'entrée dans l'essai
8. Pathologie intersituelle pulmonaire préexistante au cancer bronchique.
9. Troubles neurologiques ou psychiatriques interdisant la compréhension de l'essai
10. Etat infectieux non contrôlé.
11. Maladies sévères ou systémiques non contrôlées, jugées incompatibles par l'investigateur avec le protocole proposé.
12. Neuropathie périphérique de grade ≥ 1
13. Passé ou concomitance d'un autre cancer hormis un cancer baso-cellulaire de la peau ou un carcinome in situ du col utérin traité ou tout autre cancer ayant reçu un traitement curatif sans chimiothérapie et en rémission depuis plus de 5 ans.
14. Femme enceinte ou allaitante (contraception nécessaire) ; les femmes en âge de procréer doivent avoir un moyen de contraception adéquat.
15. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

4.3. Critères d'éligibilité au traitement de maintenance

1. Patients en réponse objective ou stabilisé après 4 cycles de chimiothérapie de première ligne par cisplatine + pemetrexed (bras A) ou cisplatine + gemcitabine (bras expérimental B). Le traitement de maintenance doit être débuté dans les 2 semaines suivant le bilan d'évaluation.
2. PS 0 ou 1 à l'issue de la chimiothérapie d'induction
3. Fonction hépatique normale : bilirubine $< \text{LSN}$, TGO, TGP $< 2,5 \times \text{LSN}$ ou $< 5 \times \text{LSN}$ en cas de métastases hépatiques
4. Fonction rénale suffisante avec clearance de la créatinine $\geq 45 \text{ mL/mn}$ (MDRD)
5. Récupération d'une fonction hématologique suffisante (polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \text{ giga/l}$, plaquettes $\geq 100 \text{ giga/l}$).

4.4. Traitements concomitants

4.4.1. Traitements anticancéreux

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

4.4.2. Autres traitements concomitants

L'utilisation d'autres médicaments à visée symptomatique (stéroïdes, anti-émétiques, antalgiques) s'effectuera à la discrétion du médecin en charge du patient. Toute nécessité

d'augmentation significative du traitement symptomatique doit faire rechercher et documenter une éventuelle progression de la maladie.

L'utilisation d'anti-inflammatoire non-stéroïdiens est déconseillée les jours précédents et les deux jours suivants l'administration du pemetrexed.

Les Facteurs de Croissance hématopoïétiques ne seront pas utilisés en prévention primaire. Ils peuvent néanmoins être utilisés en prévention secondaire ou en curatif des périodes d'aplasie suivant les directives de chaque investigateur

Les Agents Stimulant l'Erythropoïèse peuvent être utilisés pendant la chimiothérapie, suivant les recommandations dans chaque centre investigateur.

5. Calendrier des évaluations et procédures

5.1. Inclusion des patients

- Examen clinique complet (poids, taille, surface corporelle, PS, Recueil des antécédents) dans les 7 jours.
- Bilan biologique réalisé dans les 7 jours précédant l'inclusion : numération formule sanguine et plaquettes, ionogramme sanguin, calcémie, albuminémie, créatininémie avec calcul (MDRD) ou mesure de la clearance de la créatinine, TGO, TGP, phosphatases alcalines, bilirubinémie.
- Imagerie tumorale réalisée dans les 4 semaines précédant l'inclusion : cliché thoracique, scanner thoracique avec coupes sur les aires surrenaliennes, échographie abdominale et/ou scanner abdominal si nécessité de mesure de lésions hépatiques, scanner ou IRM cérébrale,
- 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.
- Electrocardiogramme (ECG), échographie cardiaque si antécédents de cardiopathie susceptible d'altérer la fonction ventriculaire gauche.

5.2. Période de traitement

5.2.1. Evaluation avant chaque cycle

- Examen clinique complet (poids, taille, surface corporelle, PS).
- Bilan biologique : numération formule sanguine et plaquettes, créatininémie avec calcul (MDRD), ASAT, ALAT, bilirubine et phosphatases alcalines.
- Recueil des évènements indésirables et suivi de ces évènements jusqu'à résolution ou explication adéquate, même si le patient a terminé le traitement de l'étude.

5.2.2. Evaluation au J8 et J15 de chaque cycle

- Bilan biologique : numération formule sanguine et plaquettes, créatininémie

5.2.3. Examens d'imagerie d'évaluation

Durant la 1^{ère} ligne (induction et maintenance), un bilan d'évaluation sera réalisé tous les deux cycles pour les trois premières évaluations puis tous les 3 cycles :

- répétition des examens permettant d'évaluer la ou les lésions mesurables initiales.
- tout examen nécessaire pour confirmer l'apparition d'une nouvelle lésion en cas de suspicion clinique de progression de la maladie.

Durant la 2nde ligne, un bilan d'évaluation sera réalisé tous les 2 cycles pour les trois premières évaluations puis tous les 3 cycles :

- répétition des examens permettant d'évaluer la ou les lésions mesurables initiales.
- tout examen nécessaire pour confirmer l'apparition d'une nouvelle lésion en cas de suspicion clinique de progression de la maladie.

5.3. Période de suivi

Un suivi sera effectué après la sortie de l'étude :

- Recueil des traitements ultérieurs du cancer.
- Recueil de la tolérance et des effets indésirables (seulement EI cibles et EIG susceptibles d'être reliés aux traitements de l'étude ou à la recherche) et suivi de ces événements jusqu'à résolution ou explication adéquate, même si le patient a terminé le traitement à l'étude.

Tableau récapitulatif des investigations

	Inclusion	Cycle 1	Cycle 2	EVA2	Cycle 3	Cycle 4	EVA3	A chaque cycle	Tous les deux cycles ³
Consentement éclairé signé	X								
Données démographiques	X								
Antécédents médicaux	X								
Traitements concomitants	X	X	X		X	X		X	
Examen clinique	X	X	X		X	X		X	
Bilan hématologique	X	X ¹	X ¹		X ¹	X ¹		X ¹	
Bilan biochimique	X	X	X		X	X		X	
Bilan hépatique	X	X	X		X	X		X	
Evénements indésirables	X	X	X		X	X		X	
Scanner thoracique et sus mésocolique	X			X			X		X
Scanner ou IRM cérébral	X			X ²			X ²		X ²
Tep-scanner (facultatif)	X								

¹ A faire au J8 et J15 de chaque cycle

² Si métastase cérébrale présente initialement ou en cas de signe d'appel

³ Pour les 3 premières évaluations puis tous les 3 cycles

6. Traitements de l'étude

L'inclusion des patients et la randomisation seront effectuées avant de débiter la chimiothérapie d'induction par cisplatine-pemetrexed ou cisplatine-gemcitabine.

Le protocole faisant appel à des médicaments utilisés en pratique courante, les produits de chimiothérapie ne seront pas fournis. La reconstitution des produits cytotoxiques doit être réalisée dans une unité de reconstitution centralisée.

Dans les deux bras, le traitement d'induction devra être débuté au plus tard 36 jours après le J1 de la dernière chimiothérapie.

Si une réduction de dose a eu lieu pendant l'induction, le patient devra commencer la maintenance à la dose réduite.

