

Protocole ELAN Fit

Titre	Essai multicentrique de phase II évaluant l'association Carboplatine, 5 Fluorouracile et Cetuximab dans les carcinomes épidermoïdes récidivants ou métastatiques de la Tête et du Cou chez les sujets âgés de 70 ans ou plus, classés « fit » (sans fragilité) par une évaluation gériatrique
Date / Version	20/06/2016 version 6.0
N° EudraCT	2012-004443-71
Phase de l'étude	Phase II
Promoteur	GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou) Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé 37044 Tours Président : Professeur Jean BOURHIS Tél. + 41 79 55 65 010 Fax. +33 2 47 72 89 51 E-mail. : jean.bourhis@chuv.ch
Investigateur coordonnateur	Pr Joël GUIGAY Directeur Général Centre Antoine-Lacassagne 33 avenue de Valombrese, 06189 Nice cedex 2, France Tél. : +33 4 92 03 15 01 ; Fax : +33 4 92 03 10 10 E-mail. : Joel.guigay@nice.unicancer.fr
Coordonnateur GORTEC	Dr Hervé LE CAER Pôle de Cancérologie Hôpital de la Dracénie 83300 Draguignan Tél. +33 4 94 60 51 10 E-mail. : herve.lecaer@ch-draguignan.fr

Ce document est la propriété exclusive du promoteur. Sa teneur ne peut être publiée, ni communiquée à des tiers, même partiellement, sans autorisation écrite du promoteur.

FORMULAIRE D'ACCEPTATION DU PROTOCOLE

Essai multicentrique de phase II évaluant l'association Carboplatine, 5 Fluorouracile et Cetuximab dans les carcinomes épidermoïdes récidivants ou métastatiques de la Tête et du Cou chez les sujets âgés de 70 ans ou plus, classés « fit » (sans fragilité) par une évaluation gériatrique

Version 6.0 du 20 Juin 2016

Eudract n° 2012-004443-71

Cette version du protocole est approuvée par:

Le Promoteur : GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou)

Hôpital Bretonneau,
2 Boulevard Tonnelé
37044 Tours

Date:

Signature:

Président : Professeur Jean BOURHIS



Investigateur Coordonnateur: Pr Joel GUIGAY



Coordonnateur GORTEC: Dr Hervé LE CAER

Je soussigné, Dr.

Nom du centre :

après lecture du présent protocole, certifie que je mènerai la présente étude selon les règles européennes, conformément à la Déclaration d'Helsinki et aux principes de Bonnes Pratiques Cliniques.

Je m'engage :

- à obtenir de chaque patient un consentement éclairé écrit, donné de son plein gré, après lui avoir fait prendre connaissance de la fiche d'information destinée au patient ;
- à procéder à la déclaration de tous les événements indésirables graves tel qu'elle est prévue dans le protocole ;
- à respecter les critères d'inclusion et de non-inclusion ainsi que les dates de début et de fin de l'étude ;
- à remplir intégralement toutes les rubriques du cahier d'observation ;
- à répondre aux demandes de rectifications ou d'éclaircissements en rapport avec le cahier d'observation ;
- à accepter des visites de contrôle régulières ;
- à archiver et conserver les documents de l'essai pendant 15 ans.

L'accord de l'investigateur:

Date :

Signature :

CONTACTS DE L'ETUDE

	Nom et Adresse	Numéro Téléphone / Numéro Fax / adresse mail
Promoteur	GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou) Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé 37044 Tours Président : Pr Jean BOURHIS	Tél. 01 42 11 49 98 Fax. 01 42 11 52 99 E-mail. : jean.bourhis@chuv.ch
Investigateur coordonnateur	Pr Joel GUIGAY Centre Antoine-Lacassagne 33 avenue de Valombrese, 06189 Nice cedex 2	Tél. : 04 92 03 15 01 Mail : Joel.guigay@nice.unicancer.fr
Coordonnateur GORTEC	Dr Hervé LE CAER Pôle de Cancérologie Hôpital de la Dracénie 83300 Draguignan	Tél : 04 94 60 51 10 Mail : herve.lecaer@ch-draguignan.fr
Statisticien	Dr Anne Aupérin Service de Biostatistique et épidémiologie Gustave Roussy 94 805 Villejuif	Tel 01 42 11 54 99 Fax 01 42 11 52 51 Mail : Anne.AUPERIN@gustaveroussy.fr
ARC promoteur	GORTEC CHU de Tours CORAD Laura Sinigaglia 37044 Tours Cedex 9	Tél. : 09 67 27 89 51 Fax. : 02 47 72 89 51 Mail : laura.sinigaglia@gortec.fr
Chef de projet Global Programme ELAN	Dominique Schwob Service de Biostatistique et épidémiologie Gustave Roussy 94 805 Villejuif	Tel : 01 42 11 41 38 Fax : 01 42 11 63 68 Mail : dominique.schwob@gustaveroussy.fr
Chef de projet	Cécile Michel Antenne GORTEC Nice Centre Antoine Lacassagne 06189 Nice	Tel : 04 92 03 15 95 Fax : 04 92 03 10 10 Mail : cecile.michel@nice.unicancer.fr
Data manager	Nadir Cheurfa Service de Biostatistique et épidémiologie Gustave Roussy 94 805 Villejuif	Tel : 01 42 11 53 87 Fax : 01 42 11 52 51 Mail : nadir.cheurfa@gustaveroussy.fr
Pharmacovigilance	Dr Salim Laghouati Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance Gustave Roussy 94 805 Villejuif	Tel : 01 42 11 61 00 Fax : 01 42 11 61 50 Mail : salim.laghouati@gustaveroussy.fr phv@gustaveroussy.fr

SOMMAIRE

SOMMAIRE	4
SYNOPSIS	8
GLOSSAIRE	13
1. INTRODUCTION ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE	15
1.1 Cancers des voies aériennes et digestives supérieures	15
1.2 Traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.....	15
1.3 L'association carboplatine 5 FU dans les cancers ORL	16
1.3.1 Profil de tolérance du carboplatine	16
1.3.2 Profil de tolérance du 5 FU.....	16
1.4 Récepteur du facteur de croissance épidermique et cancer ORL	16
1.5 Cetuximab : inhibiteur spécifique de l'EGFR.....	17
1.5.1 Cetuximab dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou	17
1.5.2 Profil de tolérance du cetuximab	19
1.5.3 Facteurs prédictifs de la réponse ou de la toxicité du cetuximab.....	20
1.6 HPV et carcinomes ORL	21
1.7 Justification de l'étude chez les patients âgés	21
1.8 Rapport bénéfice-risque	22
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	22
2.1 Objectif principal	22
2.2 Objectifs secondaires	23
3. METHODOLOGIE	23
4. SELECTION DES PATIENTS	24
4.1 Critères d'inclusion.....	24
4.2 Critères de non inclusion.....	25
5. ENREGISTREMENT DES PATIENTS	25
6. MODALITES DE TRAITEMENTS	26
6.1 Description des traitements à l'essai	26
6.1.1 Cetuximab	26
6.1.2 Carboplatine	26
6.1.3 5FU	26
6.2 Vue générale du traitement.....	27
6.3 Modalités d'administration des traitements à l'essai	27
6.3.1 Le cetuximab.....	27
6.3.2 La chimiothérapie	28
6.4 Précautions particulières concernant le cetuximab	28
6.5 Modifications des modalités de traitement en fonction de la tolérance	30
6.5.1 Le cetuximab (administrations hebdomadaires)	30
6.5.2 Le cetuximab (administrations bimensuelles)	32
6.5.3 Modifications des modalités de traitement par la chimiothérapie.....	34
6.6 Conditionnement, étiquetage, stockage et préparation des traitements à l'essai.....	35

6.6.1	Cetuximab	35
6.6.2	5 FU	36
6.6.3	Carboplatine	36
6.7	Prémédications et traitements concomitants	36
6.7.1	Traitements autorisés.....	36
6.7.2	Traitements non autorisés	37
6.7.3	Interactions avec d'autres médicaments	37
7.	DESCRIPTION DES PERIODES DE L'ETUDE	37
7.1	Bilan d'inclusion.....	39
7.2	Bilan en cours de traitement (cycles 1 à 6).....	39
7.3	Bilan tumoral à la semaine 6 (après 2 cycles) et à la semaine 12 (après 4 cycles) et à la semaine 18 (après 6 cycles)	40
7.4	Bilan qualité de vie.....	40
7.5	Evaluation ADL et IADL	41
7.6	Suivi des patients pendant le traitement de maintenance par cetuximab.....	41
7.7	Visite de sortie d'étude	41
7.8	Suivi des patients après la fin du traitement (chimiothérapie et cetuximab de maintenance si le patient en a reçu).....	42
8.	SORTIE, ARRET ET FIN D'ETUDE	42
8.1	Sortie d'étude des patients	42
8.2	Arrêt de l'étude	42
8.3	Fin de l'étude	43
9.	METHODOLOGIE	43
9.1	Évaluation de l'efficacité	43
9.1.1	Méthode d'évaluation	43
9.1.2	Mesurabilité des lésions	44
9.1.3	Critères de réponses	44
9.1.4	Meilleure réponse globale.....	45
9.1.5	Définition de la survie sans progression et de la survie globale	46
9.2	Évaluation de la tolérance	46
9.2.1	Evaluation de la toxicité.....	46
9.2.2	Evaluation de l'autonomie par les échelles ADL et IADL.....	46
9.3	Évaluation de la qualité de vie	47
9.4	Analyse du statut HPV et de l'expression de p16.....	47
10.	CONSIDERATIONS STATISTIQUES.....	48
10.1	Critères de jugement principaux et nombre de sujets nécessaires	48
10.2	Critères de jugement secondaires.....	49
10.3	Analyse statistique	49
11.	EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES	50
11.1	Définition Générale.....	50
11.2	Définition d'un événement indésirable grave attendu (EIG-A).....	51
11.3	Définition d'un événement indésirable grave inattendu (EIG-I).....	51

