

PROTOCOLE IFCT-0803

Etude de phase II évaluant l'association de cetuximab à une radiothérapie et chimiothérapie concomitante par cisplatine et pemetrexed dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules non-épidermoïdes de stade III, inopérables.

N° EUDRACT : 2009-012412-41

Promoteur



Maison du Poumon, 66 boulevard Saint-Michel, 75006 PARIS - FRANCE

Investigateur Coordinateur

Pr Jean Trédaniel

Service d'Oncologie Médicale
AP-HP Hôpital Saint-Louis
75010 PARIS - France

Investigateur Coordinateur Associé

Pr Françoise Mornex

Département de Radiothérapie Oncologie
Centre Hospitalier Lyon Sud
69310 PIERRE BENITE - FRANCE

Code du projet

Protocole IFCT 0803

Promoteur

Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT),
66 boulevard Saint-Michel, 75006 Paris

Investigateurs Coordinateur

Pr Jean Trédaniel

Investigateur Coordinateur associé

Pr Françoise Mornex

Comité Directeur

Isabelle Barillot

Olivia Diaz

Catherine Durdux

Philippe Giraud

Christophe Hennequin

Cécile Le Péchoux

Armelle Lavolé

Franck Morin

Françoise Mornex

Pierre-Jean Souquet

Luis Texeira

Jean Trédaniel

Fabien Vaylet

Pharmacovigilance

Mme Marie Paule Lebitasy

Statisticien

Mlle Laurence Baudrin

APPROBATION ET SIGNATAIRES DU PROTOCOLE IFCT-0803

Titre du protocole : Etude de phase II évaluant l'association de cetuximab à une radiothérapie et chimiothérapie concomitante par cisplatine et pemetrexed dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes de stade III, inopérables.

PROMOTEUR IFCT	Nom	date (jj-mm-aa)	Signature
Président IFCT	Bernard Milleron		
Directeur IFCT	Franck Morin		

Responsabilités déléguées par le promoteur	Nom	date (jj-mm-aa)	Signature
Investigateur Coordinateur	Jean Trédaniel		
Biostatisticien	Laurence Baudrin		

Je reconnais avoir pris connaissance de l'ensemble du protocole

EUDRACT : 2009-012412-41

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

INVESTIGATEUR COORDINATEUR:

Nom : Jean Trédaniel

Date :

Signature :

Nom : Françoise Mornex

Date :

Signature :

Table des matières

1 - CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	7
1.1 - Contexte.....	7
1.1.1 - Le CBNPC : incidence et classification TNM.....	7
1.1.2 - Traitement des stades III.....	7
1.2 - Cisplatine et pemetrexed.....	12
1.2.1 - Cisplatine.....	12
1.2.2 - Pemetrexed.....	13
1.2.3 - Justification de l'association cisplatine et pemetrexed concomitante à l'irradiation.....	14
1.3 - Cetuximab.....	15
1.4 - Evaluation du bénéfice/risque.....	17
2 - OBJECTIFS.....	18
2.1 - Objectif principal.....	18
2.2 - Objectifs secondaires.....	18
2.3 - Objectifs exploratoires.....	18
3 - SCHEMA DE L'ETUDE.....	19
3.1 - Description du schéma de l'étude.....	19
3.2 - Nombre de patients.....	19
3.3 - Centres.....	19
4 - POPULATION DE L'ETUDE.....	20
4.1 - Population cible.....	20
4.2 - Critères d'inclusion.....	20
4.2.1 - Relatifs à la pathologie	20
4.2.2 - Relatifs à la population.....	21
4.3 - Critères de non inclusion.....	21
4.3.1 - Relatifs à la pathologie.....	22
4.3.2 - Relatifs à la population.....	23
4.4 - Traitements concomitants.....	23
4.4.1 - Traitements concomitants interdits.....	23
4.4.2 - Traitements concomitants autorisés.....	23
4.5 - Critères d'arrêt prématuré du traitement, de sortie d'essai ou d'arrêt de l'étude.....	24
4.5.1 - Sortie d'essai.....	24
4.5.2 - Arrêt prématuré du traitement.....	24
4.5.3 - Arrêt de l'étude.....	24
5 - CALENDRIER DES EVALUATIONS ET PROCEDURES.....	25
5.1 - Période de sélection.....	25
5.2 - Période de traitement.....	26
5.2.1 - Evaluation à chaque cycle.....	26
5.2.2 - Examens d'imagerie.....	26
5.3 - Période de suivi.....	26
6 - MEDICAMENT EXPERIMENTAL ET TRAITEMENTS ASSOCIES.....	28
6.1 - Traitements à l'étude.....	28
6.1.1 - Cetuximab.....	28
6.1.2 - Pemetrexed et Cisplatine.....	29

6.2 - La radiothérapie.....	29
6.2.1 - Instructions au sujet de la radiothérapie.....	30
6.2.2 - Facteurs techniques.....	31
6.2.3 - Définitions du volume du point de référence ICRU.....	31
6.2.4 - Planification 3D.....	32
6.2.5 - Volume et tolérance des tissus normaux.....	32
6.3 - Contrôle de qualité	33
6.4 - Traitements associés.....	33
7 - PHARMACOVIGILANCE.....	34
7.1 - Evaluation de la toxicité.....	34
7.2 - Evénements indésirables non graves.....	34
7.3 - Evénements indésirables graves.....	35
7.3.1 - Définition réglementaire.....	35
7.3.2 - Délai de notification au promoteur.....	35
7.3.3 - Evènements indésirables graves inattendus.....	36
8 - TOXICITES ET ADAPTATION DES DOSES.....	36
8.1 - Arrêts de traitement et adaptation des doses.....	36
8.2 - Toxicité liée au Cetuximab - Conduite à tenir.....	36
8.3 - Toxicité liée au pemetrexed et cisplatine - Conduite à tenir.....	40
8.4 - Effets toxiques de l'irradiation - Conduite à tenir.....	42
9 - ANALYSES STATISTIQUES.....	43
9.1 - Plan de l'étude.....	43
9.2 - Nombre de sujets nécessaires.....	43
9.3 - Populations d'analyse.....	44
9.4 - Description des caractéristiques initiales.....	44
9.5 - Analyse de l'efficacité.....	44
9.5.1 - Analyse du critère principal.....	44
9.5.2 - Analyse des critères secondaires.....	45
9.6 - Analyse des données de tolérance.....	46
9.7 - Analyse exploratoire	46
9.7.1 - Analyse explicative du contrôle de la maladie.....	46
9.7.2 - Analyse explicative de la survie sans progression.....	46
9.7.3 - Corrélation entre le rash cutané précoce et l'efficacité du traitement.....	47
10 - SECTION ADMINISTRATIVE.....	48
10.1 - Obligations du promoteur.....	48
10.2 - Obligation de l'investigateur.....	49
10.3 - Considérations éthiques.....	50
10.4 - Contrôle et assurance qualité.....	51
10.5 - Organisation de l'étude.....	52
11 - RAPPORT FINAL ET PUBLICATIONS.....	54
12 - ETUDE ANCILLAIRE BIO-IFCT-0803.....	55
12.1 - Type de prélèvements analysés.....	55
12.1.1 - Prélèvements tissulaires.....	55
12.1.2 - Prélèvements sanguins.....	55
12.2 - Biomarqueurs étudiés.....	56

12.2.1 - Immunohistochimie.....	56
12.2.2 - Mutation du gène EGFR (exons 19 - 21).....	57
12.2.3 - Mutation du gène K-Ras (codons 12, 13).....	58
12.2.4 - Autre mutations.....	58
12.3 - Recherche des cellules tumorales circulantes.....	59
12.4 - Equipes Bio-IFCT-0803.....	60
12.5 - Statistiques.....	60
12.6 - Propriété intellectuelle et règles de publication.....	62
13 - BIBLIOGRAPHIE.....	63
14 - ANNEXES.....	69

1.1 - Contexte

1.1.1 - Le CBNPC : incidence, mortalité et classification TNM

Le cancer bronchique est la localisation tumorale la plus fréquemment diagnostiquée et qui est responsable de la mortalité la plus élevée par cancer dans le monde [1, 2]. En France, en 2005, le cancer du poumon a été responsable de près de 22000 décès chez l'homme (ce qui le place également en 1^{ère} position) et de près de 6000 décès chez la femme, chez laquelle l'augmentation de la mortalité par cancer du poumon s'est accélérée au cours des dernières années et devrait se poursuivre jusqu'en 2015 [3].

Les cancers bronchiques non à petites cellules représentent désormais 80 à 85% de l'ensemble des cancers du poumon [4]. Leur classification histopathologique repose sur l'association de trois sous-types majeurs : les cancers épidermoïdes, les adénocarcinomes et les cancers à grandes cellules [5]. Sous l'influence de la modification progressive de la composition des cigarettes et de la façon de fumer qui en est résultée (inhalation plus fréquente et plus profonde) [6], l'adénocarcinome bronchique primitif, tumeur plus volontiers périphérique que centrale dans le poumon [7], est devenu la forme histologique prédominante des cancers du poumon [8].

Le pronostic des cancers bronchiques est directement dépendant de leur degré d'extension, locale et à distance. Celui-ci est conventionnellement défini par le stade TNM du cancer. Les cancers localisés au thorax mais inopérables pour raisons anatomiques, et qui relèvent préférentiellement d'une association de chimiothérapie et radiothérapie, sont les cancers de stade III ; ils représentent approximativement entre 30 et 40% des cancers du poumon [2, 9, 10]. La classification TNM actuellement en vigueur, qui date de 1997 [11], est en cours de révision sous l'égide de l'International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) [12]. Dans cette nouvelle version, la description du statut ganglionnaire, N, n'est pas modifiée par rapport à la classification précédente [13]. Par contre, la description de la tumeur primitive, T, subit un certain nombre de modifications qui bouleversent le cadre des patients classés en stade III. [14-16].

Ce sont les cancers de stade III qui sont l'objet du présent protocole et c'est cette nouvelle classification qui sera utilisée ici.

1.1.2 - Traitement des stades III

Il a longtemps été admis que les seuls patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules qui pouvaient espérer une survie prolongée, voire une guérison, étaient les malades ayant pu bénéficier d'une résection chirurgicale carcinologique. Il n'en est plus de même aujourd'hui, dans la situation des cancers localisés au thorax mais inopérables pour

raison anatomique ou fonctionnelle respiratoire. En effet, l'association maintenant classique de la radiothérapie avec une chimiothérapie concomitante permet également grâce aux techniques modernes d'obtenir un contrôle tumoral locorégional mais aussi à distance, dont témoignent des taux de survie susceptibles d'atteindre 15 à 25% à 5 ans [17-20].

Les stades III représentent eux-mêmes un groupe hétérogène de malades dans lequel les malades présentant des adénopathies médiastinales homo- ou controlatérales sont préférentiellement concernés par ces stratégies. Deux essais randomisés, conduits chez des patients dont l'atteinte ganglionnaire médiastinale N2 a été reconnue en préopératoire concluent à l'équivalence en terme de survie de l'exérèse chirurgicale et du traitement médical (tout en soulevant l'hypothèse d'un bénéfice au traitement chirurgical lorsque le traitement médical permet le down-staging ganglionnaire et si l'exérèse chirurgicale programmée est une lobectomie) [21, 22].

Cependant, certains des malades classés IIIA du fait d'une atteinte pariétale T3N1 ou chez qui un envahissement ganglionnaire médiastinal N2 est découvert (en général, sur un seul relais) et de façon fortuite en per-opératoire sont, par définition, exclus de ce cadre. A l'autre extrémité du spectre les tumeurs classées T4 du fait de la présence de nodules tumoraux dans plusieurs lobes du même poumon ne sauraient, dans la majorité des cas, relever d'une irradiation.

1.1.2.1 - L'association de la chimiothérapie à la radiothérapie est supérieure à la radiothérapie seule.

L'évolution des patients traités par radiothérapie seule montre un taux élevé de métastases ultérieures à distance. Il a donc rapidement été montré que l'association d'un traitement systémique au traitement locorégional s'impose. La chimiothérapie a pour objectifs de sensibiliser les tissus tumoraux à l'action de la radiothérapie tout en ayant un effet systémique à distance. La notion s'est progressivement imposée qu'elle doit être délivrée à pleine dose pour obtenir cet effet extra thoracique ; dans ce contexte, les essais d'administration de la chimiothérapie à faible dose dite « radiosensibilisante », insuffisante pour espérer un effet systémique, ont fait la preuve de leur imperfection et ont été rapidement abandonnés. Quatre stratégies d'administration sont possibles : séquentielle (un traitement est administré puis l'autre), concomitante (les deux modalités sont délivrées parallèlement), chimiothérapie d'induction précédant l'association chimio-radiothérapie ou, à l'inverse association chimio-radiothérapie première précédant une chimiothérapie de consolidation [23].

Dès 1995, la méta-analyse du Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group a mis en évidence un bénéfice significatif de l'adjonction d'une irradiation à une chimiothérapie

surtout lorsque cette dernière repose sur une combinaison à base de cisplatine ; dans ce cas, en effet, le risque instantané de mortalité était réduit de 13% (hazard ratio = 0,87 ; p = 0,005) ce qui se traduisait par un bénéfice absolu de 4% à 2 ans et de 2% à 5 ans [24].

L'ensemble des études effectuées a été repris et présenté aux congrès de l'ASCO et IASLC en 2007. Une première analyse, basée sur 22 essais regroupant 3838 patients confirme le bénéfice de l'ajout d'une irradiation à une chimiothérapie séquentielle : le risque instantané de décès est alors réduit de 12% (hazard ratio = 0,88 ; p = 0,0001) soit un bénéfice absolu de 2,7% à 3 ans et de 1,7% à 5 ans. Parallèlement, un second travail montre que l'adjonction d'une chimiothérapie concomitante à l'irradiation réduit également le risque de décès de 13% (hazard ratio = 0,87 ; p = 0,0008) soit un bénéfice absolu de 3,2% à 3 ans et de 2,2% à 5 ans [25]. Un résultat similaire avait été retrouvé dans la méta-analyse de la Cochrane Library qui, en 2004, démontrait une réduction de 7% du risque de décès à 2 ans (hazard ratio = 0,93 ; p = 0,01) en faveur de l'association chimio-radiothérapie concomitante sur l'irradiation seule [26].

1.1.2.2 - Chimio-radiothérapie séquentielle versus concomitante

Dans ce contexte, le bénéfice de l'ajout des deux modalités thérapeutiques l'une à l'autre étant démontré, il était logique de s'interroger sur les modalités de leur association : séquentielle ou concomitante ? Plusieurs essais ont été consacrés à résoudre ce problème. L'étude japonaise, conduite par Furuse et coll., a comparé chez 314 malades un bras concomitant associant une chimiothérapie par cisplatine, vindésine et mitomycine à une irradiation débutant à J2 et délivrant 56 grays par fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine, mais en introduisant cependant une pause (ou « split ») de 10 jours au milieu de l'irradiation, à un bras séquentiel débutant par la même chimiothérapie précédant l'irradiation [27]. Un bénéfice significatif en faveur du bras concomitant était retrouvé sur la survie globale : la survie médiane passant en effet de 13,3 mois après traitement séquentiel pour atteindre 16,5 mois après traitement concomitant ; les taux de survie à 5 ans étant respectivement de 8,9% et 15,8%. Un élément troublant était toutefois l'absence de différence pour la toxicité oesophagienne, qui est théoriquement attendue plus élevée dans le bras concomitant; ceci étant probablement à mettre au compte de l'interruption introduite pendant l'irradiation pratiquée dans ce dernier bras.

L'essai RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 94-10 (qui n'est pas encore publié en dehors de communications dans les congrès) a comparé, chez 610 patients, 3 bras : le premier était un bras séquentiel où une chimiothérapie d'induction par cisplatine et vinblastine précédait une radiothérapie mono fractionnée standard (dose totale de 63 Gy). Les deux autres bras étaient des bras concomitants où, pour l'un, la même chimiothérapie était délivrée parallèlement à la même irradiation tandis que, pour l'autre, une irradiation

bi fractionnée (chaque fraction délivrant 1,2 Gy pour une dose totale de 69,6 Gy, administrés en 58 fractions délivrés sur 29 jours de traitement en 6 semaines) était réalisée en même temps qu'une chimiothérapie par cisplatine et étoposide. Seul le premier schéma concomitant a montré une amélioration significative par rapport au traitement séquentiel [28].

Une étude française a été effectuée par les groupes GLOT et GFPC (essai GLOT-GFPC NPC 95-01) [29]. Dans ce travail, un schéma séquentiel avec traitement d'induction par 3 cycles de cisplatine-vinorelbine précédant une radiothérapie en étalement conventionnel (66 Gy en 33 fractions) était comparé à un bras concomitant où la même irradiation était délivrée parallèlement à une chimiothérapie par cisplatine et étoposide, eux-mêmes suivis d'une chimiothérapie de consolidation par cisplatine et vinorelbine. Bien que la différence ne soit pas significative, les patients traités selon une modalité concomitante avaient une durée de survie médiane (16,3 mois versus 14,5 mois) et des taux de survie à 2 ans (39% versus 26%) et 5 ans (21% versus 14%) supérieurs à ceux des malades traités en mode séquentiel. La toxicité œsophagienne (32% versus 3%) était par contre plus élevée dans le bras concomitant.