Les patients satisfaisant aux critères d'éligibilité seront randomisés dans l'un des 2 bras suivants :

6.1.1. Bras A : Bras contrôle

Chimiothérapie d'induction : 4 cycles de cisplatine 75 mg/m² J1 + pemetrexed 500 mg/m² J1; cycles répétés tous les 21 jours.

Dans les 5 à 7 jours précédents le début de la chimiothérapie, un traitement par vitamine B12 par injection IM de 1000 ug (répétée toutes les 3 semaines) et un traitement par acide folique 350 à 1000 µg /j pendant toute la période du traitement par pemetrexed et se prolongeant jusqu'à 21 jours après la dernière injection de ce produit, prémédication par corticoïdes (dexaméthasone 4 mg ou prednisolone 30 mg la veille, le jour et le lendemain de chaque cure)

Facteurs de croissance

Compte-tenu des adaptations de doses prévues, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques n'est pas recommandée en prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile. Leur utilisation en prophylaxie secondaire de la neutropénie fébrile ou à titre curatif est possible

Traitement ultérieur :

- En cas de progression de la maladie (RECIST 1.1) ou d'inéligibilité à un traitement de maintenance : traitement à la discrétion de l'investigateur
- En cas de maladie contrôlée (RECIST 1.1) et éligibilité à un traitement de maintenance : maintenance par pemetrexed 500 mg/m²/3 semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable, avec poursuite de la supplémentation vitaminique par acide folique (400 à 800 µg/j) et vitamine B12 (1000 µg IM toutes les 9 semaines) et de la prémédication par corticoïdes (dexaméthasone 4 mg ou prednisolone 30 mg la veille, le jour et le lendemain de chaque cure) ; traitement de seconde ligne à la discrétion de l'investigateur

6.1.2. Bras B : bras expérimental

Chimiothérapie d'induction : 4 cycles de cisplatine 80 mg/m² J1 + gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8 ; cycles répétés tous les 21 jours.

Facteurs de croissance

Compte-tenu des adaptations de doses prévues, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques n'est pas recommandée en prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile. Leur utilisation en prophylaxie secondaire de la neutropénie fébrile ou à titre curatif est possible

Traitement ultérieur :

- En cas de progression de la maladie (RECIST 1.1) ou d'inéligibilité à un traitement de maintenance : traitement à la discrétion de l'investigateur
- En cas de maladie contrôlée (RECIST 1.1) et éligibilité à un traitement de maintenance : traitement de maintenance en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction (RECIST 1.1)

- Pour les patients en réponse objective à l'issue des 4 cycles d'induction : maintenance de continuation par gemcitabine en monothérapie chez les patients répondeurs (1250 mg/m² à J1 et J8, cycles répétés tous les 21 jours) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable; en cas de progression documentée de la maladie, traitement de seconde ligne par pemetrexed avec supplémentation vitaminique préalable par acide folique (400 à 800 µg/j) et vitamine B12 (1000 µg IM toutes les 9 semaines) et prémédication par corticoïdes (dexaméthasone 4 mg ou prednisolone 30 mg la veille, le jour et le lendemain de chaque cure)

En cas de remplacement préalable du cisplatine par le carboplatine en raison d'une insuffisance rénale avec clairance à la créatinine MDRD < 60 ml/min (patients traités par l'association Carboplatine-Gemcitabine) : la dose de Gemcitabine sera maintenue à 1000 mg/m² J1 et 8, tout au long de la maintenance.

- Pour les patients dont la maladie a été jugée stable à l'issue des 4 cycles d'induction : switch maintenance par pemetrexed 500 mg/m²/3 semaines jusqu'à progression ou toxicité avec supplémentation vitaminique préalable par acide folique (400 à 800 µg/j) et vitamine B12 (1000 µg IM toutes les 9 semaines) et prémédication par corticoïdes (dexaméthasone 4 mg ou prednisolone 30 mg la veille, le jour et le lendemain de chaque cure) ; traitement de seconde ligne à la discrétion de l'investigateur.

Le traitement anti émétique sera décidé par chaque investigateur mais devrait suivre les recommandations du MASCC avec utilisation de corticoïdes, sétrons et aprépitant le jour de la chimiothérapie et une association d'aprépitant et de corticoïdes les jours suivants.

Tout patient obligé d'interrompre le traitement de maintenance pour une raison de toxicité est surveillé conformément au protocole sans débiter de traitement de seconde ligne. Celui-ci n'est initié qu'en cas de progression objective de la maladie.

Le patient devra recevoir sa première cure de chimiothérapie d'induction dans les 7 jours suivant la randomisation, soit dans le bras contrôle l'association cisplatine-pemetrexed (4 cycles) après mise en place d'une supplémentation vitaminique B9 et B12 au moins 5 jours avant l'administration de la chimiothérapie, soit dans le bras expérimental le schéma cisplatine gemcitabine (4 cycles).

7. Adaptation des doses

7.1. Chimiothérapie d'induction par cisplatine - Pemetrexed (4 cycles)

Adaptation des doses selon la toxicité hématologique (NFP hebdomadaire)

Adaptation des doses en fonction du Nadir à chaque cycle

Nadir		
Polynucléaires Neutrophiles (/mm ³)	Plaquettes (/mm ³)	Dose au prochain cycle
≥ 500	et ≥ 25 000	Pas de modification
< 500 moins de 5 j sans fièvre	et ≥ 25 000	Pas de modification
< 500 pendant > 5 j ou neutropénie fébrile	et/ou < 25 000	Réduire d'un palier de dose*

* Paliers de dose :

Palier 1 : réduction de la dose du pemetrexed à 375 mg/m²

Pas de réduction de dose pour le cisplatine.

Palier 2 : réduction de la dose de cisplatine à 60 mg/m².

Pas de réduction de dose pour l'alimta

Arrêt du doublet si la toxicité persiste après réduction à 375 mg/m² de pemetrexed et de cisplatine à 60 mg/m². Traitement laissé au libre choix de l'investigateur

*Adaptation des doses de cisplatine et de pemetrexed à J1 du cycle
en fonction de la numération précédant chaque cycle (la veille ou le jour de la
chimiothérapie)*

Polynucléaires Neutrophiles (/mm ³)	Plaquettes (/mm ³)	Dose et reports
≥ 1 500	et ≥ 100 000	Traitement dans les délais prévus, adaptation de dose selon le nadir
< 1 500	et/ou < 100 000	Traitement reporté d'une semaine*, dose adaptée au nadir du cycle précédent

* report maximal de deux fois une semaine ; au-delà, arrêt de la chimiothérapie par cisplatine-pemetrexed et traitement à la discrétion de l'investigateur.

