

Protocole IFCT-1201 MODEL

Maintenance vs. Observation after induction chemotherapy
in non-progressing Elderly patients with advanced non-small cell Lung cancer

Etude de phase III comparant une maintenance par pemtrexed ou gemcitabine à une observation, chez les patients âgés de 70 ans et plus, atteints d'un CBNPC avancé, et contrôlés par une chimiothérapie d'induction

N° EUDRACT : 2012-005520-15

Promoteur



10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS - FRANCE

Investigateur Coordinateur

Pr Elisabeth QUOIX

Service de Pneumologie - NHC HUS (Strasbourg)

Code du projet

Protocole IFCT-1201 MODEL

Promoteur

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

Investigateur Coordinateur

Pr Elisabeth QUOIX

Service de Pneumologie

Nouvel Hôpital Civil

1 place de l'Hôpital

67091 Strasbourg cedex

Tél : + 33 (0)369550897

Email : elisabeth.quoix@chru-strasbourg.fr

Comité Directeur

E. Quoix, V. Westeel, F. Morin, MP. Lebitasy, B. Milleron, G. Zalcman

Pharmacovigilance

Dr Marie Paule Lebitasy

Statisticien

Laurence Baudrin

Manager des Opérations Cliniques

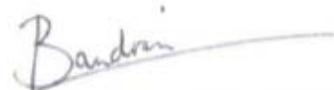
Elodie Amour

Data Management

Quân Tran

APPROBATION ET SIGNATAIRES DU PROTOCOLE IFCT-1201 MODEL

Etude de phase III comparant chez les patients âgés de 70 ans et plus atteints d'un CBNPC avancé et contrôlés par une chimiothérapie d'induction une maintenance par pemetrexed ou gemcitabine à une observation

PROMOTEUR IFCT	Nom	date (jj-mm-aa)	Signature
Président	Gérard Zalcman	20-12-12	
Directeur	Franck Morin	20-12-12	
Biostatisticien	Laurence Baudrin	20-12-12	

Responsabilités délégues par le promoteur	Nom	date (jj-mm-aa)	Signature
Investigateur Coordinateur	Elisabeth Quoix	20-12-12	

Je reconnais avoir pris connaissance de l'ensemble du protocole

EUDRACT :

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

INVESTIGATEUR COORDINATEUR:

Nom : Elisabeth QUOIX

Date : 20/12/2012

Signature :



Sommaire

1.	Rationnel de l'étude	5
2.	Objectifs de l'étude	11
3.	Schéma de l'étude	12
4.	Population de l'étude	13
5.	Calendrier des évaluations et procédures.....	18
6.	Traitements de l'étude.....	21
7.	Adaptation des doses	24
8.	Critères d'évaluation	36
9.	Pharmacovigilance	37
10.	Méthodologie statistique.....	39
11.	Section administrative.....	42
12.	Rapport final et publication	47
13.	Etude ancillaire BIO-IFCT-1201 (Bio-MODEL).....	49
14.	Références.	52

1. Rationnel de l'étude

1.1. Epidémiologie du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

L'incidence du cancer bronchique primitif est de plus de 39 000 nouveaux cas en 2011 avec un nombre de décès de 29 100 la même année (1). L'incidence augmente avec l'âge en raison de l'augmentation importante de l'espérance de vie au moins dans les pays développés, avec un âge médian lors du diagnostic actuellement proche de 70 ans (2,3). Dans la plupart des études épidémiologiques, le seuil à partir duquel on parle de personnes âgées est de 65 ans (4). Dans les essais thérapeutiques dédiés aux personnes âgées, la borne inférieure est généralement fixée à 70 ans, ce qui correspond au fait qu'aucune adaptation thérapeutique n'est nécessaire dans la majorité des cas entre 65 et 70 ans. La plupart des essais thérapeutiques dévolus aux personnes âgées ainsi que les analyses en sous-groupes au sein d'essais non dédiés aux personnes âgées ont utilisé ce seuil (5,6,7,8,9).

Le traitement des patients âgés de plus de 70 ans ayant un cancer bronchique est donc devenu un problème de santé publique. Malgré cela, jusque la fin du XXème siècle, très peu d'essais de phase III spécifiquement dévolus aux personnes âgées ont été réalisés. Leur participation aux essais reste bien en-dessous de leur représentativité au sein de la population générale des patients ayant un cancer bronchique primitif (2). Par ailleurs, un certain nihilisme a fait que la chimiothérapie était rarement proposée aux personnes âgées ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, du moins outre-Atlantique (4) alors qu'une récente enquête en France ne semble pas montrer cette même réticence (10).

1.2. Le traitement des personnes âgées ayant un CBNPC avancé

1.2.1. La chimiothérapie

Depuis l'étude randomisée publiée en 1999 par le groupe italien (5), démontrant à la fois un bénéfice de survie et de qualité de vie chez les patients âgés de 70 ans et plus, traités par vinorelbine en monothérapie, par rapport à des soins de support, l'indication d'une chimiothérapie chez les patients âgés ayant un CBNPC de stade IV ne fait plus de doute. Plusieurs autres essais dédiés aux personnes âgées ont été publiés depuis. Ces essais ont d'abord permis de montrer qu'une monochimiothérapie était préférable à une bithérapie sans sels de platine (6). Les recommandations européennes publiées en 2010 étaient donc de proposer une monochimiothérapie pouvant être de la vinorelbine, de la gemcitabine, voire du docetaxel (11). Cependant, ces recommandations mentionnaient que des essais comparant un doublet à base de sels de platine à la monochimiothérapie étaient indispensables. En effet, les analyses en sous-groupes de certains essais de phase III suggéraient un bénéfice à l'adjonction d'un sel de platine chez des personnes âgées, du

même ordre que celui obtenu dans la population générale (8,7,12). Il est évident que les biais de sélection dans de tels essais sont importants, et que ces résultats observés chez des patients âgés particulièrement sélectionnés ne pouvaient être transposés à l'ensemble de la population âgée. C'est la raison pour laquelle l'IFCT avait initié en 2006 un essai comparant l'association carboplatine (AUC 6 toutes les 4 semaines) + paclitaxel hebdomadaire (90 mg/m^2 , J1, 8, 15), à une monothérapie par gemcitabine (1150 mg/m^2 , J1, J8 avec J1 = J22) ou vinorelbine (25 mg/m^2 J1, J8 avec J1 = J22). Le doublet avait auparavant fait la preuve de sa faisabilité dans un essai de phase II, montrant à la fois son efficacité et sa bonne tolérance (13).

Cet essai de phase III a montré un gain très important et hautement significatif de survie globale et de survie sans progression chez des patients âgés de 70 à 89 ans, de performance status (PS) 0 à 2 atteints d'un CBNPC localement avancé non irradiable ou métastatique (14). L'âge médian des 451 patients inclus était de 77 ans. La médiane de survie s'établissait à 10,3 mois dans le bras doublet *versus* 6,2 mois dans le bras monothérapie (RR=0,64, I.C. 95% = 0,52-0,78). La probabilité de survie à 1 an était de 44,5 % (I.C. 95 % = 37,9-50,9) *versus* 25,4 % (I.C. 95 % = 19,9-31,3).

Cet essai dédié aux personnes âgées venait donc confirmer l'hypothèse issue des analyses en sous-groupes, à savoir que les patients âgés peuvent bénéficier d'un doublet à base de carboplatine, associé dans le cas précis à du paclitaxel hebdomadaire. Les recommandations actuelles sont donc d'administrer un doublet à base de carboplatine aux patients âgés ayant un CBNPC avancé (15).

1.2.2. Les inhibiteurs de TKI de l'EGF-R en deuxième ou troisième ligne chez les personnes âgées

Il n'y a pas eu d'essai thérapeutique évaluant les thérapeutiques ciblées spécifiquement chez les patients âgés. L'analyse en sous-groupe de l'essai BR 21 évaluant l'erlotinib en deuxième ou troisième ligne après utilisation d'un doublet à base d'un sel de platine, a montré que le bénéfice obtenu chez les patients âgés de 70 ans et plus était similaire à celui obtenu chez des patients plus jeunes (9). Dans l'étude randomisée de l'IFCT précédemment citée (14), la deuxième ligne était obligatoirement l'erlotinib, à la dose de 150 mg/j. La survie sans progression médiane observée sous erlotinib était 2,6 mois dans le bras bithérapie contre 2,2 mois dans le bras monothérapie. La survie médiane à partir du début de traitement par erlotinib était respectivement de 6,8 et 4,6 mois. Les survies observées dans le bras bithérapie étaient donc très proches de celles rapportées dans l'étude BR21 (16).

1.2.3. Le traitement de maintenance avec un cytotoxique chez la personne âgée

Jusqu'à très récemment, les recommandations thérapeutiques issues des sociétés savantes (17), pour les patients atteints d'un CBNPC au stade métastatique, et dont la tumeur est

dénuee de mutation activatrice de l'EGFR, demeuraient 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", voire 6 cycles chez les patients "répondeurs". Le traitement était 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 avec ce type de stratégie (18).

Le concept de maintenance thérapeutique cherche donc à optimiser l'utilisation dans le temps, des traitements actifs dans les CBNPC avancés, pour éviter ces inconvénients de la stratégie thérapeutique du "stop and go". Il est fondé sur le maintien d'une pression thérapeutique continue sur la maladie tumorale, retardant l'émergence des clones chimio-résistants, augmentant la survie sans progression, le gain de SSP devant se traduire en gain de survie globale. 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 (19,20,21,22). 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 (20,21) ont été évaluées dans les CBNPC avancés, après quatre cycles de chimiothérapie associant un sel de platine et un cytotoxique de 3^{ème} génération : i) la maintenance "vraie" ou "de continuation", consistant à poursuivre le cytotoxique initialement associé au sel de platine jusqu'à progression de la maladie ; ii) la "switch" maintenance fondée sur l'introduction d'un nouveau traitement (en règle générale, une monothérapie d'efficacité validée en seconde ligne), dès la fin de la chimiothérapie d'induction. Cette seconde option vise de surcroît 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, ou par l'optimisation

de l'exposition des patients à plusieurs traitements différents avec la "switch" maintenance d'autre part.

Certains 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 (23,24,25), d'autres non (26). L'obtention d'un bénéfice de survie n'a été cependant démontrée que dans trois essais, 2 avec le pemetrexed pour les carcinomes non épidermoïdes (25,27), l'autre avec l'erlotinib (23).

Une méta-analyse de 8 essais de maintenance, soit en switch, soit en continuation, a cependant montré un bénéfice significatif, à la fois de survie sans progression, et de survie globale (28).