11.4	Critère d'intensité	51
11.5	Conduite à tenir en cas d'événement indésirable grave	51
11.6	Suivi des EIG et envoi des follow-up	52
11.7	Information des investigateurs, du CPP et de l'ANSM.....	52
12.	COMITE DE RELECTURE ET COMITE DE SURVEILLANCE	53
12.1	Comité de relecture des examens d'imagerie	53
12.2	Comité indépendant de surveillance de l'essai.....	53
13.	RECUEIL DES DONNEES – CAHIER D'OBSERVATION.....	53
14.	STRUCTURE ADMINISTRATIVE DE L'ETUDE.....	54
14.1	Promoteur.....	54
14.2	Investigateur principal	54
14.3	Centres participants.....	54
15.	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....	54
15.1	Responsabilités des investigateurs.....	54
15.2	Information des patients.....	55
15.3	Consentement des patients	55
15.4	Assurance des patients.....	55
15.5	Comité d'éthique et autorités compétentes.....	56
16.	ADMINISTRATION ET GESTION DE L'ETUDE	56
16.1	Données des patients.....	56
16.2	Dossier de l'étude de l'investigateur et archivage	56
16.3	Monitoring, assurance qualité et inspections par les autorités.....	56
16.4	Amendements au protocole de l'étude	56
16.4.1	Modifications substantielles	57
16.4.2	Autres modifications	57
16.5	Règles de publication	57
17.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	58
18.	ANNEXES.....	61
18.1	Schéma du programme ELAN.....	62
18.2	Evaluation de l'autonomie : Echelle ADL (Autonomy daily living).....	63
18.3	Evaluation de l'autonomie - IADL (Instrumental Activities in Daily Living).....	65
18.4	Questionnaire qualité de vie QLQ-C30.....	67
18.5	Questionnaire qualité de vie QLQ-H&N35	69
18.6	Indice de performance OMS.....	71
18.7	Critères d'évaluation de la réponse tumorale (RECIST V1.1).....	72
18.8	Recommandations de prise en charge de la toxicité cutanée pour le médecin	77
18.9	Instructions de préparation et d'administration du cetuximab 5 mg/mL	78
18.10	Modalités d'envoi des lames à Gustave Roussy pour l'étude HPV	80

18.11	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events.....	81
18.12	Formulaire de Déclaration d'Événement Indésirable Grave.....	82
18.13	Formules standards MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et de Cockcroft et Gault pour le calcul de la clairance de la créatinine	84
18.14	Recommandations pour la réalisation des examens d'imagerie ORL et thoraco-abdominaux.....	85
18.14.1	Procédure d'envoi des examens d'imagerie des centres investigateurs au Service d'Imagerie Diagnostique de GR pour relecture centralisée.....	86

SYNOPSIS

Numéro EUDRACT	2012-004443-71
Titre de l'étude	Essai multicentrique de phase II évaluant l'association carboplatine, 5 Fluorouracile et cetuximab dans les carcinomes épidermoïdes récidivants ou métastatiques de la Tête et du Cou chez les sujets âgés de 70 ans ou plus, classés « fit » (sans fragilité) par une évaluation gériatrique
Promoteur	GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou) Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé 37044 Tours
Investigateur Coordonnateur	Pr Joël GUIGAY Centre Antoine-Lacassagne 33 avenue de Valombrose, 06189 Nice cedex
Coordonnateur GORTEC	Dr Hervé LE CAER Pôle de Cancérologie Hôpital de la Dracénie 83300 Draguignan
Phase d'étude	Phase II
Centre(s) d'étude / pays	20-30 centres d'études français et un centre monégasque
Objectifs	Primaire : Evaluer le bénéfice clinique en termes de réponse tumorale objective, tolérance (absence de toxicité de grade 4 ou 5) et préservation de l'autonomie gériatrique (absence de diminution de 2 ou plus de points sur l'échelle ADL)
	Secondaires : Evaluer Meilleure réponse tumorale objective Survie globale Survie sans progression Toxicité du traitement chimiothérapie+cetuximab de grade 3, 4, 5 Durée de la réponse sous traitement de maintenance par cetuximab Toxicité du traitement de maintenance par cetuximab Evolution des critères d'autonomie ADL et IADL sous traitement Qualité de vie Etude du rôle pronostique du statut HPV et p16 chez les patients ayant un cancer de l'oropharynx
Méthodologie	Essai multicentrique de phase II, mono-bras, en deux étapes, selon la méthodologie de Bryant et Day évaluant de façon combinée l'efficacité carcinologique et la tolérance
Nombre prévu de patients	Nombre total de patients : 80 patients Les patients non éligibles ou inclus à tort dans l'essai seront remplacés.

<p>Critères d'inclusion</p>	<p><u>Caractéristiques des patients :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age supérieur ou égal à 70 ans • Patient inclus dans l'étude ELAN-ONVOCAL et classés comme <<fit>> (vieillesse harmonieuse) par le test de dépistage des fragilités gériatriques GERICO • Espérance de vie supérieure à 12 semaines • Clearance de la créatinine > ou égale à 50 ml/mn calculée selon MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) • Fonction hématologique : nombre absolu de neutrophiles > 1.5 x 10⁹/l, plaquettes > 100 x 10⁹/l, hémoglobine > 9,5 g/dl • Fonction hépatique : bilirubine totale inf. à 1,25 x Limite Supérieure de la Normale (LSN), SGOT/SGPT inf. à 5 x LSN, PAL inf. à 5 x LSN • PS < 2 <p><u>Concernant la maladie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome épidermoïde Tête et cou prouvé histologiquement • En rechute ou métastatique. Métastases viscérales ou récurrence non accessible à un traitement locorégional curatif : chirurgie de la tumeur primitive refusée en raison de l'extension locale (évidemment ganglionnaire autorisé) et radiothérapie de la tumeur primitive refusée (ou déjà effectuée) en raison de l'extension métastatique et absence d'indication à une ré-irradiation de la tumeur primitive. • Présence d'au moins une cible mesurable selon les règles du RECIST par scanner ou IRM. • Métastases cérébrales autorisées si asymptomatiques <p><u>Général</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consentement éclairé signé. • Affiliation à un régime de Sécurité Sociale (ou être bénéficiaire d'un tel régime) selon les termes de la loi du 9 août 2004.
------------------------------------	---

<p>Critères d'exclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chimiothérapie systémique antérieure, excepté si la chimiothérapie faisait partie d'un traitement multimodal pour cancer localement avancé complété plus de 6 mois avant l'entrée dans l'étude. • Contre-indication spécifique connue à l'un des traitements à l'étude. (Notamment cardiaque pour le 5FU) • Déficit connu à la dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD). • Patients considérés comme « unfit » (fragiles) par les tests de dépistage des fragilités gériatriques • Irradiation dans les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude. • Carcinome du nasopharynx, du rhinopharynx ou des sinus maxillaires. • Présence d'une infection (infection nécessitant le recours aux antibiotiques par voie intraveineuse), incluant tuberculose et infection par VIH (virus d'immunodéficience humaine). • Traitement concomitant par immunothérapie ou hormonothérapie à visée antitumorale. • Autres thérapies anticancéreuses concomitantes. • Traitement antérieur par thérapie ciblant l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique). • Traitement par un médicament à l'essai dans les 30 jours précédant l'entrée dans l'étude. • Présence de métastases cérébrales ou leptoméningées documentées symptomatiques. • Coronaropathie cliniquement significative ou antécédent d'infarctus du myocarde dans les 12 mois avant l'entrée dans l'étude ou arythmie non contrôlée à haut risque ou insuffisance cardiaque non contrôlée. • Hypertension artérielle non médicalement contrôlée • Autre cancer antérieur ou concomitant, à l'exception d'un cancer <i>in situ</i> du col de l'utérus, ou d'un carcinome cutané baso-cellulaire dans les 5 ans précédant l'entrée dans l'étude. • Présence de facteurs d'ordre médical ou psychologique susceptibles de modifier l'observance du patient avec le protocole à l'étude et le suivi ou la signature du consentement. • Allergie ou hypersensibilité connue aux anticorps monoclonaux (bevacizumab, cetuximab), ou aux autres chimiothérapies de l'étude ou à leurs excipients
<p>Traitement à l'étude</p>	<p>Le carboplatine sera administré à la dose AUC 5, le 5 Fluorouracile (5FU) sera administré en continu de J1 à J4 à la dose de 1000mg/m² par jour. Pendant toute la durée de la chimiothérapie (Carboplatine plus 5FU), le cetuximab sera administré une fois par semaine à la dose de 400 mg/m² en perfusion intraveineuse de 2 heures à la semaine 1, puis à la dose de 250 mg/m² en perfusion intraveineuse d'une heure pour les semaines suivantes. La chimiothérapie sera débutée 1 heure après la fin de la perfusion de cetuximab.</p> <p>Le traitement par cetuximab 500 mg/m² sera poursuivi après la chimiothérapie à raison d'une administration tous les 15 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.</p>