Adaptation des doses selon la toxicité non hématologique

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

Grade CTC	Dose cisplatine	Dose pemetrexed
Grade 0-1	100% dose précédente	100% dose précédente
Grade 2	Remplacement du cisplatine par le carboplatine AUC 5	100% dose précédente
Grade 3-4	Arrêt du sel de platine avec traitement à la discrétion de l'investigateur	

Adaptation des doses de cisplatine en fonction de la toxicité rénale

Clairance de la créatinine (MDRD)	Dose de cisplatine	Dose de pemetrexed
≥ 60 mL/mn	75 mg/m ² (100% de la dose)	500 mg/m ² (100% doses)
45 à 59 mL/mn	Carboplatine AUC 5 à la place du cisplatine	500 mg/m ² (100% doses)
< 45 mL/mn	Arrêt de la chimiothérapie par cis(carbo)platine-pemetrexed ; traitement à la discrétion de l'investigateur	

En cas de réduction à un palier inférieur de dose, celle-ci est définitive (pas de ré-augmentation ultérieure de la dose)

7.2. Chimiothérapie d'induction par cisplatine - Gemcitabine (4 cycles)

Adaptation des doses selon la toxicité hématologique (NFP hebdomadaire)

Adaptation des doses à J1 de chaque cycle en fonction du Nadir à chaque cycle

Nadir		
Polynucléaires Neutrophiles (/mm ³)	Plaquettes (/mm ³)	Dose au prochain cycle
≥ 500	et ≥ 25 000	Pas de modification
< 500 moins de 5 j sans fièvre	et ≥ 25 000	Pas de modification
< 500 pendant > 5 j ou neutropénie fébrile	et/ou < 25 000	Réduire d'un palier de dose*

* Paliers de dose :

Palier 1 : réduction de la dose de gemcitabine à 1 000 mg/m²

Pas de réduction de dose pour le cisplatine

Palier 2 : réduction de la dose de cisplatine à 60 mg/m².

Pas de réduction de dose pour la gemcitabine

Arrêt du doublet si la toxicité persiste après réduction à 1 000 mg/m² de gemcitabine et de cisplatine à 60 mg/m² ; traitement ultérieur laissé à la discrétion de l'investigateur.

Adaptation des doses de cisplatine et de gemcitabine à J1 du cycle en fonction de la numération précédant chaque cycle

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

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

Adaptation des doses de gemcitabine à J8 en fonction de la NFP

Polynucléaires Neutrophiles (/mm ³)	Plaquettes (/mm ³)	Gemcitabine (% dose)
> 1 500	> 100 000	100 %
1 000 à 1 500	ou 75 000 à 100 000	75 %
< 1 000	ou < 75 000	0*

* injection annulée et non reportée

Adaptation des doses selon la toxicité non hématologique

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

Grade CTC	Dose de cisplatine	Dose gemcitabine
Grade 0-1	100% de la dose précédente	100% de la dose précédente
Grade 2	50% de la dose précédente	100% de la dose précédente
Grade 3-4	Arrêt du cisplatine ; traitement laissé à la discrétion de l'investigateur	

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

Grade CTC	Dose de cisplatine	Dose gemcitabine
Grade 0-1	100% de la dose précédente	100% de la dose précédente
Grade ≥2	En cas de survenue de pneumopathie interstitielle potentiellement liée à la gemcitabine, le patient ne doit plus recevoir de gemcitabine. Le traitement ultérieur est laissé au libre choix de l'investigateur.	

Adaptation des doses en fonction de la toxicité hépatique

Bilirubinémie ($\mu\text{mol/l}$)	NCI	Gemcitabine (% dose)
< ULN	0	100
> ULN-1.5 ULN	1	100
> 1.5 ULN	2, 3, 4	75

Adaptation des doses de cisplatine en fonction de la toxicité rénale

Clairance de la créatinine	Dose de cisplatine
$\geq 60 \text{ ml/mn}$	80 mg/m^2 (100% de la dose)
30 à 60 ml/mn	Remplacement du cisplatine par le carboplatine, $\text{AUC} = 5 \text{ mg/mL.mn}$ par la formule de Calvert ; diminution de la gemcitabine à 1000 mg/m^2
< 30 ml/mn	Arrêt du doublet à base de platine ; traitement laissé au libre choix de l'investigateur

En cas de réduction à un palier inférieur de dose, celle-ci est définitive (pas de ré-augmentation ultérieure de la dose).

7.3. Maintenance ou 2^{ème} ligne par pemetrexed

Adaptation des doses en fonction de la toxicité hématologique

Nadir		
Polynucléaires Neutrophiles (/mm ³)	Plaquettes (/mm ³)	Dose au prochain cycle
≥ 500	et ≥ 50 000	Pas de modification
< 500	et ≥ 50 000	80% de la dose précédente
Quel que soit le taux PNN	< 50 000	80% de la dose précédente
Neutropénie fébrile	Quel que soit le taux	80% de la dose précédente

La survenue d'une neutropénie ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 après deux réductions de doses entraîne l'arrêt définitif du pemetrexed. Le patient sera surveillé conformément au protocole avec traitement de seconde ligne à la discrétion de l'investigateur.

Chez les patients présentant un épisode de neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée (< 500 PNN/mm³ pendant plus de 5 jours), une thrombopénie de grade 4 avec ou sans saignement, ou pour lesquels le cycle suivant a dû être retardé de plus de 2 semaines en raison d'une toxicité, la dose doit être réduite à 80% pour le cycle suivant. La nécessité de plus de 2 réductions de dose entraîne l'arrêt définitif du pemetrexed. L'utilisation de facteurs de croissance de la lignée blanche (G-CSF) est autorisée.

Adaptation des doses en fonction de la toxicité non hématologique

La dose doit être ajustée à la toxicité non-hématologique la plus importante observée au cours du cycle précédent en suivant le schéma ci-dessous :

Toxicité

Diarrhée de grade 3 ou 4 ou nécessitant une hospitalisation	80% de la dose précédente Traitement reporté jusqu'à la résolution de la diarrhée
Stomatite de grade 3 ou 4	50% de la dose précédente Sortie d'étude après récidence d'un grade 3-4 après 2 réductions de doses
Insuffisance rénale	La clearance de la créatinine doit être >45 mL/mn avant toute administration du pemetrexed. Le cycle peut être reporté jusqu'à un délai de 35 jours. Si la clearance de la créatinine reste < 45 mL/mn passé ce délai, le pemetrexed sera arrêté définitivement.
Toute autre toxicité de grade 3 ou 4	80% de la dose précédente Traitement reporté jusqu'à la résolution de la toxicité. Sortie d'étude après un maximum de deux réductions de dose.

7.4. Maintenance par gemcitabine

Adaptation des doses de gemcitabine à J1 du cycle en fonction de la numération précédant chaque cycle (la veille ou le jour de la chimiothérapie)

NFP avant le J1 de chaque cycle

Polynucléaires Neutrophiles (/mm ³)	Plaquettes (/mm ³)	Dose et reports
≥ 1 500	et ≥ 100 000	Traitement dans les délais prévus, adaptation de dose selon le nadir
< 1 500	et/ou < 100 000	Traitement reporté d'une semaine*, dose adaptée au nadir du cycle précédent

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

Adaptation des doses en fonction du Nadir à chaque cycle

Nadir

Polynucléaires Neutrophiles (/mm ³)	Plaquettes (/mm ³)	Dose au prochain cycle
≥ 500	et ≥ 25 000	Pas de modification
< 500 moins de 5 j sans fièvre	et ≥ 25 000	Pas de modification
< 500 pendant > 5 j neutropénie fébrile	et/ou < 25 000	Réduire d'un palier de dose*

* Paliers de dose :

Palier 1 : réduction de la dose de gemcitabine à 1 000 mg/m². (750 mg/m² pour les patients recevant 1000 mg/m², compte tenu de l'insuffisance rénale.)