Ceci a conduit à l'élaboration de nouvelles recommandations de l'ASCO disponibles depuis septembre 2011 qui reconnaissent 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 l'erlotinib (voire le docetaxel) 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 (29).

L'essai "PARAMOUNT" (25) évaluant une maintenance de continuation avec le pemetrexed a confirmé un allongement de la survie sans progression ; cette étude a permis grâce à sa puissance de mesurer l'impact réel de cette stratégie sur la survie globale. Lors du récent congrès à l'ASCO, Paz-Ares et coll. ont confirmé le gain en survie globale passant de 11 mois après randomisation dans le bras contrôle à 13,9 mois dans le bras maintenance.

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du pemetrexed a donc été récemment élargie à la maintenance bien sûr dans les carcinomes non épidermoïdes.

Comme le pemetrexed, la gémcitabine a un profil de tolérance qui rend possible son utilisation dans une stratégie de maintenance ; l'absence de toxicité cumulative précoce autre que de nature hématologique permet en effet une administration prolongée.

La gémcitabine a été étudiée en maintenance de "continuation" dans trois essais de phase III (24,30,31). Dans le premier essai, 352 patients ont été traités par 4 cycles de l'association cisplatine-gémcitabine ; 206 patients jugés stables ou répondeurs ont été randomisés entre la poursuite de la gémcitabine (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) (24). La gémcitabine en maintenance prolonge de fait 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 notamment sans aucun épisode de neutropénie fébrile, malgré 15% des cycles comportant une neutropénie de grade 3-4. L'essai français IFCT-GFPC 0502 (30)

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 globale (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 globale. Néanmoins, l'analyse exploratoire en sous-groupes montre que le gain de survie apparaît 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 (31), confirmant que la **maintenance de continuation ne doit être proposée qu'aux patients conservant un état général correct à l'issue de la chimiothérapie d'induction**. L'essai 0501 a cependant montré que le bénéfice du traitement d'induction par un doublet était aussi observé chez les 27% de patients de PS=2 à l'inclusion, sans dégradation nette de la qualité de vie, ce qui incite à conserver ces patients dans une stratégie de maintenance, par une thérapeutique « allégée » par rapport au traitement d'induction.

1.3. Rationnel de l'essai proposé

Aucun essai de maintenance spécifiquement dédié aux personnes âgées n'a été mis en œuvre jusqu'à présent. L'analyse en sous-groupe de l'essai Paramount (25) chez les 34% de personnes âgées de plus de 65 ans (92 patients âgés de 70 ans et plus et 97 patients âgés de 65 à 69 ans) montre qu'ils bénéficient au moins autant de la maintenance de continuation par pemetrexed que les patients plus jeunes.

Dans l'essai JMEN (27) où 35% des patients avaient 65 ans ou plus, il n'y a pas d'information disponible sur la survie en fonction de l'âge. Enfin, l'essai IFCT-GFPC 0502 n'a inclus que des patients de moins de 70 ans (30). On ne dispose donc que de **données très parcellaires concernant le traitement de maintenance chez les personnes âgées**. Ainsi, il est capital de vérifier si les stratégies de maintenance peuvent s'appliquer aux patients âgés.

Il est probable que le pemetrexed en maintenance soit bien toléré chez le sujet âgé dans la mesure où l'analyse des sujets âgés (32) de l'étude de Hanna (33) comparant en deuxième ligne le pemetrexed au docétaxel concernant les patients de 70 ans et plus, montre qu'il y a 12,5% de neutropénies de grade 3 à 4 (contre 29,7% dans le bras docétaxel) et seulement 2,5% de neutropénies fébriles de grade 3 à 4, de façon comparable à ce qui est observé chez les sujets plus jeunes. La gemcitabine a été utilisée dans les essais de maintenance de Brodowicz (24) et de Péröl (30). Il est à noter cependant

que dans le premier essai, même si les âges extrêmes sont de 77 ans, l'âge médian est de 57 ans montrant qu'il y avait probablement peu de personnes âgées et rappelons que dans le second, la limite supérieure était de 70 ans (30).

L'ensemble des données d'efficacité et de tolérance favorable des médicaments proposés pour cet essai (paclitaxel, carboplatine, pemetrexed, gemcitabine, erlotinib) justifie d'évaluer cette stratégie de maintenance chez des patients âgés ayant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IV.

2. Objectifs de l'étude

2.1. Objectif principal

Comparer la survie globale des patients dont la maladie est contrôlée après la chimiothérapie d'induction par 4 cycles de carboplatine et paclitaxel hebdomadaire à partir de la randomisation maintenance versus observation.

2.2. Objectifs secondaires

- Etudier la faisabilité de la maintenance (nombre médian de cycles maintenance qu'il est possible d'administrer sans toxicité insupportable)
- Etudier la survie sans progression
- Définir la durée de la réponse ou de la stabilisation obtenues à partir du traitement d'induction mais aussi le taux d'amélioration de la meilleure réponse.
- Evaluer la tolérance et la qualité de vie pendant les traitements d'induction (carboplatine + paclitaxel hebdomadaire), de maintenance (gemcitabine, pemetrexed)
- Décrire le pourcentage de patients randomisés dans chacun des deux bras accédant à la deuxième ligne par erlotinib et l'efficacité de cette dernière (taux de réponse selon RECIST 1.1, durée de la survie sans progression, durée de la survie globale à partir de l'instauration de l'erlotinib).
- Identifier les facteurs pronostiques cliniques de survie
- Evaluer l'impact pronostique de l'expression de protéines régulant la réparation de l'ADN et cibles des cytotoxiques administrés (MSH2, RRM1, BRCA1, TS), ou de marqueurs génétiques ou épigénétiques (mutation K-Ras, méthylation RASSF1A), déjà évalués dans les études précédentes de l'IFCT. L'impact prédictif sera analysé de façon exploratoire.

3. Schéma de l'étude

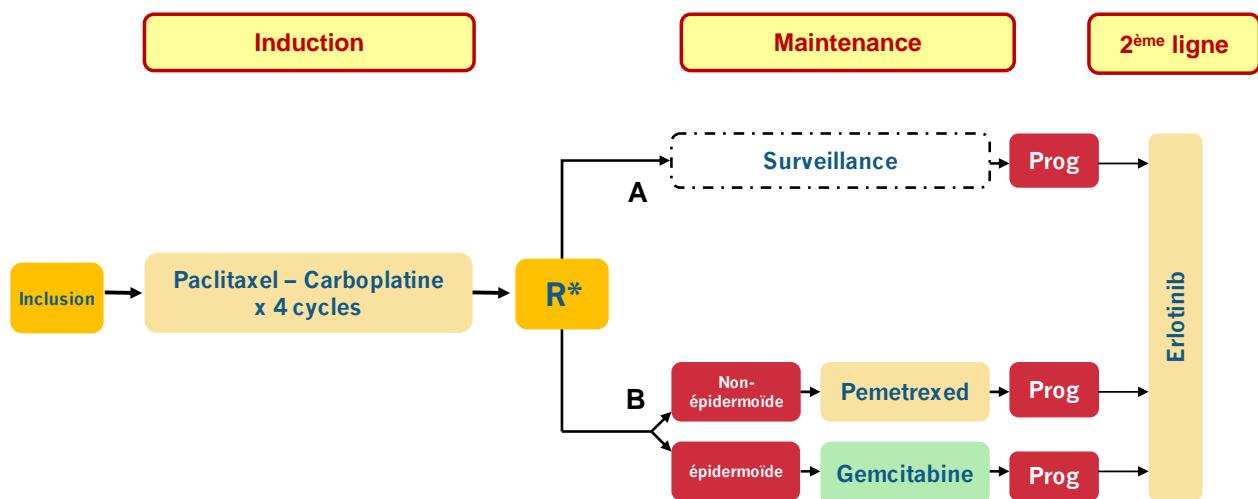
3.1. Plan expérimental

Il s'agit d'une phase III randomisée, multicentrique et ouverte, évaluant chez les patients dont la maladie est contrôlée, deux modalités de prise en charge l'une étant une surveillance, l'autre une maintenance par pemetrexed ou gemcitabine avec une deuxième ligne fixée par erlotinib.

Les patients seront randomisés par minimisation selon un schéma 1 :1 et un facteur aléatoire et avec la stratification suivante :

- Réponse après les 4 cycles de chimiothérapie d'induction (réponse objective versus stabilisation)
- PS au moment de la randomisation : 0-1 versus 2
- Histologie (non épidermoïdes versus épidermoïdes)
- Age (< ou ≥ 80 ans)
- Centre

Figure 1 : schéma de l'étude



3.2. Mesures prises pour éviter les biais

Randomisation centralisée pour limiter le 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. Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) prouvé histologiquement ou cytologiquement 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)
2. Stade III non opérable et non irradiable ou stade IV (7ème classification TNM UICC 2009 [33]). 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. Absence de translocation EML4-ALK ou statut ALK non déterminé.
5. Présence d'au moins une lésion mesurable en tomodensitométrie (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 tomodensitométrie
6. Age compris entre 70 ans et 89 ans
7. Mini-Mental Test Status (MMS) > 23
8. Indice de performance OMS de 0 à 2
9. Fonction hépatique normale : bilirubine < LSN, TGO, TGP < 2,5 x LSN ou < 5 x LNS en cas de métastases hépatiques.
10. Fonction rénale avec clearance de la créatinine calculée $\geq 45 \text{ mL/min}$ (formule MDRD).
11. Fonction hématologique normale (polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \text{ giga/l}$, plaquettes $\geq 100 \text{ giga/l}$, Hémoglobine $\geq 10 \text{ g/dL}$)
12. Espérance de vie estimée > 12 semaines
13. Consentement informé écrit et signé

4.2. Critères de non-inclusion

1. Carcinome, à petites cellules (y compris mixte), carcinome neuro-endocrine.
2. Connaissance d'une mutation activatrice d'EGFR ou d'un réarrangement du gène ALK. La présence d'une mutation de K-RAS n'est pas un critère d'exclusion
3. Métastases évolutives ou symptomatiques du système nerveux central. Les patients qui ont des antécédents de métastases symptomatiques au niveau du système nerveux central ou de compression de la moelle épinière peuvent être inclus s'ils ont été traités (chirurgie ou radiothérapie) et sont devenus asymptomatiques. Les corticoïdes oraux sont autorisés sous réserve d'une dose stable depuis au moins 4 semaines avant le début du traitement.
4. Syndrome cave supérieur sauf s'ils ont été traités par mise en place d'une prothèse cave supérieure.
5. Calcémie > 2,70 mmol/L. Utiliser la calcémie corrigée selon la formule : Ca corrigée (mmol/L)= Ca mesuré (mmol/L) + 0,02x(40- albuminémie en g/L).
6. Traitement anti-tumoral antérieur (toute chimiothérapie ou inhibiteur de l'EGFR).
7. MMS ≤23
8. 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
9. Pathologie interstitielle pulmonaire préexistante au cancer bronchique.
10. Troubles neurologiques ou psychiatriques interdisant la compréhension de l'essai
11. Etat infectieux non contrôlé.
12. Maladies sévères ou systémiques non contrôlées, jugées incompatibles par l'investigateur avec le protocole proposé.
13. Neuropathie périphérique de grade ≥1
14. 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.
15. Allergie à un des traitements ou un des excipients
16. Association avec le vaccin contre la fièvre jaune (pemetrexed) ou avec des inducteurs de la CYP3A4 (erlotinib)
17. Homme sexuellement actif, ayant une partenaire en période d'activité génitale refusant d'utiliser une méthode de contraception efficace au cours de l'étude et des 6 mois suivant la dernière administration du traitement,

18. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.
19. Patient faisant l'objet d'une protection légale.