D'autres essais randomisés ont également fourni des résultats en faveur de l'association concomitante, soit par rapport à la radiothérapie seule soit par rapport à la chimioradiothérapie séquentielle [30, 31]. Une méta-analyse sur données individuelles de 6 essais regroupant 1205 malades (soit 92% des 7 essais randomisés de chimioradiothérapie concomitante versus séquentielle) démontre un bénéfice significatif de l'association chimio-radiothérapie concomitante par rapport à l'administration séquentielle des deux traitements, dont témoigne une diminution de 16% du risque instantané de décès (hazard ratio = 0,84 ; p = 0,004), qui se traduit par un bénéfice absolu de 5,7% à 3 ans et de 4,5% à 5 ans [32]. Il faut souligner que l'association concomitante accroît également la toxicité œsophagienne (de grades 3 et 4) qui passe de 3% à 18% (soit un risque relatif de 4,9).

L'importance d'une durée de traitement la plus brève possible est soulignée par l'analyse (multivariée) rétrospective de la survie des patients traités par association concomitante et inclus dans les essais du RTOG : la prolongation de la durée totale en jours de l'irradiation entraîne en effet une diminution significative de la survie (p = 0,02) qui se traduit par une augmentation de 2% du risque de décès pour chaque jour de prolongation du traitement au delà du schéma initialement prévu [33].

1.1.2.3 - Apport d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation à la chimio-radiothérapie concomitante?

Le bénéfice lié à une administration concomitante de la radiothérapie et de la chimiothérapie étant ainsi démontré, il était légitime de se poser la question de l'intérêt

d'administrer des cures de chimiothérapie supplémentaires, soit en induction (avant l'association chimio-radiothérapie), soit en consolidation (après l'association chimio-radiothérapie). Dans un essai du CALGB, Vokes et coll. ont délivré une irradiation thoracique à la dose de 66 Gy parallèlement à une chimiothérapie associant, sur un rythme hebdomadaire du carboplatine (AUC = 2) et du paclitaxel (50 mg/m²). La moitié des patients recevait, en outre à 3 semaines d'intervalle, deux cycles d'induction par carboplatine (AUC = 6) et paclitaxel (200 mg/m²) [34]. Le devenir des malades n'a pas montré de bénéfice à l'ajout de cette chimiothérapie d'induction.

Faisant suite à une étude de phase II du SWOG, conduite par Gandara et coll., qui faisait espérer un bénéfice net à l'ajout d'une consolidation par le docétaxel après la réalisation de l'association chimio-radiothérapie concomitante [35], le Hoosier Oncology Group a conduit une étude randomisée de phase III testant spécifiquement cette stratégie : tous les malades recevaient d'emblée une chimiothérapie par cisplatine et étoposide, parallèlement à la radiothérapie qui délivrait 59,4 Gy sur le thorax puis, la moitié des patients recevaient une consolidation par 3 cycles de docétaxel. En fait, ce dernier schéma ne s'est traduit par aucun bénéfice sur les différents paramètres de survie étudiés [36].

L'essai GFPC-GLOT-IFCT 02-01, bien qu'il s'agisse d'un essai de phase II, était construit pour répondre spécifiquement à cette question. En effet, les malades (64 et 63, dans chacun des deux groupes) recevaient soit une chimiothérapie d'induction (deux cycles à 21 jours d'intervalle, associant cisplatine 80 mg/m² J1 et paclitaxel 200 mg/m² J1) précédant l'association radiothérapie (66 Gy) et chimiothérapie concomitante (trois cycles à 21 jours d'intervalle, associant cisplatine 80 mg/m² J1 et vinorelbine 15 mg/m² J1 et J8), soit le même schéma mais dans l'ordre inverse (association concomitante d'emblée précédant la chimiothérapie seule en consolidation) [37]. Là encore, aucune différence n'est notée entre les deux groupes que ce soit pour les taux de réponse (53% et 52%) ou les paramètres de survie (32% dans les deux groupes à 2 ans).

Enfin, deux derniers essais (également non encore publiés) ont été récemment présentés. Ces deux études suivaient, en fait, le même schéma que l'essai 02-01. L'étude PulmonART était un essai randomisé de phase II et a inclus 70 patients. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes, que les cures de chimiothérapie administrées en sus de l'association chimio-radiothérapie l'aient été en induction ou en consolidation de celle-ci. L'étude espagnole (SLCG 0008) était également un essai de phase II mais a inclus 151 patients. Toutefois, là aussi, il n'est pas apparu de différence en faveur de l'une des deux modalités d'administration de la chimiothérapie. Enfin, une étude coréenne n'a pas non plus montré d'avantage à faire précéder l'association chimio-radiothérapie par une chimiothérapie d'induction [38].

Au total, il n'est pas démontré qu'il y ait un bénéfice à rajouter des cures de chimiothérapie à l'association chimio-radiothérapie. Toutefois, pour des raisons d'organisation pratique et de disponibilité des équipements, beaucoup d'équipes commencent le traitement par une chimiothérapie d'induction. En outre, il est envisageable - et des essais sont en cours - que les thérapies ciblées, prescrites en maintenance, puissent dans ce contexte démontrer un effet bénéfique.

1.2 - Cisplatine et pemetrexed

1.2.1 - Cisplatine

Le cisplatine est un des médicaments les plus anciens et les plus efficaces pour le traitement des cancers bronchiques. C'est l'élément clef du traitement des cancers non à petites cellules non réséquables [18, 39-41]. Dans la méta-analyse basée sur les données individuelles des 1887 patients traités dans le cadre de 14 essais comparant l'irradiation en monothérapie à l'association chimio-radiothérapie, l'analyse mettait en évidence chez les patients ayant reçu du cisplatine une réduction significative de 30% du risque de décès deux ans après le diagnostic (intervalle de confiance à 95% - IC95% : 0,5-0,9) tandis que les essais ayant traité les malades sans cisplatine ne démontraient qu'une réduction non significative de 18% du risque de décès à cette date [42]. La méta-analyse de 1995 avait retrouvé le même bénéfice à l'association chimio-radiothérapie séquentielle vs radiothérapie seule à condition d'utiliser un protocole à base de cisplatine [24]. Enfin, une dernière méta-analyse, conduite sur données individuelles, a été spécifiquement consacrée à la comparaison des données de survie selon que les patients bénéficiaient d'une irradiation seule ou de la même radiothérapie associée de façon concomitante à une chimiothérapie comportant un sel de platine, cis- ou carboplatine. 1764 patients qui avaient été inclus dans 9 essais thérapeutiques ont été regroupés dans ce travail. Là aussi, le bénéfice en faveur de l'association chimio-radiothérapie, lorsqu'elle comporte un sel de platine, est franc puisque le risque de décès était diminué de 11% (hazard ratio, HR = 0,89 ; p = 0,02), correspondant à un bénéfice absolu de 4% à 2 ans [43]. La supériorité du cisplatine sur le carboplatine dans le traitement des cancers bronchiques primitifs non à petites cellules a été montrée dans plusieurs essais cliniques et méta-analyses [40, 44, 45]. Le bénéfice amené par l'utilisation du cisplatine dans le cadre d'une association de chimio-radiothérapie doit toutefois être tempéré par la nécessité de sélectionner pour ce traitement des malades ayant conservé un indice d'activité (« performance status ») satisfaisant (ECOG 0 ou 1) et un poids proche de sa valeur habituelle [41].

Dans ce contexte, le cisplatine a surtout été associé à l'étoposide [21, 29, 35, 36] (association qui reste la référence pour le Southwest Oncology Group, [46]). Des doublets

associant le cisplatine avec la vinorelbine [30, 47] (ce qui nécessite d'en diminuer les doses), mais aussi la gemcitabine, le paclitaxel [47] ou encore la vinblastine [28] ont également été employés. Certains de ces médicaments, en particulier la gemcitabine, sont particulièrement sensibilisants et ne doivent pas être utilisés en dehors d'un essai clinique. Les principaux effets toxiques du cisplatine sont les nausées et vomissements (immédiats et retardés), la neuropathie périphérique (qui ne survient habituellement qu'après une dose cumulée supérieure à 300 mg/m²), la néphrotoxicité (souvent accompagnée de troubles électrolytiques), l'ototoxicité (qui se manifeste surtout sur les fréquences hautes), la myélosuppression (typiquement modérée et dont le nadir survient entre J14 et J21), et enfin rarement des réactions anaphylactoïdes.

1.2.2 - Pemetrexed

Le pemetrexed est un agent antimétabolite, de la classe des antifolates qui a la particularité d'agir sur plusieurs cibles intracellulaires [48-54]. Il intervient en effet à la fois sur la synthèse des purines et des pyrimidines. Son mécanisme principal d'action est l'inhibition de la thymidilate synthétase (TS) ; il s'agit d'une enzyme qui catalyse la transformation du deoxyuridine monophosphate (dUMP) en deoxythymidine monophosphate (dTMP). L'inhibition de la TS provoque ainsi une diminution de la thymidine et, par contrecoup, une diminution de la synthèse d'acide déoxyribonucléique (ADN).

Le pemetrexed inhibe également la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyl transférase (GARFT), qui sont également des enzymes dépendants des folates et qui sont impliquées dans la synthèse des purines. Le pemetrexed rentre dans la cellule par l'intermédiaire d'un transporteur ; il est alors un excellent substrat pour la folylpolyglutamate synthétase. La forme polyglutamate du pemetrexed est de ce fait sa forme intracellulaire prédominante et s'avère 60 fois plus puissante que la forme monoglutamate pour l'inhibition de la TS.

Les études de phase I ont montré qu'une injection de pemetrexed, en perfusion de 10 minutes, toutes les trois semaines est le schéma le plus efficient. Avec cette modalité d'administration les toxicités limitantes ont été la neutropénie, la thrombopénie et la fatigue. La survenue de rashes cutanés motive l'administration de corticoïdes pendant 3 jours, encadrant le pemetrexed. La dose préconisée dans les études de phase II a été de 500-1200 mg/m² tous les 21 jours, en s'assurant d'une supplémentation vitaminique parallèle (acide folique et vitamine B12).

Les études pharmacologiques ont montré une cinétique régulière du médicament quelle que soit la dose. La clairance du produit est principalement rénale avec au moins 80% de la dose perfusée retrouvée inchangée dans les urines des 24 heures suivant le traitement. Il n'y a pas d'accumulation avec la répétition des traitements. La clairance du pemetrexed

diminue avec l'âge mais ceci est plus vraisemblablement dû à une diminution de la fonction rénale avec l'âge.

Le pemetrexed a été rapidement indiqué, en association avec le cisplatine, pour le traitement du mésothéliome pleural malin [55] et, en monothérapie, pour le traitement en seconde ligne du cancer bronchique non à petites cellules [56]. Plus récemment, le pemetrexed a obtenu une autorisation pour le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. Une étude de phase III comparant chez ces malades le doublet de référence cisplatine - gemcitabine [57] au doublet cisplatine - pemetrexed a en effet montré la non infériorité de ce dernier par rapport à la combinaison de référence [58]. Mais en outre, dans cet essai et dans le cadre d'une analyse prévue d'emblée par le protocole, les patients porteurs d'un adénocarcinome (n = 847) ainsi que ceux atteints d'un cancer à grandes cellules (n = 153) avaient une survie globale significativement supérieure lorsqu'ils étaient traités par le pemetrexed par comparaison à ce qu'elle était chez les patients recevant la gemcitabine (respectivement 12,6 versus 10,9 mois et 10,4 versus 6,7 mois). A l'inverse, les patients présentant une tumeur de type épidermoïde (n = 473) bénéficiaient au mieux du doublet cisplatine - gemcitabine (10,8 versus 9,4 mois). De ce fait, le pemetrexed ne se trouve plus désormais indiqué que chez les patients présentant une tumeur non épidermoïde, y compris lorsqu'il est prescrit en deuxième ligne thérapeutique. Il s'agit de la première situation, dans le traitement du cancer bronchique, où un médicament de chimiothérapie se trouve restreint dans son indication en fonction de l'histologie tumorale. Une explication possible de cette efficacité différentielle est attribuée à l'expression variable de la TS selon l'histologie de la tumeur. Des données précliniques montrent qu'une expression élevée de la TS est corrélée à une faible sensibilité au pemetrexed [59, 60]. Or, un travail récemment publié et effectué sur pièces opératoires démontre effectivement un niveau d'expression de la TS (tant au niveau de l'ARN messager que de la protéine) plus élevé dans les tumeurs de type épidermoïde par comparaison à ce qu'il est dans les adénocarcinomes ($p < 0,0001$) [61]. Cependant, bien que la survie des patients porteurs d'un cancer à grandes cellules ait également été supérieure après traitement par le pemetrexed, nous ne possédons pas de donnée sur le niveau d'expression de la TS par ces cancers [58].

1.2.3 - Justification de l'association cisplatine et pemetrexed concomitante à l'irradiation

Des essais cliniques ont déjà montré que le pemetrexed peut être administré, de manière concomitante à la radiothérapie, à pleine dose et sans toxicité supplémentaire et ceci,

qu'il soit associé au carboplatine [62] ou au cisplatine [63]. De nombreux essais cliniques sont actuellement en cours de réalisation. Les données préliminaires confirment que le doublet cisplatine et pemetrexed peut être proposé, en association avec une radiothérapie concomitante, à doses cytotoxiques systémiques et sans toxicité supplémentaire.

1.3 - Cetuximab

Le cetuximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF). Après qu'un de ses multiples ligands se soit fixé sur l'EGFR, le récepteur forme un dimère qui va s'autophosphoryler dans sa partie intracellulaire et déclencher une ou plusieurs cascades de signalisation (les principales étant les voies Ras/Raf/Mek ainsi que la voie PI3K/Akt/mTOR [64]) qui vont aboutir au noyau et favoriser la prolifération cellulaire, activer la capacité d'invasion tissulaire et de formation de métastases, bloquer l'apoptose et stimuler l'angiogenèse [65].

Le cetuximab est un anticorps monoclonal de type IgG1 chimérique (car d'origine murine et partiellement humanisé). Il interagit avec le domaine extracellulaire de l'EGFR dont il occupe partiellement le site de fixation du ligand, empêchant ainsi le récepteur d'adopter la conformation stérique requise pour la dimérisation. En outre, il augmente l'internalisation et diminue par là la disponibilité du récepteur. Enfin, il déclenche un phénomène immunitaire d'ADCC (antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity), spécifique aux IgG1 et 3, dirigé contre la cellule tumorale. Ces mécanismes d'action différencient le Cetuximab des « petites » molécules également dirigées contre l'EGFR et agissant par voie intracellulaire comme l'erlotinib [65]. La toxicité imputable au Cetuximab est essentiellement cutanée avec apparition d'un rash acnéiforme, ainsi que la possibilité de réaction allergique à l'administration [66]. Des hypomagnésémies ont également été rapportées [67].

Le Cetuximab est déjà indiqué pour le traitement des cancers du colon [66, 68] et des tumeurs de la tête et du cou [69, 70].

Le récepteur à l'EGF est exprimé par 40 à 80% des cancers bronchiques non à petites cellules [71, 72]. Le cancer bronchique représente donc une cible potentielle pour les médicaments susceptibles de bloquer le fonctionnement de ce récepteur. L'erlotinib a déjà vu son efficacité reconnue en deuxième ou 3^{ème} ligne thérapeutique [73]. Le cetuximab a été employé en seconde ligne en monothérapie où il fait preuve d'une efficacité comparable à celle de l'erlotinib mais aussi du docétaxel ou du pemetrexed [74]. En association avec le pemetrexed (750 mg/m² toutes les trois semaines), l'association démontre un temps jusqu'à progression allongé par comparaison avec un groupe contrôle historique [75]. L'association cetuximab - gefitinib a été évaluée chez des patients réfractaires, montrant une activité modérée et bien tolérée [76].

En première ligne, le cetuximab a été testé dans un essai de phase II, randomisé, en association au doublet cisplatine - vinorelbine par comparaison au doublet administré seul [77]. La combinaison avec le cetuximab a été bien tolérée et fait espérer un gain d'activité par rapport à la chimiothérapie seule. Un essai similaire a été publié où la vinorelbine est remplacée par la gemcitabine qui aboutit à la même conclusion [78]. La tolérance des traitements combinés carboplatine - paclitaxel et cetuximab, carboplatine - docétaxel et cetuximab ainsi que carboplatine - gemcitabine et cetuximab a également été validée dans des essais de phase I/II [79-81].