Adaptation des doses de gemcitabine à J8 en fonction de la NFP

Polynucléaires Neutrophiles (/mm ³)	Plaquettes (/mm ³)	Gemcitabine dose)	(% dose)
> 1 500	> 100 000	100 %	
1 000 à 1 500	ou 75 000 à 100 000	75 %	
< 1 000	ou < 75 000	0*	

* injection annulée et non reportée

Adaptation des doses en fonction de la toxicité hépatique

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

8. Critères d'évaluation

8.1. Eligibilité et évaluation des patients

Tout patient inclus sera évalué la survie sans progression et la survie. Tout patient ayant reçu au moins une dose de l'un des traitements de l'étude sera évalué pour la toxicité. Les taux de réponse seront exprimés en intention de traiter (rapport du nombre de patients répondeurs sur la totalité des patients inclus dans chaque bras).

8.2. Evaluation de la toxicité

Elle sera effectuée selon les critères NCI-CTC version 4.0.

8.3. Définition des cibles d'évaluation

L'évaluation sera réalisée en fonction des critères du RECIST 1.1 ^[24] (Voir Annexe 1) par chaque investigateur.

8.4. Evaluation des biomarqueurs

- Biomarqueurs :

- MSH2 (human MutS homolog 2)
- TS (Thymidylate synthétase)
- RRM1 (Ribonucleoside-diphosphate reductase large subunit)

9. Pharmacovigilance

9.1. Evaluation de la toxicité

Tous patients ayant reçu le traitement protocolaire quelque soit la durée seront évaluables pour la toxicité.

9.2. Evénements indésirables non graves

Un évènement indésirable est défini comme une manifestation nocive et non recherchée chez un participant à un essai clinique, que cette manifestation soit liée (effet) ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Cela peut être un symptôme, un groupement de symptômes, une anomalie biologique ou une maladie intercurrente temporairement associée.

9.3. Evénements indésirables graves

9.3.1. Définition réglementaire

Un évènement indésirable grave est défini comme un évènement survenant chez un patient participant à une étude clinique, qu'elle soit thérapeutique ou non, qu'il soit ou non lié au but de l'étude clinique (en particulier un médicament en cours d'analyse) et qui correspond à la définition suivante :

- décès
- mise en jeu du pronostic vital
- hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation (une hospitalisation programmée n'est pas un EIG, quelle qu'en soit la raison)
- handicap / invalidité persistants ou incapacité temporaire grave
- anomalie/malformation congénitale ou avortement.
- évènement médicalement significatif ou fait nouveau (évènement clinique ou résultat de laboratoire considéré comme grave par l'investigateur et ne correspondant pas aux critères de gravité définis ci-dessus).

Exemples : surdosage, seconds cancers, augmentation significative d'une fréquence d'un évènement indésirable connu, ...

Les décès liés à l'évolution patente de la maladie cancéreuse ne seront pas notifiés comme un EIG. La cause du décès doit être soigneusement notée dans le dossier source. Si le

patient décède pendant une hospitalisation non programmée, l'hospitalisation sera notifiée comme un EIG.

N'est pas considéré comme évènement indésirable grave non plus une hospitalisation < 24 heures sauf s'il s'agit d'une menace vitale entraînant le décès le jour même (cause autre que le cancer).

9.3.2. Délai de notification au promoteur

Tous les EIG doivent être déclarés au promoteur de l'étude. Cette déclaration est une obligation légale. Les évènements indésirables graves doivent être rapportés sur un formulaire spécial (voir annexe 2) dans les 24 heures ouvrables à partir du moment où l'investigateur en a pris connaissance, par fax à la coordination de l'essai (fax IFCT : 01.44.83.01.51). Ils seront actualisés si nécessaire (suivis jusqu'à résolution de l'évènement).

Tout évènement indésirable grave survenant dans les 30 jours suivant la fin de l'administration de l'un des traitements à l'étude devra faire l'objet de la procédure susmentionnée. Après ce délai, seuls les évènements pour les quels une relation d'imputabilité à l'un des produits de l'étude est suspectée (toxicité tardive) seront notifiés comme EIG.

Événements indésirables graves inattendus

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

Dans cette étude, les documents de référence seront le RCP pour le cisplatine, le pemetrexed et la gemcitabine puisqu'ils ont tous l'AMM.

Le promoteur informera les investigateurs de l'apparition de tous les événements indésirables graves inattendus, selon le délai de notification décrit ci-dessus.

10. Méthodologie statistique

10.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Dans chaque bras de traitement, les patients vont se répartir en 3 catégories :

- patients en progression sous chimiothérapie d'induction : environ 20% des patients
- patients non en progression mais non éligibles pour la maintenance (toxicité inacceptable, PS >1) : environ 20% des patients
- patients éligibles pour la maintenance : environ 60% des patients (cette proportion était de 55% dans l'essai 0502 mais celui-ci incluait des patients avec un carcinome épidermoïde de moins bon pronostic)

Estimation de la survie médiane dans chacun des bras :

Dans le Bras A = bras contrôle fondé sur l'essai Paramount^[23] (données de survie définitives actuellement non encore disponibles)

- Proportion des patients en progression sous chimiothérapie d'induction par cisplatine-pemetrexed : 22% (données de l'essai JMDB¹⁰); la médiane de survie de ce type de patients traités par docetaxel ou erlotinib est de 5,5 mois dans l'essai TITAN^[32], auxquels il faut rajouter environ 2 mois correspondant à la durée du traitement d'induction, soit une médiane estimée à 7,5 mois
- Patients avec une maladie non progressive mais non éligibles maintenance (proportion estimée à 20%) : leur médiane de survie est difficile à estimer. On peut l'évaluer à 3 mois (durée médiane du traitement d'induction) + 4 mois (durée médiane de survie en cas de traitement de seconde ligne par docetaxel difficile à administrer du fait de l'altération du PS ou de la toxicité du traitement d'induction ou par erlotinib)
- Patients éligibles pour la maintenance : proportion estimée à 58% (données de l'essai Paramount^[23]) : médiane de survie estimée à $13,8 + 3 = 16,8$ mois
- soit au total : $7,5 \times 0,22 + 7 \times 0,2 + 16,8 \times 0,58 = 12,79$

On fait l'hypothèse d'une survie médiane de 12.7 mois dans le bras A.

Bras B = bras expérimental, fondé sur une maintenance selon la réponse au traitement d'induction

- Maladie en progression durant la chimiothérapie d'induction : 20% (données de l'essai JMDB^[10]) : médiane de survie à 7 mois (efficacité un peu supérieure du pemetrexed en seconde ligne pour les non-épidermoïdes) + 2 mois de traitement d'induction = 9 mois
- Patients sans progression de la maladie mais non éligibles maintenance (22% des patients) : médiane de survie difficile à évaluer. On peut estimer leur survie à 3 mois (induction) + 9 mois (seconde ligne par pemetrexed - efficacité supérieure et meilleure tolérance que le docétaxel)
- Patients éligibles pour la maintenance (proportion estimée à 58% des patients) : médiane de survie estimée à 16.5 mois (données de survie pour les répondeurs à une chimiothérapie cisplatine-gemcitabine suivie de gemcitabine en maintenance = 15.2 mois toutes histologies dans l'essai 0502 donc de l'ordre de 16.5 mois pour les carcinomes non-épidermoïdes) + 3 mois de traitement d'induction = 19.5 mois pour les 53% répondeurs et 15 + 3 = 18 mois pour les 47% stables (à partir des données de l'essai de switch maintenance JMEN^[11] avec le pemetrexed)
- soit au total : $9 \times 0.20 + 12 \times 0.22 + 19.5 \times 0.31 + 18 \times 0.27 = 15.35$

Afin de détecter un minimum d'allongement de la médiane de 2.70 mois, de 12.7 mois à 15.4 mois, correspondant à un Hazard ratio de, 0.82 au risque alpha bilatéral de 5% et avec une puissance de 80%, 918 patients sont nécessaires, soit 845 événements. La durée d'inclusion et la durée de suivi des patients sont fixées à 3 ans.