<p>Déroulement des traitements</p>	<p>Le carboplatine sera administré à la dose AUC 5 par voie veineuse (perfusion d'une heure) suivi par du 5 Fluorouracile (5FU) qui sera administré en continu de J1 à J4 à la dose de 1000mg/m² par jour (perfusion de 4 jours), une fois tous les 21 jours (un cycle) pendant deux cycles. En cas de réponse objective ou stabilisation de la maladie après les 2 premiers cycles, deux cycles supplémentaires seront administrés selon le même schéma. Une nouvelle évaluation sera faite après 4 cycles et en cas de réponse objective ou de stabilité, deux cycles supplémentaires de chimiothérapie seront de nouveau administrés selon le même schéma. Cependant en cas de toxicité de la chimiothérapie ne permettant pas de la poursuivre, débiter la maintenance par cetuximab est autorisé après 2 cures ou 4 cures en cas de maladie contrôlée (RP ou Stable).</p> <p>Pendant toute la durée de la chimiothérapie les patients seront traités une fois par semaine par le cetuximab i.v. à la dose de 400 mg/m² la première semaine puis à 250 mg/m² pour les semaines suivantes. Le traitement par cetuximab à 500 mg/m² sera poursuivi après la chimiothérapie chez les patients en réponse ou en stabilité à raison d'une administration tous les 15 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.</p>
<p>Durée de traitement</p>	<p>Au moins 2 cycles de chimiothérapie plus cetuximab avec 2 à 4 cycles supplémentaires en cas de réponse objective ou stabilisation de la maladie soit 6 à 18 semaines de traitement.</p> <p>Le cetuximab seul est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</p>
<p>Critère d'évaluation principal</p>	<p>Efficacité carcinologique : réponse complète ou partielle (critères RECIST) à 12 semaines après le début de la chimiothérapie.</p> <p>Tolérance : Absence de toxicité de grade 4 ou 5 hématologique et non hématologique (NCI-CTCAE V4) durant le traitement par chimiothérapie et absence de diminution de 2 ou plus de points sur l'ADL 1 mois après l'arrêt de la chimiothérapie</p>
<p>Critères d'évaluation secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Meilleure réponse tumorale (Best Overall response) • Taux de réponse complète ou partielle à 18 semaines • Survie sans progression • Survie globale • Toxicité de grade 3, 4, 5 de la phase de traitement chimiothérapie-cetuximab • Durée de la réponse sous traitement de maintenance par cetuximab • Toxicité du traitement de maintenance par cetuximab • Scores ADL et IADL • Qualité de vie (QLQ-C30 et QLQ-H&N35)

<p>Calcul et justification de l'échantillon</p>	<p>Essai de phase II, à un seul bras, en deux étapes, selon la méthodologie de Bryant et Day évaluant de façon combinée l'efficacité carcinologique et la tolérance (référence= Bryant J, Day R. Incorporating toxicity considerations into the design of two-stage phase II clinical trials. Biometrics 1995 ; 51 :1372-83).</p> <p>Hypothèses :</p> <p>Un taux de réponse objective (RO) de moins de 15% sera considéré comme insuffisant et un taux de RO de 35% sera considéré comme prometteur.</p> <p>Un taux de morbidité (toxicité grade 4, 5 ou baisse persistante de l'ADL de 2 points ou plus) de 39% sera considéré comme inacceptable et un taux de 25% sera acceptable.</p> <p>Risque d'erreur de 0.09 de considérer l'efficacité comme prometteuse alors qu'elle ne l'est pas.</p> <p>Risque d'erreur de 0.09 de considérer la morbidité comme acceptable alors qu'elle ne l'est pas.</p> <p>Risque d'erreur de 0.10 de considérer le traitement comme non prometteur alors qu'il l'est.</p> <p>Il faut inclure 37 patients en première étape.</p> <p>Si 6 patients ou moins sont en RO, on arrêtera l'essai pour taux de réponse insuffisant.</p> <p>Si 23 patients ou moins n'ont pas de morbidité (c'est-à-dire si ≥ 14 patients ont une toxicité grade ≥ 4 ou baisse ADL ≥ 2), on arrêtera l'essai pour taux de morbidité trop importante.</p> <p>Si aucune de ces conditions n'est observée (c'est-à-dire si on observe ≥ 7 patients en RO <u>et</u> ≤ 13 patients avec morbidité), on inclura 43 patients supplémentaires en deuxième étape (total 80 patients).</p> <p>A la fin de l'essai, sur les 80 patients inclus,</p> <p>Si 17 patients ou moins sont en RO, on conclura à une efficacité insuffisante du traitement, ou/et si 53 patients ou moins n'ont pas de morbidité (c'est-à-dire ≥ 27 ont une toxicité de grade ≥ 4 ou baisse ADL ≥ 2), on conclura à une morbidité trop importante. Dans un cas comme dans l'autre ou en cas des 2 ensembles, le traitement ne sera pas considéré comme prometteur.</p> <p>Si ≥ 18 patients sont en RO <u>et</u> que ≤ 26 patients ont une toxicité grade ≥ 4 ou baisse ADL ≥ 2, on conclura que le traitement est prometteur.</p> <p>Les patients non éligibles, inclus à tort dans l'essai seront remplacés.</p>								
<p>Durée de l'essai</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="557 1249 916 1283">Durée d'inclusion</td> <td data-bbox="916 1249 1498 1283">3 ans</td> </tr> <tr> <td data-bbox="557 1283 916 1375">Durée du traitement</td> <td data-bbox="916 1283 1498 1375">6 cycles maximum de chimiothérapie soit 18 semaines puis maintenance jusqu'à progression ou toxicité</td> </tr> <tr> <td data-bbox="557 1375 916 1408">Durée maximale de suivi</td> <td data-bbox="916 1375 1498 1408">1 an après l'arrêt du traitement</td> </tr> <tr> <td data-bbox="557 1408 916 1438">Durée globale de l'essai</td> <td data-bbox="916 1408 1498 1438">5 ans</td> </tr> </table>	Durée d'inclusion	3 ans	Durée du traitement	6 cycles maximum de chimiothérapie soit 18 semaines puis maintenance jusqu'à progression ou toxicité	Durée maximale de suivi	1 an après l'arrêt du traitement	Durée globale de l'essai	5 ans
Durée d'inclusion	3 ans								
Durée du traitement	6 cycles maximum de chimiothérapie soit 18 semaines puis maintenance jusqu'à progression ou toxicité								
Durée maximale de suivi	1 an après l'arrêt du traitement								
Durée globale de l'essai	5 ans								

GLOSSAIRE

ALAT	Alanine aminotransférase (ou SGPT : transaminase glutamique pyruvique sérique)
ARC	Association de radio-chimiothérapie
ASAT	Aspartate aminotransférase (ou SGOT : transaminase glutamique oxalo-acétique sérique)
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CE	Comité d'Éthique
CO	Cahier d'observation
DCI	Dénomination commune internationale
ECG	Électrocardiogramme
EGF	Facteur de croissance épidermique
EGFR	Récepteur du facteur de croissance épidermique
EI	Événement indésirable
EIG	Événement indésirable grave
	EIG-A Événement indésirable grave attendu
	EIG-I Événement indésirable grave inattendu
EMA	«European Medicines Agency »
EORTC	« European Organization for Research and Treatment of cancer »
FU	Fluorouracile
h	heure
HCG	Gonadotrophine chorionique humaine
IC	Intervalle de confiance
ICH	« International Conference on Harmonization »
ICRU	« International Commission on Radiation Units and Measurements »
IRM	Imagerie par résonance magnétique
i.v.	Intraveineux
j	Jour
LSN	Limite supérieure de la normale
min	Minute
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE v4	NCI – Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4
NFS	Numération formule sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-rhino laryngologie
PD	Progression tumorale
PN	Polynucléaires
p.o.	Per os
RAS	Rapport annuel de sécurité
RC	Réponse complète
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RECIST	« Response Evaluation Criteria In Solid Tumors »
RP	Réponse partielle
TDM	Tomodensitométrie

TEP	Tomographie par émission de positons
TGF	« Transforming growth factor »
VADS	Voies aériennes et digestives supérieures
VIH	Virus d'immunodéficience humain
vs	<i>Versus</i>
UFPV	Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance

1. INTRODUCTION ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

1.1 Cancers des voies aériennes et digestives supérieures

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) correspondent dans les pays occidentaux à environ 5 % des cancers, mais cette proportion peut aller jusqu'à 40 % dans certains pays d'Asie. En France on diagnostique au minimum 15000 nouveaux cas par an (la France fait partie des pays avec la plus forte incidence au monde pour ces cancers), bien plus fréquemment chez l'homme que chez la femme, avec un rapport d'environ 5 pour 1. A noter cependant que la fréquence chez la femme est en constante augmentation depuis 30 ans.

Chez l'homme, ce sont les quatrièmes cancers en fréquence après ceux de la prostate, des bronches, du colon et du rectum. Deux tiers de ces cancers sont diagnostiqués à un stade avancé, avec une survie à 5 ans de 30 à 50 %. Ils sont traités par chirurgie, radiothérapie, et chimiothérapie.

Les progrès en radio-chimiothérapie réalisés dans la dernière décennie, ont permis de diminuer la mortalité et d'augmenter les taux de préservation d'organe chez les patients ayant des cancers des VADS localement avancés (Bernier 2004, Garden 2004, Milas, 2003). Malgré ces progrès, 50% des cas présentent une récurrence locorégionale. Les traitements de rattrapage sont généralement inefficaces, avec une survie médiane de 6 à 9 mois et une survie à 1 an de 20 %. Ces données soulignent la nécessité de poursuivre les efforts pour valider d'autres schémas thérapeutiques.

1.2 Traitement des **carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou**

Plusieurs stratégies thérapeutiques se sont développées à la fin des années 1980 pour les cancers ORL **localement avancés non métastatiques**.

La chimiothérapie néoadjuvante (5-fluorouracile (FU) et cisplatine selon le schéma d'Al Sarraf) permet des taux de réponses objectives de 70 à 80 % et jusqu'à 60 % de rémission complète histologique. Cette chimiothérapie améliore la survie des patients répondeurs, diminue la fréquence des métastases mais n'apporte pas de bénéfice en survie globale. Des schémas dits intensifiés avec taxanes peuvent aussi être utilisés chez des patients sélectionnés.

Des modifications du fractionnement et de l'étalement de la radiothérapie et des associations de radio-chimiothérapie (ARC) basées sur la coopération temporelle et spatiale des deux traitements ont permis d'améliorer le contrôle local et pour les ARC ont pour but d'éradiquer dans le même temps une éventuelle maladie micro-métastatique. 5FU et cisplatine restent les deux agents cytotoxiques les plus employés en raison de leurs effets synergiques, avec les radiations ionisantes. Plusieurs études ont montré une amélioration du contrôle local et de la survie sans récurrence voire de la survie globale avec une toxicité cutanéomuqueuse accrue.