Ces données préliminaires ont permis la réalisation d'un essai multicentrique de phase III, l'étude FLEX [82]. Dans cette étude ont été randomisés 1125 patients porteurs d'une tumeur qui exprimait l'EGFR. 557 patients ont reçu le traitement expérimental (cisplatine 80 mg/m² J1, vinorelbine 25 mg/m² J1 et 8 d'un cycle de trois semaines répété jusqu'à un maximum de 6 cycles et auquel était adjoint le cetuximab à la posologie initiale de 400 mg/m² puis de 250 mg/m² administré en continu, sur un mode hebdomadaire et poursuivi en traitement de maintenance après l'arrêt de la chimiothérapie jusqu'à progression ou toxicité intolérable) ; 568 patients ont été traités dans le bras de référence (cisplatine et vinorelbine selon le même schéma que précédemment pour un maximum de 6 cycles, sans traitement de maintenance). Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale qui a été significativement allongée dans le bras Cetuximab : 11,3 mois versus 10,1 mois (HR = 0,871 ; IC95% : 0,762-0,996 ; p=0,044). Il en a été de même des taux de réponse (36% versus 29% ; p=0,012), du temps jusqu'à échec du traitement (4,2 mois versus 3,7 mois ; HR = 0,860, IC95% : 0,761-0,971, p=0,015) mais la survie sans progression était identique (4,8 mois) dans les deux groupes. Les effets secondaires les plus marqués avec cette association étaient attendus : neutropénie fébrile (22% versus 15%) et rashes cutanés (10% versus 0,2% pour les rashes de grade 3). Un élément important est la mise en évidence d'un effet pronostique positif de la survenue d'un rash cutané puisque, à l'instar de ce qui a déjà été observé pour les cancers coliques et les cancers de la tête et du cou, la survie médiane passe de 8,8 mois en l'absence de toxicité cutanée à 15 mois en présence d'un rash de grade 1-3 (HR = 0,631, IC95% : 0,515-0,774 ; p<0,001) [83]. En dépit d'un manque de puissance ne permettant pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs, un second essai de phase III (essai BMS 099) comparant l'association taxane-carboplatine-Cetuximab versus taxane-carboplatine a également mis en évidence un gain de survie globale en faveur du bras Cetuximab (9,7 mois versus 8,4 mois) [84, 85].

Le Cetuximab a également été délivré à des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé en association avec la radiothérapie [86, 87]. Les données de ces travaux montrent que l'addition du Cetuximab à l'irradiation est réalisable

sans accroissement de la toxicité tout en laissant espérer une amélioration de la réponse locale.

Le cetuximab a enfin été associé la chimiothérapie dans le contexte des associations chimio-radiothérapie. Ainsi l'étude RTOG 0324 teste la combinaison de Cetuximab concomitante à une association de radiothérapie (63 Gy /35 fractions) et chimiothérapie (carboplatine AUC 2 et paclitaxel 45 mg/m² répétés toutes les semaines pour 6 semaines, suivies de 2 cycles par carboplatine AUC 6 et paclitaxel 200 mg/m²) [88]. 87 patients sont évaluables. Le taux de réponse est de 62%, la survie médiane de 22,7 mois et le taux de survie à deux ans de 49,3%. La tolérance du traitement est satisfaisante avec 20% des patients qui présentent une toxicité hématologique de grade 4, 8% une œsophagite de grade 3 et 7% une pneumopathie de grade 3-4. Cinq décès sont attribuables au traitement. Ces résultats sont les meilleurs jamais rapportés par le RTOG et cet intergroupe prévoit la réalisation d'un essai randomisé. Le Cancer and Leukemia Group B a également rapporté des données préliminaires de tolérance d'un essai en cours où le cetuximab est administré pendant une radiothérapie (70 Gy) couplée à une chimiothérapie par carboplatine et pemetrexed ; là aussi, l'association triple apparaît faisable et bien tolérée [89].

1.4 Evaluation du bénéfice/risque

L'ensemble des données d'efficacité et de tolérance des médicaments proposés pour cet essai (cisplatine, pemetrexed, cetuximab) justifie d'évaluer cette combinaison en association à la radiothérapie chez des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé et de nature non épidermoïde.

2 - OBJECTIFS

2.1 - Objectif principal

Taux de contrôle de la maladie (RC + RP + SD) à la 16^e semaine (4 mois) post-inclusion

2.2 - Objectifs secondaires

Taux de contrôle de la maladie (RC + RP + SD) à la 24^e semaine (6 mois) post-inclusion

Taux de réponses complètes (RC) à la 16^e et 24^e semaines,

Taux de réponses partielles (RP) à la 16^e et 24^e semaines,

Taux de stabilités (SD) à la 16^e et 24^e semaines,

Durée de survie sans progression

Durée de survie globale

Tolérance globale : recueil des évènements indésirables évalués selon les critères CTC-AE v 3.0 (jusqu'à la 24^e semaine post-inclusion).

Tolérance spécifique au Cetuximab

2.3 - Objectifs exploratoires

Analyse explicative du contrôle de la maladie

Analyse explicative de la survie sans progression

Corrélation entre le rash cutanée précoce et l'efficacité du traitement

3 - SCHEMA DE L'ETUDE

3.1 - Description du schéma de l'étude

Les patients recevront un cycle de chimiothérapie d'induction par cisplatine 75 mg/m² et pemetrexed 500 mg/m² délivrés tous deux au J1 d'un cycle de 21 jours. Le Cetuximab est associé dès le début du traitement à la posologie de 400 mg/m² pour la première injection puis 250 mg/m² par semaine jusqu'à la fin du traitement.

Cette première cure est suivie de l'association radio-chimiothérapie durant laquelle :

- la chimiothérapie est administrée aux mêmes doses et au même rythme que pendant le traitement d'induction, pour un maximum de 3 cycles,
- l'irradiation débute à J22; elle est administrée par fractions quotidiennes de 2 Gy, 5 jours sur 7, jusqu'à un maximum de 66 Gy,
- durant l'association chimio-radiothérapie, le Cetuximab est poursuivi sur la base d'une injection hebdomadaire de 250 mg/m².

Semaine	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	24
Mois																	4	6
EVA	EVA1			EVA2													EVA3	EVA4
Radiothérapie					66 Gy (2 Gy / fraction)													
Pemetrexed 500 mg/m ²		X			X			X			X							
Cisplatine 75 mg/m ²		X			X			X			X							
Cetuximab 400 mg/m ²		X																
Cetuximab 250 mg/m ²			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				

3.2 - Nombre de patients

Au total, 100 patients seront inclus, sur une période de recrutement prévue de 18 mois. Aucun patient sorti prématurément de l'étude ne sera remplacé (quelle qu'en soit la raison).

3.3 - Centres

Les centres participants sont les centres volontaires de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique.

4 - POPULATION DE L'ETUDE

4.1 - Population cible

La population retenue pour cette étude est celle des patients porteurs d'un cancer bronchique primitif de nature non à petites cellules et non épidermoïde, de stade localisé au thorax et non opérable (stades III selon la nouvelle classification TNM 2009), accessibles à une irradiation thoracique à visée curatrice.

4.2 - Critères d'inclusion

4.2.1 - Relatifs à la pathologie

- patient atteint d'un CBNPC avec une histologie définie comme autre que épidermoïde prédominant,
- patient atteint d'un CBNPC de stade III (classification TNM 2009) jugé inopérable ou non résécable,
- présence d'au moins une cible mesurable en une dimension (critères RECIST),
- possibilité d'une irradiation conformationnelle optimisée à la dose de 66 Gy permettant de traiter jusqu'à deux cibles avec deux isocentres et des faisceaux différents (irradiation à visée curatrice),
- radiothérapie pouvant être réalisée à la dose de 66 Gy avec un V20 \leq 35% et une DMP \leq 20 Gy (l'intégration dans le volume d'irradiation d'une adénopathie ne fixant pas le 18-FDG n'est possible que sous réserve de ne pas augmenter le V20 au-delà des limites fixées).
- fonction respiratoire : VEMS \geq 40% de la valeur théorique et DLCO/VA \geq 50% de la valeur théorique et PaO2 \geq 60 mm Hg,
- fonction hématologique :
 - o nombre absolu de polynucléaires neutrophiles \geq $1,5 \cdot 10^9/l$ ET plaquettes \geq $100 \cdot 10^9/l$,
 - o hémoglobine \geq 10 g/L (les transfusions sont acceptées pour maintenir ou dépasser ce taux),
- fonction hépatique :
 - o bilirubine totale \leq 1,5 LSN ET
 - o ASAT/ALAT $<$ 2,5 LSN,
 - o fonction rénale : taux de créatinine sérique \leq 1,25 LSN ET clairance calculée de la créatinine \geq 60 mL/min (selon la formule de Cockcroft)

4.2.2 - Relatifs à la population

- patient ayant signé un consentement éclairé,
- patient apte, selon l'investigateur à se plier aux impératifs et contraintes de l'étude,
- patient non antérieurement traité,
- âge \geq 18 ans et $<$ 70 ans,
- indice de performance OMS de 0 ou 1,
- perte de poids \leq 10% du poids total dans les 3 mois précédant l'inclusion,
- espérance de vie \geq 3 mois,
- femme en période d'activité génitale ayant eu un test de grossesse sérique négatif au cours des 28 jours avant l'inclusion. Si le test de grossesse n'est pas réalisé au cours des 7 jours précédant la première administration de cetuximab, un test urinaire de confirmation est obligatoire,
- affiliation à un régime de sécurité sociale

4.3 - Critères de non inclusion

4.3.1 - Relatifs à la pathologie

- cancer bronchique prétraité (hors désobstruction endoscopique),
- cancer opérable,
- cancer bronchique épidermoïde ou cancer bronchique mixte à petites et non petites cellules ou carcinome mixte adénosquameux à prédominance épidermoïde, carcinome bronchiolo-alvéolaire, cancer bronchique à petites cellules,
- cancer bronchique métastatique ou cancer bronchique avec épanchement pleural ponctionnable et cytologiquement prouvé comme néoplasique, ou atteinte péricardique cytologiquement prouvée,
- syndrome de compression cave supérieur non accessible à la pose d'un stent ou ne régressant pas après pose d'un stent,
- une atteinte sus-claviculaire basse, incluable dans le champ d'irradiation sans dépassement du V20 cible, ne constitue pas un critère d'exclusion.

4.3.2 - Relatifs à la population

- femme ayant un test (sérique) de grossesse positif ou n'ayant pas réalisé de test de grossesse, sauf si le risque d'une grossesse peut être exclu (ex : post ménopause, aménorrhée depuis au moins deux ans, hystérectomie ou ovariectomie),
- femme allaitant
- femme en période d'activité génitale n'utilisant pas de méthode de contraception hormonale ou mécanique efficace ou 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,
- patient atteint d'une déficience ne lui permettant pas une bonne compréhension des impératifs de l'essai,
- personnes majeures faisant l'objet de mesures de protection légale ou hors d'état de manifester leur volonté,
- personnes détenues, hospitalisées ou admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celles de la recherche,
- patient participant ou ayant participé à un essai thérapeutique dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'essai,
- antécédent d'irradiation thoracique,
- neuropathie périphérique de grade ≥ 1 ,
- autre pathologie maligne que le CBNPC en cours ou antécédents d'une pathologie maligne dans les 5 dernières années à l'exception d'un carcinome baso-cellulaire de la peau ou d'un carcinome *in situ* du col utérin,
- maladie cardiaque cliniquement significative : AVC ou infarctus de myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'essai, angor instable, insuffisance cardiaque congestive de grade $> II$ selon la New York Heart Association, ou arythmie cardiaque nécessitant un traitement spécifique durant l'étude, FEVG $< 50\%$ et d'une façon générale, toute pathologie associée pouvant faire craindre une mauvaise tolérance de l'hyperhydratation nécessitée par la perfusion de cisplatine,
- allergie ou hypersensibilité connus aux anticorps monoclonaux,
- maladie infectieuse sévère en cours, infection connue par le VIH, fièvre $> 38^{\circ}5$ ou évidence de toute autre pathologie, dégradation des fonctions organiques ou neurologiques, résultat d'examen physique ou de laboratoire

qui entraîne la suspicion d'une maladie ou d'une condition contre-indiquant l'utilisation d'un traitement de l'essai, qui peut affecter l'adhésion du patient aux conditions du protocole, ou l'exposer à un risque quelconque de complication liée au traitement,

- traitement antérieur par un agent ciblant la voie EGFR (HER1) : gefitinib, erlotinib, vandetanib, lapatinib, panitumumab ou autre.

4.4 - Traitements concomitants

4.4.1 - Traitements concomitants interdits

Tous les traitements à visée anti-tumorale, autres que les traitements de l'étude, sont interdits.

Les traitements à visée anti-tumorale qui seront administrés aux patients sortis de l'étude pour cause de toxicité seront notés dans le cahier d'observation pour le suivi de la progression de la maladie et l'évaluation de la survie.

La prescription d'érythropoïétine (EPO) et/ou de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) en prophylaxie primaire n'est pas autorisée.

4.4.2 - Traitements concomitants autorisés

Les traitements habituels antérieurs à l'étude seront poursuivis par les patients pendant l'étude, en fonction des recommandations de leur médecin.

Tout nouveau diagnostic, traitement ou intervention chirurgicale survenant au cours de l'essai devra être noté dans le cahier d'observation en incluant la date et l'indication, la description de l'intervention s'il s'agit d'un geste chirurgical, et toute autre information cliniquement pertinente.

Les traitements préventifs des nausées et vomissements chimio-induits, de l'œsophagite radio-induite, et généralement des effets secondaires indésirables de l'association chimio-radiothérapie seront administrés, si nécessaire, en fonction des habitudes propres à chaque centre.

4.5 - Critères d'arrêt prématuré du traitement, de sortie d'essai ou d'arrêt de l'étude

4.5.1 - Sortie d'essai

Les raisons de sortie d'essai sont :

- le retrait de son consentement par le patient,
- le décès,
- la perte de vue du malade.

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 d'ailleurs pas tenus d'expliquer) ; ceci ne doit en rien affecter leur droit à une prise en charge ultérieure. L'investigateur doit tout faire pour que la sortie non nécessaire de patients soit évitée.

4.5.2 - Arrêt prématuré du traitement

L'investigateur peut arrêter prématurément la participation d'un patient en cas de :

- progression tumorale sous traitement,
- toxicité nécessitant l'arrêt des traitements à l'étude,
- pathologie intercurrente,
- événement indésirable,
- violation du protocole,
- non observance,
- raisons administratives,
- autres raisons.

4.5.3 - Arrêt de l'étude

Une revue des données de tolérance sera effectuée par le Comité Directeur de l'Etude après 10 et 34 patients inclus afin d'identifier précocement certains profils de tolérance (*safety-run*).

5 - CALENDRIER DES EVALUATIONS ET PROCEDURES

5.1 - Période de sélection

Tous les patients doivent fournir leur consentement éclairé signé avant que toute évaluation ou procédure spécifique à l'étude ne soit réalisée.

Le bilan de sélection doit être effectué dans les 28 jours précédant la première administration des traitements. Ne pourront être acceptés dans l'étude que les malades qui remplissent tous les critères d'inclusion et aucun des critères de non inclusion.

- données démographiques,
- recueil des données sur le tabagisme (fumeur, ex-fumeur, jamais fumeur),
- antécédents médicaux,
- pathologies et traitements concomitants,
- examen clinique, poids, taille, indice de performance OMS,
- test sérique de grossesse (à réaliser chez les femmes en âge de procréer, ayant une stérilité non documentée ou ménopausée depuis moins de 2 ans),
- bilan hématologique* (NFS, plaquettes), bilan biochimique (albumine, glucose, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcium),
- bilan hépatique* (bilirubine totale, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, gamma-GT, LDH),
- épreuve fonctionnelle respiratoire avec mesure des débits (VEMS) et de la diffusion de l'oxyde de carbone (DLCO/VA) ; gazométrie artérielle,
- imagerie tumorale (scanner thoracique et sus-mésocolique prenant le foie et les glandes surrénales),
- scanner ou - mieux - IRM cérébrale,
- scintigraphie au 18-FDG (TEP-scan) ; le TEP-scan ne servira pas pour les mesures tumorales,

* : le bilan biologique doit être effectué dans les 8 jours qui précèdent la première administration du traitement.

5.2 - Période de traitement

5.2.1 - Evaluation à chaque cycle

- examen clinique, poids, indice de performance OMS,
- bilan hématologique* (NFS, plaquettes), bilan biochimique (albumine, glucose, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcium),
- bilan hépatique* (bilirubine totale, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, gamma-GT, LDH),
- administration des traitements de l'étude
- déroulement de l'irradiation,
- recueil des évènements indésirables et suivi de ces évènements jusqu'à résolution ou explication adéquate, même si le patient a terminé le traitement de l'étude.
- (* : ces examens ne seront pas réalisés au cycle 1 puisque déjà effectués durant la période de sélection)

5.2.2 - Examens d'imagerie

- scanner thoracique et sus-mésocolique après le premier cycle (avant le début de l'irradiation)
- scanner thoracique et sus-mésocolique un mois après la fin du traitement (visite de fin de traitement à la 16^e semaine), et au 6^e mois (24^e semaine).