10.2. Populations d'analyse

Tout patient inclus sera évalué la survie sans progression et la survie. Tout patient ayant reçu au moins une dose de l'un des traitements de l'étude sera évalué pour la toxicité. Les taux de réponse seront exprimés en intention de traiter (rapport du nombre de patients répondeurs sur la totalité des patients inclus dans chaque bras).

- La population d'analyse de tolérance sera définie comme l'ensemble des patients ayant reçu une dose de traitement.
- La population en intention de traiter (ITT) comprendra l'ensemble des patients inclus.
- La population des patients éligibles sera constituée des patients en ITT ne présentant pas de déviation jugée majeure sur les critères d'inclusion et non-inclusion.

Les déviations au protocole seront revues par les investigateurs principaux, puis classées en déviations mineures ou majeures, et listées.

10.3. Analyse des données de l'étude

Les analyses seront réalisées sur la population ITT et sur la population des patients éligibles si pertinent pour l'analyse du critère principal. L'analyse de la tolérance sera réalisée sur la population de tolérance.

10.3.1. Analyse du critère principal

La survie globale est définie comme le temps entre la date de randomisation et le décès toute cause. Elle sera calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les 2 bras sera réalisée à l'aide d'un test du Log-Rank bilatéral.

10.3.2. Analyse des critères secondaires

- Analyse de la survie sans progression

La survie sans progression de l'ensemble des patients est définie comme le temps entre la date de randomisation et la progression ou le décès toute cause. Elle sera calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les 2 bras de traitement sera réalisée à l'aide d'un test du Log-Rank bilatéral.

La survie sans progression des patients éligibles à la maintenance est définie comme le temps entre la date du bilan d'évaluation post-chimiothérapie d'induction pour les patients éligibles à une maintenance (EVA 3) et la date de progression ou du décès toute cause sera également décrite. Il n'y aura pas de comparaison entre les bras.

- Analyse de la réponse et du contrôle de la maladie

La réponse (complète+partielle) sera mesurée au bilan d'évaluation post-chimiothérapie d'induction pour les patients éligibles à une maintenance (EVA 3) et sera fournie avec son intervalle de confiance à 95% dans chacun des bras. Les patients pour lesquels la réponse est non évaluable seront considérés en échec. Les taux de réponse seront comparés à l'aide du test de Fisher.

La réponse ou stabilisation (contrôle) sera mesurée à EVA 3 et sera fournie avec son intervalle de confiance à 95% dans chacun des bras. Les patients pour lesquels le contrôle est non évaluable seront considérés en échec. Les taux de contrôle seront comparés à l'aide du test de Fisher.

Egalement la meilleure réponse (complète+partielle) sera enregistrée au cours de l'étude. Elle sera fournie avec son intervalle de confiance à 95% dans chacun des bras. Les patients pour lesquels la réponse est non évaluable seront considérés en échec. Les taux de réponse seront comparés à l'aide du test de Fisher.

- Analyse de la tolérance

La tolérance sera analysée sur les traitements d'induction et de maintenance (gemcitabine, pemetrexed).

Les évènements indésirables seront codés à l'aide de la codification MedDRA. Le nombre de patients pour lesquels au moins un évènement indésirable aura été reporté, sera présenté dans chacun des bras, ainsi que le nombre d'évènements lui-même, selon la relation au traitement, l'intensité, et le cycle d'apparition.

- Exposition au traitement

L'exposition aux traitements sera évaluée par la durée de prise des traitements à l'étude dans chacun des bras.

10.3.3. Recherche de facteurs pronostiques

Une analyse multivariée en utilisant le modèle des risques proportionnels de Cox sera réalisée afin de rechercher les facteurs pronostiques de la survie. Une procédure de sélection des variables pas à pas descendante sera utilisée afin de conserver dans le modèle les facteurs indépendants liés à la survie. Toutes les variables basales statistiquement significatives au seuil de 20% seront introduites dans le modèle initial.

Une analyse menée à titre exploratoire étudiera l'effet des traitements dans chacune des modalités des variables retenues dans le modèle final.

10.4. Analyse intermédiaire

Une analyse intermédiaire sera réalisée après observation de la moitié des événements attendus, soit 423 événements.

L'objectif de l'analyse intermédiaire sera de permettre un arrêt précoce de l'étude en cas de futilité sur le taux de survie dans le bras expérimental.

Aucun ajustement du seuil statistique n'est prévu, car l'analyse ne porte pas sur l'importance de la différence entre les 2 bras mais sur le taux d'événements du bras B.

Le Comité de surveillance indépendant (Independent Data Monitoring Committee), composé d'un statisticien, d'un oncologue et de deux pneumologues, discutera avec le Promoteur de l'éventualité d'un arrêt de l'essai.

Ses règles de fonctionnement seront formalisées dans la charte de l'IDMC établie par l'IFCT et le comité directeur et soumise à l'approbation de l'IDMC.

La charte couvrira les aspects administratifs, opérationnels et méthodologiques et sera finalisée avant l'inclusion du premier patient de l'essai.

10.5. Panel de relecture

Le traitement des patients du Bras B dépendant de la réponse après induction, il est important de s'assurer que celle-ci a été correctement évaluée. Pour ce faire, un panel de relecture sera organisé pour 25% des patients du Bras B (112 dossiers). Les dossiers relus seront tirés au sort.

11. Section administrative

11.1. Obligations du promoteur

Avant l'essai

Le promoteur :

- assurera les formalités réglementaires préalables à la mise en place de l'essai;

- assurera l'ensemble des démarches administratives avec chaque direction des établissements associés ;
- fournira le protocole complet et ses annexes, le formulaire de déclaration des événements indésirables, l'avis favorable du CPP, l'attestation d'assurance et l'autorisation de l'Autorité Compétente (AFSSAPS).

Le promoteur ou ses représentants :

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

En cours d'essai

Le promoteur ou ses représentants :

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

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

Aux termes de l'essai

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

11.2. Obligations de l'investigateur

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

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. Un exemplaire du consentement écrit sera donné au patient, un autre sera conservé dans le dossier clinique du patient. Les patients doivent pouvoir donner leur consentement

éclairé et donc ne pas être sous tutelle ni atteints d'une pathologie neuropsychique altérant leur jugement.

Il s'engage également à remplir le cahier d'observations nécessaire au suivi de l'étude.