Pour les patients **en échec locorégional**, la chirurgie de rattrapage offre une chance de survie prolongée à 15-30 %. Des indications de ré-irradiation généralement hyperfractionnée peuvent être aussi discutées au cas par cas. Des essais de phase I et II ont apporté des taux de survie à 3 et 5 ans de 15 % à 20 % chez des patients très sélectionnés bons répondeurs. En revanche, les patients non accessibles à un traitement locorégional rejoignent le groupe des patients métastatiques et reçoivent généralement une chimiothérapie palliative.

Le traitement des carcinomes épidermoïdes **métastatiques et/ou récidivants** non accessibles à un traitement locorégional ORL repose classiquement sur la chimiothérapie exclusive ou les soins de support.

Les chimiothérapies palliatives utilisent des monothérapies (taxane, vinorelbine, méthotrexate, bléomycine) ou des associations : FU plus platine et taxane plus platine. Plusieurs essais randomisés ont montré des taux de réponse de 30 % à 40 % avec des polychimiothérapies mais sans amélioration de la survie (médiane de 6 à 9 mois) par comparaison avec des monochimiothérapies.

Avec des taux de réponse de l'ordre de 30 %, un temps jusqu'à progression de 5 mois, une survie à 1 an de 30 % (Argiris 2004), chez des patients incurables mais sélectionnés en bon état général et en 1^{ère} ligne, une polychimiothérapie par cisplatine/FU ou platine/taxane est devenue un standard.

1.3 L'association carboplatine 5 FU dans les cancers ORL

Dans l'étude de Vermorken (Vermorken 2008), était comparé un bras avec cisplatine ou carboplatine, 5 FU et un bras avec cisplatine ou carboplatine, 5 FU et cetuximab. 33% des patients du bras cetuximab et 39% dans le bras chimiothérapie seule ont reçu du carboplatine. Les résultats furent en faveur du bras cetuximab en termes de survie globale et de temps jusqu'à progression, l'utilisation du carboplatine montrait un taux de réponse inférieur à l'utilisation du cisplatine.

1.3.1 Profil de tolérance du carboplatine

A. Toxicité hématologique

Leucopénie, thrombopénie, anémie.

B. Toxicités non hématologiques (plus rares)

Rénale : Néphropathie, nécrose tubulaire aiguë, insuffisance rénale chronique.

Troubles hydroélectrolytiques : Diminution de la magnésémie, de la kaliémie, de la calcémie.

Troubles digestifs : Anorexie, nausée, vomissement.

Autres : Neuropathie, neuropathie périphérique, crise convulsive, cécité, agueusie, réaction anaphylactique, augmentation des transaminases, augmentation de l'uricémie, anesthésie, diminution de l'acuité auditive, réaction allergique (choc, bronchospasme).

1.3.2 Profil de tolérance du 5 FU

Troubles digestifs : stomatite, mucite, diarrhée (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) anorexie, nausées, vomissements ; exceptionnellement hémorragies digestives.

Troubles dermatologiques : coloration brunâtre du trajet veineux, hyperpigmentation, alopecie, dermatite, éruption de prédominance palmoplantaire (syndrome mains-pieds), rash, urticaire, photosensibilisation.

Troubles cardiovasculaires : quelques cas de douleurs précordiales, de modifications transitoires de l'ECG et exceptionnellement d'infarctus du myocarde ont été rapportés, le plus souvent lors de la première cure et plus précocement vers le 2^{ème} ou 3^{ème} jour.

Troubles hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, et plus rarement anémie.

Troubles neurologiques : ataxie cérébelleuse.

Troubles oculaires : hypersécrétion lacrymale.

TOUTEFOIS :

Mucite plus sévère chez les sujets âgés

Leuconeutropénie plus fréquente chez les sujets âgés

1.4 Récepteur du facteur de croissance épidermique et cancer ORL

Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) est exprimé dans 80 à 100 % des tumeurs épithéliales des VADS (Grandis 1993 ; Ang 2004). Ces tumeurs ont un temps de doublement rapide connu comme une des causes d'échappement thérapeutique. L'EGFR est

associé à un pronostic péjoratif et une résistance aux traitements (Ang 2002, Liang 2003) par son rôle dans la prolifération, la survie et la réplication cellulaires et l'angiogénèse.

Plusieurs ligands sont connus dont l'hyperexpression pourrait être responsable de la phosphorylation et l'activation de voies effectrices conduisant à la transcription de gènes impliqués dans la progression tumorale. Il est également possible qu'un mutant tronqué, l'EGFR vIII soit impliqué indépendamment du ligand (constitutivement actif). Par ailleurs, il reste à étudier si la surexpression de l'EGFR est nécessaire (par analogie avec les cancers colorectaux), si d'autres mutations sont impliquées dans la réponse aux agents anti-EGFR (par analogie avec les cancers broncho-pulmonaires) et si le profil d'expression est conservé entre la tumeur primitive et les métastases.

Une inhibition de l'EGFR et de ses voies de signalisation devrait inhiber la croissance tumorale et la progression métastatique des tumeurs humaines exprimant l'EGFR. Des agents bloquant l'EGFR peuvent être associés aux traitements conventionnels pour potentialiser la chimiosensibilité des tumeurs. L'activation de l'EGFR peut être bloquée par des anticorps monoclonaux humanisés spécifiques du site extracellulaire des ligands naturels de l'EGFR (compétition et/ou inhibition d'activation). Plusieurs agents anti-EGFR ont été étudiés dans le cadre d'études de phases II ou III. Les résultats les plus prometteurs sont actuellement obtenus avec le cetuximab.

1.5 Cetuximab : inhibiteur spécifique de l'EGFR

Le cetuximab est un anticorps chimérique de la sous-classe des IgG1 dérivé à l'origine d'une lignée cellulaire de myélome murin. Le cetuximab bloque la liaison de l'EGF et du TGF α (« transforming growth factor ») à l'EGFR et inhibe ainsi l'activation du récepteur tyrosine kinase. De plus, il induit l'internalisation de l'EGFR, ce qui pourrait entraîner une régulation négative de l'EGFR (Waksal 1999). Le cetuximab a été créé par chimérisation de l'anticorps monoclonal murin M225 développé à l'Université de Californie, San Diego, USA (Mendelsohn 1990). Il est composé de la région Fv de l'anticorps murin anti-EGFR et des régions constantes IgG1 humaines (chaînes lourdes et kappa).

Les études cliniques du cetuximab ont débuté en 1994. Cetuximab a été évalué au cours d'études de phase I à III cliniques en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie et/ou une radiothérapie (Merck KGaA 2006). Ces études ont démontré une activité antitumorale du cetuximab dans le cancer colorectal métastatique, les cancers épidermoïdes de la tête et du cou, le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer du pancréas.

1.5.1 Cetuximab dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou

Dans les cancers ORL, le Cetuximab a été évalué dans de nombreuses études cliniques de phase II ou III, soit en association avec la radiothérapie dans les cancers localement avancés, soit chez des patients non prétraités ou réfractaires aux platines dans les cancers récurrents et/ou métastatiques (Merck KGaA 2006).

1.5.1.1 Cetuximab associé à la radiothérapie dans les cancers ORL localement avancés

Dans une étude de phase III incluant 424 patients avec cancers épidermoïdes localement avancés de la sphère ORL, l'adjonction de cetuximab pendant les 6 semaines de la radiothérapie à forte dose améliore significativement le contrôle local (médiane : 24,4 mois *versus* 14,9 mois ; $p=0,005$) ainsi que la survie globale (médiane : 49,0 mois *versus* 29,3 mois ; $p = 0,03$ avec suivi médian de 54 mois), sans augmenter la toxicité muqueuse ou cutanée de la radiothérapie (Bonner 2006). Un surcroît attendu de toxicités cutanées a été observé avec le cetuximab (34 % de réactions grade 3-4 *versus* 18 % dans le groupe radiothérapie ; $p=0,0003$). L'EMA (« European Medicines Agency ») a accordé sur ces données l'extension d'AMM pour le cetuximab en association à la radiothérapie en traitement des cancers ORL localement avancés (février 2006).

Dans une étude de phase II évaluant l'activité de l'association de cetuximab aux doses recommandées avec le cisplatine 100 mg/m² et la radiothérapie chez 22 patients présentant un carcinome ORL localement avancé, le taux de réponses était élevé (Pfister 2006). Sur les

16 patients évaluable pour l'efficacité, 15 étaient répondeurs (deux réponses complètes et 13 réponses partielles). Cependant, l'étude a été stoppée prématurément pour cause de toxicité avec deux décès sous traitement (une pneumonie et un décès de cause inconnue).

Différentes études de phase II associant cetuximab, chimiothérapie et radiothérapie ont été récemment publiées avec des taux de réponses élevés et une toxicité acceptable (Kies 2006 ; De La garza 2006 ; Argiris 2007 ; Merlano 2007 ; Wanebo 2007).

1.5.1.2 Cetuximab en monothérapie dans les cancers ORL récurrents et/ou métastatiques après échec aux platines

Dans une étude de phase II, Vermorken et al. ont évalué le cetuximab en monothérapie chez 103 patients réfractaires aux platines (Vermorken 2007a). Le taux de réponses objectives était de 13 % avec 33 % de stabilisations de plus de 6 semaines. Le temps médian de progression était de 2,3 mois et le temps médian de survie de 5,9 mois.

La tolérance au traitement était bonne avec des réactions cutanées modérées le plus souvent.

1.5.1.3 Cetuximab associé à la chimiothérapie dans les cancers ORL récurrents et/ou métastatiques après échec aux platines

Le cetuximab associé au cisplatine ou au carboplatine a été évalué dans trois études de phase II non randomisées chez des patients ayant progressé pendant ou après une première ligne de chimiothérapie à base de platines (Baselga 2005, Herbst 2005, Chan 2005). Les données d'efficacité ont montré des taux de réponses reproductibles compris entre 10 et 12 %.