5.3 - Période de suivi

Un suivi sera effectué tous les 3 mois, du 6^e mois jusqu'à 2 ans après la date d'inclusion (6^e mois, 9^e mois, 12^e mois, 15^e mois, 18^e mois et 24^e mois) puis tous les 6 mois jusqu'à la 5^e année :

- bilan d'imagerie (en alternance scanner thoracique et radiographie pulmonaire).
- 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 évènements jusqu'à résolution ou explication adéquate, même si le patient a terminé le traitement de l'étude.

Tableau récapitulatif des investigations de l'étude IFCT-0803

Semaine	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	24
Mois														4	6
Critères d'inclusion / non-inclusion	X														
Consentement signé	X														
Déroulement de l'irradiation															
Radiothérapie					66 Gy (2 Gy / fraction)										
Traitements de l'étude															
Pemetrexed 500mg/m ²		X			X			X			X				
Cisplatine 75 mg/m ²		X			X			X			X				
Cetuximab 400mg/m ²		X													
Cetuximab 250mg/m ²			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Evaluation															
Données démographiques	X														
Tabagisme	X														
Antécédents médicaux significatifs	X														
Traitements concomitants	X				X			X			X			X	
Examen clinique (poids, PS)	X	X			X			X			X			X	X
Bilan hématologique	X				X			X			X			X	
Bilan hépatique	X				X			X			X			X	
EFR avec VEMS, DLCO/VA	X														
Examens d'imagerie															
Scanner thoracique / sus-mésocolique	EVA 1			EVA2										EVA3	EVA4
Scanner ou IRM cérébral	X														
Scintigraphie 18-FDG (TEP-Scan)	X														

6 - MEDICAMENT EXPERIMENTAL ET TRAITEMENTS ASSOCIES

6.1 - Traitements à l'étude

6.1.1 - Cetuximab

Le cetuximab sera administré à J1 à la dose d'induction de 400 mg/m², puis une fois par semaine durant la chimioradiothérapie concomitante soit aux J8, J15, J22, J29, J36, J43, J50, J57, J64, J71 et J78 à la dose d'entretien de 250 mg/m².

Posologies et modalités d'administration :

Les modalités d'administration du cetuximab seront les suivantes :

- La dose initiale totale (première perfusion) est de 400 mg/m² (= 80 ml/m² de solution prête à l'emploi) à administrer sur une durée de 120 minutes.

Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticoïde afin de réduire les risques de réaction allergique ou d'hypersensibilité (cf. annexe 1).

La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/min, correspondant à 2 ml/min de la solution prête à l'emploi. La ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium (NaCl) stérile à 0,9 % pour préparation injectable à la fin de la perfusion.

Le cetuximab ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux administrés par voie intraveineuse étant donné qu'aucune donnée de compatibilité n'est disponible.

La dose hebdomadaire (toutes les perfusions ultérieures) est de 250 mg/m² (= 50 ml/m² de solution prête à l'emploi).

Avant toute injection de cetuximab, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticoïde afin de réduire les risques de réaction allergique ou d'hypersensibilité (cf. annexe 1).

La perfusion de cetuximab est réalisée sur une durée de 60 minutes et la vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/min, correspondant à 2 ml/min de la solution

prête à l'emploi. La ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium stérile à 0,9 % pour préparation injectable à la fin de la perfusion.

Si le patient doit recevoir une chimiothérapie le même jour, cette chimiothérapie doit être administrée après la période d'observation d'une heure suivant la perfusion de cetuximab.

Les perfusions de cetuximab doivent être programmées tous les 7 jours, si possible le même jour de la semaine, et ne doivent pas être décalées de plus de 3 jours.

Une surveillance étroite du patient (incluant les signes vitaux) est nécessaire pendant la perfusion et jusqu'à une heure après la fin de la perfusion afin d'observer la survenue potentielle d'événements indésirables (en particulier réaction de type allergie ou hypersensibilité). Un suivi des toxicités cutanées sera aussi effectué.

Un médecin doit être présent pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à une heure après la fin de la perfusion.

6.1.2 - Pemetrexed + Cisplatine

Au J1 d'un cycle de 21 jours :

- Pemetrexed 500 mg/m² IV sur 10 minutes
suivi 30 minutes plus tard par :
- Cisplatine 75 mg/m² sur 2 heures encadré d'une hydratation correspondant aux pratiques habituelles de chaque centre.
- 4 cycles au total
- Avec prémédication vitaminique B9/B12 et corticoïdes détaillés dans le chapitre 6.3

6.1.3 - Conditionnement et étiquetage

Cetuximab et pemetrexed seront fournis par le promoteur (IFCT)

6.2 - La radiothérapie

Le traitement concomitant par radiothérapie et chimiothérapie ne concernera que les patients après chimiothérapie d'induction complète avec tous les critères suivants :

- Réponse partielle ou complète ou stabilisation de la maladie (RECIST)
- Pas de toxicité résiduelle \geq grade 2 selon le score NCI-CTC 3.0

- Performance statut < 2
- Drogues étudiées administrées à pleine dose durant la chimiothérapie d'induction.

6.2.1 Instructions au sujet de la radiothérapie

Un scanner diagnostique aura permis de vérifier que le patient est candidat à une irradiation thoracique conformationnelle, avec des volumes « acceptables ». En cas de doute, un scanner dosimétrique sera réalisé pour évaluation du V20, et l'inclusion n'aura lieu qu'après confirmation de volumes acceptables (réalisation d'histogrammes doses-volume, HDV, V20 inférieur à 35%, voir plus loin).

La radiothérapie sera débutée entre la 4^{ème} semaine et la cinquième semaine après la dernière chimiothérapie d'induction.

La dose totale sur la zone à traiter est de 66 Gy et sera administrée à raison de 2 Gy par fraction, pour un total de 33 fractions (5 jours par semaine).

Tous les champs sont traités tous les jours

Scanner-Préparation du traitement

Le scanner d'évaluation après la 1^{ère} cure (3^e semaine), étudiant de l'apex à l'étage sus-mésocolique, servira également à la dosimétrie. Le TEP-scanner, qui est effectué avant la 1^{ère} cure, sera également utilisé à la détermination des volumes [90-96] (il ne sera pas effectué en position de traitement [97]).

On définira par contourage sur le scanner le GTV, le CTV et le PTV.

Chaque patient sera installé à plat en décubitus dorsal avec une contention individuelle sur la table de traitement. Les coupes de scanner, débutent au niveau du cartilage cricoïde et descendent jusque sous le diaphragme. Elles auront, au plus, une épaisseur de 3-5mm dans la région de la tumeur et des adénopathies tumorales ou suspectes et de 8-10mm dans les autres régions.

Les GTV, CTV et organes à risque seront contourés sur toutes les coupes appropriées du scanner.

En cas d'adénopathie visible au scanner, mais ne fixant pas le 18-FDG, celle-ci sera incluse dans le volume d'irradiation si elle mesure plus de 1,5 cm dans son plus petit axe [98].

Les organes normaux à contourer sont les 2 poumons, les contours externes, le cœur, la moelle épinière, l'œsophage, voire pour les tumeurs du lobe inférieur droit, le foie. Les tissus normaux doivent être contourés dans leur totalité.

Le pourcentage du volume pulmonaire total (c'est-à-dire le volume des 2 poumons moins le PTV) excédant 20 Gy (V20) doit être \leq à 35%.

L'œsophage doit être contourné dans sa totalité et le PTV ne pourra être soustrait de ce volume.

L'injection intraveineuse de produit de contraste durant le scanner de simulation reste une option à condition que le scanner thoracique de diagnostic ait été fait avec injection de produit de contraste pour définir les principaux vaisseaux sanguins. Si ce n'est pas le cas, une injection de produit de contraste devra être administrée durant le scanner de simulation.

6.2.2 Facteurs techniques

Energie du faisceau : Un accélérateur linéaire est nécessaire avec énergie efficace des photons ≥ 6 MV.

Une technique de radiothérapie conformationnelle 3D est obligatoire. Toutes les techniques de vérification de la position sont admises et souhaitables, ainsi que les techniques de gating. L'utilisation de faisceaux non coplanaires est recommandée, notamment pour les lésions inférieures, afin d'épargner l'aire cardiaque. L'IMRT peut aussi être utilisée, si besoin.

6.2.3 Définitions du volume et du point de référence ICRU

La définition des volumes sera en accord avec le rapport n° 50 ICRU de 1993 : prescription, enregistrement et report de la thérapie par faisceaux de photons.

Le volume initial de la lésion tumorale au moment de l'inclusion doit être utilisé pour définir le volume de traitement par radiothérapie sauf si une atélectasie secondaire à une obstruction existe lors de la présentation initiale et qu'une réponse à la chimiothérapie a permis, en levant l'atélectasie, une meilleure visualisation de la tumeur par rapport au reste du poumon. Ainsi le volume tumoral post-chimiothérapie pourra être utilisé pour définir le volume de traitement par radiothérapie. Celui-ci sera également choisi lorsque le volume initial paraît trop important, s'il existe une bonne réponse à la chimiothérapie.

Le PET Scan sera employé afin d'affiner les informations du scanner (atélectasie notamment). Un PET Scan de fusion peut être utilisé.

Le volume tumoral macroscopique (GTV) est défini comme étant la maladie macroscopique visible à l'aide du scanner spiralé et des informations cliniques.

La tumeur macroscopique inclut la tumeur initiale (GTV - P) et s'étend aux ganglions lymphatiques anormaux de plus d'1 cm (mesurés dans petit axe) (GTV-N). Ces volumes peuvent être séparés, mais ce n'est pas souhaitable.

Le volume cible anatomo-clinique (CTV) inclut la maladie infra-clinique impliquée autour du GTV, avec une marge de 8 mm pour les adénocarcinomes et de 5 mm pour les carcinomes à grandes cellules [99].

Le volume cible prévisionnel (PTV) ajoute une marge autour du CTV. Le volume de ce PTV doit inclure autour du CTV une marge de 2 cm pour les régions mobiles (bases pulmonaires) et de 1 cm dans les autres régions. Le PTV doit recevoir au moins 95% et au plus 107% de la dose prescrite.

L'irradiation prophylactique ganglionnaire n'est pas autorisée.

Le point de référence ICRU est placé au centre du PTV. Typiquement ce point devrait être localisé sur l'axe du faisceau ou à l'intersection des faisceaux (isocentre). Il s'agit du point où la dose utilisée dans le protocole doit être prescrite. Tous les efforts doivent être faits pour obtenir une dose homogène dans tout le PTV.

6.2.4 Planification 3D

Volume prévisionnel (PTV) : le PTV sera traité par une combinaison de champs conformationnels tridimensionnels coplanaires ou non coplanaires pour délivrer la dose spécifiée tout en limitant la dose donnée aux tissus sains. L'arrangement des champs sera déterminé par une planification 3D pour permettre un plan optimal en accord avec les volumes définis.

6.2.5 Volume et tolérance des tissus normaux

La dose reçue aux poumons est la première dose limitante, et doit être aussi faible que possible.

La capacité pulmonaire globale des patients est évaluée par EFR. Un VEMS inférieur à 1 litre contre-indique l'irradiation dans la majorité des cas.

Le volume pulmonaire non tumoral, qui permet de calculer le V20, est défini comme le volume des deux poumons auquel on soustrait le PTV. Le V20 ne doit pas dépasser 35%.

Il n'est pas prévu de réduction de volume au cours du traitement.

La dose permise à la moelle épinière est de 46 Gy au plus.

Le contourage méticuleux de l'aire cardiaque permet de générer des HDV : 100% de ce volume ne doit pas recevoir plus de 40 Gy, les 2/3 pas plus de 45 Gy et 1/3 pas plus de 60 Gy.

Il n'existe pas de dose recommandée à ne pas dépasser pour l'œsophage, tout au plus il est demandé que la dose moyenne ne dépasse pas 34 Gy.

6.3 Contrôle de qualité

Un comité d'experts indépendants de l'étude sera mis en place afin de vérifier la qualité et l'homogénéité des traitements.

Le contrôle portera sur tous les dossiers des patients inclus (clichés de centrage, feuille de traitement, dosimétrie, volumes irradiés). Une revue des toxicités sera également réalisée.

Ce comité indépendant se réunira pour la première fois après la fin du traitement des 34 premiers patients.

A partir des informations transmises, le comité de surveillance émettra des recommandations sur la conduite de l'étude à l'investigateur coordonnateur, qui transmettra au promoteur. Le rôle du comité de surveillance est consultatif auprès du promoteur à qui il reviendra de prendre la décision finale de la mise en place des recommandations.

La participation à cet essai conduit à accepter les règles du contrôle de qualité, et constitue un engagement à fournir tous les documents nécessaires (originaux ou copies) pour la revue des dossiers.

6.4 - Traitements associés

Supplémentation vitaminique

- systématique pour tous les patients dès l'inclusion et à poursuivre seulement en cas de traitement anti-tumoral comprenant du pemetrexed c'est-à-dire pour les patients du bras contrôle ou les patients du bras à la carte selon le résultat de l'analyse biomarqueurs.
- prise orale quotidienne de 400 µg d'acide folique à débiter 1 à 3 semaines avant la première perfusion de pemetrexed, continuée tout au long de l'étude et à poursuivre 3 semaines après la dernière chimiothérapie
- injection intramusculaire de 1 mg de Vitamine B12, au moins une semaine avant la première perfusion de pemetrexed et répétée toutes les 9 semaines (les injections ultérieures pourront être réalisées le jour de la chimiothérapie), tant que le patient reçoit du pemetrexed.

Corticothérapie

- 4 mg de dexaméthasone ou 20 mg de prednisone matin et soir seront administrés oralement la veille, le jour et le lendemain de l'administration de pemetrexed.

Traitement anti-émétique

- ils seront systématiquement associés à chaque injection de chimiothérapie selon les habitudes de chaque centre. Il est recommandé d'utiliser des sétrons associés à des corticoïdes et l'aprépitant avant et après l'injection de cisplatine.

Facteurs de croissance

- L'utilisation préventive systématique de facteurs de croissance granulocytaires n'est pas autorisée. Leur utilisation en prophylaxie secondaire de la neutropénie fébrile ou en curatif est possible.
- L'utilisation d'érythropoïétine recombinante humaine ou de darbopoïétine n'est pas autorisée.

7 - INSTRUCTIONS DE PHARMACOVIGILANCE

7.1 - Evaluation de la toxicité

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

7.2 - 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.

7.3 - Evénements indésirables graves

7.3.1 - Définition réglementaire

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

- décès (à l'exception de ceux liés à l'évolution patente de la maladie cancéreuse ; dans ces cas, la cause du décès doit être soigneusement notée dans le dossier source)
- 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 (évènement clinique ou résultat de laboratoire considéré comme grave par l'investigateur et ne correspondant pas aux critères de gravité définis ci-dessus). Exemples : surdosage, seconds cancers.

N'est pas considéré comme évènement indésirable grave une hospitalisation < 24 heures.

Un EIG attendu est un évènement déjà mentionné dans la version la plus récente de la brochure investigateur ou dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les médicaments ayant déjà une AMM. Cette définition s'applique également au médicament de l'essai lorsqu'il est administré pour une même population hors indication de l'AMM.

Un EIG inattendu est un évènement non mentionné ou différent par sa nature, son intensité, son évolution dans la version la plus récente de la brochure investigateur ou dans le RCP pour les produits ayant une AMM.

Dans cette étude, les documents de référence seront le RCP pour le cisplatine, et la brochure investigateur pour le pemetrexed (ALIMTA®) et le cetuximab (ERBITUX®).

7.3.2 - 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 (cf. annexe) dans les 24 heures ouvrables suivant leur survenue par fax à la coordination de l'essai (fax IFCT : 01.56.81.10.46) avec une confirmation ultérieure par courrier au promoteur. Ils seront actualisés si nécessaire. 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.

Le promoteur informera les investigateurs de tous les évènements indésirables graves non attendus (c'est-à-dire ne figurant pas dans la liste des évènements indésirables attribuables aux drogues et associations testées dans l'étude) ainsi que de l'appréciation portée par l'investigateur sur l'existence d'un lien avec le traitement à l'étude.

7.3.3 - Evénements indésirables graves inattendus

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

Dans cette étude, les documents de référence seront le RCP pour le cisplatine, et la brochure investigateur pour le pemetrexed (ALIMTA®) et le cetuximab (ERBITUX®).

Sera aussi à déclarer tout évènement clinique indésirable ou résultat de laboratoire anormal à caractère grave ou considéré comme tel par l'investigateur (avec mention de leur sévérité).