L'investigateur s'engage en outre à :

- Signaler au promoteur tout évènement indésirable grave ou inattendu survenant en cours d'essai dans les délais décrits au chapitre 7.1 avec le formulaire adéquat.
- Accepter le monitoring avec accès aux documents-source pour valider les données des cahiers d'observation et le cas échéant accepter un audit interne ou externe demandé par le promoteur ou un représentant des autorités de tutelle.
- Archiver les documents de l'essai (copie des pages du cahier d'observation, consentements éclairés) pendant une durée d'au moins 15 ans.
- Inclure au moins un patient pendant les six premiers mois succédant à la mise en place de l'essai.
- Veiller à l'absence d'interférence avec un autre essai dans les mêmes indications.
- Respecter la confidentialité des documents qui lui sont fournis.

11.3. Considérations éthiques

Information et consentement des participants

Préalablement à la réalisation de cette recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après qu'elle ait été informée de l'objectif de la recherche, du déroulement et de la durée de l'étude, des bénéfices, risques potentiels et contraintes de l'étude ainsi que de la nature du produit étudié et de l'avis donné par le Comité de Protection des Personnes (art. L.1122-1 CSP).

Le formulaire de consentement sera daté et signé personnellement par le patient et l'investigateur ou le médecin qui le représente (original archivé par l'investigateur, une copie sera remise au patient ou à son représentant légal).

Demande d'autorisation CNIL pour le traitement de données automatisées

La présente recherche biomédicale donnera lieu à la production d'informations à visée scientifique. Ces informations directement ou indirectement nominatives et codées

entrent dans un cadre légal de fonctionnement des fichiers (Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 et loi n° 94-548 du 1er juillet 1994)

Le promoteur (IFCT) bénéficie d'une autorisation (n°1227585) relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité les Recherches Biomédicales sur les médicaments et les pathologies en application de la loi du 20 décembre 1988 modifiée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004.

Dans la mesure où la présente recherche biomédicale est conduite dans le cadre d'exigences législatives et réglementaires strictes (Loi "Huriet-Sérusclat" du 20 décembre 1988 modifiée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004) selon des méthodologies standardisées. La CNIL a adopté une méthodologie de référence (MR001 selon l'article 54 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée) qui couvre désormais tous les traitements de données personnelles mis en œuvre dans le cadre des recherches biomédicales - y compris les essais de pharmacogénétiques

Procédures d'amendement et d'avenant

Toute modification substantielle du protocole sera proposée par le promoteur de l'étude. Celle-ci devra faire l'objet d'un amendement soumis au CPP et l'AFSSAPS. La modification ne pourra intervenir qu'après accord du CPP et de l'AFSSAPS (si applicable). Le promoteur informera chaque investigateur et leur enverra l'amendement et les autorisations associées.

11.4. Contrôle et assurance qualité

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

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

Monitoring des données : L'Unité de Recherche Clinique de l'IFCT, assurera le monitoring de cet essai, afin de garantir le recueil de données exactes, complètes et fiables, ainsi qu'une aide logistique aux centres investigateurs. 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 09.08.2004.

Calendrier de l'étude

Le protocole devrait débuter au mois de novembre 2011, la durée prévisionnelle de recrutement dans l'essai étant de 24 mois, et un suivi de 2 ans, l'essai devrait être clos en décembre 2015.

Arrêt prématuré de l'étude

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

Déclaration d'engagement

Nouveaux investigateurs

Les investigateurs ne pourront participer à l'essai qu'après en avoir formulé la demande par écrit au promoteur. Elle devra comprendre les éléments suivants :

- le nombre prévisionnel de patients qu'il pourra inclure dans le protocole par an,
- un *curriculum vitae* récent avec numéro à l'ordre des médecins

Ouverture de site

Avant de commencer les inclusions, un site doit être officiellement ouvert, c'est-à-dire que le nom de l'investigateur, son institution, son numéro de téléphone, de fax, son adresse e-mail, doivent être dûment déclarés auprès du promoteur, du CPP, et de l'AFSSAPS. L'investigateur doit être en possession de l'ensemble des documents nécessaires au bon déroulement de l'essai (protocole, brochure investigateur, cahier d'observation). Il doit avoir obtenu l'accord du pharmacien de l'établissement pour la distribution des traitements et, en cas de difficulté, régler le problème avec le coordinateur de l'étude. Il doit avoir, par lettre, informé le directeur de son établissement de sa participation. Une convention devra être signée entre le directeur de son établissement et le promoteur.

11.5. Organisation de l'étude

Le Comité Directeur prend toutes les décisions concernant la mise en œuvre, l'exécution, l'analyse et le rapport de l'étude. Il se réunit 2 fois par an, et adresse périodiquement une information sur le déroulement de l'étude aux investigateurs.

Il est composé des membres du comité de rédaction, des statisticiens de l'étude, et d'un représentant du promoteur.

Le Centre de Coordination sera l'Unité de Recherche Clinique (URC) de l'IFCT, sis à « 10 rue de la Grange-Batelière, 75009 PARIS ». Il a pour mission le bon déroulement de l'essai tel que prévu par le protocole : gestion des inclusions, recueil des données, gestion des données, gestion des EIG, organisation des réunions d'investigateurs et des différents Comités. Il informe le Comité Directeur de tous les éléments concernant le déroulement de l'essai.

Par ailleurs, le Comité Directeur se réserve la possibilité d'organiser régulièrement une réunion d'investigateurs au cours de laquelle seront revus les dossiers des patients inclus. Ce panel de révision aura pour but de vérifier de manière communautaire, le respect et la bonne compréhension des critères d'éligibilité et des modalités thérapeutiques dictées par le protocole. Il reprendra en outre, l'analyse pour validation rétrospective de toutes les progressions.

12. Rapport final et publication

Une fois l'étude terminée, un rapport d'essai clinique sera publié par les investigateurs principaux et le statisticien responsable de l'étude. L'investigateur coordinateur signera la version finale du rapport d'essai clinique pour cette étude, indiquant par là son accord avec les analyses, les résultats et les conclusions du rapport.

Les acteurs essentiels d'une étude clinique sont l'investigateur coordinateur, les investigateurs, les membres de l'équipe salariée de l'IFCT et les membres des conseils d'administration et scientifiques qui tous collaborent à des degrés divers depuis la conception de l'essai jusqu'à l'écriture finale des résultats.