4.3. Critères d'éligibilité au traitement de maintenance

1. Patients en réponse objective ou stabilisés (selon RECIST 1.1) après 4 cycles de chimiothérapie de première ligne par carboplatine AUC 6 toutes les 4 semaines et paclitaxel 90 mg/m² en hebdomadaire. Le traitement de maintenance doit être débuté dans les 2 semaines suivant le bilan d'évaluation.
2. PS 0, 1 ou 2 à l'issue de la chimiothérapie d'induction
3. Fonction hépatique normale : bilirubine <LSN, TGO, TGP < 2,5 x LSN ou < 5 x LSN en cas de métastases hépatiques
4. Clairance de la créatinine ≥ 45 mL/min (MDRD)
5. Récupération d'une fonction hématologique suffisante (polynucléaires neutrophiles ≥ 1,5 giga/L, plaquettes ≥ 100 giga/L).
6. Pas de radiothérapie concomitante, sauf s'il s'agit d'une radiothérapie osseuse localisée à visée palliative, autre que rachidienne, en respectant alors un délai de 2 semaines entre l'administration de gemcitabine et le début de la radiothérapie ou la fin en cas de radiothérapie avant le début du traitement, ce délai peut être raccourci à huit jours si l'état clinique du patient l'exige. Pour ce qui est d'une irradiation rachidienne on évitera autant que faire ce peut toute irradiation dans les 4 semaines suivant l'administration de gemcitabine.

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. Cette radiothérapie ne doit être menée qu'en respectant un délai de deux semaines entre l'administration de la gemcitabine et le début de la radiothérapie ou la fin de la radiothérapie et l'administration de gemcitabine. Seule une urgence de type compression médullaire permettrait le cas échéant de ramener ce délai à 8 jours.

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-inflammatoires 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.

Les Agents Stimulant l'Erythropoïèse peuvent être utilisés pendant la chimiothérapie, à la condition que l'hémoglobine soit < 10 g/dl, avec comme objectif thérapeutique maximal 11 g/dl de taux d'hémoglobine, suivant les recommandations dans chaque centre investigator. Par ailleurs, un bilan martial (comportant outre l'hémogramme, le dosage de la ferritine, du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine associé à un marqueur de l'inflammation : la CRP) sera effectué de principe avant le début du traitement et au moment de la randomisation.

L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple : les aminosides, les diurétiques de l'anse, les AINS) peut potentiellement diminuer la clairance du pemetrexed ou potentialiser la néphrotoxicité de la chimiothérapie. Ces associations doivent être utilisées avec prudence. La clairance de la créatinine sera évaluée avant chaque cure de chimiothérapie.

L'administration concomitante de substances également secrétées au niveau tubulaire (par exemple : le probénécide, la pénicilline) pourrait diminuer la clairance du pemetrexed. Des précautions doivent être prises lorsque ces médicaments sont associés au pemetrexed.

4.5. Critères d'arrêt prématué du traitement et de sortie d'essai

4.5.1. Sortie d'essai

L'étude se fait en intention de traiter (ITT) et donc, un patient est suivi qu'il soit ou non *per-protocole*. Une sortie d'essai n'est pas synonyme de fin d'étude.

Les raisons de sortie d'essai sont :

-le retrait du consentement,

Les patients ont le droit de retirer leur consentement et de demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison (qu'ils ne sont pas tenus d'expliquer). Ceci ne doit en rien affecter leur droit à une prise en charge ultérieure. L'investigateur doit cependant tout faire pour que la sortie non médicalement justifiée des patients soit évitée.

4.5.2. Arrêt prématué du traitement

En cas de :

- progression tumorale sous traitement,
- toxicité nécessitant l'arrêt des traitements à l'étude,
- pathologie intercurrente,
- violation du protocole,

- non observance,
- raisons administratives
- décision du patient.

5. Calendrier des évaluations et procédures

5.1. Inclusion des patients

- Examen clinique complet (poids, taille, surface corporelle, PS, recueil des antécédents, évaluation gériatrique (MMS, IADL, échelle de dépression gériatrique, score oncodage G8 de l'INCA) dans les 7 jours.
- Bilan biologique réalisé dans les 7 jours précédent l'inclusion : numération formule sanguine et plaquettes, CRP, ionogramme sanguin, calcémie, albuminémie, créatininémie avec calcul selon MDRD de la clairance de la créatinine, TGO, TGP, phosphatases alcalines, bilirubinémie, ferritine et coefficient de saturation de la transferrine
- Imagerie tumorale réalisée dans les 4 semaines précédent l'inclusion : cliché thoracique, scanner thoracique avec coupes sur les aires surrénales, échographie abdominale et/ou scanner abdominal, 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. Randomisation des patients

- Examen clinique complet (poids, taille, surface corporelle, PS, recueil des antécédents, évaluation gériatrique (échelle de dépression gériatrique, score oncodage G8 de l'INCA).
- Bilan biologique : numération formule sanguine et plaquettes, CRP, ionogramme sanguin, calcémie, albuminémie, créatininémie avec calcul selon MDRD de la clairance de la créatinine, TGO, TGP, phosphatases alcalines, bilirubinémie, ferritine et coefficient de saturation de la transferrine

5.3. Période de traitement

5.3.1. Evaluation avant chaque cycle

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

5.3.2. Evaluation au J8, J15 de chaque cycle et J21 pendant l'induction

- Bilan biologique : numération formule sanguine et plaquettes, créatininémie

5.3.3. Examens d'imagerie d'évaluation

Durant la 1^{ère} ligne (induction et maintenance), un bilan d'évaluation sera réalisé après 2 cycles, après 4 cycles. Tous les deux cycles pour les deux premières évaluations de la maintenance (EVA4 et EVA5). Puis les évaluations se feront tous les 3 cycles dans les deux bras.

- Un scanner thoracique avec coupes surrénales est le minimum requis pour chaque évaluation,
- 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.
- Le TEP-scan ne sera refait avant randomisation que s'il a été effectué avant l'induction en raison du risque de qualifier de progression toute lésion révélée pour la première fois par le TEP

5.3.4. Evaluation de la qualité de vie

Celle-ci se fera lors de la randomisation puis à chaque bilan d'évaluation après la randomisation.

L'échelle utilisée est l'échelle de qualité de vie Lung Cancer Symptom Scale (LCSS, annexe n° 6)

5.3.5. Délais minimaux et maximaux

Le délai maximal entre l'inclusion et le début du traitement d'induction est de 2 semaines.

Le délai maximal entre le J1 du 4e cycle du traitement d'induction et le J1 de maintenance est de 42 jours.

La 2ème ligne devra débuter au plus tard 3 semaines après l'évaluation montrant la progression.

5.3.6. Traitement de seconde ligne

Durant la seconde ligne, un bilan d'évaluation sera réalisé (comparable à celui fait lors du traitement d'induction) 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.

5.4. 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 (Flow-Chart)

	Inclusion	Induction						Maintenance / Surveillance						Tous les cycles	Tous les trois cycles
		Cycle 1	Cycle 2	EVA2	Cycle 3	Cycle 4	EVA3	Cycle 1	Cycle 2	EVA4	Cycle 3	Cycle 4	EVA5		
Consentement éclairé signé	X														
Données démographiques	X														
Antécédents médicaux	X														
Examen clinique	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	
Événements indésirables	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	
Traitements concomitants	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	
Bilan gériatrique (IADL, MMS)	X														
Echelle gériatrique de dépression	X						X								
Questionnaire Oncodage	X						X								
Questionnaire LCSS							X			X			X		X
Bilan hématologique	X	X ¹	X ¹		X ¹	X ¹		X ¹	X ¹		X ¹	X ¹		X ¹	
Bilan biochimique	X	X ²	X ²		X ²	X ²		X ²	X ²		X ²	X ²		X ²	
Bilan hépatique	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	
Bilan martial et CRP	X						X								
Scanner thoracique et sus mésocolique	X			X			X			X			X		X
Scanner ou échographie abdomino-pelvien	X			X ³			X			X ³			X ³		X ³
Scanner ou IRM cérébral	X			X ³			X			X ³			X ³		X ³
Tep-scanner (facultatif)	X						X ⁴								

¹ A faire également au J8 et J15 de chaque cycle ainsi qu'au J21 pendant l'induction sauf pour les patients sous surveillance

² Créatininémie (MDRD) à faire également au J8 et J15 de chaque cycle ainsi qu'au J21 pendant l'induction sauf pour les patients sous surveillance

³ Si cible présente initialement ou en cas de signe d'appel

⁴ A faire si Tep-Scanner réalisé lors du bilan d'inclusion

6. Traitements de l'étude

L'inclusion des patients sera effectuée avant le 1^{er} cycle de chimiothérapie d'induction mais la randomisation ne sera effectuée qu'après le traitement d'induction chez les patients répondeurs ou stabilisés après les 4 cycles.

La prémédication du pemetrexed sera conforme à son AMM :

- Corticothérapie la veille, le jour et le lendemain de l'administration avec une posologie équivalente à 50 mg de prednisolone par jour.
- Acide folique par voie orale (350 à 1000 µg/jour) au moins 5 doses dans les 7 jours précédents la première injection puis pendant toute la durée du traitement et pendant les 21 jours suivants la dernière administration.
- Vitamine B12 en intramusculaire (1000 µg) dans la semaine avant la 1^{ère} administration puis une fois tous les 3 cycles.