Les toxicités de grade 3-4 rencontrées étaient surtout :

- . des asthénies (19 %), des troubles respiratoires (13 %), des hémorragies (8 %) et des réactions cutanées (3 %) dans l'étude de Baselga et al. évaluant le cetuximab associé au cisplatine ou au carboplatine (Baselga 2005),
- . des asthénies (17 %), hyponatrémies (15 %), leucopénies (14 %) et anémies (14 %) dans l'étude de Herbst et al. évaluant le cetuximab plus le cisplatine (Herbst 2005),
- . des anémies (18 %), dyspnées (12 %), rashes (12 %), thrombopénies (10 %), et asthénies (8 %) dans l'étude de Chan et al. évaluant le cetuximab plus le carboplatine dans les carcinomes nasopharyngés (Chan 2005).

Buentzel et al. ont évalué l'association cetuximab plus Carboplatine plus paclitaxel chez 23 patients ayant progressé après une première ligne de chimiothérapie à base de platines (Buentzel 2007). Le taux de réponses objectives était de 56 %. Les temps médians de progression et de survie étaient de 5 et 8 mois, respectivement.

Les toxicités observées étaient modérées avec principalement des réactions cutanées (16/22 patients) et de la fièvre (9/22 patients).

1.5.1.4 Cetuximab associé à la chimiothérapie dans les cancers ORL récurrents et/ou métastatiques en première ligne de traitement

Dans une étude randomisée de phase III en double aveugle chez 117 patients incurables par chirurgie ou radiothérapie, Burtness et al. ont comparé l'association cetuximab et cisplatine *versus* cisplatine et placebo en première ligne de traitement (Burtness 2005). Le cetuximab était administré aux doses recommandées et le cisplatine était administré à la dose de 100 mg/m² toutes les 4 semaines.

Le taux de réponse était de 26 % dans le bras cetuximab plus cisplatine *versus* 10 % dans le bras cisplatine plus placebo avec une différence statistiquement significative entre les deux bras (p=0,03). Cependant aucune différence significative n'a été observée entre les deux bras pour la survie sans progression (4,2 *versus* 2,7 mois dans le bras cetuximab et placebo, respectivement) ou la survie globale (9,2 *versus* 8,0 mois dans le bras cetuximab et placebo, respectivement).

Une phase I/II évaluant le cetuximab en association avec le cis (n=27) ou le carboplatine (n=26) et le 5-fluorouracile (escalade de doses) en première ligne de traitement dans les cancers ORL récurrents et/ou métastatiques a montré un profil de toxicité acceptable à la plus

forte dose testée de FU et un taux de réponses objectives de 36 % chez la totalité des patients (Bourhis 2006). Le temps médian de progression était de 5 mois et le temps médian de survie de 9,8 mois.

Les principales toxicités de grade 3-4 observées étaient des leucopénies (38 %), asthénies (25 %), vomissements (14 %) et thrombocytopénies (15 %).

Sur la base de ces résultats, une étude de phase III randomisée européenne a été mise en place chez des patients présentant un carcinome épidermoïde ORL métastatique et /ou en rechute recevant un dérivé du platine (cis- ou carboplatine) et du 5-FU avec ou sans cetuximab en première ligne de traitement (étude EXTREME - EMR 62202-02) (Vermorken 2007b).

L'essai randomisé EXTREME comparait deux bras de traitement :

- groupe A (N=222) : cetuximab (400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire) + carboplatine (AUC 5 J1) ou cisplatine (100 mg/m² J1) + 5 FU (1 g/m²/j en perfusion continue de J1 à J4) tous les mois pour 6 cycles puis le cetuximab était continué seul jusqu'à progression et/ou toxicité.
- groupe B (N=220) : carboplatine (AUC 5 J1) ou cisplatine (100 mg/m²) + 5 FU (1 g/m²/j de J1 à J4) tous les mois pour 6 cycles puis arrêt.

Le cetuximab ajouté à une chimiothérapie à base de platine en première ligne a permis d'augmenter de la survie globale de façon significative (Hazard Ratio=0,797 ; p=0,036). La survie médiane passait de 7,4 mois à 10,1 mois tandis que les toxicités n'étaient pas majorées.

Le cetuximab a également été évalué en association avec du paclitaxel hebdomadaire chez des patients en première ligne de traitement métastatique dans une étude de phase II (Hitt 2007). Le taux de réponses objectives était de 71 % chez 35 patients évaluable. Les principales toxicités de grade 3/4 survenant pendant l'étude étaient la toxicité cutanée (18 %), la neutropénie (16 %) et l'asthénie 14 %).

Récemment, Argiris et al. ont montré que l'association docétaxel 75 mg/m², cisplatine 75 mg/m² et cetuximab (dosage standard) était faisable avec des résultats encourageants en terme d'efficacité en traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes ORL localement avancés (Argiris 2008). Chez 37 patients évaluable, le taux de réponses objectives était de 86 %. Les toxicités étaient principalement d'ordre hématologique avec une neutropénie de grade 3/4 chez 28 patients

1.5.2 Profil de tolérance du cetuximab

Le profil de toxicité du cetuximab a été analysé à partir des données de traitement chez 3339 patients traités par cetuximab seul ou associé à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie dans le cadre d'essais cliniques conduits soit par ImClone, Bristol-Myers-Squibb, Merck KGaA, des institutions, des groupes coopératifs ou le « National Cancer Institute » (NCI) et ce, dans de nombreuses indications. Comme ces essais ont évalué différentes associations avec la chimiothérapie et dans des lignes de traitement différentes, il n'est pas valable de regrouper ces résultats et d'en donner des écarts-types. Quoiqu'il en soit, cette base de données est fiable et permet de définir les taux approximatifs d'effets indésirables associés à une administration de cetuximab.

Réactions cutanées

Les réactions cutanées peuvent s'observer chez plus de 80 % des patients et se présentent habituellement sous forme d'éruptions acnéiformes et/ou moins fréquemment, sous forme de prurit, peau sèche, desquamation, hypertrichose, ou anomalies unguéales (paronychies). La majorité de ces réactions cutanées surviennent dans les 3 premières semaines de traitement. En général, elles sont spontanément réversibles, sans séquelles, à l'arrêt du traitement si toutefois les modalités recommandées quant aux adaptations de traitement sont bien suivies. Environ 15 % de ces réactions cutanées peuvent être sévères (notamment cas isolés de nécrose cutanée). En cas de survenue d'une réaction cutanée de grade 3 ou 4, il est nécessaire de

prendre un avis dermatologique. L'incidence des dermatites radiques de tout grade a été comparable dans les groupes de patients porteurs d'un cancer ORL localement avancé et traités lors d'un essai de phase III par radiothérapie seule (90 %) ou par l'association de cetuximab à cette radiothérapie (86 %) (Bonner 2006).

Les autres effets secondaires observés sous monothérapie par cetuximab sont de type : asthénie, dyspnée, mucite, nausées, douleurs, fièvre et maux de tête.

Réactions allergiques / hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité mineures ou modérées peuvent s'observer ($\geq 1/10$), associées à des symptômes tels que fièvre, frissons, nausées, vomissements, maux de tête ou dyspnée, principalement liées à la première perfusion de cetuximab. Elles peuvent être contrôlées par une diminution du débit de perfusion du cetuximab et par la poursuite de la prémédication lors des administrations successives de cetuximab et ce, selon les modalités préconisées pour la 1^{ère} prémédication recommandée avant la 1^{ère} perfusion de cetuximab.

Des réactions allergiques / hypersensibilité sévères ($\geq 1/100$, $< 1/10$) peuvent survenir ; elles ont été rarement létales. La plupart de ces réactions allergiques / hypersensibilité ont été observées lors de la première perfusion de cetuximab, pendant la perfusion ou dans l'heure qui suivait la fin de la perfusion de cetuximab. Elles se caractérisent par la survenue rapide d'une obstruction des voies respiratoires (bronchospasme, stridor, enrouement), d'urticaire avec ou sans hypotension et/ou perte de conscience ; dans de rares cas, une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou un arrêt cardiaque ont été observés. Les réactions allergiques / hypersensibilité sévères de grade 3 ou 4 nécessitent un arrêt immédiat et définitif du traitement par cetuximab.

Un large essai multicentrique évaluant l'association de cetuximab à l'irinotecan chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique résistant à l'irinotecan (Essai MABEL) a également évalué de façon rétrospective la corrélation entre le type de prémédication prophylactique utilisée et l'incidence des réactions liées à la perfusion (incluant les réactions allergiques / hypersensibilité). L'incidence des réactions liées à la perfusion de cetuximab a été plus faible chez les patients ayant reçu une prémédication à base de corticoïdes et d'antihistaminiques (9,6 %, n=700) par rapport à ceux qui n'avaient reçu qu'un antihistaminique (25,6 %, n=422). Pour les réactions de grade 3/4, la différence a été similaire (1,0 % *versus* 4,7 %). Ces données suggèrent que l'addition de corticoïdes aux antihistaminiques dans la prémédication au cetuximab permettrait de réduire l'incidence des réactions liées à la perfusion (notamment les réactions allergiques / hypersensibilité) (Siena 2007).

Hypomagnésémie et hypocalcémie

Près de la moitié des patients traités par cetuximab ont présenté des taux sériques de magnésium progressivement décroissants, aboutissant dans certains cas à une hypomagnésémie sévère. Cette hypomagnésémie est réversible à l'arrêt du cetuximab. En fonction de sa sévérité, l'hypomagnésémie peut s'accompagner d'autres anomalies électrolytiques, les plus fréquentes étant une hypocalcémie ou une hypokaliémie.