1. L'investigateur coordinateur a le choix entre la première et la dernière place. Il doit dans les deux cas avoir largement participé à la conception de l'essai, aux inclusions et à la rédaction de l'article,
2. S'il choisit la première place la dernière revient au président, à l'un des secrétaires ou à l'un des autres membres élu du Conseil d'administration (CA) ou au secrétaire du Conseil scientifique (CS). Celui-ci doit être choisi sur sa participation à la conception de l'essai, aux inclusions et à la rédaction de l'article. En cas de difficultés sur le choix de cette personne c'est un vote à bulletin secret du CA qui tranchera,
3. S'il choisit la dernière place l'avant dernière revient au président, à l'un des secrétaires ou à l'un des autres membres élu du CA ou au secrétaire du CS dans les mêmes conditions, à moins que celui-ci prenne la première place si en accord avec l'investigateur principal il rédige l'article. En cas de difficultés sur le choix de cette personne c'est un vote à bulletin secret du CA qui tranchera.
4. Les investigateurs apparaissent par ordre d'inclusion de patients éligibles. Tous les autres investigateurs doivent apparaître sur une liste en appendice
5. Deux membres de la même équipe ne peuvent pas signer le même article sauf si l'un d'entre eux apparaît en tant qu'investigateur coordinateur ou membre du CA ou

secrétaire du CS signataire en tant que tel en première, dernière ou avant dernière place

6. Les membres de l'équipe salariée de l'IFCT jouent un rôle essentiel dans les études cliniques. A ce titre ceux qui sont impliqués dans la conception de l'essai, sa gestion ou à la rédaction de l'article doivent apparaître systématiquement dans les remerciements ou comme signataires. Leurs noms seront indiqués par le directeur à l'investigateur coordinateur. S'ils apparaissent comme signataires, ils ne doivent pas figurer dans les 6 premières ou les 2 dernières places. Leur nombre ne doit pas excéder deux si le nombre de signataires est supérieur à 10, 1 s'il est égal ou inférieur à 10
7. Si un statisticien universitaire a collaboré à l'élaboration et au traitement des données d'un essai, il pourra signer en accord avec l'investigateur principal (coordinateur) à une place définie entre eux de façon consensuelle (en général la 3ème ou 4ème place)
8. En aucun cas quelqu'un ne pourra réclamer une signature au titre d'avoir soigné un malade pour des soins courants qui ne relèvent pas de la recherche.
9. l'ensemble des investigateurs (1 par centre investigateur de l'IFCT) sera listé à la suite de chaque article dans un tableau pouvant aussi comprendre anatomo-pathologiste, chirurgien, radiothérapeute du centre en fonction de l'article, afin que cette citation induise une occurrence Medline
10. Pour les études ancillaires (biologique, radiologique ou autre...), en cas d'article ou abstract à 10 signatures maximum, l'investigateur principal (coordinateur) de l'étude biologique a le choix entre la première et la dernière place. Il doit dans les deux cas avoir largement participé à la conception de l'essai, à son financement, aux inclusions et à la rédaction de l'article. Les règles ci-dessus s'appliquent pour la dernière place s'il choisit la première place. L'avant-dernière place peut revenir au chef du laboratoire de recherche ayant eut la contribution la plus décisive dans l'étude. L'antépénultième place peut revenir à l'Investigateur principal (coordinateur) de l'étude clinique si ce n'est pas l'IP (IC) de l'étude biologique. Les quatre premières places pourront être occupées par les scientifiques ou médecins, membres ou non de l'IFCT, ayant contribué le plus à l'étude ancillaire, dont, le cas échéant, le statisticien universitaire sur proposition de l'IC et du bureau du CA et validation par le CA. Si 10 signataires maximum, 3 à 4 places centrales seront réservées aux 3 à 4 meilleurs inclueurs (au sens ayant le plus contribué en termes de prélèvements anatomo-pathologiques) cliniciens. En cas d'articles avec 20 signatures, 2 à 3 places seront réservées pour les pathologistes ayant le plus

contribué à l'étude (soit dans la collecte de spécimen, soit dans la relecture du panel anapath de l'IFCT). L'ensemble des labo de biologie ayant participé à l'étude devra être représenté par un signataire, les reste des places de signataires devant être attribués à des cliniciens selon les règles ci-dessus, en incluant 1 membre de l'équipe permanent de l'IFCT ayant le plus contribué à l'étude (décision de l'IC + Directeur+ Président), ainsi que l'IC de l'étude clinique.

11. Tous les articles devront porté à la fin de la liste des signataires la mention "..on behalf of IFCT" et comprendre dans leur titre l'acronyme IFCT-XXYY de l'essai clinique dont l'étude ancillaire est issue.

12. L'IFCT peut être amené à se faire aider pour la mise en forme en anglais d'un article mais ne délègue jamais la rédaction proprement dite à une agence ou à l'industrie.

Ces règles ont été élaborées et validées par le Conseil d'Administration de l'IFCT en septembre 2010

13. Etude ancillaire BIO-IFCT-GFPC-1101

13.1 Prélèvements biologiques (bloc tumoral)

Cet essai propose un design permettant de tester 3 biomarqueurs déterminés sur les prélèvements tumoraux effectués à l'inclusion :

- biomarqueurs de sensibilité ou de résistance aux deux cytotoxiques initialement associés au sel de platine, avec la RRM1 pour la gemcitabine (sous-unité M1 de la ribonucléotide réductase), la TS (thymidilate synthétase) et les transporteurs des folates pour le pemetrexed ;
- biomarqueur de sensibilité ou de résistance aux sels de platine : MSH2

Une collection des blocs tumoraux inclus en paraffine sera réalisée à partir de tous les patients inclus dans l'étude clinique. Pour chaque patient, le minimum requis est l'obtention de 5 lames blanches (relecture anatomo-pathologique HES, 3 marquages anticorps + 1 si échec).

Les recherches des mutations EGFr, erbB2, Raf1, KRAS, PI3 Kinase et FISH EML4-ALK sur la pièce tumorale sont désormais effectuées en routine par les plateformes de génétique moléculaire. Afin de ne pas réaliser ces analyses en doublon, le cahier d'observation comporte un item permettant de préciser les résultats. En cas de nécessité, une plateforme de recours pourra être prévue pour la prise en charge des échantillons et/ou analyses non effectuées en routine.

13.2 Prélèvements biologiques (sang)

L'étude ancillaire BIO-IFCT-GFPC-1101 prévoit également la constitution d'une collection biologique à partir des prélèvements sanguins réalisés à partir des patients inclus dans l'essai clinique.

Pour se faire des kits de prélèvement sont remis au médecin investigateur à raison d'1 kit/patient inclus. Ce kit comporte 4 tubes :

- 3 tubes EDTA (bouchon violet) de 6 mL ;
- 1 tube SST « sec » à séparateur de sérum (bouchon or) de 5 mL.

Le prélèvement est acheminé à température ambiante par un transporteur agréé par le promoteur. A son arrivé, le prélèvement est :

- enregistré dans la base de données sécurisée ;
- transformé :
- à partir des 3 tubes EDTA :

- isolement du plasma, aliquotage (500 µL/tube), conservation à - 80 °C,
- isolement du buffy-coat pour extraction ultérieure de l'ADN constitutionnel, conservé à - 80 °C ;
- à partir du tube « sec » : isolement du sérum, aliquotage (500 µL/tube), conservation à - 80 °C.

Plusieurs analyses ont d'ores et déjà été retenues et validées par le Comité Directeur :

- génétique constitutive : études de polymorphisme par puce à ADN haut débit; recherche de Single Nucleotid Polymorphisms (SNP) de susceptibilité au cancer broncho-pulmonaire des sujets non-fumeurs (puce haut débit du centre National de Génotypage) ; SNP des gènes codant pour les sous-unités alpha5 et alpha3 des récepteurs nicotiques à l'écétyl-choline (détectés par PCR/RFLP ainsi que mis au point dans la série rétrospective Bio-IFCT 0002) et de hTERT (télomérase).
- épigénétique :
 - Signature de méthylation pronostique, mise au point dans l'étude rétrospective Bio-IFCT 0002, associant les méthylations de RASSF1A et DAPK1 par PCR spécifique de méthylation (et pyroséquençage) à partir de l'ADN tumoral plasmatique. Seront aussi testées les méthylations des gènes CDH13, p16 , TIMP3, APC comme dans l'étude rétrospective
 - signature pronostique de micro-ARN, testés en qRT-PCR, mise au point dans l'étude rétrospective Bio-IFCT 0002 par qRT-PCR à partir du plasma : miR-21, miR210, miR15a, miR29a, miR-155, miR200C, miR200b, miR34a, miR34c, let7, miR126, mir372
- et tout autre biomarqueur tumoral sur ADN plasmatique ou microARN, qui émergerait au cours des 5 prochaines années dans la littérature scientifique, dans le but d'évaluer la valeur pronostique de ces biomarqueurs dans les CBNPC métastatiques.