Un traitement préventif primaire du risque émétique devra être mis en œuvre pendant la chimiothérapie d'induction. Le choix du traitement est laissé à la discrétion de l'investigateur.

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.

Les doses seront plafonnées à 400 mg/m² pour le carboplatine et à 2m² de surface corporelle de manière générale.

Dans les deux bras, le traitement de maintenance devra être débuté au plus tard 42 jours après le J1 de la dernière chimiothérapie d'induction.

Les patients satisfaisant aux critères d'éligibilité seront randomisés après la chimiothérapie d'induction dans l'un des 2 bras suivants : observation ou maintenance par Pemetrexed ou gemcitabine selon l'histologie (non épidermoïde vs épidermoïde)

6.1. Chimiothérapie d'induction

4 cycles de carboplatine AUC6 (J1 = J29) + paclitaxel 90 mg/m² J1, J8, J15; cycles répétés tous les 28 jours.

Le calcul de la dose de carboplatine sera fait en utilisant la formule de Calvert.

Avant d'être perfusé le Paclitaxel doit être dilué avec des techniques aseptiques. Les solutions pour perfusion suivantes peuvent être utilisées pour la dilution : solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, solution pour perfusion de glucose à 5 %, solution

pour perfusion contenant du glucose à 5% et du chlorure de sodium à 0,9 %, solution pour perfusion contenant du glucose à 5% dans une solution de Ringer, pour une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/ml.

La stabilité physico-chimique des solutions diluées a été démontrée à 5°C et à 25°C pendant 7 jours lorsque la dilution a été réalisée dans une solution de glucose à 5% et dans une solution de 5 % de glucose dans une solution de Ringer pour perfusion, et pendant 14 jours lorsque la dilution a été réalisée dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 %. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si l'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et la durée de conservation avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2° et 8°C.

Lors de la préparation, les solutions peuvent présenter une certaine turbidité attribuée à l'excipient du produit. Cette turbidité n'est pas éliminée lors de la filtration. Afin de réduire les risques de précipitation, la dilution de Paclitaxel actavis pour perfusion doit être utilisée dès que possible après dilution. Un filtre doit être interposé sur la tubulure de perfusion dans la mesure où la présence d'un petit nombre de fibres (à l'intérieur des limites USP Particulate Matter Test for LVP) a été observée. Les poches en PVC doivent être évitées dans la mesure où le Crémophor EL* pourrait les attaquer. Cette considération s'applique également au matériel utilisé durant la reconstitution. Seuls le verre ou les poches polyoléfines et les tubulures en polyéthylène ont été validées.

Tous les patients doivent être prémédiqués avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H₂, avant administration de paclitaxel :

Médicament	Posologie	Administration avant paclitaxel
Dexaméthasone	20 mg per os ou IV	Administration orale : environ 12 et 6 heures
		Administration IV : 30 à 60 minutes
Diphénhydramine*	50 mg IV	30 à 60 minutes
Cimétidine ou ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 à 60 minutes

* ou 5 mg de DEXCHLORPHENIRAMINE

Facteurs de croissance

Compte tenu des adaptations de doses prévues, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques n'est pas recommandée en prophylaxie primaire. Leur utilisation en prophylaxie secondaire ou à titre curatif est possible. L'administration de J3 à J5 a été décrite avec une association cisplatine paclitaxel hebdomadaire (34) et ce schéma pourrait être retenu dans le cadre de la prévention secondaire (granocyte* ou neupogen*).

Traitements ultérieurs :

- En cas de progression de la maladie (RECIST 1.1) et seulement en cas de progression : traitement par erlotinib 150 mg/j en deuxième ligne

6.2. Schéma expérimental

Après 4 cycles de chimiothérapie d'induction, en cas de maladie contrôlée (RECIST 1.1) et éligibilité à un traitement de maintenance :

- Pour les patients ayant un carcinome épidermoïde : à l'issue des 4 cycles d'induction : switch maintenance par gemcitabine en monothérapie (1150 mg/m^2 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 erlotinib 150 mg/j.
- Pour les patients ayant un carcinome non épidermoïde : à l'issue des 4 cycles d'induction : switch maintenance par pemetrexed 500 mg/m^2 toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou toxicité ; en cas de progression documentée de la maladie, traitement de seconde ligne par erlotinib 150 mg/j.

Le traitement anti-émétique sera décidé par chaque investigator en sachant que les stéroïdes et l'apéritif ne sont pas recommandés pour cette indication (les corticoïdes sont en revanche conseillés à visée anti-allergique pour le pemetrexed).

Tout patient obligé d'interrompre le traitement d'induction ou le traitement de maintenance pour une raison de toxicité est surveillé conformément au protocole sans débuter 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 14 jours suivant l'inclusion.

Après une progression documentée de la maladie lors du traitement de première ligne, les patients randomisés devront débuter le traitement de seconde ligne (erlotinib) dans un délai maximal de 3 semaines. Au-delà de ce délai, le patient devra être sorti de l'étude.

7. Adaptation des doses

7.1. Chimiothérapie d'induction par Paclitaxel - Carboplatine (4 cycles)

7.1.1. Paliers de diminution des doses de Paclitaxel/carboplatine

	0 (dose de départ)	-1	-2
Paclitaxel (mg/m ²)	90	80	70
Carboplatine (AUC)	6	5	4,5

Adaptations de doses en J1 en fonction de la plus grande toxicité hématologique observée durant le cycle écoulé

En J1 les doses de carboplatine et de paclitaxel seront réduites d'un palier si les toxicités suivantes ont été observées :

- Grade 4 de neutropénie (PNN < 500/mm³) pendant au moins 7 jours
- Grade 3 ou 4 de neutropénie fébrile (PNN < 1000/mm³ avec température >= 38 °C)
- Anémie de grade 4 (< 6,5 g/dl)
- Thrombopénie de grade 4 (< 25000/mm³ ou saignement ayant nécessité une transfusion)

7.1.2. Délai d'administration de J1 en fonction des toxicités hématologiques et non hématologiques observées le jour du retraitemen

Pour recevoir la chimiothérapie le patient doit avoir :

PNN >= 1500/mm³

Plaquettes >=100000/mm³

Retour de toutes les toxicités non hématologiques à un grade <=1.

Un délai de deux fois une semaine peut être proposé. Si le J1 ne peut être administré en J43, la chimiothérapie est arrêtée, des exceptions étant à discuter avec l'investigateur principal.

7.1.3. Modifications des doses de Paclitaxel/Carboplatine en J1 selon les toxicités non hématologiques observées durant le cycle écoulé :

Organe ou tissu	Toxicité	Grade	Action
Oreille	Ouïe/oreille interne	≥ 2	Arrêt du carboplatine Poursuite du Paclitaxel selon le choix de l'investigateur
Cardio-vasculaire	Bradycardie sinusale asymptomatique Arythmie ventriculaire Asymptomatique	1	Pas de modification ECG avant chaque cycle
	Arythmie ventriculaire symptomatique Bloc auriculo-ventriculaire (sauf du 1er degré) Autres blocs	≥ 2	Arrêt de la chimiothérapie
Gastro-intestinal	Mucites	≥ 3	1 palier de diminution pour les 2 drogues
Foie	Bilirubine $> 3 \times$ LSN AST/ALT ($> 2.5 \times$ LSN) En cas de métas hépatiques : ≥ 5	≥ 3 ≥ 2	Arrêt de la chimiothérapie
Infection	Infection sans neutropénie	≥ 3	1 palier de diminution pour les 2 drogues
Système nerveux	Neuropathie	1	Pas de modification

	Sensitive	2 *2 >=3	Un palier de réduction pour les deux drogues *Si persistance malgré la réduction de dose, deuxième palier de réduction Arrêt de la chimiothérapie
Douleur	Arthralgies/myalgies durant plus de 7 jours	>= 3 >=3	Un palier de réduction de dose pour le paclitaxel seulement Arrêt de la chimiothérapie (2 drogues)
Reins	Créatinine > 1,5 x LSN	>=2	Arrêt du carboplatine Poursuite du paclitaxel à la discrétion de l'investigateur
Toxicités touchant d'autres appareils à l'exception des nausées, vomissements et de la fatigue		>=3	Réduction de dose de 2 paliers ou arrêt de la chimiothérapie selon le choix de l'investigateur

7.1.4. Modifications de dose/délai d'administration du paclitaxel en J8 et J15

Le patient doit avoir les critères suivants pour recevoir le paclitaxel en J8 et J15 :

PNN >= 1500/mm³

Plaquettes >= 100000/mm³

La dose de Paclitaxel sera alors la même qu'en J1 sauf si une toxicité non hématologique requérant une diminution de dose était survenue entre J1 et J8 ou entre J8 et J15.

Comme dit plus haut si J8 est reporté, cette dose est annulée, de même si le J15 ne peut être administrée la dose est annulée. Si J8 et J15 doivent être annulés on reprend en J29 en respectant les règles de diminution par palier des doses énoncées plus haut.

7.1.5. Conduite à tenir en présence d'une réaction d'hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité sévère caractérisée par une hypotension, une dyspnée, un angio-oedème ou une urticaire généralisée ont été décrits chez 2% des patients recevant du paclitaxel.

En cas de réaction d'hypersensibilité, des mesures appropriées doivent être prises par l'investigateur en fonction de la gravité de l'évènement.

CTC Grade 1 : rash transitoire, fièvre < 38°C : poursuite de la perfusion, surveillance. Pas de traitement nécessaire.

CTC Grade 2 : urticaire, fièvre >= 38°C et/ou bronchospasme symptomatique : arrêt de la perfusion de paclitaxel, administration de 2,5 mg de dexchlorophéniramine et de méthylprednisolone 60 mg. Reprendre la perfusion de paclitaxel après sédation des symptômes à un débit plus lent : 20 ml/h pendant 15 min puis 50 ml/h pendant 15 min puis s'il n'y a pas d'autre symptôme au rythme initial jusqu'à la fin de la perfusion. Une attention particulière avec surveillance monitorée doit être effectuée lors de la prochaine administration de paclitaxel.

CTC Grade 3 ou 4 : symptômes sévères voire même menaçant la vie : bronchospasme majeur requérant un traitement intraveineux avec ou sans urticaire, oedème/angio-oedème, choc anaphylactique : arrêt de la perfusion de paclitaxel. Administration de diphenhydramine et de methylprednisolone comme ci-dessus. Ajouter de l'adrénaline ou des bronchodilatateurs par voie d'aérosol ou par voie IV si nécessaire. Mentionner l'incident comme un Événement Indésirable Grave (EIG). Ne pas reprendre la chimiothérapie.