Les patients doivent par conséquent être régulièrement suivis pour hypomagnésémie, hypocalcémie et hypokaliémie, pendant et après la fin du traitement par cetuximab. Une supplémentation est recommandée si nécessaire.

1.5.3 Facteurs prédictifs de la réponse ou de la toxicité du cetuximab

Étude des mécanismes de la toxicité cutanée ; corrélation avec la réponse

De nombreuses études ont rapporté une corrélation entre l'apparition d'une toxicité cutanée et l'absence de progression, voire la survie. Dans l'essai de phase III randomisé de l'ECOG (« Eastern Cooperative Oncology Group ») évaluant en première ligne l'association cisplatine avec ou sans cetuximab dans les cancers ORL métastatiques ou récidivants, une corrélation entre la toxicité cutanée et la survie globale ($p=0,013$), et entre le niveau de dose et la toxicité ont été observées (Burtness 2005).

1.6 HPV et carcinomes ORL

Les papillomavirus humains (HPV) sont presque omniprésents chez les humains, mais seulement un petit nombre de personnes infectées développent un cancer. Les HPVs, en particulier de type 16, peuvent être impliqués dans le développement des cancers oropharyngés, en particulier chez les personnes qui n'ont pas les facteurs de risque traditionnels de tabac et d'alcool. L'infection à HPV est considérée comme un des agents du cancer de l'oropharynx par l'intégration des oncoprotéines virales E6 et E7 de l'HPV dans le génome des cellules de l'épithélium des muqueuses de l'amygdale. Ces oncoprotéines induisent la tumorigenèse par la dérégulation du gène suppresseur p53 et les voies p16/Rb. L'ADN du HPV peut être détecté dans de nombreux spécimens de carcinome épidermoïde oropharyngé humains. La protéine p16 est un inhibiteur de kinases dépendantes des cyclines dont l'expression augmente en réponse à l'inactivation de pRb par la protéine E7 de haut-risque HPV. Le statut de l'expression de p16 est fortement corrélé avec le statut HPV de la tumeur.

De nombreuses données convergentes de la littérature suggèrent que les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou associés à HPV ont des différences biologiques et cliniques importantes par rapport aux carcinomes épidermoïde de la tête et du cou traditionnels. Les cancers oropharyngés associés à HPV ont un meilleur pronostic que les cancers oropharyngés non associés à HPV. Ang, et al ont rapporté une meilleure survie des patients avec un cancer oropharyngé HPV+ que ceux avec un cancer oropharyngé HPV- (taux à 3 ans 82,4% vs 57,1%). Rischin et al ont confirmé la valeur pronostique de statut HPV du cancer oropharyngé de patients traités par radio-chimiothérapie et ont également montré que la protéine p16 identifie un groupe avec un meilleur pronostic. Lassen et al ont montré que la positivité p16 dans la tumeur était significativement corrélée à l'amélioration du contrôle locorégional (58% vs 28%) et de la survie globale (62% vs 26%) dans l'essai DAHANCA 5.

A la lumière des données ci-dessus, il est prévu que les patients atteints de cancer oropharyngé inclus dans cette étude seront analysés pour le statut HPV et l'expression de p16 de la tumeur.

1.7 Justification de l'étude chez les patients âgés

L'addition de cetuximab au docétaxel et au cisplatine dans le traitement des cancers ORL métastatiques ou récidivants se justifie par la mortalité encore importante dans cette indication, les données suggérant un rôle important de la voie de signalisation de l'EGFR dans la biologie de cette tumeur, le fait que le cetuximab potentialise significativement l'efficacité de la chimiothérapie dans les cancers ORL.

Trente pour cent des cancers des VADS affectent les patients âgés de 70 ans ou plus. Dans cette population, les principales difficultés sont d'évaluer le rapport bénéfice/risque des traitements et de réduire les symptômes liés à la tumeur. Chez les sujets les plus fragiles, le risque de toxicités létales peut être élevé et il devient alors essentiel d'en prévenir la survenue et donc de chercher à identifier les patients fragiles en routine. Il existe essentiellement des études de sous populations âgés dans le traitement par chimiothérapie des cancers des VADS correspondant le plus souvent à des populations très sélectionnées et dont les résultats sont sensiblement proches de ceux des sujets jeunes mais au prix de toxicités plus importantes (Bernardi 2005). Comme le souligne Lalami, la population de patients âgés atteint de cancers des VADS est hétérogène, la sélection thérapeutique par l'âge ne peut être la base de la décision et les co-morbidités doivent être prises en compte (Lalami 2009). Par ailleurs, une étude porte sur des outils de screening gériatriques dans une population de patients âgés atteints de cancers des VADS (Pottel 2012), met en évidence 68.6% de patients vulnérables.

Cela montre la nécessité d'utiliser une évaluation gériatrique avant d'administrer une association carboplatine, 5 FU, cetuximab probablement délétère sur une population de patients plus vulnérables. Cette évaluation est faite dans le cadre du protocole ELAN-

ONCOVAL qui précède l'inclusion des patients dans cet essai (cf schéma du programme ELAN en annexe 18.1).

La faisabilité de cette étude de phase II associant carboplatine, 5FU et cetuximab repose sur les éléments suivants :

- . Carboplatine et 5FU d'une part et cetuximab d'autre part ont une efficacité démontrée dans les cancers ORL.
- . Le cetuximab est bien toléré et ne majore pas la toxicité des agents cytotoxiques.
- . Plusieurs essais de phase II ont montré la faisabilité de l'association cetuximab et platines dans les cancers ORL localement avancés avec des taux de réponses complètes de l'ordre de 50 %.
- . L'association cetuximab, cisplatine ou carboplatine et FU s'est avérée supérieure en termes de survie par rapport à la chimiothérapie seule en première ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes ORL métastatiques et /ou en rechute
- . Même si dans l'étude de VERMORKEN, le bras avec cisplatine semble plus satisfaisant que le bras avec carboplatine, la toxicité du cisplatine reconnue comme supérieure chez les sujets âgés incite à utiliser le carboplatine à la place (Vermorken 2007b).

1.8 Rapport bénéfice-risque

Les données précliniques, pharmacologiques et cliniques sur cetuximab indiquent que le rapport bénéfice-risque peut-être considéré comme positif et que l'association de cetuximab avec carboplatine et 5 FU pourrait être efficace chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes ORL résultant potentiellement en une prolongation du temps de survie sans progression.

Dans l'étude de Phase III EXTREME, l'association cisplatine, 5-FU et cetuximab en première ligne de traitement de carcinomes épidermoïdes ORL métastatiques ou récidivants a montré une augmentation significative de la PFS et de la médiane de survie globale.

Cette étude de phase II est conçue pour garantir la meilleure prise en charge pour les patients âgés de type « fit » (sans fragilité) et les risques potentiels de cette association de traitement seront reconnus immédiatement permettant la mise en œuvre de mesures appropriées.

Le rapport bénéfice-risque a été précautionneusement considéré lors de la préparation de cette étude. L'étude sera arrêtée en cas de nouvelles données indiquant qu'un impact négatif sur ce rapport bénéfice risque est probable.

Cette étude sera conduite en accord avec les Bonnes Pratiques Clinique (BPC) et les lois en vigueur.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association concomitante cetuximab, carboplatine et 5 FU en première ligne de traitement des cancers ORL épidermoïdes métastatiques ou récidivants non accessibles à un traitement locorégional, chez des sujets âgés de 70 ans ou plus considérés comme « fit » (sans fragilité) sur le plan gériatrique.

2.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer le taux de réponses tumorales objectives selon les critères RECIST (« Response Evaluation Criteria In Solid Tumors ») et la morbidité (toxicité de grade ≥ 4 ou diminution de 2 points ou plus sur l'échelle ADL).

2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont d'estimer :

- la meilleure réponse tumorale objective (Best Overall Response)
- la survie sans progression,
- la survie globale,
- la toxicité de grade 3, 4, 5 de la phase de traitement par chimiothérapie-cetuximab
- la durée de la réponse sous traitement de maintenance par cetuximab
- la toxicité du traitement de maintenance par cetuximab
- suivi de l'évolution des scores ADL et IADL
- suivi de l'évolution de la qualité de vie par les échelles QLQ-C30 et QLQ-H&N35
- étude du rôle pronostique du statut HPV et p16 chez les patients ayant un cancer de l'oropharynx

3. METHODOLOGIE

Il s'agit d'un essai de phase II, ouvert, non randomisé, multicentrique en 2 étapes évaluant selon la méthode de Bryant et Day l'efficacité et la tolérance de l'association cetuximab plus carboplatine plus 5 FU dans le traitement en première ligne des cancers ORL épidermoïdes métastatiques ou récidivants non accessibles à un traitement locorégional chez des sujets âgés de 70 ans ou plus considérés comme « fit » (sans fragilité) sur le plan gériatrique.

Les patients seront traités une fois par semaine par le cetuximab par voie intraveineuse (i.v.) à la dose de 400 mg/m² la première semaine puis à 250 mg/m² pour les semaines suivantes pendant toute la durée de la chimiothérapie. Le carboplatine i.v. sera administré à la dose de AUC 5 suivi par le 5 FU i.v à la dose de 1000 mg/m² par jour en continu sur 4 jours, une fois tous les 21 jours (un cycle) pendant deux cycles. En cas de réponse objective ou stabilisation de la maladie après les 2 premiers cycles, deux cycles supplémentaires de chimiothérapie seront administrés selon le même schéma. Une nouvelle évaluation sera faite après 4 cycles et en cas de réponse objective ou de stabilité, deux cycles supplémentaires de chimiothérapie seront de nouveau administrés selon le même schéma chez les patients en réponse ou stable. Le traitement par cetuximab seul à la dose de 500 mg/m² sera poursuivi après la chimiothérapie à raison d'une administration tous les 15 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

En cas de toxicité de la chimiothérapie ne permettant pas de la poursuivre jusqu'à 6 cycles, débiter une maintenance par cetuximab est autorisé après 2 cures ou 4 cures en cas de maladie contrôlée (RP ou Stable).