8 - TOXICITES ET ADAPTATION DES DOSES

8.1 - Arrêts de traitement et adaptation des doses

Les toxicités seront évaluées selon l'échelle du National Cancer Institute Common Criteria / NCI-CTC v3.0 (http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v30.html)

8.2 - Toxicité liée au Cetuximab - Conduite à tenir

Réactions allergiques/hypersensibilité

En cas de réaction allergique ou d'hypersensibilité, l'investigateur doit prendre en charge le patient en fonction des derniers traitements disponibles.

Les recommandations concernant les modifications de traitement par cetuximab en cas de réactions allergiques, basées sur l'expérience acquise en Recherche et Développement et codifiées selon les critères du NCI-CTCAE version 3.0, sont résumées dans le tableau suivant.

Modifications des modalités de traitement par cetuximab en fonction des réactions allergiques /hypersensibilité selon les critères du NCI-CTCAE (Version 3.0)

Grade NCI -CTCAE Réaction allergique/hypersensibilité	Traitement
Grade 1 Éruption ou rougeur transitoire ; fièvre liée au produit < 38° C	Réduire le débit de la perfusion du cetuximab de 50 % et suivre attentivement l'évolution. La durée totale de la perfusion du cetuximab à dose hebdomadaire ne doit pas dépasser 4 heures (240 minutes).
Grade 2 Éruption ; rougeur ; urticaire ; dyspnée ; fièvre liée au produit ≥ 38° C	Arrêt de la perfusion de cetuximab. Traitement par bronchodilatateurs, oxygène, etc ... en fonction de l'état clinique. Si retour à la normale ou diminution à grade 1, poursuivre la perfusion à 50 % de la vitesse initiale en surveillant attentivement le patient.
Grade 3 ou grade 4 Bronchospasme symptomatique, avec ou sans urticaire ; traitement parentéral ; œdème/angioedème lié à l'allergie ; hypotension. Anaphylaxie	Arrêt immédiat de la perfusion de cetuximab quel que soit le moment de survenue au cours de l'étude. Traitement par épinéphrine, bronchodilatateurs, anti-histaminiques, glucocorticoïdes, vasopresseurs, oxygène, etc..., en fonction de l'état clinique. Arrêt immédiat du traitement par cetuximab sans retraitement ultérieur.

Reprise du traitement après réactions allergiques / hypersensibilité

Une fois que la vitesse de perfusion du cetuximab a été diminuée pour toxicité de type allergie ou hypersensibilité, cette vitesse sera maintenue pour les administrations ultérieures de cetuximab.

- . Si un second épisode d'allergie ou hypersensibilité survient alors que le débit de perfusion est déjà ralenti, la perfusion doit être arrêtée et le traitement par cetuximab définitivement interrompu.
- . Si un grade 3/4 d'allergie ou d'hypersensibilité est notifié, le traitement par cetuximab doit être définitivement arrêté quel que soit le moment de survenue au cours de l'étude.

Toxicité cutanée

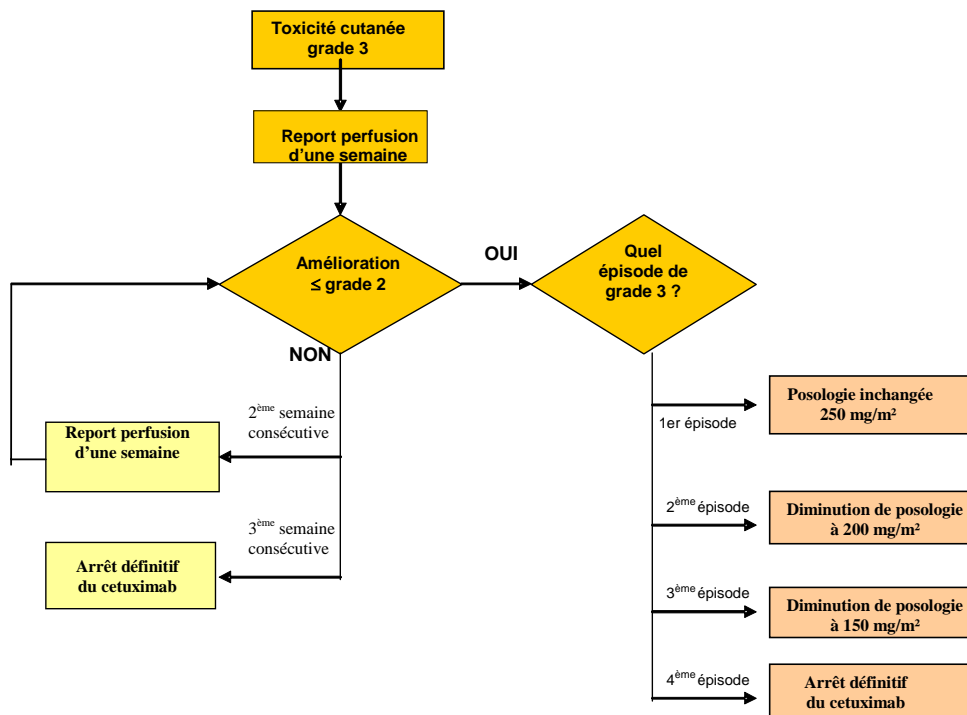
- Grade 1 ou 2 : un traitement local de type anti-acnéique ou anti-rosacé (par exemple peroxyde de benzoyle, érythromycine) ou par antibiothérapie systémique (type tétracycline comme doxycycline 100 mg/jour) peut être envisagé.
- Grade ≥ 3 : le traitement par cetuximab peut être retardé jusqu'à 14 jours (deux perfusions consécutives) sans changement de posologie. Un avis thérapeutique dermatologique est requis. En cas de prurit, un traitement oral par antihistaminique est conseillé. En cas de sécheresse cutanée, l'utilisation de crèmes émoullientes est bénéfique. Des fissures cutanées peuvent survenir en cas de sécheresse ; elles peuvent être traitées par des pansements.

Lorsque le grade de toxicité diminue à un grade 2 ou moins, le traitement par cetuximab peut être repris. Devant la survenue d'un second ou troisième épisode de toxicité de grade 3, le traitement par cetuximab peut être à nouveau décalé pendant une période maximale de 2 semaines consécutives avec réduction concomitante de la posologie respectivement à 200 mg/m² puis 150 mg/m². Une fois que la posologie de cetuximab a été réduite, elle sera conservée pour les perfusions ultérieures. Le traitement par cetuximab doit être arrêté définitivement dans les cas où plus de 2 perfusions consécutives n'ont pas été administrées ou si un quatrième épisode de grade 3 survient malgré les réductions de posologie du cetuximab (voir la figure ci dessous). Cependant, le cetuximab peut être arrêté immédiatement et de façon définitive sur seule décision de l'investigateur, dans la mesure où il considère que cela est nécessaire pour le patient.

L'administration du cetuximab reste inchangée dans le cas où les toxicités sont corrélées à la < chimiothérapie >. En cas de report d'administration de < chimiothérapie >, le patient doit continuer à recevoir le cetuximab comme prévu dans le protocole.

Les modalités d'adaptation des doses du cetuximab dans le cas de la survenue d'une toxicité cutanée de grade 3 sont résumées dans la figure ci-dessous.

Adaptation des doses du cetuximab dans le cas de la survenue d'une toxicité cutanée de grade 3.



Arrêt ou interruption du traitement par cetuximab

Le traitement par cetuximab peut également être retardé ou interrompu si le patient développe une maladie intercurrente (par exemple infection). Si selon l'avis de l'investigateur, le traitement par cetuximab nécessite d'être interrompu, la maladie intercurrente doit être résolue dans un laps de temps n'excédant pas deux perfusions successives de cetuximab.

Après l'interruption, le patient peut reprendre le traitement par cetuximab à la posologie de 250 mg/m² ou à la dernière dose administrée avant l'interruption du traitement si des réductions de doses avaient déjà été envisagées. La dose initiale utilisée lors de la première injection (400 mg/m²) n'est jamais répétée.

Si le traitement doit être interrompu pour une plus longue période, le traitement est alors définitivement arrêté. Dans certains cas, l'investigateur peut demander au promoteur l'autorisation de poursuivre le traitement au-delà de cette période. Ceci doit être notifié dans le cahier d'observation.

En cas de report d'administration du cetuximab, la chimiothérapie concomitante peut être poursuivie selon les modalités décrites dans le protocole.

8.3 - Toxicité liée au pemetrexed et cisplatine - Conduite à tenir

Un cycle ne peut débuter que si :

- Hémoglobine \geq 10 g/dL
- Polynucléaires Neutrophiles (PNN) $>$ 1500 / mm³,
- Plaquettes $>$ 100 000 / mm³,
- Clairance de la créatinine $>$ 60 mL/min.
- Neurotoxicité $<$ grade 3
- Etat général compatible
- Absence de fièvre

Au début de chaque cycle l'adaptation des doses sera ajustée à la toxicité. L'adaptation des doses se fera par paliers successifs. Aucune augmentation de dose n'est autorisée. Tout patient nécessitant plus de 2 réductions de doses sera sorti de l'essai.

Le report maximal est de deux fois 14 jours ou de 28 jours en une fois est autorisé pour récupérer d'une toxicité consécutive au traitement. Au-delà le patient est sorti de l'essai pour toxicité.

Dès récupération, les patients peuvent à nouveau être traités selon les recommandations suivantes :

ADAPTATION DES DOSES SELON LA TOXICITE CISPLATINE ET PEMETREXED		
	Dose de pemetrexed	Dose de cisplatine
TOXICITES HEMATOLOGIQUES		
Au nadir : PNN < 500/mm ³ Plaquettes ≥ 50000/mm ³	75% de la dose précédente	75% de la dose précédente
Au nadir : Plaquettes < 50000/mm ³ Quel que soit le taux de PNN	50% de la dose précédente	50% de la dose précédente
TOXICITES NON HEMATOLOGIQUES		
Toute toxicité de grade 3 ou 4 (excepté la stomatite)	75% de la dose précédente	75% de la dose précédente
Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quelque soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4	75% de la dose précédente	75% de la dose précédente
Stomatite de grade 3 ou 4	50% de la dose précédente	100% de la dose précédente
NEUROTOXICITE		
Grade 0-1	100% de la dose précédente	100% de la dose précédente
Grade 2	100% de la dose précédente	50% de la dose précédente

8.4- Effets toxiques de l'irradiation - Conduite à tenir

Interruption du traitement de radiothérapie :

En cas d'interruption due à la défaillance d'une machine, une interruption maximale de 3 jours consécutifs du traitement peut être tolérée. L'irradiation devra être effectuée jusqu'aux doses prévues.

Le nombre total de fractions et de jours doivent être soigneusement signalés.

Si une interruption du traitement supérieure à 7 jours consécutifs est due à une maladie intercurrente, le patient sortira de l'étude et il sera traité à la discrétion de l'investigateur.

Dans le cas d'une œsophagite radique de grade 3 durant le traitement concomitant, la chimiothérapie sera suspendue et l'irradiation pourra être poursuivie. En cas d'œsophagite de grade 4, la totalité du traitement du protocole sera arrêté. Le traitement avec cisplatine et radiothérapie pourra être repris lorsque la toxicité sera revenue à un grade 2, et la dose de pemetrexed devra être réduite de 50%.

Dans le cas d'une pneumopathie radique ou d'un infiltrat pulmonaire secondaire à la radiothérapie de grade 3, la totalité du traitement sera arrêté.

9. ANALYSES STATISTIQUES

9.1 Plan de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II non randomisée, multicentrique et ouverte, évaluant l'association de Cetuximab à une radiothérapie et chimiothérapie.

9.2 Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires est basé sur la procédure de Simon en 2 étapes, selon la méthode optimale (Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. Control Clin Trials 1989 ; 10 : 1-10), reposant sur le taux de contrôle de la maladie à 16 semaines.

Les hypothèses statistiques sont déterminées par :

- p_0 : taux de contrôle qui ne serait pas suffisant pour poursuivre l'essai en phase III, fixé à 60%.
- p_1 : taux de contrôle efficace minimal justifiant la poursuite de l'essai en phase III, fixé à 75%.

Sont testées :

$$H_0 : p \leq p_0 = 60\% \text{ versus } H_1 : p \geq p_1 = 75\%$$

Avec un risque de première espèce $\alpha=5\%$ et $\beta=10\%$, il est nécessaire d'inclure 95 patients.

Première étape : 34 patients

- Si le nombre de patients ayant un contrôle de la maladie est inférieur ou égal à 21, l'essai sera stoppé.
- Si le nombre de patients ayant un contrôle de la maladie est supérieur à 21, l'essai sera poursuivi, et 61 patients supplémentaires seront inclus.

Deuxième étape : 95 patients

- Si le nombre de patients ayant un contrôle de la maladie est inférieur ou égal à 64, H_0 ne peut être rejetée.
- Si le nombre de patients ayant un contrôle de la maladie est supérieur à 64, H_0 est rejetée.

En prenant en compte 5% de patients inéligibles, au total, il sera nécessaire d'inclure 100 patients.

9.3 Populations d'analyse

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

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

9.4 Description des caractéristiques initiales

Les patients appartenant à la population ITT seront décrits selon les facteurs démographiques et cliniques initialement recueillis dans l'étude. Pour chacune des variables analysées, les résultats seront présentés comme suit :

- variables quantitatives : moyenne, écart-type, minimum, médiane, maximum et effectif de répondants.
- variables qualitatives : effectif et pourcentage par modalité, données manquantes.

9.5 Analyse de l'efficacité

9.5.1 Analyse du critère principal

L'analyse du critère principal d'efficacité sera réalisée sur l'ensemble des patients éligibles, reposant sur le taux de contrôle de la maladie à 16 semaines. Il sera présenté associé à son intervalle de confiance à 95%.

9.5.2 Analyse des critères secondaires

Cette analyse sera réalisée sur l'ensemble des patients éligibles.

- Taux de réponse (complète et partielle) à la 16^{ème} semaine.

La proportion de patients en réponse complète et partielle, sera présentée, ainsi que son intervalle de confiance à 95%.

- Taux de stabilité à la 16^{ème} semaine.

La proportion de patients en stabilisation à la 16^{ème} semaine sera présentée, ainsi que son intervalle de confiance à 95%.

- Taux de progression à la 16^{ème} semaine.

La proportion de patients en progression à la 16^{ème} semaine sera présentée, ainsi que son intervalle de confiance à 95%.

- Durée de la réponse de la maladie

La durée de la réponse de la maladie est définie comme le temps entre la première réponse mesurée (partielle ou complète) et la progression ou le décès toute cause. Elle sera estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. La médiane de la durée sera présentée, associée à son intervalle de confiance à 95%.

- Survie sans progression (PFS)

La survie sans progression est définie comme le temps entre la date de première prise de traitement et la progression et le décès toute cause. Elle sera calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. Les taux de survie sans progression à 6 mois, 9, 12 et 18 mois, ainsi que la médiane et leur intervalle de confiance à 95% seront calculés.

- Survie globale

La survie globale est définie comme le délai entre la date de première prise de traitement et le décès toute cause. Elle sera calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. Les taux de survie globale à 6 mois, 9, 12 et 18 mois, ainsi que la médiane et leur intervalle de confiance à 95% seront calculés.

9.6 Analyse des données de tolérance

Cette analyse sera effectuée sur la population de tolérance, composée des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Les évènements indésirables seront codés selon la classification NCI CTC 3.0.

Leur causalité sera recueillie en détail dans le CRF. Si l'évènement indésirable est lié au médicament de l'étude, il sera demandé s'il est lié spécifiquement au cetuximab, ou à la chimiothérapie, ou à la radiothérapie.

- Tolérance globale

La tolérance globale sera étudiée par rapport aux évènements indésirables de grade maximal reportés pour chacun des cycles.

Le nombre de patients pour lesquels au moins un évènement indésirable aura été reporté, sera présenté, ainsi que le nombre d'évènements lui-même, selon la relation au traitement, l'intensité, et le cycle d'apparition.

- Tolérance spécifique au cetuximab

Cette tolérance sera étudiée par rapport aux évènements dont la causalité aura été attribuée au cetuximab.

Le nombre de patients pour lesquels au moins un évènement indésirable lié au cetuximab aura été reporté, sera présenté, ainsi que le nombre d'évènements lui-même, selon l'intensité, et le cycle d'apparition.

Les patients sortis d'étude pour toxicité causés par le Cetuximab seront particulièrement analysés.

9.7 Analyse exploratoire

9.7.1 Analyse explicative du contrôle de la maladie

Sur la population des patients éligibles, une régression logistique permettra de mettre en évidence les facteurs explicatifs (démographiques et cliniques) d'un contrôle de la maladie à la 16^{ème} semaine. Les Odds Ratios bruts et ajustés, ainsi que leur intervalle de confiance à 95% seront présentés. La procédure de sélection des variables sera détaillée dans le plan d'analyse statistique.