7.2. Maintenance par pemetrexed

Pour recevoir la chimiothérapie le patient doit avoir :

PNN \geq 1500/mm³

Plaquettes \geq 100000/mm³

Adaptation des doses en fonction de la toxicité hématologique

Nadir	Dose pemetrexed
PNN \geq 500/mm ³	100% de la dose précédente
Plaquettes \geq 50 000/mm ³	
PNN < 500/mm ³	75% de la dose précédente
Plaquettes \geq 50 000/mm ³	
Plaquette < 50 000/mm ³	75% de la dose précédente
Quel que soit le taux de PNN	
Plaquette < 50 000/mm ³ avec saignement \geq grade 2	50% de la dose précédente
Quel que soit le taux de PNN	

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 par erlotinib lors de la rechute.

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	75% de la dose précédente
	Traitements reportés jusqu'à la résolution de la diarrhée

Stomatite de grade 3 ou 4	50% de la dose précédente Sortie d'étude après récidive d'un grade 3-4 après 2 réductions de doses
Insuffisance rénale	La clearance de la créatinine (MDRD) doit être >45 mL/min 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/min passé ce délai, le pemetrexed sera arrêté définitivement.
Toute autre toxicité de grade 3 ou 4	75% de la dose précédente Traitement reporté jusqu'à la résolution de la toxicité. Sortie d'étude après un maximum de deux réductions de dose.

7.3. 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 ≥ 50 000	Pas de modification
< 500 moins de 5 j sans fièvre	et ≥ 50 000	Pas de modification
< 500 pendant > 5 j et/ou neutropénie fébrile	et/ou < 50 000	Réduire d'un palier de dose*

* Paliers de dose :

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

Palier -2 : réduction de la dose de gemcitabine à 750 mg/m²

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 % de la dose donnée en J1
1 000 à 1 500	ou 75 000 à 100 000	75 % de la dose donnée en J1
< 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

7.4. Erlotinib en seconde ligne

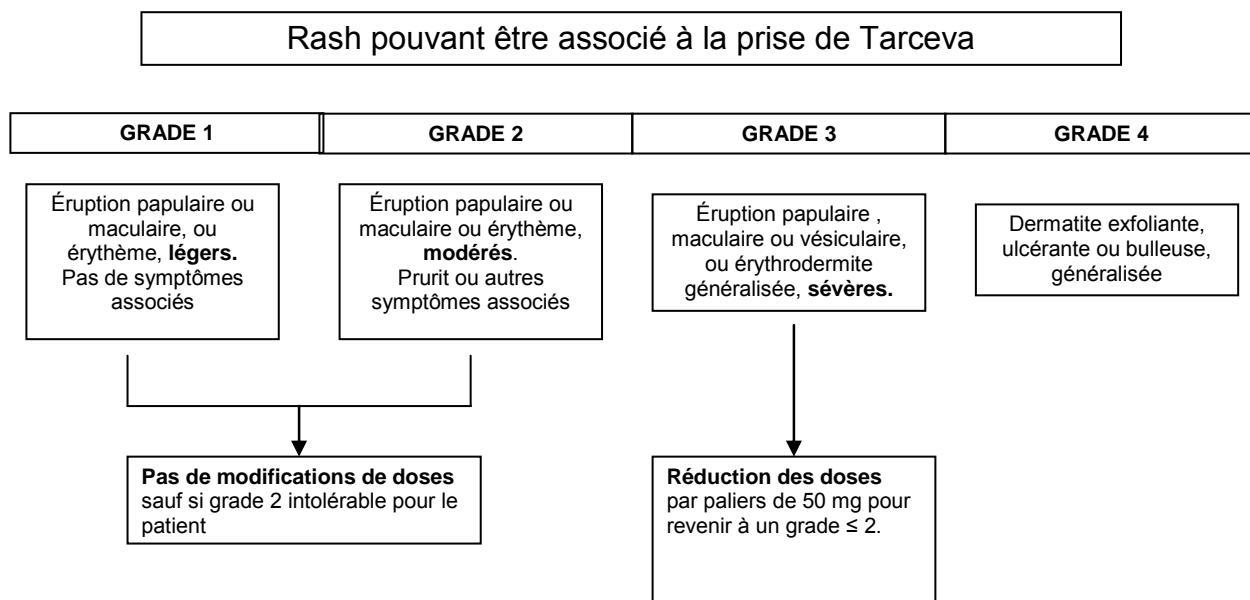
Le traitement sera transitoirement arrêté en cas de toxicité de grade 3 ou 4 jusqu'à un retour à un grade 2. Le délai maximal d'interruption est de 14 jours consécutifs. Lors de la reprise du traitement, il est prévu une réduction de dose par palier de 50 mg (2 réductions possibles). En cas de nouvelle toxicité de grade 3 ou 4 malgré un traitement approprié, le traitement par erlotinib sera définitivement arrêté, le patient doit être sorti de l'étude.

Toxicité dermatologique

C'est l'effet secondaire le plus fréquent (75 % des patients observés dans l'essai BR 21). Néanmoins, un grade 3 ou 4 n'a été observé que chez 9 % des patients de l'essai BR 21.

Il est important de distinguer le rash observé lors des traitements sous erlotinib de l'acné. Ce rash doit donc être traité différemment de l'acné : les crèmes rétinoïdes ne sont pas indiquées.

Identification / évaluation du grade :



Recommandations pour les médecins en cas de rash :

Gestion primaire du rash

Option de traitements

- Envisager un traitement précoce local (dès le grade 1) à base de topiques corticostéroïdes.

- Une analgésie peut être bénéfique : l'envisager avant de réduire les doses d'erlotinib
- Les rétinoïdes locaux et autres traitements contre l'acné ne sont pas recommandés. Ils pourraient même exacerber le rash.
- Un avis dermatologique sera pris si nécessaire

Recommandations générales

- Evaluation de l'efficacité du traitement après une semaine et continuer une semaine supplémentaire. Arrêter s'il n'y a pas d'amélioration après 2 semaines.
- Utiliser les agents locaux avec précaution, en particulier en cas de rash sévère : l'efficacité peut être restreinte en cas de faible pénétration dans les couches profondes de la peau.

Gestion secondaire du rash infecté

Options de traitements

- Envisager l'utilisation d'antibiotiques topiques locaux.
- Envisager l'utilisation d'un traitement rapide par des antibiotiques oraux comme la doxycycline.

Recommandations pour les patients en cas de rash :

Maquillage

- Le rash peut être recouvert par du maquillage sans risquer d'aggraver les symptômes. Le maquillage approuvé dermatologiquement étant préférable.
- Utiliser un produit démaquillant doux.

Crème hydratante

- Utiliser une crème émolliente hypoallergénique pour prévenir et apaiser la sécheresse de la peau, comme le Dexeryl®.

Exposition au soleil

- Eviter l'exposition au soleil, ou utiliser une bonne protection.

Autres traitements

- Ne pas utiliser de traitements contre l'acné au risque d'aggraver les symptômes.

Toxicité digestive

Nausées / Vomissements

Vomissements < 30 minutes après la prise d'erlotinib:
nouvelle prise de 150 mg d'erlotinib

Modification de doses et recommandations en cas de diarrhées

Grade selon l'échelle de toxicité NCI-CTC v3	Modification des doses d'erlotinib	Recommandations pour la gestion
Grade 1	Non	Envisager Loperamide (4 mg pour la première prise, suivis par 2 mg toutes les 2 – 4 heures jusqu'à un arrêt de la diarrhée pendant 12 heures) et réhydrater de façon appropriée.
Grade 2	Non	Loperamide (4 mg pour la première prise, suivis par 2 mg toutes les 2 – 4 heures jusqu'à un arrêt de la diarrhée pendant 12 heures) et réhydrater de façon appropriée.
Grade 3	Interruption	Interrompre le traitement et donner une réhydratation appropriée, surveiller la diurèse et la fonction rénale jusqu'à une résolution au Grade ≤ 1 ; recommencer le traitement à dose réduite.
Grade 4	Sortie de l'étude	En cas d'inefficacité du traitement : sortir le patient de l'étude.

Toxicité ophtalmologique

Les patients présentant une sécheresse oculaire seront dans un premier temps traités par des larmes artificielles. Si le symptôme persiste, il faut prévoir une consultation avec l'ophtalmologue.

Toxicité vasculaire

Des élévations de l'INR (International Normalized Ratio) et des hémorragies (y compris digestives) ont été rapportées au cours des études cliniques, dans certain cas, en association à la warfarine ou à un AINS. Chez les patients traités conjointement par warfarine ou un dérivé coumarinique, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

Autres toxicités

Une surveillance de la fonction hépatique avec dosage des transaminases ASAT/ALAT, de la bilirubine, des phosphatases alcalines toutes les 4 à 6 semaines est recommandée. En cas de perturbation du bilan hépatique, le bénéfice de la poursuite du traitement par erlotinib doit être réévalué.

Les toxicités pulmonaires retrouvées dans l'essai BR21 sont inférieures à 1%³¹ et non significativement différentes du bras placebo. Par prudence, une surveillance particulière de la symptomatologie respiratoire sera effectuée avec réalisation au moindre doute d'un cliché du thorax voire d'un scanner thoracique, et interruption de l'erlotinib en attendant les résultats de l'évaluation diagnostique de la symptomatologie respiratoire.

8. Critères d'évaluation

8.1. Eligibilité et évaluation des patients

Tout patient inclus sera évalué pour la survie globale et la survie sans progression. 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 de RECIST 1.1^[24] (Voir Annexe 1) par chaque investigateur.

8.4. Evaluation des biomarqueurs : Bio-1201 MODEL

Biomarqueurs évalués par immunohistochimie (centralisation IFCT) : MSH2 (human MutS homolog 2), TS (Thymidylate synthétase), RRM1 (Ribonucleoside-diphosphate reductase large subunit), BRCA1 (breast cancer 1, early onset).

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 (+1 lame HES). Les blocs tumoraux, ou à défaut 5 lames blanches fraîchement coupées (date de coupe précise: 4 lames pour IHC +1 lame si échec marquage), dont le contenu tumoral aura été vérifié sur coupe adjacente HES, seront adressées à l'IFCT (avec la coupe HES), pour la réalisation de ces marquages IHC par les équipes IFCT ayant déjà réalisé ces analyses pour les études Bio-IFCT0002 (Zalcman et coll. WCLC 2011) et PREDICT (Laboratoire d'histologie du CHU de Caen, Dr. Levallet; Laboratoire d'anatomie-pathologique du CHU Tenon, Paris, Dr. Martine Antoine). L'interprétation des immunomarquage et leur quantification sera effectuée par le groupe ana-pathologique de l'IFCT selon les méthodologies validées dans les études sus-citées.