L'évaluation de la réponse objective sera réalisée tous les deux cycles pendant la période de traitement et toutes les 6 semaines pendant le traitement de maintenance. L'évaluation de la toxicité sera faite toutes les semaines pendant la chimiothérapie puis tous les 15 jours pendant le traitement de maintenance. L'évaluation de l'autonomie (ADL) sera faite toutes les 3 semaines pendant la chimiothérapie puis toutes les 4 semaines pendant le traitement de maintenance.

Il est prévu d'inclure 80 patients (37 en première étape et 43 à la deuxième étape) sur une période de 36 mois (3 ans) dans une vingtaine de centres français. Les patients non éligibles, inclus à tort dans l'essai, seront remplacés.

4. SELECTION DES PATIENTS

4.1 Critères d'inclusion

L'inclusion dans l'étude nécessite que soient remplis tous les critères d'inclusion énumérés ci-dessous :

Les patients:

- Age supérieur ou égal à 70 ans
- Patient inclus dans l'étude ELAN-ONCOVAL et classés comme « fit » (pas de fragilité) après le test de dépistage des fragilités gériatriques GERICO*
- Espérance de vie supérieure à 12 semaines
- Clairance de la créatinine > ou égale à 50 ml/mn calculée selon MDRD = Modification of Diet in Renal Disease (annexe 18.13)
- Fonction hématologique : nombre absolu de neutrophiles > $1.5 \times 10^9/l$, plaquettes > $100 \times 10^9/l$ hémoglobine > 9,5 g/dl
- Fonction hépatique bilirubine totale inf. à 1,25 x Limite Supérieure de la Normale (LSN), SGOT/SGPT inf. à 5 x LSN, PAL inf. à 5 x LSN
- PS < 2

La maladie :

- Carcinome Epidermoïde Tête et cou prouvé histologiquement
- En rechute ou métastatique. Métastases viscérales ou récurrence non accessible à un traitement locorégional curatif : chirurgie de la tumeur primitive récusée en raison de l'extension locale (évidement ganglionnaire autorisé) et radiothérapie de la tumeur primitive récusée (ou déjà effectuée) en raison de l'extension métastatique et absence d'indication à une ré-irradiation de la tumeur primitive.
- Présence d'au moins une cible mesurable selon les règles du RECIST par scanner ou IRM.
- Métastases cérébrales autorisées si asymptomatiques

Général :

- Consentement éclairé signé.
- Affiliation à un régime de Sécurité Sociale (ou être bénéficiaire d'un tel régime) selon les termes de la loi du 9 août 2004.

* **Critères d'évaluation du test de dépistage des fragilités gériatriques GERICO** : ils permettront de définir deux groupes de patients (les patients « Fit » (sans fragilité) et les patients « Unfit » (avec fragilité)). Seuls les patients « fit » seront éligibles.

Ce test de dépistage comporte les évaluations suivantes : évaluation socio-économique par 3 questions du questionnaire RACCOSA, autonomie par l'échelle ADL, évaluation des troubles locomoteurs, fonctions cognitives par le MMSE, thymie par la GDS-4 et comorbidités par l'Index de Charlson.

On considèrera qu'un patient est « fragile » (Unfit) si l'on observe au moins l'une des conditions suivantes :

- Evaluation sociale : score total > 0
- L'échelle ADL : un score < 6
- La motricité et l'équilibre : chute faite dans l'année écoulée ou station monopodale < 4 sec
- Le MMSE : un score inférieur ou égal à 23
- La GDS-4 : un score supérieur ou égal à 1
- L'Indice de Charlson : > 2 (en excluant le cancer ORL) pour les 80 ans et plus
> 3 (en excluant le cancer ORL) pour les 70 à 80 ans

L'évaluation nutritionnelle n'est pas discriminante pour déterminer la fragilité mais seront enregistrés l'IMC, la perte de poids (pendant les 6 derniers mois) et le dosage de l'albumine. L'existence d'une

dénutrition modérée ou sévère nécessitera impérativement qu'elle soit prise en charge avant la mise en route du traitement carcinologique.

4.2 Critères de non inclusion

Les patients présentant les critères suivants ne peuvent pas être inclus dans cette étude :

- Patients considérés comme « unfit » (fragiles)
- Chimiothérapie systémique antérieure, excepté si la chimiothérapie faisait partie d'un traitement multimodal pour cancer localement avancé complété plus de 6 mois avant l'entrée dans l'étude.
- Contre-indication spécifique connue à l'un des traitements à l'étude (notamment cardiaque pour le 5FU)
- Déficit connu à la dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD).
- Irradiation dans les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude.
- Carcinome du nasopharynx, du rhinopharynx ou des sinus maxillaires.
- Présence d'une infection (infection nécessitant le recours aux antibiotiques par voie intraveineuse), incluant tuberculose et infection par VIH (virus d'immunodéficience humaine).
- Traitement concomitant par immunothérapie ou hormonothérapie à visée antitumorale.
- Autres thérapies anticancéreuses concomitantes.
- Traitement antérieur par thérapie ciblant l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique).
- Traitement par un médicament à l'essai dans les 30 jours précédant l'entrée dans l'étude.
- Présence de métastases cérébrales ou leptoméningées documentées symptomatiques.
- Coronaropathie cliniquement significative ou antécédent d'infarctus du myocarde dans les 12 mois avant l'entrée dans l'étude ou arythmie non contrôlée à haut risque ou insuffisance cardiaque non contrôlée.
- Hypertension artérielle non médicalement contrôlée
- Autre cancer antérieur ou concomitant, à l'exception d'un cancer in situ du col de l'utérus, ou d'un carcinome cutané baso-cellulaire dans les 5 ans précédant l'entrée dans l'étude.
- Présence de facteurs d'ordre médical ou psychologique susceptibles de modifier l'observance du patient avec le protocole à l'étude et le suivi ou la signature du consentement.
- Allergie ou hypersensibilité connue aux anticorps monoclonaux (bevacizumab, cetuximab), ou aux autres chimiothérapies de l'étude ou à leurs excipients

5. ENREGISTREMENT DES PATIENTS

Après l'obtention du consentement éclairé, avant de débiter le traitement, tous les patients éligibles doivent être enregistrés :

L'enregistrement est réalisé en utilisant le logiciel TENAlea. Les données concernant l'identification de l'investigateur responsable et les critères d'inclusion et de non inclusion du patient doivent être renseignés. Si le patient est éligible, le patient est enregistré dans l'essai et un numéro d'enregistrement lui est attribué. L'investigateur ainsi que la pharmacie du centre reçoit automatiquement par mail une confirmation de l'enregistrement du patient avec son numéro.

L'inclusion ne sera suspendue entre la première et la deuxième étape de l'essai.

6. MODALITES DE TRAITEMENTS

6.1 Description des traitements à l'essai

6.1.1 Cetuximab

Le cetuximab (ERBITUX® solution pour perfusion à 5 mg/mL) sera prescrit par chaque centre et sera utilisé sous sa forme commerciale

Une nouvelle formulation de cetuximab est utilisée dans cette étude. La nouvelle formulation contiendra le même principe actif cetuximab à une concentration supérieure et le filtrage avant administration n'est plus nécessaire. Tous les certificats requis confirmant l'équivalence des formulations selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont disponibles.

Formulation et composition

Le produit final se présente sous forme de solution stérile pour perfusion intraveineuse (solution incolore) à une concentration de 5 mg/mL en flacons de verre type 1 fermés par un bouchon de caoutchouc gris enduit de Teflon ou Flurotec et serties par un sceau (gris) en aluminium/polypropylène.

Il se présente en flacons de volume nominal 10 mL (50 mg/10 mL), 20 mL (100 mg/20 mL), 50 mL (250 mg/50 mL) et 100 mL (500 mg/100 mL). Ces différents flacons ne seront pas forcément tous mis à disposition dans l'essai (se référer aux informations qui seront communiquées lors de la mise en place de l'essai).

La composition du produit à l'étude ainsi que les fonctions et normes de qualité de chacun des composants sont présentées ci-dessous. Notons qu'il s'agit de valeurs nominales.

Composant	Quantité	Quantité (mg/mL)	Rôle	Normes de qualité
Anticorps monoclonal cetuximab*	5 mg/mL	5 mg/mL	Principe actif	Spécification interne
Chlorure de sodium	100 mM	5.844 mg/mL	Isotonicité	Ph. Eur.
Glycine	100 mM	7.507 mg/mL	Stabilisateur	Ph. Eur.
Polysorbate 80 VS	0.01 % (w/v)	0.100 mg/mL	Stabilisateur	Ph. Eur.
Acide citrique monohydrate	10 mM	2.101 mg/mL	Tampon	Ph. Eur.
Hydroxyde de sodium 1M	q.s. to pH 5.5	q.s. to pH 5.5	Ajustement pH	Ph. Eur.
Eau pour injection	ad 1 mL	ad 1 mL **	Diluant	Ph. Eur.

* anticorps monoclonal chimérique IgG1 produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (Sp2/0) par la technologie de l'ADN recombinant.

** dans des flacons de 10, 20, 50 ou 100 mL. La solution est remplie au-dessus du niveau pour chacune des présentations prévues pour assurer le volume extractible indiqué. Pas de risque pour le patient puisque la dose à administrer est calculée et contrôlée pour chacun des patients.

q.s. : autant qu'il le faut (*quantum satis*) ; ad : jusqu'à (*adde*) ; Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne.