9.7.2 Analyse explicative de la survie sans progression

Sur la population des patients éligibles, un modèle de Cox permettra de mettre en évidence les facteurs explicatifs (démographiques et cliniques) d'une survie sans progression. Les Hazard Ratios bruts et ajustés, ainsi que leur intervalle de confiance à 95% seront présentés. La procédure de sélection des variables sera détaillée dans le plan d'analyse statistique.

9.7.3 Corrélation entre le rash cutané précoce et l'efficacité du traitement

Une analyse de corrélation entre un rash cutané précoce et l'efficacité du traitement sera réalisée.

Le rash cutané précoce sera défini comme survenant lors du premier cycle de traitement et de grade 1 et plus.

L'efficacité du traitement est associée au taux de contrôle de la maladie à la 16^{ème} semaine.

La liaison entre la survenue ou non d'un rash cutané précoce et le contrôle de la maladie sera testée à l'aide d'un test du Chi2, ou Fisher, si nécessaire. Un test permettra d'établir s'il existe un lien ordinal entre le grade de l'évènement indésirable et le contrôle de la maladie.

10. Section administrative

10.1 Obligations du promoteur

Avant l'essai

Le promoteur :

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

Le promoteur ou ses représentants :

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

En cours d'essai

Le promoteur ou ses représentants :

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

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

Au terme de l'essai

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

10.2 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 de la loi du 09.08.2004.

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 12.1 avec le formulaire adéquat (cf. annexe).
- 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.
- Informer le Directeur de l'hôpital d'un éventuel surcoût dû à l'étude.
- Respecter la confidentialité des documents qui lui sont fournis.
- Vérifier, valider et communiquer en réunion d'investigateurs les résultats permettant d'évaluer la toxicité de l'étude ainsi que la première phase de l'analyse.
- Elaborer le rapport d'étude et le transmettre au promoteur.
- Présenter les résultats définitifs en réunion d'investigateurs et éventuellement lors de congrès nationaux ou internationaux.

10.3 Considérations éthiques

Information et consentement des participants

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

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).

Les modalités d'information et de recueil (délai de réflexion) devront être détaillées dans le protocole

Les analyses de génétique feront l'objet d'un formulaire d'information et de consentement spécifiques à ces examens.

Demande d'autorisation CNIL pour le traitement de données automatisées

La présente recherche biomédicale donnera lieu à la production d'informations à visée scientifique. Ces informations directement ou indirectement nominatives et codées entrent dans un cadre légal de fonctionnement des fichiers (Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 et loi n° 94-548 du 1er juillet 1994)

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

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

Procédures d'amendement et d'avenant

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

10.4 Contrôle et assurance qualité

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

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

Monitoring des données : L'Unité de Recherche Clinique de l'IFCT, assurera le monitoring de cet essai, afin de garantir le recueil de données exactes, complètes et fiables, ainsi qu'une aide logistique aux centres investigateurs. Une inspection mandatée par les Autorités de Tutelle par un personnel soumis au secret professionnel, pourront être requis afin de s'assurer que tous les documents source nécessaires sont bien disponibles, et que l'essai clinique se déroule bien selon les Bonnes Pratiques Cliniques et la loi du 09.08.2004.

Calendrier de l'étude

Le protocole de phase II devrait débuter au mois de septembre 2009, la durée prévisionnelle de recrutement dans l'essai étant de 18 mois avec une durée de traitement maximale de 1 an, et un suivi de 12 mois, l'essai devrait être clos en avril 2011.

Arrêt prématuré de l'étude

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

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 :

- une déclaration d'engagement indiquant qu'il respectera le protocole dans son intégralité, précisant le nombre prévisionnel de patients qu'il pourra inclure dans le protocole par an,
- une déclaration d'acceptation des contrôles de qualité sur site et l'accord de participation aux panels de révision des dossiers,
- un *curriculum vitæ* récent avec numéro à l'ordre des médecins
- le nom des confrères d'autres disciplines participant à l'essai.

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, le nom des co-investigateurs du centre doivent être dûment déclarés auprès du promoteur, du CPP, et du Ministère (déclaration d'autorisation initiale et complémentaires). L'investigateur doit être en possession de l'ensemble des documents nécessaires au bon déroulement de l'essai (protocole, brochure investigateur, cahier d'observation). Il doit avoir obtenu l'accord du pharmacien de l'établissement pour la distribution des traitements et, en cas de difficulté, régler le problème avec le coordinateur de l'étude. Il doit avoir, par lettre, informé le directeur de son établissement de sa participation. Une convention devra être signée entre le directeur de son établissement et le promoteur.

10.5 Organisation de l'étude

Le Comité Directeur prend toutes les décisions concernant la mise en œuvre, l'exécution, l'analyse et le rapport de l'étude. Il se réunit 3 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 « la Maison du Poumon, 66 bd Saint-Michel, 75006 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, déclaration des EIG, organisation des réunions d'investigateurs et des différents Comités. Il informe le Comité Directeur de tous les éléments concernant le déroulement de l'essai.

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

11. RAPPORT FINAL ET PUBLICATIONS

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. La publication sera faite au nom de tous les membres participants. Aucun des membres participants ne pourra faire état de tout ou partie des résultats avant qu'ils ne soient présentés ou publiés par l'ensemble du groupe. De même, aucun membre participant ne pourra publier ou présenter des résultats annexes issus de l'étude avant la parution princeps des résultats de l'étude auquel il devra se référer.

Par la suite, il pourra présenter ou publier de tels résultats après accord du Comité Directeur et après en avoir soumis le texte au comité Directeur. Le promoteur ne pourra en tant que tel s'opposer à la publication d'un résultat. Seront signataires de la publication princeps de l'étude (résumés et article *in extenso*) l'investigateur principal coordinateur, l'investigateur principal coordinateur adjoint, les investigateurs au prorata du nombre de patients inclus (les 6 plus gros centres inclueurs), le statisticien de l'étude. Les places des centres inclueurs seront comprises entre 2^{ème} et 8^{ème} position viendront ensuite le statisticien et les anatomopathologistes. La première et la dernière position seront pour les deux coordonateurs de l'étude.

Les publications de résultats annexes seront signées par l'investigateur coordinateur de l'étude ancillaire et ses collaborateurs, l'investigateur principal coordinateur, l'investigateur principal coordinateur adjoint de l'étude, les investigateurs concernés par ce travail ancillaire le statisticien et les anatomopathologistes.

La nécessité de citer la totalité des investigateurs ayant inclus plus de 5 patients dans l'étude peut amener à faire varier les noms des investigateurs si plusieurs publications sont réalisées afin que chaque investigateur puisse faire état de sa participation active au protocole.

Dans toute publication issue de cette étude, il sera fait mention de l'origine du financement, et de la participation à l'essai des groupes cliniques auxquels appartiennent les investigateurs principaux et coordinateurs.

12 - ETUDE ANCILLAIRE BIO-IFCT-0803

12.1. Type de prélèvements analysés

12.1.1. Prélèvements tissulaires

Les prélèvements tissulaires ayant conduit au diagnostic anatomo-pathologique seront analysés selon différentes techniques. Il n'y a pas de prélèvement supplémentaire à effectuer. L'étude biologique sera effectuée sur les prélèvements inclus en paraffine : biopsie(s) bronchique(s), ponction-biopsie sous scanner, cytologie. La collection des échantillons diagnostiques paraffine sera effectuée par l'IFCT, au sein des différents laboratoires d'anatomo-pathologie des centres participants au protocole. La totalité du ou des bloc(s) contenant des cellules tumorales sera(ont) adressé(s) centre IFCT centralisant ces prélèvements, à savoir le Service d'Anatomie Pathologique du CHU Tenon, Paris, à Mme le Dr. Martine ANTOINE.

L'équipe de Tenon précisera alors systématiquement la cellularité tumorale sur une coupe HES réalisée en début de bloc par l'anatomo-pathologiste du centre : <20% de cellules tumorales, entre 20 et 50% , > 50% de cellules tumorales.

A partir d'un bloc contenant au moins 20% de cellules tumorales, idéalement 5 à 7 coupes adjacentes de 10 microns seront réalisées et stockées à +4°C pour les études moléculaires, puis une coupes HES de 5 microns pour vérification de la cellularité résiduelle du bloc.

S'il reste un contingent tumoral sur le ou les blocs, 4 à 8 coupes de 5 microns seront réalisées pour analyse IHC, le reste du bloc étant retourné au centre investigateur. Si le ou les bloc(s) est (sont) exigü(s) et menacent d'être épuisés et ne permettent pas autant de coupes, c'est l'analyse moléculaire qui sera privilégiée avec un minimum de 5 coupes de 10 microns. L'extraction d'ADN sera réalisé par l'équipe de Tenon et l'ADN obtenu aliquoté en 3 : un aliquote de 150 ng pour l'analyse K-Ras par PNA à Strasbourg, un aliquote de 150 ng pour l'analyse EGFR en MASO-PCR à Caen, un aliquote restant à Tenon pour le séquençage EGFR (exon 18 à 21). En cas de quantité limitée d'ADN, les techniques PCR seront privilégiées.

12.1.2. Prélèvements sanguins

Prélèvement de 3 tubes de 7,5 ml sur EDTA. Tube 1 : CTC. Tube 2 : contrôle CTC. Tube 3 : lymphocytes pour analyse ADN lymphocytaire, à stocker et acheminer à +4°C.

1. Tube 1 : extraction d'ADN du matériel enrichi pour analyse moléculaire
2. Tube 2 = contrôle CTC : Etude immuno-morphologique des CTC avec anti-KL1

3. Tube 3 : réserve pour analyse ADN lymphocytaire éventuelle

A effectuer aux temps suivants :

4. T0 : à l'inclusion du patient. Analyse des corrélations tumeurs - CTC
5. T1 : analyse lors de l'évaluation de la semaine 16. Comparaison avec les données de T0, analyse de la valeur prédictive.

La logistique des transports cryopréservé sera assurée par le promoteur, l'IFCT, entre les centres investigateurs et le centre assurant cette analyse à Toulouse (Laboratoire de Biochimie, CRLCC Claudius Régaud)

12.2 - Bio-marqueurs étudiés

La mise en route d'un traitement par cetuximab justifie une étude biologique ancillaire au protocole thérapeutique.

12.2.1 - Immunohistochimie

- marqueurs putatifs de mauvais pronostic sous chimiothérapie: ERCC1 , beta-tubuline 3 (don du Pr. Charles Dumontet)

Le rôle pronostique de l'expression de ERCC1, protéine de réparation de l'ADN, chez des patients avec CBNPC de stades I à IIIA traités par doublet à base de sels de platine, a été montré dans la l'étude bio-IALT (Olaussen et al. NEJM 2007). Le rôle pronostique péjoratif de l'expression de béta-tubuline 3 a été montré récemment par le groupe de Caen dans la série de patients avec CBNPC de stade I et II traités par chimiothérapie péri-opératoire (Class III beta-tubulin expression is an independant and powerful prognostic marker in patients with resectable nonsmall cell lung cancer treated by perioperative chemotherapy in the phase III trial IFCT-0002 ».

G. Zalcman, G. Levallet, E. Bergot, M. Antoine, C. Creveuil, Beau-Faller M., E. Brambilla, Galateau-Sallé F, Dumontet, F. Morin, A. Depierre, B. Milleron, psoter-discussion ASCO 2009)

- marqueurs putatifs de résistance à la radiochimiothérapie: FGF-2 et intégrine β 3 (FGF2 : rabbit polyclonal Ab1458, Chemicon ; dilution 1 :1,000 ; Intégrine β 3 : mouse monoclonal antibody 2008, Chemicon, Temecula, CA ; dilution 1 :50)

Il n'existe que peu de données sur les marqueurs biologiques permettant de prédire la sensibilité ou la résistance à la radiothérapie ou à la radiochimiothérapie. Des voies de signalisation impliquant l'angiogenèse et le microenvironnement sont impliquées dans ces mécanismes in vitro. L'importance des voies des intégrines et du fibroblaste growth factor (FGF) a été récemment montrée par le groupe de Toulouse dans une étude portant sur 65 patients. Une signature biologique, basée sur le niveau d'expression de FGF2 et des intégrines $\beta 3$, est apparue associée à la radiorésistance des tumeurs bronchiques traitées par radiochimiothérapie. Ces marqueurs sont facilement analysables en immunohistochimie.

12.2.2 - Mutations du gène *EGFR* (exons 19 et 21)

Les mutations de l'EGFR (exon 19 et 21) sont prédictives de la réponse et d'une survie prolongée chez les patients traités par inhibiteur de la Tyrosine Kinase (ITK) de l'EGFR. Cependant, il ne semble pas que ces mutations soient prédictives de la réponse au cetuximab dans les données préliminaires de l'étude FLEX, même si cette étude, non encore publiée, est très critiquée par sa méthodologie (sous-groupe moléculaire très minoritaire de la cohorte totale de patients de l'essai, et technique de séquençage génomique peu sensible sur prélèvements exigus en paraffine). Par ailleurs les mutations de l'EGFR pourraient avoir une valeur pronostique, prédisant une survie prolongée, indépendamment de tout traitement. Nous avons montré dans une étude rétrospective portant sur 111 patients caennais, en comparant la PCR multiplex au séquençage génomique classique et à la DHPLC, que la PCR multiplex spécifique d'allèle (MASO-PCR) mise au point à Caen (Laboratoire de Génétique moléculaire et ER3 INSERM, Pr. Zalcmán, N. Richard PharmD, G. Levallet PhD) était plus sensible, plus rapide et moins onéreuse que ces techniques. Elle est utilisée en routine clinique au CHU de CAEN depuis 3 ans et plus de 400 prélèvements pulmonaires ont ainsi été analysés à la recherche des 14 événements mutationnels les plus fréquents et les plus associés à la survie et à la réponse sous TKI, à savoir les délétions de l'exon 19, les mutations ponctuelles L858R, L861R, et T790M.

« Routine detection of EGFR mutations in patients with NSCLC: A comparative study of three alternative methods in 105 patients ».

G. Zalcmán, N. Richard, A. Hardouin, R. Gervais, M. Antoine, H. Mitre, J. J. Baumann, F. Galateau-Salle, J. Cadranel, M. Kottler

Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No.

12.2.3 - Mutations du gène *K-Ras* (codons 12, 13)

Les mutations de *K-Ras* seraient prédictives de non-réponse au cetuximab. Ces mutations seraient également un facteur de mauvais pronostic sous cetuximab dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

La population retenue étant une population de patients de stade III (TNM 2009), les prélèvements diagnostiques seront de petite taille avec une cellularité pouvant être inférieure à 50% de cellules tumorales qui est le seuil nécessaire à la réalisation d'une recherche de mutation par séquençage direct. Il est donc proposé dans cette étude une technique de recherche de mutation de *K-Ras* par PCR clampée (sensibilité 1%)

Beau-Faller M, Legrain M, Voegeli AC, Guérin E, Lavaux T, Ruppert AM, Neuville A, Massard G, Wihlm JM, Quoix E, Oudet P, Gaub MP.

« *Detection of K-Ras mutations in tumour samples of patients with non-small cell lung cancer using PNA-mediated PCR clamping* »

Br J Cancer. 2009 Mar 24;100(6):985-92.

12.2.4 - Autres mutations

La recherche de mutations plus rares mais elles aussi prédictives de la résistance au cetuximab, telles que celles du gène *B-Raf* ne sera effectuée que si de l'ADN serait encore disponible pour cette analyse effectuée alors à Strasbourg.

De même, le rôle d'une autre altération de la voie *EGFR/Ras*, la méthylation de *RASSF1A* est inconnu quant à la prédiction de la résistance au cetuximab, alors qu'il s'agit d'un marqueur pronostique voire prédictif pour des patients avec CBNPC de stade I et II traités par chimiothérapie péri-opératoire. La recherche d'une telle méthylation sera donc effectuée à Caen, selon la technique de *MS-PCR* déjà décrite par cette équipe, si la quantité d'ADN extrait encore disponible après analyse des mutations *EGFR* et *K-Ras* le permet....

G. Zalcmán, M. Beau-Faller, C. Creveuil, F. de Fraipont, M. Mounawar, N. Richard, E. Bergot, M. Favrot, F. Morin, B. Milleron

« *Use of Ras effector RASSF1A promoter gene methylation and chromosome 9p loss of heterozygosity (LOH) to predict progression-free survival (PFS) in perioperative chemotherapy (CT) phase III trial IFCT-0002 in resectable non-small cell lung cancer.* »

J. Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 7500)

12.3 - Recherche de cellules tumorales circulantes

Justification

Dans les tumeurs non opérables la stratégie thérapeutique et l'utilisation d'éventuels biomarqueurs sont basées sur les données anatomopathologiques obtenues initialement sur des biopsies bronchiques dont on connaît d'une part l'exigüité et d'autre part la non représentativité de la tumeur. De plus l'accès à de nouveaux prélèvements est le plus souvent impossible au cours de l'évolution de la pathologie. La recherche et l'analyse de cellules tumorales circulantes permettent ainsi d'avoir accès à des prélèvements aisés à obtenir et qui sont analysables à la recherche d'anomalies moléculaires pouvant avoir une valeur prédictive ou pronostique.