Biomarqueurs génétiques : Le résultat de la recherche de mutation K-Ras effectuée par la plate-forme régionale de génétique moléculaire labellisée par l'iNCA sera colligée par l'IFCT. En cas de matériel ADN restant après l'étude génétique obligatoire des plates-formes, une collecte d'ADN sera effectuée par l'IFCT auprès des plates-formes pour la recherche centralisée de méthylation de RASSF1A selon la technique de MS-PCR validée dans l'étude bio-IFCT 0002 (35) par l'équipe de l'UMR 1086 Inserm de Caen (Dr. G. Levallet, Pr. G. Zalcman)

9. Pharmacovigilance

9.1. Evaluation de la toxicité

Tous patients ayant reçu le traitement protocolaire quelle qu'en 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, quelle 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 (événement 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 lesquels une relation d'imputabilité à l'un des produits de l'étude est suspectée (toxicité tardive) seront notifiés comme EIG.

9.3.3. Evénements indésirables graves inattendus

Est considéré comme évènement indésirable grave inattendu, tout évènement non mentionné ou différent de part sa nature, son intensité ou sa fréquence par rapport au document de référence. Le document de référence est la brochure investigateur (BI) ou le 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

La médiane de survie des patients ayant reçu 4 cycles de carboplatine + paclitaxel dans l'étude IFCT-0501 et ayant un contrôle de leur maladie à l'issue de ces 4 cycles, était de 10.2 mois depuis la fin du traitement d'induction.

Pour démontrer un gain de 4 mois dans la survie globale dans le bras maintenance (médiane de survie à 14 mois à partir de l'inclusion (ou 10 mois à partir de la randomisation) dans le bras maintenance avec un risque alpha bilatéral de 5% et un risque beta de 20%, avec une période d'inclusion de 4 ans et une période de suivi minimum de 3 ans), il faut randomiser 328 patients, c'est-à-dire inclure 546 patients, en faisant l'hypothèse que 60% seront répondeurs ou stabilisés.

La randomisation se fera par extranet selon une technique de minimisation déjà largement utilisée dans nos précédents essais.

10.2. Populations d'analyse

Tout patient inclus sera évalué pour 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 et randomisés.
- 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 estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. Le nombre de patients

décédés au cours de l'étude sera décrit pas bras. La comparaison entre les 2 bras sera réalisée à l'aide d'un test du Log-Rank bilatéral. La médiane de survie globale et son intervalle de confiance à 95% seront présentés. Les courbes de survie globale seront tracées.

10.3.2. Analyse des critères secondaires

- La faisabilité de maintenance sera étudiée et reportée selon le nombre médian de cycles maintenance qu'il est possible d'administrer sans toxicité inacceptable.
- La survie sans progression est définie comme le temps entre la date de randomisation et la progression ou le décès toute cause. Elle sera estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. Le nombre de patients ayant progressé sera décrit. La comparaison entre les 2 bras de traitement sera réalisée à l'aide d'un test du Log-Rank bilatéral. La médiane de survie sans progression et son intervalle de confiance à 95% seront présentés. Les courbes de survie sans progression seront tracées.
- La réponse (complète+partielle) sera mesurée selon RECIST 1.1. La durée de la réponse sous maintenance sera définie comme le temps entre la date d'évaluation de la réponse à EVA3 et la progression sous maintenance. La durée du contrôle (réponse+stabilisation) sera également analysée.
- La tolérance sera analysée sur les traitements d'induction, de maintenance (gemcitabine, pemetrexed)et de rechute (erlotinib). Les événements 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.
- L'exposition aux traitements sera évaluée par la durée de prise des traitements à l'étude dans chacun des bras.
- Le pourcentage de patients randomisés dans chacun des 2 bras accédant à la deuxième ligne par Erlotinib sera présenté avec son intervalle de confiance à 95%.
- L'efficacité de la deuxième sera analysée selon le taux de réponse, la survie globale et sans progression.
- La réponse sera évaluée après 2 et 4 cycles de maintenance. Les patients pour lesquels la réponse est non évaluable seront considérés en échec. Les taux de réponse seront comparés à l'aide du test exact de Fisher.
- La survie globale et sans progression de deuxième ligne auront pour date d'origine la première prise de traitement d'erlotinib et seront analysés de la même façon que lors de la première ligne.

10.3.3. Recherche de facteurs pronostiques et prédictifs

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.

Une analyse exploratoire de la valeur pronostique des biomarqueurs étudiés sera réalisée avec une analyse multivariée effectuée selon la même méthodologie. Le modèle pronostique éventuellement identifié sera validé par technique de ré-échantillonnage (bootstrap) reproduisant l'ensemble des étapes de cette analyse. La valeur prédictive des biomarqueurs sera étudiée au moyens de tests d'interaction entre le bras maintenance (de façon globale pour MSH2, BRCA1, K-Ras) et le bras observation, et pour RRM1 entre les patients recevant de la gemcitabine et les patients du bras observation, pour TS entre les patients recevant du pemetrexed et ceux du bras observation.

10.4. Analyse de surveillance

Une analyse de surveillance sera réalisée après inclusion de la moitié des patients randomisés, soit 164 patients. L'objectif de l'analyse de surveillance sera de s'assurer de la qualité globale de l'essai, à savoir le rythme des inclusions, l'observance du traitement, les déviations au protocole, ainsi que la surveillance des événements indésirables. Plus particulièrement, la faisabilité du traitement de maintenance dans cette population de personnes âgées sera analysée et reportée selon le nombre médian de cycles maintenance qu'il est possible d'administrer sans toxicité inacceptable.

Le Comité de surveillance indépendant (Independent Data Monitoring Committee) sera composé d'un statisticien et 3 médecins qualifiés en oncologie.

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.

11. Section administrative

11.1. Obligations du promoteur

11.1.1. 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 évènements indésirables, l'avis favorable du CPP, l'attestation d'assurance et l'autorisation de l'Autorité Compétente (ANSM).

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 investigator),
- 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),

11.1.2. 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 investigator 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.

11.1.3. 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

11.3.1. 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).

11.3.2. 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 modifié 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 modifié 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

11.3.3. 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'ANSM. La modification ne pourra intervenir qu'après accord du CPP et de l'ANSM (si applicable). Le promoteur informera chaque investigator 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.

11.5. Calendrier de l'étude

Le protocole devrait débuter au mois de mai 2013, la durée prévisionnelle de recrutement dans l'essai étant de 4 ans, et un suivi de 3 ans, l'essai devrait être clos en avril 2020.

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 Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et à chaque investigator ainsi qu'au CPP.

11.6. 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'ANSM. L'investigateur doit être en possession de l'ensemble des documents nécessaires au bon déroulement de l'essai (protocole, brochure investigator, 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.

11.7. 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.

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. L'ordre des signataires obéira aux règles de l'IFCT (<http://www.ifct.fr>) :

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 à 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 investigator 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-1201 (Bio-MODEL)

13.1. Prélèvements biologiques (bloc tumoral)

Cet essai propose un design permettant de tester 4des biomarqueurs déterminés sur les prélèvements tumoraux effectués à l'inclusion :

- biomarqueurs de sensibilité ou de résistance au sel de platine utilisé dans le doublet de la phase d'induction (MSH2, BRCA1),
- biomarqueurs de sensibilité ou de résistance aux molécules utilisées au cours de la phase de maintenance 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 générale à la chimiothérapie (ou de mauvais pronostic: mutation K-Ras)
- biomarqueurs de mauvais pronostic et de sensibilité ou résistance au paclitaxel utilisée en induction : méthylation de RASSF1A

Une collecte des blocs tumoraux inclus en paraffine sera réalisée a partir de tous les patients inclus dans l'étude clinique. Pour chaque patient, le minimum requis est l'obtention de 5 lames blanches (4 marquages anticorps + 1 si échec) centralisée avec la lame HES adjacente réalisée localement.

La recherche des mutations K-Ras la biopsie tumorale est désormais effectuée en routine par les plateformes de génétique moléculaire. Afin de ne pas réaliser cette analyse en doublon, le cahier d'observation comporte un item permettant de préciser le résultat obtenu auprès de la plate-forme. Le reliquat éventuel restant au niveau de la plate-forme sera collecté par l'IFCT pour la recherche centralisée de méthylation de RASSF1A par MS-PCR, l'ADN non utilisé étant par la suite restitué à la plate-forme.

13.2. Statistiques

13.2.1. Considération sur la puissance statistique

Les considérations sur la puissance statistique ont été faites pour une régression logistique univariée modélisant la probabilité d'un décès à 1 ou 2 ans 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 437 patients.

Les hypothèses ci-dessous sont issues des résultats de l'essai IFCT-0002 : Essai randomisé comparant deux schémas de chimiothérapie préopératoire dans les CBNPC de stades

cliniques I et II. Les patients âgés de 70 ans et plus dans cet essai ne représentant que 15%, les résultats sont issus de la totalité de l'échantillon-biologique.

Pour le biomarqueur RRM1, on suppose que la proportion de patients qui décèderont l'année suivant leur début de traitement sera de 12%.

- Biomarqueur RMM1:

Proportion de patients qui vont présenter un marquage RRM1 négatif (seuil au premier quartile Q1, $<Q1$) : 23 %

Proportion de patients qui décèderont dans l'année sachant qu'ils auront un marquage RRM1 négatif : 19 %

Sous ces hypothèses, cela correspondrait à un Odds Ratio de 2.1, IC95% [1.2 ; 3.9].

Pour les biomarqueurs MSH2 et BRCA1, on suppose que la proportion de patients qui décèderont dans les deux ans suivant leur début de traitement sera de 26%.

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

Proportion de patients qui vont présenter une valeur du biomarqueur positif (seuil la médiane Q2, $\geq Q2$) : 53%

Proportion de patients qui décèderont dans les 2 ans sachant qu'ils auront un biomarqueur positif : 30%

Sous ces hypothèses, cela correspondrait à un Odds Ratio de 1.6, IC95% [1.0 ; 2.4].