13.3 Statistiques

Considération sur la puissance statistique

Les considérations sur la puissance statistique ont été faites pour une régression logistique univariée modélisant la probabilité d'une progression en fonction d'un score de biomarqueur dichotomisé.

L'hypothèse est faite que le résultat des biomarqueurs sera recueilli pour 80% des patients inclus, soit 734 patients. La totalité seront informatifs pour MSH2, alors que seulement 367 le seront pour RRM1 et TS, respectivement.

On suppose que la proportion de patients qui progresseront dans la période d'induction sera de 20%.

- Biomarqueur RMM1 / TS : Hypothèses sur pour la cohorte

Proportion de patients qui vont présenter une valeur du biomarqueur positif : 50%

Proportion de patients qui vont progresser sachant qu'ils auront un biomarqueur + : 25%

Sous ces hypothèses, cela correspondrait à un Odds Ratio de 1.89, IC95% [1,12 ; 3,19].

- pour le biomarqueur MSH2, les paramètres sont les suivants :

Proportion de patients qui vont présenter une valeur du biomarqueur positif : 20%

Proportion de patients qui vont progresser sachant qu'ils auront un biomarqueur + : 30%

Sous ces hypothèses, cela correspondrait à un Odds Ratio de 2.02, IC95% [1,34 ; 3,05].

Plan d'analyses statistiques

L'objectif principal de l'étude ancillaire est d'évaluer la valeur prédictive des marqueurs biologiques à l'aide de modèles logistiques pour la réponse et de modèle de Cox pour la survie, ajustés sur les facteurs cliniques et biologiques de l'essai.

Analyse descriptive

Les marqueurs biologiques seront analysés de façon quantitative et qualitative (dichotomisation selon un seuil à définir).

Leur association avec les facteurs cliniques et biologiques sera évaluée à l'aide de tests du Chi2 et ANOVA, ou à l'aide des tests non paramétriques de Fisher et Mann-Whitney si nécessaire.

Analyse prédictive de la réponse et de la survie

La prédictivité des marqueurs biologiques sera évaluée à l'aide d'un test d'interaction entre chaque marqueur et le traitement, à la fois dans le modèle logistique et le modèle de Cox.

Les marqueurs seront analysés de façon continue et discrète.

La stratégie suivante permettra de limiter le nombre d'analyses :

La valeur prédictive des marqueurs sera testée dans un modèle logistique et de Cox contenant chacun le traitement, le marqueur et le terme d'interaction traitement*marqueur.

La deuxième étape consistera à identifier les facteurs cliniques associés à la réponse et à la survie globale. Pour cela, des modèles univariés logistiques et de Cox seront réalisés et les variables significatives à $p < 0.2$ seront entrées dans les modèles multivariés auxquels on appliquera une procédure de sélection des variables.

Finalement, les marqueurs pour lesquels le p du terme d'interaction est inférieur à 0.2 seront entrés dans le modèle clinique afin de déterminer un modèle optimal.

Etude de validation

Afin de confirmer le rôle prédictif des marqueurs biologiques identifier dans cet essai, une étude de validation sera réalisée en utilisant une méthode de type bootstrap.

14. Références.

1. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-25
2. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy, *J Clin Oncol*, 2000 ; 18 : 2095-103
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*, 2005 ; 353 : 123-32
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57
5. Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335-45
6. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47: 69-8.
7. Douillard JY, Laporte S, Fossella F, et al. Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 939-46
8. 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: 2542-50
9. 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; 27: 1227-34
10. Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51
11. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy, *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97
12. Ciuleanu TE, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40
13. Ceppi, Volante M, Saviozzi S, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006;107:1589-96
14. Azzoli CG, Baker S, Temin S et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-66.

15. Gerber DE, Rasco DW, Le P, Yan J, Dowell JE, Xie Y. Predictors and impact of second-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the United States: real-world considerations for maintenance therapy. *J Thorac Oncol* 2011; 6 : 365-71.
16. Pérol M, Arpin D, Traitement de maintenance dans les cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques : une révolution conceptuelle ? *Presse Med* 2011; 40: 404-14.
17. Stinchcombe TE, Socinski MA. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer. Current status and future implications. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 174-82.
18. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5116-23.
19. Socinski MA. Re-evaluating duration of therapy in advanced non-small-cell lung cancer: is it really duration or is it more about timing and exposure ? *J Clin Oncol* 2009; 27: 3277-83.
20. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N, *et al.* Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; 52: 155-63.
21. Pérol M, Chouaid C, Milleron B, Gervais R, Barlesi F, Westeel V *et al.* Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (18S): A7507.
22. Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, Ramalingam S, Bordoni R, Greenberg R, *et al.* Phase III study of maintenance gemcitabine and best supportive care versus best supportive care following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (18S): A7506.
23. Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, *et al.* PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (18S): CR7510.
24. Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Mercier M, Breton JL, Debieuvre D, *et al.* Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 499-506.
25. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, *et al.* Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591-8.
26. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczésna A, Juhász E, *et al.* Erlotinib as maintenance treatment in advanced, non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521-9.
27. Coudert B, Ciuleanu TE, Park K, Wu Y, Giaccone G, Cappuzzo F. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy relative to prior chemotherapeutic response : a subanalysis of the phase III SATURN study in NSCLC. ESMO-IASLC 2010. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (Suppl 1): abstr 2040.
28. Kabbnavar FF, Miller VA, Johnson BE, O'Connor PG, Soh C, ATLAS Investigators. Overall survival (OS) in ATLAS, a phase IIIb trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib after completion of chemotherapy with bevacizumab for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (18S): A7526.

29. Zhang X, Zang J, Xu J, *et al.* Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; Mar 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21436247
30. Behara M, Owonikoko TK, Chen Z *et al.* Single-agent maintenance therapy for advanced-stage non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 18s (suppl: abst 7553)
31. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA *et al.* Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials shows superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 64-70 Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S *et al.* Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (Suppl): LBOA5
32. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136: 260-271
33. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trial.* 1996; 17:343-6.
34. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53:457-8
35. Peto R, Pike MC, Armitage P, *et al.* Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples *Br J Cancer* 1977; 35:1-39.
36. Cox DR, Regression model and lifer tables (with discussion). *J R Stat Soc [B]* 1972; 34:187-220.
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J *et al.*: New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-247
38. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132

ANNEXE 1 : Critères RECIST révisés (version 1.1)

a. Définitions [1]

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 [2], 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 [3] (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 2 : Formulaire de déclaration d'un évènement indésirable grave (EIG)