Technique

La méthode ISET™ (Metagenex) permet d'enrichir l'échantillon par filtration en dépression faible sur une membrane de polycarbonate. Les CTC sont identifiées et comptées par lecture directe au microscope après séchage et coloration du filtre. Différents tampons de préservation et différents modules de recueil ont été développés pour permettre la récupération des CTC pour la biologie moléculaire et leur mise en culture. Une analyse de mutations de l'EGFR, K-Ras et B-Raf sera réalisée sur ces prélèvements. De plus une analyse sur les cellules ainsi obtenues et mises en culture permettra de valider *in vitro* les hypothèses issues de l'analyse des biomarqueurs.

Réalisation

Matériel permettant ce processus d'enrichissement des cellules circulantes fourni par Metagenex (disponible depuis le 01/12/2008, laboratoire de biochimie, Pr Gilles Favre). Les 3 tubes EDTA seront fournis par le promoteur (IFCT).

Références

1. Vona G, Sabile A, Louha M, Sitruk V, Romana S, Schütze K, Capron F, Franco D, Pazzagli M, Vekemans M, Lacour B, Bréchet C, Paterlini-Bréchet P. Isolation by size of epithelial tumor cells : a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells. *Am J Pathol.* 2000 Jan;156(1):57-63.
2. [Maheswaran S](#), [Sequist LV](#), [Nagrath S](#), [Ulkus L](#), [Brannigan B](#), [Collura CV](#), [Inserra E](#), [Diederichs S](#), [Iafrate AJ](#), [Bell DW](#), [Digumarthy S](#), [Muzikansky A](#), [Irimia D](#), [Settleman](#)

J, Tompkins RG, Lynch TJ, Toner M, Haber DA. Detection of Mutations in EGFR in Circulating Lung-Cancer Cells. N Engl J Med. 2008;359(4):366-77.

12.4. Equipes bio-IFCT-0803

- Laboratoire d'Anatomie Pathologique, & UPRES-EA3493, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, Paris, France : Pr. Marie Wislez, Dr Martine Antoine, Mlle Virginie Poulot, Mme Nathalie Rabbe, Pr. Jacques Cadranel (centralisation des prélèvements, coupes et vérification du contenu tumoral, extraction des ADN, envoi des coupes histo et de l'ADN aux centres de Caen et Toulouse, séquençage génomique EGFR, IHC ERCC1)
- Laboratoire ER3 INSERM et Laboratoire d'Histologie, CHU de Caen, avenue Côte de Nacre : Pr. G. Zalcman, Mme Guénaëlle Levalet, Mlle Stéphanie Aumont, Dr. Emmanuel Bergot (recherche mutations EGFR par MASO-PCR, analyse de méthylation de RASSF1A, IHC bêta-tubuline 3) ;
- Laboratoires d'anatomie pathologique du CHU Rangueil (Mme I. Rouquette : IHC FGF-2 et intégrine $\beta 3$) et de Biochimie du CRLCC Claudius Régaud (Pr. Julien Mazières, Pr. Gille Favre : recherche CTC et mutations sur CTC), Toulouse
- Laboratoire de Biologie Moléculaire et UMR702 (Dr. M. Beau-Faller, Mme Michèle Legrain, Mme Valérie Mangin, Dr. Marie Pierre Gaub, Prof. P. Oudet)

12.5 - Statistiques

L'analyse statistique sera coordonnée par l'Unité de recherche Clinique de l'IFCT (data management et biostatistique). Les données cliniques resteront centralisées par le data-center de l'IFCT.

Objectif principal

Mettre en évidence des paramètres biologiques pouvant influencer sur la réussite du traitement expérimental (radiochimiothérapie à base de cetuximab), en termes de bénéfice de survie globale (valeur pronostique).

Plan d'analyse

L'ensemble des prélèvements tumoraux inclus en paraffine et prélèvements sanguins étant collecté prospectivement, le risque d'informations manquantes est limité. Cependant, pour

chaque paramètre, les sujets pour lesquels le recueil n'aurait pu être effectué seront comparés aux autres sujets sur les caractéristiques de base, afin d'évaluer l'existence d'éventuels biais de sélection. Des tests de χ^2 seront utilisés pour les caractéristiques qualitatives, des tests de Student ou de Mann-Whitney pour les caractéristiques quantitatives. La survie globale des 2 groupes sera également comparée par un test du logrank.

Pour chaque paramètre biologique étudié, un modèle de Cox multivarié prenant en compte d'éventuels facteurs de confusion, permettra de répondre à l'objectif principal. Cependant, du fait du caractère très exploratoire de cette partie du projet, le nombre de marqueurs envisagés est important. La stratégie suivante sera donc adoptée pour chercher à limiter le nombre de faux positifs :

Présélection de marqueurs

Une première étape sera d'abord mise en œuvre, pour éliminer les marqueurs les moins pertinents. Dans ce but, des modèles de Cox n'ajustant pas sur les facteurs de confusion seront utilisés pour tester l'interaction entre chaque marqueur et le bras de traitement. Seuls les marqueurs pour lesquels le degré de signification de ce test d'interaction est inférieur à 0,20 seront conservés pour la suite de l'analyse.

1. Mise en évidence de facteurs de confusion potentiels

Un modèle de Cox multivarié descendant sera ensuite appliqué sur les variables âge, PS, sexe, type histologique (adénocarcinome vs CBNPC à grandes cellules), TNM, afin de déterminer des facteurs pronostiques de la survie sur l'ensemble des 2 groupes de traitement. Les variables significatives à $p < 0,20$ dans ce modèle seront considérées comme des facteurs de confusion potentiels.

2. Identification des marqueurs influant sur la liaison survie - traitement

Pour chaque marqueur sélectionné, un modèle de Cox multivarié prenant en compte le marqueur et les cofacteurs identifiés à l'étape 2, sera mis en œuvre.

Les marqueurs sous forme quantitative seront conservés comme tels dans cette analyse, compte tenu du caractère souvent arbitraire de la définition de valeurs seuils et de la

perte de puissance statistique occasionnée, surtout dans le cadre de tests d'interaction (Farewell 2004). La prise en compte d'éventuelles interactions non linéaires sera assurée par une approche basée sur les polynômes fractionnels (Royston 2004).

12.6 - Propriété intellectuelle et règles de publication

Les prélèvements paraffine seront confiés à l'IFCT par les pathologistes des centres investigateurs, le centre de Tenon en étant le dépositaire physique mais non le « propriétaire ». Les blocs restant non exploités seront restitués aux centres d'origine.

L'ADN extrait à Tenon et dispatché aux trois équipes (Tenon, Caen et Strasbourg) reste la propriété du promoteur (IFCT). De même les tubes de sang collectés pour recherche de CTC sont confiés au Centre de Toulouse (CRLCC Claudius Régaud) qui en est le dépositaire, mais restent la propriété du promoteur IFCT. L'ADN extrait à partir de ces tubes est confié au centre de Toulouse (CRLCC Claudius Régaud) qui en est le dépositaire, mais reste la propriété du promoteur IFCT.

Les publications de résultats annexes biologiques seront signées pour les études moléculaires sur biopsies par les trois investigateurs coordinateurs de l'étude moléculaire (Dr. Beau-Faller, Pr. Marie Wislez et Pr. Zalcman), pour les études IHC par les 3 investigateurs coordinateurs de l'étude (Pr. Wislez, Mazières et Zalcman) et les deux pathologistes de l'étude (Dr. Antoine et Rouquette), pour l'étude CTC par le coordinateur de l'étude (Pr. Mazières). Seront aussi signataires de ces études les deux investigateurs coordinateurs de l'étude clinique, les collaborateurs des laboratoires ayant mené le travail biologique annexe selon la décision des responsables de projet (Dr. Beau-Faller, Pr. Mazières, Wislez et Zalcman), les investigateurs cliniciens concernés par ce travail annexe, au prorata des patients inclus, et le statisticien de l'étude (statisticien IFCT).

La nécessité de citer la totalité des investigateurs ayant inclus plus de 5 patients dans l'étude peut amener à faire varier les noms des investigateurs si plusieurs publications sont réalisées afin que chaque investigateur puisse faire état de sa participation active au protocole.

Dans toute publication issue de cette étude, il sera fait mention de l'origine du financement (IFCT, subventions de recherche des différentes équipes ou subvention spécifique pour l'étude). Dans les publications « biologiques » la participation des organismes de recherche publics sera mentionnée (INSERM, CNRS, Université de Caen, Paris VI, Strasbourg et Toulouse, Cancéropôles Nord-Ouest, Ile de France, Sud-Ouest et Grand-

Est). Dans les publications biologiques, le nom du protocole sera toujours mentionné « Bio-IFCT-0803 »

13. BIBLIOGRAPHIE

1. PARKIN DM, et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
2. YOULDEN DR, CRAMB S, and BAADE PD., *The international epidemiology of lung cancer: geographical distribution and secular trends*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(8): p. 819-831.
3. HILL C and DOYON F., *La fréquence des cancers en France en 2005: évolution de la mortalité depuis 1950 et résumé du rapport sur les causes de cancer*. Bull Cancer, 2008. **95**(1): p. 5-10.
4. GOVINDAN R, et al., *Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results database*. J Clin Oncol, 2006. **24**(28): p. 4539-4544.
5. BRAMBILLA E., *Classification des cancers broncho-pulmonaires (OMS 1999)*. Rev Mal Respir, 2002. **19**(4): p. 455-466.
6. HOFFMANN D and HOFFMANN I., *The changing cigarette, 1950-1995*. J Toxicol Environ Health, 1997. **50**(4): p. 307-64.
7. BEADSMOORE CJ and SCREATON NJ., *Classification, staging and prognosis of lung cancer*. Eur J Radiol, 2003. **45**(1): p. 8-17.
8. ALBERG AJ, FORD JG, and SAMET J., *Epidemiology of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**: p. 29S-55S.
9. BLACKSTOCK AW and GOVINDAN R., *Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(26): p. 4146-4152.
10. VAN MEERBEECK JP, et al., *Modern radiotherapy as part of combined modality treatment in locally advanced non-small cell lung cancer: present status and future prospects*. Oncologist, 2008. **13**(6): p. 700-708.
11. MOUNTAIN CF., *Revisions in the international system for staging lung cancer*. Chest, 1997. **111**(6): p. 1710-1717.
12. GROOME P, et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours (IASLC Staging Article)*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(8): p. 694-705.
13. RUSCH V, et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer (IASLC Staging Article)*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(7): p. 603-612.
14. RAMI-PORTA R, et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer (IASLC staging article)*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(7): p. 593-602.
15. POSTMUS P, et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer (IASLC Staging Article)*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(8): p. 686-693.

16. GOLDSTRAW P, et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(8): p. 706-714.
17. GIRARD N and MORNEX F., *Chimioradiothérapie exclusive des cancers bronchiques non à petites cellules localement évolués*. Cancer/Radiothérapie, 2007. **11**(1-2): p. 67-76.
18. ROBINSON LA, et al., *Treatment of non-small cell lung cancer - Stage IIIA. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**: p. 243S-265S.
19. JETT JR, et al., *Treatment of non-small cell lung cancer, Stage IIIB. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**: p. 266S-276S.
20. GOVINDAN R, BOGART J, and VOKES EE., *Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(8): p. 917-928.
21. ALBAIN KS, et al., *Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309)*. J Clin Oncol, 2005. **23**, n° **16S**(supplement): p. abst 7014.
22. VAN MEERBEECK JP, et al., *Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**: p. 442-450.
23. GANDARA D, et al., *Integration of novel therapeutics into combined modality therapy of locally advanced non-small cell lung cancer*. Clin Cancer Res, 2005. **11**: p. 5057s-5062s.
24. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group., *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials*. Br Med J, 1995. **311**: p. 899-909.
25. ROLLAND E, et al., *Sequential radio-chemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs)*. J Thorac Oncol, 2007. **2**, **Suppl 4**(8, supplement 4): p. S309-S310.
26. ROWELL NP and O'ROURKE NP., *Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004. **Issue 4**: p. Art. No.: CD002140. DOI: 10.1002/14651858.CD002140.pub2.
27. FURUSE K, et al., *Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(9): p. 2692-2699.
28. CURRAN WJ, et al., *Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410*. J Clin Oncol, 2003. **22**(suppl): p. Abst 2499.
29. FOURNEL P, et al., *Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Étienne d'Oncologie Thoracique - Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(25): p. 5910-5917.
30. ZATLOUKAL P, et al., *Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study*. Lung Cancer, 2004. **46**(1): p. 87-98.
31. HUBER RM, et al., *Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell*

- lung cancer: study CT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(27): p. 4397-4404.
32. AUPERIN A, et al., *Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs)*. *J Thorac Oncol*, 2007. **2**, **Supplement 4**(8): p. S310.
 33. MACHTAY M, et al., *Effect of overall treatment time on outcome after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(3): p. 667-671.
 34. VOKES EE, et al., *Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(13): p. 1698-1704.
 35. GANDARA DR, et al., *Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group study S9504*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(10): p. 2004-2010.
 36. HANNA N, et al., *Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(35): p. 5755-5760.
 37. FOURNEL P, et al., *Induction (ICT) or consolidation chemotherapy (CT) with cisplatin (C) and paclitaxel (P) plus concurrent chemo-radiation (CT/RT) with cisplatin and vinorelbine (V) for unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): randomized phase II trial GFPC-GLOT-IFCT 02-01*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**, **supplement 18S**: p. Abst 7048.
 38. KIM MK, et al., *Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): randomized phase III trial*. *J Thorac Oncol*, 2007. **2**, **suppl 4**(8): p. A1-01.
 39. PFISTER DG, et al., *American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(2): p. 330-353.
 40. ARDIZZONI A, et al., *Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2007. **99**(11): p. 847-857.
 41. OKAWARA G, et al., *Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review*. *J Thorac Oncol*, 2006. **1**(4): p. 377-393.
 42. MARINO P, PREATONI A, and CANTONI A., *Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. A meta-analysis*. *Cancer*, 1995. **76**(4): p. 593-601.
 43. AUPÉRIN A, et al., *Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients*. *Ann Oncol*, 2006. **17**(3): p. 473-483.
 44. ROSELL R, et al., *Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial*. *Ann Oncol*, 2002. **13**: p. 1539-1549.
 45. HOTTA K, et al., *Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(19): p. 3852-3859.

46. ALBAIN KS, et al., *Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019*. J Clin Oncol, 2002. **20**(16): p. 3454-3460.
47. VOKES EE, et al., *Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B study 9431*. J Clin Oncol, 2002. **20**(20): p. 4191-4198.
48. SHIH C, et al., *LY231514, a pyrrolo(2,3-d)pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes*. Cancer Res, 1997. **57**(6): p. 1116-1123.
49. SHIH C, et al., *Multiple folate enzyme inhibition: mechanism of a novel pyrrolopyrimidine-based antifolate LY231514 (MTA)*. Adv Enzyme Regul, 1998. **38**: p. 135-152.
50. NORMAN P., *Pemetrexed disodium (Eli Lilly)*. Curr Opin Investig Drugs, 2001. **2**(11): p. 1611-1622.
51. HANAUSKE AR, et al., *Pemetrexed disodium: a novel antifolate clinically active against multiple solid tumors*. Oncologist, 2001. **6**(4): p. 363-373.
52. ADJEI AA., *Pemetrexed: a multitargeted antifolate agent with promising activity in solid tumors*. Ann Oncol, 2000. **11**(10): p. 1335-1341.
53. ADJEI AA., *Pemetrexed (ALIMTA), a novel multitargeted antineoplastic agent*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(12 Pt 2): p. 4276s-4280s.
54. ADJEI AA., *Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed*. Clin Lung Cancer, 2004. **5**(Suppl 2): p. S51-S55.
55. VOGELZANG NJ, et al., *Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma*. J Clin Oncol, 2003. **21**: p. 2636-2644.
56. HANNA N, et al., *Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy*. J Clin Oncol, 2004. **22**(9): p. 1589-1597.
57. SCHILLER JH, et al., *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer*. N Engl J Med, 2002. **346**(2): p. 92-98.
58. SCAGLIOTTI GV, et al., *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3543-3551.
59. SIGMOND J, et al., *Induction of resistance to the multitargeted antifolate Pemetrexed (ALIMTA) in WIDr human colon cancer cells is associated with thymidilate syntase overexpression*. Biochem Pharmacol, 2003. **66**(3): p. 431-438.
60. GIOVANNETTI E, et al., *Cellular and pharmacogenetics foundation of synergistic interaction of pemetrexed and gemcitabine in human non-small cell lung cancer cells*. Mol Pharmacol, 2005. **68**(1): p. 110-118.
61. CEPPI P, et al., *Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidilate synthase*. Cancer, 2006. **107**(7): p. 1589-1596.
62. SEIWERT TY, et al., *A phase I study of pemetrexed, carboplatin, and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung or oesophageal cancer*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(2 Pt 1): p. 515-522.
63. BRADE AM, et al., *Concurrent pemetrexed/cisplatin/radiation for unresectable stage IIIA/B non-small cell lung cancer: a phase I/II study*. Int J Rad Oncol Biol Phys, 2007. **69**(3, Suppl): p. S 4902, abst 2520.
64. HERBST RS, HEYMACH JV, and LIPPMAN SM., *Molecular origins of cancer - Lung cancer*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1367-1380.