- pour le biomarqueur BRCA1, les paramètres sont les suivants :

Proportion de patients qui vont présenter une valeur du biomarqueur négatif (seuil la médiane Q2, $<Q2$) : 42%

Proportion de patients qui décèderont dans les 2 ans sachant qu'ils auront un biomarqueur négatif : 33%

Sous ces hypothèses, cela correspondrait à un Odds Ratio de 1.9, IC95% [1.2 ; 2.9].

Pour les marqueurs TS dont le seuil de positivité apparaît au regard des études passées plus variable et aléatoire, comme pour la méthylation de RASSF1A (positif chez 21% des patients avec CBNPC de stade précoce (35)) dont l'étude dépendra de la disponibilité d'ADN non utilisé, sur les plates-formes de génétique et dont l'effectif ne peut donc être prédit avec fiabilité (possiblement moins de 50% de l'effectif initial), l'étude sera purement exploratoire ne permettant pas d'élaborer d'hypothèses de puissance *a priori*.

13.2.2. Plan d'analyses statistiques

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

L'objectif secondaire est d'évaluer la prédictivité de ces marqueurs : RRM1 par rapport à la gemcitabine, TS par rapport au pemetrexed, et le reste des marqueurs vis-à-vis d'un des deux traitements.

Analyse descriptive

Les marqueurs biologiques seront analysés de façon quantitative et qualitative (dichotomisation selon un seuil défini par les études passées).

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 pronostique de la réponse et de la survie

La valeur pronostique des marqueurs biologiques sera évaluée à l'aide d'un modèle logistique et d'un modèle de Cox.

Les marqueurs seront analysés de façon continue et discrète.

Dans un deuxième temps, les facteurs cliniques associés à la réponse et à la survie globale seront identifiés, à l'aide de modèles univariés logistiques et de Cox, les variables significatives à $p < 0.2$ seront entrées dans les modèles multivariés auxquels on appliquera une procédure de sélection des variables.

Les marqueurs pour lesquels le p 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 pronostique des marqueurs biologiques identifier dans cet essai, une étude de validation sera réalisée en utilisant une méthode de type bootstrap.

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.

14. Références.

1. HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011
2. Jennens RR, Giles GG, Fox RM. Increasing underrepresentation of elderly patients with advanced colorectal or non-small-cell lung cancer in chemotherapy trials. Intern Med J. 2006 avr;36(4):216-20.
3. Blanchard EM, Arnaoutakis K, Hesketh PJ. Lung cancer in octogenarians. J Thorac Oncol. 2010 juin;5(6):909-16.
4. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2010 mai 1;28(13):2191-7.
5. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. J. Natl. Cancer Inst. 1999 janv 6;91(1):66-72.
6. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. J. Natl. Cancer Inst. 2003 mars 5;95(5):362-72.

7. Lilienbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J. Clin. Oncol.* 2005 janv 1;23(1):190-6.
8. Ansari RH, Socinski MA, Edelman MJ, Belani CP, Gonin R, Catalano RB, et al. A retrospective analysis of outcomes by age in a three-arm phase III trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel vs. paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011 mai;78(2):162-71.
9. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, Clark GM, Shepherd FA. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J. Clin. Oncol.* 2008 mai 10;26(14):2350-7.
10. Quoix E, Monnet I, Scheid P, Hamadouche A, Chouaid C, Massard G, et al. [Management and outcome of French elderly patients with lung cancer: an IFCT survey]. *Rev Mal Respir.* 2010 mai;27(5):421-30.
11. Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Greillier L, Wedding U, Lacombe D, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann. Oncol.* 2010 avr;21(4):692-706.
12. Belani CP, Fossella F. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer.* 2005 déc 15;104(12):2766-74.
13. Pujol J-L, Milleron B, Molinier O, Quoix E, Depierre A, Breton J-L, et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol.* 2006 mai;1(4):328-34.
14. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 sept 17;378(9796):1079-88.
15. Ganti AK, deShazo M, Weir AB 3rd, Hurria A. Treatment of non-small cell lung cancer in the older patient. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 févr;10(2):230-9.
16. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005 juill 14;353(2):123-32.
17. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, 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 déc 20;27(36):6251-66.
18. 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 févr;6(2):365-71.
19. Stinchcombe TE, Socinski MA. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: current status and future implications. *J Thorac Oncol.* 2011 janv;6(1):174-82.
20. Péröl M, Arpin D. [Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: A new paradigm?]. *Presse Med.* 2011 avr;40(4 Pt 1):404-14.
21. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010 déc 1;28(34):5116-23.
22. 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 juill 10;27(20):3268-70.

23. Coudert B, Ciuleanu T, Park K, Wu Y-L, Giaccone G, Brugger W, et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2012 févr;23(2):388-94.
24. 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 mai;52(2):155-63.
25. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 mars;13(3):247-55.
26. Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Mercier M, Breton J-L, Debieuvre D, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005 avr 6;97(7):499-506.
27. Ciuleanu T, 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 randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009 oct 24;374(9699):1432-40.
28. Zhang X, Zang J, Xu J, Bai C, Qin Y, Liu K, et al. Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2011 juill;140(1):117-26.
29. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011 oct 1;29(28):3825-31.
30. Perol, M, Chouaid C, Milleron BJ. 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.* 28(Suppl 15):540S.
31. 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.* 28(18S):A7506.
32. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006 sept 20;24(27):4405-11.
33. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, 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 mai 1;22(9):1589-97.
34. Frasci G, Comella P, D'Aiuto G, Budillon A, Barbarulo D, Thomas R, et al. Weekly paclitaxel-cisplatin administration with G-CSF support in advanced breast cancer. A phase II study. *Breast Cancer Res. Treat.* 1998 mai;49(1):13-26.
35. de Fraipont F, Levallet G, Creveuil C, Bergot E, Beau-Faller M, Mounawar M, et al. An apoptosis methylation prognostic signature for early lung cancer in the IFCT-0002 trial. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(10): 2976-86.

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 métastasiques 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 : IADL

Protocole IFCT-1201

Etude de phase III comparant une maintenance par pemtrexed ou gemcitabine à une observation, chez les patients âgés de 70 ans et plus, atteints d'un CBNPC avancé, et contrôlés par une chimiothérapie d'induction

Nom : |__| Prénom : |__|

Date de naissance : |__| / |__| / |__|

Date d'aujourd'hui : |__| / |__| / |__|

ECHELLE IADL – Activités Instrumentales de la vie quotidienne

Cette échelle doit être remplie par un membre du personnel médico-social en utilisant une ou plusieurs des sources d'information suivantes : le malade, sa famille, ses amis.

Donner la réponse « ne s'applique pas » lorsque le patient n'a eu que rarement ou jamais l'occasion d'effectuer l'activité dont il s'agit (par exemple un patient homme peut n'avoir jamais la lessive). Lorsque vous n'avez pas d'informations ou des informations peu sûres, notez ne peut pas être coté.

I - Utiliser le téléphone __	VI - Utiliser les transports __
1.Se servir du téléphone de sa propre initiative. Recherche des numéros et les compose, etc.	1.Voyage tout seul en utilisant les transports publics, le taxi, ou bien en conduisant sa propre voiture.
2.Compose seulement quelques numéros de téléphone bien connus.	2.Utilise les transports publics à conditions d'être accompagné.
3.Peut répondre au téléphone, mais ne peut pas appeler.	3.Ses déplacements sont limités au taxi ou à la voiture, avec l'assistance d'un tiers.
4.Ne se sert pas du tout du téléphone.	4.Ne se déplace pas du tout à l'extérieur.
* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de se servir du téléphone.	* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de voyage.
II - Faire des courses __	VII - Prendre des médicaments __
1.Peut faire toutes les courses nécessaires de façon autonome.	1.Prend ses médicaments tout seul, à l'heure voulue et à la dose prescrite.
2.N'est indépendant que pour certaines courses.	2.Est capable de prendre tout seul ses médicaments mais a des oubli occasionnels.
3.A besoin d'être accompagné pour faire ses courses.	3.Est capable de prendre tout seul ses médicaments s'ils sont préparés à l'avance.
4.Est complètement incapable de faire des courses.	4.Est incapable de prendre ses médicaments.
* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.	* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, aucun médicament prescrit ou autorisé, n'a aucune responsabilité concernant son traitement.

III - Préparer des repas __	VIII - Gérer ses finances __
1.Peut à la fois organiser, préparer et servir des repas de façon autonome.	1.Gère ses finances de manière indépendante (tient son budget, libelle des chèques, paye son loyer et ses factures, va à la banque. Perçoit et contrôle ses reçus).
2.Peut préparer des repas appropriés si les ingrédients lui sont fournis.	2.Gère ses finances de manière indépendante, mais oublie parfois de payer son loyer ou une facture, ou met son compte bancaire à découvert.
3.Peut réchauffer et servir des repas précuits ou préparer des repas, mais ne peut pas suivre le régime qui lui convient.	3.Parie à effectuer des achats journaliers, mais a besoin d'aide pour s'occuper de son compte en banque ou pour des achats importants. Ne peut pas rédiger des chèques ou suivre en détail l'état de ses dépenses.
4.A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas.	4.Et incapable de s'occuper d'argent
* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.	* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de manier de l'argent.
IV - Faire le ménage __	IX - Bricoler et entretenir la maison __
1.Fait le ménage seul ou avec une assistance occasionnelle (par exemple pour les gros travaux ménagers).	1.Peut réaliser tout seul la plupart des travaux de bricolage (réparer la tuyauterie, réparer un robinet qui fuit, entretenir la chaudière et les radiateurs, réparer les gouttières...).
2.Exécute des tâches quotidiennes légères, comme faire la vaisselle, faire son lit.	2.A besoin d'une aide ou de directives pour réaliser quelques réparations domestiques.
3.A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien de la maison.	3.Peut uniquement réaliser des travaux de bricolage élémentaires, ou des travaux tels que suspendre un cadre ou fondre la pelouse.
4.Ne participe à aucune tâche ménagère.	4.Et incapable de bricoler ou d'entretenir sa maison
* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.	* Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de bricoler

ANNEXE 3 : MMS

Protocole IFCT-1201

Etude de phase III comparant une maintenance par pemtrexed ou gemcitabine à une observation, chez les patients âgés de 70 ans et plus, atteints d'un CBNPC avancé, et contrôlés par une chimiothérapie d'induction

Nom : |____| Prénom : |____|

Date de naissance : |____| / |____| / |____|

Date d'aujourd'hui : |____| / |____| / |____|

Mini mental test de Folstein

Score total : 0 à 30 ; attribuer 0 ou 1 à chaque réponse
(0 : réponse fausse ou question non répondue, 1 : réponse exacte)

Orientations

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devrez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? |____|

Si la réponse est exacte donnez 3 points et passez à la question 6.

Si la réponse est incorrecte ou incomplète posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ? |____|
2. En quelle saison ? |____|
3. Quel mois ? |____|
4. Quel jour du mois ? |____|
5. Quel jour de la semaine ? |____|

Je vais maintenant vous poser quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? |____|

(Lorsque le patient vient d'une autre ville, on peut se contenter de l'hôpital de la ville (car le nom de l'hôpital peut ne pas être connu du patient); si l'examen est réalisé au cabinet, demander au patient le nom du médecin)

7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? |____|

8. Quel est le nom du département dans lequel est située la ville ? |____|

(Lorsque le nom du département et de la région est identique (par exemple : NORD), il faut lui demander : « dans quel pays est situé ce département ? »)

9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? |____|

10. A quel étage sommes-nous ici ? |____|

Apprentissage

Je vais vous dire trois mots; je voudrais que vous me les répétriez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderais tout à l'heure :

11. cigare ou citron : |____|

12. fleur ou clé : |____|

13. porte ou ballon : |____|

(répétez les trois mots)

Merci de continuer au verso.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

Il est permis de simplifier la consigne en disant par exemple : « 100-7, combien cela fait-il ? Il est permis de rappeler la soustraction si le patient perd la consigne. Si le patient donne une réponse erronée, il est permis de lui dire : « êtes-vous sûr ? » et lui permettre de corriger. Si le patient corrige il faut compter 1.

14. 93 : |____| 15. 86 : |____| 16. 79 : |____| 17. 72 : |____| 18. 65 : |____|

Si le maximum de points n'est pas obtenu, demandez : Voulez-vous épeler le mot « monde » à l'envers. Chaque lettre bien située compte 1 point

Prendre le meilleur score entre la somme des réponses 14 à 18 et le mot « monde » épelé à l'envers

→ remplir score

Score : |____|

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les trois mots que je vous ai demandé de retenir tout à l'heure ?

19. cigare ou citron : |____|

20. fleur ou clé : |____|

21. porte ou ballon : |____|

Langage

22. Monter un crayon (il faut monter un crayon (et non un stylo ou un stylo à bille). Aucune réponse autre que crayon n'est admise).

Quel est le nom de cet objet ? |____|

23. Monter un montre (Aucune réponse autre que montre ou montre-bracelet n'est admise)

Quel est le nom de cet objet ? |____|

24. Écoutez et répétez après moi (La phrase doit être prononcée à haute voix bien distinctement, face au malade, ne compter 1 point que si la répétition est entièrement correcte)

« Pas de mal, de si ni de et » |____|

Posez une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire. »

25. Prenez cette feuille de papier avec la main droite : |____|

26. Pliez-la en deux : |____|

27. et jetez-la par terre : |____|

(Compter 1 point par item correctement exécuté. Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire : « faites ce que je vous ai dit »)

28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrite en gros caractères : « Fermez les yeux » et dire au sujet : « faites ce qui est écrit ». |____|

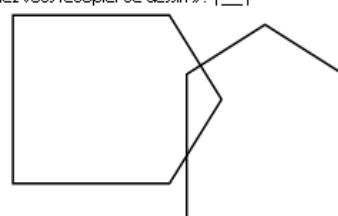
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière » |____|

Compter 1 point si la phrase comprend un sujet, un verbe, sans tenir compte des fautes d'orthographes ou de syntaxe. Accorder 30 secondes.

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

« Voulez-vous recopier ce dessin » : |____|



ANNEXE 4 : Echelle de dépression gériatrique

Protocole IFCT-1201

Etude de phase III comparant une maintenance par ~~permetrexed ou gemcitabine~~ à une observation, chez les patients âgés de 70 ans et plus, atteints d'un CBNPC avancé, et contrôlés par une chimiothérapie d'induction

Nom : |__| Prénom : |__|

Date de naissance : |__| |__| / |__| |__| / |__| |__| |__|

Date d'aujourd'hui : |__| |__| / |__| |__| / |__| |__| |__|

ECHELLE DE DEPRESSION GERIATRIQUE

+	1 - Etes-vous satisfait(e) de votre vie ?	Oui	Non
2	2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités ?	Oui	Non
3	3 - Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	Oui	Non
4	4 - Vous ennuyez-vous souvent ?	Oui	Non
5	5 - Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps ?	Oui	Non
6	6 - Avez-vous peur que quelque chose de mauvais vous arrive ?	Oui	Non
7	7 - Etes-vous heureux la plupart du temps ?	Oui	Non
8	8 - Avez-vous le sentiment d'être désormais faible ?	Oui	Non
9	9 - Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que de sortir ?	Oui	Non
10	10 - Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens ?	Oui	Non
11	11 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque	Oui	Non
12	12 - Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile ?	Oui	Non
13	13 - Avez-vous beaucoup d'énergie ?	Oui	Non
14	14 - Pensez-vous que votre situation actuelle est désespérée ?	Oui	Non
15	15 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre ?	Oui	Non

Annexe 5 : score Oncodage (INCA 2011)

	Items	Réponses possibles (score)
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère
		1 : anorexie modérée
		2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois).	0 : perte de poids > 3 kg
		1 : ne sait pas
		2 : perte de poids entre 1 et 3 kgs
		3 : pas de perte de poids
C	Motricité.	0 : Du lit au fauteuil
		1 : Autonome à l'intérieur
		2 : sort du domicile
E	Problèmes neuro-psychologiques	0 : démence ou dépression sévère
		1 : démence ou dépression modérée
		2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 18.5
		1 : IMC = 18.5 à IMC < 21
		2 : IMC = 21 à IMC < 23
		3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui
		1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleur ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne
		0,5 : ne sait pas
		1 : aussi bonne
		2 : meilleure
	Age	0 : >85
		1 : 80-85
		2 : <80
	SCORE TOTAL	0 - 17

Un score inférieur ou égal à 14 est le reflet d'une vulnérabilité ou d'une fragilité gériatrique.

ANNEXE 6 : Echelle de qualité de vie LCSS

PROTOCOLE IFCT-1201 MODEL

N° du patient : |_____|-|_____|-|_____|

Initiales du patient : |_____|-|_____|

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année): |_____| / |_____| / |_____|

ECHELLES DE QUALITE DE VIE LCSS (LUNG CANCER SYMPTOM SCALE LCSS Version française)

Sur chacune des **9 questions**, veuillez entourer le chiffre qui décrit le mieux les symptômes causés par votre maladie pulmonaire **au cours de la journée précédente** (durant les dernières 24 heures).

1. Comment est votre appétit ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Autant d'appétit que possible

Aucun appétit

2. Comment évaluez-vous votre fatigue ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Aucune fatigue

Aussi grande que possible

3. Quelle est la gravité de votre toux ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Aucune toux

Aussi grave que possible

4. Vous sentez-vous essoufflé(e) ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Pas du tout
Essoufflé(e)

Aussi essoufflé(e)
que possible

PROTOCOLE IFCT-1201 MODEL

N° du patient : |_____|-|_____|-|_____|

Initiales du patient : |_____|-|_____|

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Pas de sang

Autant de sang que possible

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Aucune douleur

Aussi forte que possible

7. Quelle est la gravité des symptômes causés par votre maladie pulmonaire ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Aucun symptôme

Aussi grave que possible

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Pas empêché(e) du tout

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

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Très bonne

Très mauvaise

ANNEXE 7 : Formulaire de déclaration d'un évènement indésirable grave (EIG)

Numéro PV IFCT : IFCT-1201 - |____|____|____|

Formulaire de notification d'événement(s) indésirable(s) grave(s) (EIG)					Protocole IFCT-1201 MODEL À faxer au 01.44.83.01.51
Initiales Patient	N° du Patient	Date de naissance _____ / _____ / _____	Sexe <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	Début de l'événement _____ / _____ / _____	<input type="checkbox"/> Déclaration initiale <input type="checkbox"/> Suivi d'EIG déclaré
DECRIRE L'EVENEMENT (préciser les manifestations ou symptômes). <u>Souligner l'événement principal, si possible donner le diagnostic final.</u> (Inclure les résultats de laboratoire).					<input type="checkbox"/> Décès (hors cancer) <input type="checkbox"/> Menace vitale <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Invalidité / Incapacité permanente ou significative <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale / Anomalie à la naissance
Préciser la séquence thérapeutique					
<input type="checkbox"/> Induction paclitaxel - carboplatine <input type="checkbox"/> Maintenance pemetrexed <input type="checkbox"/> Maintenance gemcitabine <input type="checkbox"/> 2 ^{eme} ligne erlotinib			Date de début de la chimiothérapie : _____ / _____ / _____ Date de dernière administration : _____ / _____ / ____		
Nécessité d'un traitement symptomatique		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
Evolution de l'événement		__ Date de fin (si applicable) : _____ / _____ / ____ 1 : favorable, 2 : stabilisation, 3 : séquelles, 4 : aggravation, 5 : chronicité, 6 : décès, 7 : données insuffisantes			
MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) ET DATES D'ADMINISTRATION (A l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'effet observé).					
Indiquer les dénominations communes					
ANTECEDENTS ET/OU PATHOLOGIES ASSOCIEES (par exemple : maladies, allergies...)					
IMPUTABILITE selon l'investigateur : cause(s) possible(s) de l'événement					
<input type="checkbox"/> Traitement(s) à l'étude <i>Préciser :</i> <input type="checkbox"/> paclitaxel, <input type="checkbox"/> carboplatine, <input type="checkbox"/> gemcitabine, <input type="checkbox"/> pemetrexed <input type="checkbox"/> Protocole d'essai <i>préciser :</i> <input type="checkbox"/> Antécédents / Comorbidités <i>préciser :</i>			<input type="checkbox"/> Autre traitement <i>préciser :</i> <input type="checkbox"/> Autre cause <i>préciser :</i>		
Si selon vous, l'événement indésirable semble plutôt lié au(x) traitement(s) de l'étude, l'EIG est-il attendu ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Non Applicable (NA)					
Modification du traitement de l'étude <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Modification de la dose du traitement l'étude <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire du traitement de l'étude <input type="checkbox"/> Arrêt définitif du traitement de l'étude <input type="checkbox"/> NA :					
Nom et adresse Investigateur		Date de notification _____ / _____ / ____		Signature Investigateur	
Cadre réservé au Promoteur		IMPUTABILITE	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	ATTENDU
Date de réception _____ / _____ / ____		Date de déclaration AFSSAPS/EMEA _____ / _____ / ____		Signature Promoteur 1	