65. CIARDIELLO F and TORTORA G., *EGFR antagonists in cancer treatment*. N Engl J Med, 2008. **358**: p. 1160-1174.
66. CUNNINGHAM D, et al., *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 337-345.
67. SCHRAG D, et al., *Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(16): p. 1221-1224.
68. JONKER DJ, et al., *Cetuximab for the treatment of colorectal cancer*. N Engl J Med, 2007. **357**(20): p. 2040-2048.
69. BONNER JA, et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2006. **354**(6): p. 567-578.
70. VERMORKEN JB, et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*. N Engl J Med, 2008. **359**(11): p. 1116-1127.
71. HERBST RS and SHIN DM., *Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors*. Cancer, 2002. **94**(5): p. 1593-1611.
72. HIRSCH FR, et al., *Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis*. J Clin Oncol, 2003. **21**(20): p. 3798-3807.
73. SHEPHERD FA, et al., *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(2): p. 123-132.
74. HANNA N, et al., *Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(33): p. 5253-5258.
75. JALAL SI, et al., *Pemetrexed plus cetuximab in patients (pts) with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase I-IIa dose ranging study from the Hoosier Oncology Group*. J Clin Oncol, 2007. **25**(N°18S): p. Abst 7698.
76. RAMALINGAM S, et al., *Dual inhibition of the epidermal growth factor receptor with cetuximab, an IgG1 monoclonal antibody, and gefitinib, a tyrosine kinase inhibitor, in patients with refractory non-small cell lung cancer (NSCL): a phase I study*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(3): p. 258-264.
77. ROSELL R, et al., *Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 2008. **19**(2): p. 362-369.
78. BUTTS CA, et al., *Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin, with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(36): p. 5777-5784.
79. THIENELT CD, et al., *Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8786-8793.
80. BELANI CP, et al., *Phase II study of cetuximab in combination with carboplatin and docetaxel for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)*. J Clin Oncol, 2007. **25**(N°18S): p. Abst 7643.
81. ROBERT F, et al., *Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(36): p. 9089-9096.
82. PIRKER R, et al., *FLEX: a randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. J Clin Oncol, 2008. **26**(Suppl): p. Abst 3.
83. GATZEMEIER U, et al., *FLEX: cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy (CT) improves survival versus CT alone in the 1st-line treatment of*

- patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*, 2008. **3**(11, Suppl 4): p. S265-S266.
84. LYNCH TJ, et al., *A randomized multicenter phase III study of cetuximab (Erbix[®]) in combination with taxane/carboplatin versus taxane/carboplatin alone as first-line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)*. *J Thorac Oncol*, 2007. **2**(8, Suppl 4): p. S340-S341.
 85. LYNCH TJ, et al., *Overall survival (OS) results from the phase III trial BMS 099: cetuximab + taxane/carboplatin as 1st-line treatment for advanced NSCLC*. *J Thorac Oncol*, 2008. **3**(11, Suppl 4): p. S305.
 86. JENSEN AD, et al., *IMRT and cetuximab in stage 3 non-small cell lung cancer: the NEAR trial (NCT00115518)*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(N°18S): p. Abst 18168.
 87. HUGHES S, et al., *A brief report on the safety study of induction chemotherapy followed by synchronous radiotherapy and cetuximab in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): SCRATCH study*. *J Thorac Oncol*, 2008. **3**(6): p. 648-651.
 88. BLUMENSCHNEIN G, et al., *A phase II study of cetuximab (C225) in combination with chemoradiation (CRT) in patients (pts) with stage IIIA/B non-small cell lung cancer (NSCLC): a report of the 2 year and median survival (MS) for the RTOG 0324 trial*. *J Thorac Oncol*, 2008. **3**(11, Suppl 4): p. S263-S264.
 89. GOVINDAN R, et al., *A phase II study of pemetrexed, carboplatin and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: CALGB 30407 - Early evaluation of feasibility and toxicity*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(Suppl): p. Abst 7518.
 90. MAH K, et al., *The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **52**(2): p. 339-350.
 91. VAN DER WEL A, et al., *Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(3): p. 649-655.
 92. FOX JL, et al., *Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer?* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **62**(1): p. 70-75.
 93. ASHAMALLA H, et al., *The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(4): p. 1016-1023.
 94. DE RUYSSCHER D, et al., *Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study*. *Radiother Oncol*, 2005. **77**(1): p. 5-10.
 95. GRÉGOIRE V, et al., *PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard?* *J Nucl Med*, 2007. **48**, suppl 1: p. 68S-77S.
 96. FARIA SL, et al., *Impact of FDG-PET/CT on radiotherapy volume delineation in non-small-cell lung cancer and correlation of imaging stage with pathologic findings*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **70**(4): p. 1035-1038.
 97. MACMANUS M, et al., *Use of PET and PET/CT for Radiation Therapy Planning: IAEA expert report 2006-2007*. *Radiother Oncol*, 2009. **91**(1): p. 85-94.
 98. DE LANGEN AJ, et al., *The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. **29**(1): p. 26-29.

99. GIRAUD P, et al., *Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **48**(4): p. 1015-1024.

ANNEXE 1 : Réactions allergiques et d'hypersensibilité au cetuximab

Les réactions de type allergie et/ou hypersensibilité peuvent survenir pendant ou au cours de la perfusion de cetuximab. Les patientes doivent recevoir avant la perfusion de cetuximab une prémédication par antihistaminique et corticoïdes. Cette prémédication est recommandée lors des perfusions ultérieures. Les patientes incluses dans cette étude doivent être surveillées étroitement afin de pouvoir notifier à temps la survenue potentielle d'EI et un médecin apte à gérer une urgence médicale doit être présent du début de la perfusion de cetuximab jusqu'à au moins une heure après la fin de la perfusion. Le matériel de réanimation ainsi que les médicaments requis pour réanimer (épinéphrine, prednisolone ou équivalent, etc...) doivent être disponibles sur le lieu de traitement de la patiente.

En cas de réaction allergique ou de réaction après perfusion de cetuximab, l'investigateur doit prendre en charge la patiente en fonction des dernières thérapeutiques disponibles.

La survenue d'un grade 3 ou 4 de type allergie ou hypersensibilité entraîne l'interruption immédiate de la perfusion de cetuximab, la mise en route de traitements adaptés ainsi qu'un arrêt définitif du traitement. Les patients doivent être attentivement surveillés jusqu'à disparition complète de tout signe clinique ou symptôme.

ANNEXE 2 : Critères RECIST révisés (version 1.1)

a. Définitions [1]

Initialement, les lésions tumorales sont séparées en :

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

Le terme " mesurable " est préféré à celui d'" évaluable ", qui n'est pas recommandé et qui ne doit pas être utilisé en raison de son manque de précision. Toutes les mesures doivent être faites en système métrique avec l'aide d'une règle ou d'un compas. L'évaluation tumorale initiale doit être faite aussi près que possible du début du traitement et jamais plus de 4 semaines avant.

Les lésions considérées comme réellement non mesurables avec les moyens conventionnels actuels sont les atteintes des méninges, les ascites, les épanchements pleuraux/péritonéaux/péricardiques, les lymphangites pulmonaires ou de la peau, les masses abdominales non confirmées par les examens d'imagerie et l'aspect inflammatoire du cancer du sein.

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

Lésions osseuses : Les examens de TEP-scan et de scintigraphie osseuse ne sont pas considérés comme des techniques adéquates de mesure. Cependant, ces techniques peuvent être utilisées pour confirmer l'apparition ou la disparition des lésions osseuses. Les atteintes lytiques avec envahissement des tissus mous et mesurées par TDM ou IRM sont considérées comme mesurables.

Lésions kystiques : Les lésions métastatiques enkystées peuvent être considérées comme mesurables si elles remplissent les critères de mesurabilité décrits ci-dessus. Cependant, si des lésions non-kystiques sont présentes chez le même patient, ces dernières doivent être préférées aux lésions kystiques.

Lésions avec un traitement local préalable : Les lésions situées dans une zone préalablement irradiée, ou dans une zone qui a été soumise à toute autre thérapie locorégionale sont considérées comme non mesurables sauf si une progression a été démontrée dans la lésion. Les protocoles d'études doivent définir les conditions dans lesquelles de telles lésions peuvent être considérées comme mesurables.

b. Critères de réponse

Dans un premier temps, nous définirons les critères utilisés pour déterminer objectivement la réponse tumorale sur les lésions cibles; ceux-ci ont été adaptés du manuel original de l'OMS [2], en tenant compte seulement des mesures des plus grands diamètres de chaque lésion cible. On distingue successivement:

- la réponse complète: disparition de toutes les lésions cibles. Tout ganglion pathologique (qu'il ait été défini comme lésion cible ou non) doit avoir son plus petit axe < 10 mm.
- la réponse partielle: diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres
- la progression tumorale: augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands

diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition de une ou de plusieurs nouvelles lésions

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

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

- la réponse complète : disparition de toutes les autres lésions et normalisation des marqueurs tumoraux ;
- la réponse incomplète/stabilité tumorale : persistance de une ou de plusieurs autres lésions et/ou persistance de la valeur du marqueur tumoral au-dessus des valeurs normales ;
- la progression tumorale : apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions et/ou progression franche des autres lésions existantes [3] (une progression tumorale franche exclusivement sur les autres lésions est exceptionnelle. L'avis du médecin responsable du patient doit donc prévaloir dans ces circonstances et la progression tumorale doit être ultérieurement confirmée par un panel d'experts).

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

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

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

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

RÉFÉRENCES

- 1) E.A. Eisenhauer, P. Therasse *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1). *EJC* 2009 ; 45 : 228-247.
- 2) *WHO Handbook for reporting results of cancer treatment.* Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication n° 48 ; 1979.
- 3) Zubrod CG, Schneiderman SM, Frei E Ili, Brindley, C, Gold GL, Schnider B, *et al.* Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man : comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and thiophosphamide. *J Chronic Dis* 1960 ; 11 : 7-33.

Annexe 3 : Instructions de préparation et d'administration du cetuximab 5 mg/mL (posologie standard)

Conditions particulières de conservation et données de stabilité

Avant ouverture : le cetuximab doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre +2°C et +8°C. Il ne doit pas être exposé à la lumière directe ou à la chaleur.

NE PAS CONGELER LE CETUXIMAB.

La solution de cetuximab ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de stockage sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne seront normalement pas supérieures à 24 heures entre 2°C et 8°C, excepté si l'ouverture a été faite dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

Modalités de manipulation et de préparation

Cetuximab ne nécessite aucune dilution ni filtration (formulation à 5 mg/mL) ; par contre, la dilution est désormais possible avec cette nouvelle formulation de cetuximab.

Cetuximab 5 mg/mL est une solution claire et incolore.

Cetuximab peut être administré à l'aide d'un goutte-à-goutte, d'une pompe à perfusion ou d'une seringue électrique. Une ligne de perfusion séparée doit être utilisée pour la perfusion, et la ligne doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium stérile à 9 mg/mL (0.9 %) pour préparation injectable à la fin de la perfusion.

Cetuximab ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux administrés par voie intraveineuse étant donné qu'aucune donnée de compatibilité n'est disponible.

Il existe deux options de préparation avec dilution (sachant que cetuximab peut aussi être administré sans dilution) :

Pompe à perfusion ou perfusion par gravité (goutte à goutte) :

- Calculer la quantité de cetuximab requise pour chaque patient et chaque administration (par exemple, 250 mg/m² pour un patient dont la surface corporelle est de 2 m² = 500 mg de cetuximab). Calculer la quantité requise de solution cetuximab à 5 mg/mL (par exemple, 500 mg de cetuximab = 100 mL de cetuximab à 5 mg/mL).
- Prendre une poche à perfusion de taille appropriée (par exemple, 250 mL) contenant une solution de NaCl à 0,9 % (solution saline isotonique pour perfusion).
- D'après les calculs ci-dessus, prélever de la poche la quantité requise de solution de NaCl à l'aide d'une seringue stérile dotée d'une aiguille adaptée. Jeter la solution NaCl ainsi extraite.
- Prendre un ou plusieurs flacons de cetuximab 5 mg/mL et, d'après les calculs ci-dessus, prélever la quantité de produit appropriée à l'aide d'une seringue stérile dotée d'une aiguille adaptée.
- Remplir de la quantité de cetuximab requise la poche à perfusion de NaCl.
- Fixer la tubulure de perfusion et l'amorcer avec le cetuximab avant de commencer la perfusion proprement dite.
- Surveiller la vitesse de perfusion. La vitesse de perfusion ne doit pas excéder 10 mg/min.
- Utiliser une solution stérile de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 % pour rincer la tubulure à la fin de la perfusion.

Pousse-seringue :

- Calculer la quantité de cetuximab requise pour chaque patient et chaque administration (par exemple, 250 mg/m² pour un patient dont la surface corporelle est de 2 m² = 500 mg de cetuximab). Calculer la quantité requise de solution cetuximab à 5 mg/mL (par exemple, 500 mg de cetuximab = 100 mL de cetuximab 5 mg/mL).
- Prendre un ou plusieurs flacons de cetuximab 5 mg/mL et, d'après les calculs ci-dessus, prélever la quantité de produit appropriée, à l'aide d'une ou plusieurs seringues stériles dotée(s) d'une aiguille adaptée.

- . Retirer l'aiguille, fixer la tubulure de perfusion sur la première seringue remplie et l'amorcer avec la solution de cetuximab.
 - . Mettre la première seringue remplie dans le pousse-seringue et régler la vitesse. Répéter l'opération pour les autres seringues.
 - . Surveiller la vitesse de perfusion. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser la vitesse maximale de 10 mg/min, c'est-à-dire 120 mL/h de solution prête à l'emploi.
 - . À l'issue de la perfusion, purger la tubulure à l'aide d'une solution stérile de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 %.
- Il est recommandé de surveiller le patient pendant une heure après la perfusion de cetuximab.

Matériaux recommandés

Les kits de perfusion ou les seringues en polyéthylène, polyuréthane, polyoléfine thermoplastique, polyamide, microfibrilles de verre, polypropylène et chlorure de polyvinyle ont été testés afin de vérifier leur compatibilité avec cetuximab et sont recommandés.

Cetuximab est stable et compatible avec le matériel de perfusion recommandé (quel que soit l'association des divers composants) dès lors que l'administration est faite à température ambiante (24-26 °C).

Les préparations de cetuximab dans les matériels de perfusion préconisés sont chimiquement et physiquement stables pendant 48 heures maximum, à température ambiante contrôlée (jusqu'à 25 °C).

Le produit ne contient aucun agent antimicrobien et doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les délais et conditions de stockage relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Le produit ne doit pas être stocké plus de 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf s'il a été préparé dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Tout flacon entamé doit être jeté.

Modalités d'administration

Cetuximab doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapies cytotoxiques. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins une heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative.

Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par antihistaminique et corticoïdes. Ces prémédications sont recommandées avant toutes les perfusions ultérieures.

Cetuximab est administré une fois par semaine. La dose initiale est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle. Les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg/m² chacune. Si la chimiothérapie doit également être perfusée, elle doit être administrée au moins une heure après la fin de la perfusion de cetuximab.

Pour la dose initiale, la durée de perfusion recommandée est de 120 minutes. Pour les doses hebdomadaires ultérieures, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes.

La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/min (soit 2 mL/min de la solution à 5 mg/mL, ou après dilution d'une part de cetuximab 5 mg/mL dans 4 parts de solution NaCl 0.9% (dilution 1:5) 10 mL/min = 600 mL/h).

Annexe 4 : Formulaire de déclaration d'événement indésirable grave (EIG)

Numéro PV IFCT : IFCT-0803 - |_|_|_|_|_|_|_|_|

Formulaire de notification d'événement(s) indésirable(s) grave(s) (EIG)				Protocole IFCT-0803 À faxer au 01.56.81.10.46	
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). Souligner l'événement principal, si possible donner le diagnostic final. (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 le traitement à l'essai et la séquence thérapeutique					
pemetrexed + cisplatine + cetuximab radiothérapie				Date de 1 ^{ère} administration _ _ / _ _ / _ _ Date de dernière admin : _ _ / _ _ / _ _	
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'évènement					
<input type="checkbox"/> Produit à l'étude <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 produit évalué, l'EIG est-il attendu ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON					
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	

<i>Cadre réservé au Promoteur</i>	IMPUTABILITE <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	ATTENDU <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NA
Date de réception _ _ / _ _ / _ _	Date de déclaration AFSSAPS/EMEA _ _ / _ _ / _ _	Signature Promoteur 36