6.1.2 Carboplatine

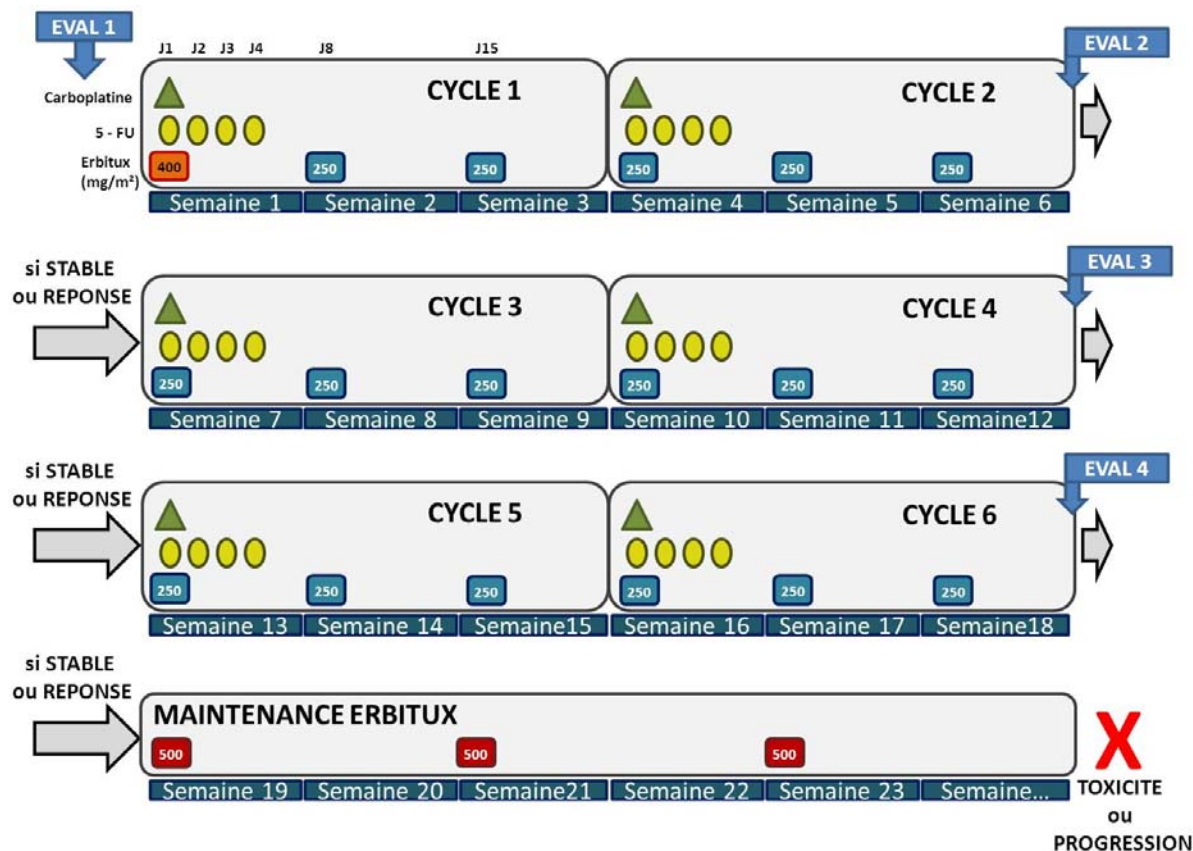
Le carboplatine sera prescrit par chaque centre et sera utilisé sous sa forme commerciale.

6.1.3 5FU

Le 5FU sera prescrit par chaque centre et sera utilisé sous sa forme commerciale

6.2 Vue générale du traitement

Un schéma récapitulatif des traitements est présenté dans la figure 1



Cependant, en cas de toxicité de la chimiothérapie ne permettant pas de la poursuivre jusqu'à 6 cycles, débuter une maintenance par cetuximab est autorisé après 2 cures ou 4 cures en cas de maladie contrôlée (RP ou Stable).

6.3 Modalités d'administration des traitements à l'essai

Le cetuximab est administré une heure avant le carboplatine. Le 5 FU est administré après le carboplatine.

6.3.1 Le cetuximab

Administrations hebdomadaires pendant la chimiothérapie

Le cetuximab est administré une fois par semaine à la dose de 400 mg/m² en perfusion intraveineuse avec la vitesse maximale de perfusion de 5 mg/min = 1 mL/min la première semaine de traitement, puis à la dose de 250 mg/m² en perfusion intraveineuse avec la vitesse maximale de perfusion de 10 mg/min = 2 mL/min aux semaines suivantes pendant toute la durée de la chimiothérapie (2, 4 ou 6 cycles soit 6 à 18 perfusions).

Le cetuximab sera administré avant la chimiothérapie avec un délai d'une heure entre la fin de la perfusion de cetuximab et le début de la perfusion de la chimiothérapie.

Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative.

Au moins une heure avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par antihistaminique et corticoïdes afin de réduire les risques de réaction allergique ou d'hypersensibilité. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures.

Pour la dose hebdomadaire de 250 mg/m², la vitesse 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.

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 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.

Administrations tous les 15 jours après la chimiothérapie

Chez les patients répondeurs ou stables, le traitement par cetuximab sera poursuivi après l'arrêt de la chimiothérapie jusqu'à progression ou toxicité inacceptable en perfusion intraveineuse une fois tous les 15 jours à la dose de 500 mg/m². La vitesse maximale de la perfusion sera de 5 mg/min = 1 mL/min.

Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative.

Avant les trois premières perfusions, les patients doivent recevoir une prémédication par antihistaminique (H1 bloqueurs, intraveineux ou oral, à dose standard) et corticoïdes (dose équivalente à ≥ 8mg dexaméthasone intraveineux ou oral) afin de réduire les risques de réaction allergique ou d'hypersensibilité. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures.

6.3.2 La chimiothérapie

Le carboplatine sera administré une heure après le cetuximab à la dose de AUC 5 sans dépasser 750 mg (<http://www.mskcc.org/cancer-care/clinical-update/new-guidelines-carboplatin-dosing>) selon la formule de calvert² en perfusion intraveineuse d'une heure au jour 1 (la clairance de la créatinine étant calculée selon la formule de Cockcroft). L'administration sera répétée tous les 21 jours (un cycle). La perfusion sera précédée d'une prémédication par ondansétron. Sauf contre-indication, une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour.

Le 5 FU débutera en perfusion intraveineuse à la fin du carboplatine à la dose de 1000mg/m² par jour et sera poursuivie en continu à domicile pendant 4 jours à l'aide d'une pompe ou infuseur. L'administration sera répétée tous les 21 jours (un cycle).

Chez les patients présentant une réponse objective ou une stabilisation de la maladie après les 2 premiers cycles de traitement, la chimiothérapie sera administrée à nouveau dans les mêmes conditions pendant 2 cycles supplémentaires, et encore 2 supplémentaires en cas de persistance du contrôle de la maladie.

Cependant, en cas de toxicité de la chimiothérapie ne permettant pas de la poursuivre, débuter une maintenance par cetuximab est autorisé après 2 cures ou 4 cures en cas de maladie contrôlée (RP ou Stable).

6.4 Précautions particulières concernant le cetuximab

Les patients traités par cetuximab doivent être surveillés par un médecin spécialiste en oncologie.

Une surveillance étroite à la recherche d'effets secondaires sera effectuée, avec une attention particulière aux effets secondaires pouvant résulter de l'association cetuximab – chimiothérapie (réactions cutanées, anomalies hépatiques, infections, hypomagnésémie, et hypercalcémie).

Réactions allergiques et d'hypersensibilité

Les réactions de type allergie et/ou hypersensibilité peuvent survenir pendant ou au cours de la perfusion de cetuximab. Les patients doivent recevoir au moins une heure avant la perfusion de cetuximab, une prémédication par antihistaminique et corticoïdes. Ces prémédications sont recommandées lors des perfusions ultérieures. Les patients inclus dans cette étude doivent être surveillés 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 du patient.

En cas de réaction allergique ou de réaction après perfusion de cetuximab, l'investigateur doit prendre en charge le patient en fonction des dernières thérapeutiques disponibles. Pour la modification de posologie de cetuximab, se référer à la section 6.5.1. 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.

Dyspnée

Une dyspnée peut survenir pendant ou peu après la perfusion de cetuximab dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité, mais a également été rapportée après plusieurs semaines de traitement, possiblement liée aux affections préexistantes. Les patients âgés présentant une altération de l'état général et des atteintes pulmonaires sous-jacentes peuvent présenter un risque augmenté de dyspnée, potentiellement sévère et/ou persistante. Si les patients développent une dyspnée pendant le traitement, il est recommandé de rechercher des signes d'atteinte pulmonaire évolutive. De rares cas d'atteinte interstitielle pulmonaire ont été rapportés, sans lien de causalité évident avec le cetuximab.

Réactions cutanées

Les événements indésirables les plus fréquemment associés au cetuximab sont les réactions cutanées, en particulier l'éruption acnéiforme.

En cas de réaction cutanée de grade 3, le traitement par cetuximab doit être interrompu pendant une durée maximale de 14 jours (schéma hebdomadaire). Le traitement ne peut être repris qu'après retour à un grade 2. Pour les modifications de posologie, se reporter à la section 6.5.1. Lorsque l'épisode de toxicité cutanée de grade 3 est observé pour la quatrième fois ou s'il ne diminue pas à un grade 2 pendant l'interruption de traitement, un arrêt définitif du cetuximab est requis.

Pneumopathies interstitielles

Des cas de pneumopathies interstitielles sévères ont été notifiés chez des patients traités par une thérapie ciblant l'EGFR, le gefitinib. A l'heure actuelle, aucune augmentation du risque de survenue d'une pneumopathie interstitielle n'a été observée avec le cetuximab. Cependant, par précaution, les patients doivent avoir une imagerie thoracique avant le début du traitement par cetuximab afin de documenter l'état pulmonaire initial. Si, à l'entrée de l'étude, il existe une symptomatologie respiratoire, l'investigateur devra réaliser des tests fonctionnels pulmonaires et tout le bilan diagnostique à la recherche de fibrose pulmonaire ou de pneumopathie interstitielle sous-jacente. De plus, les patients doivent être régulièrement interrogés sur d'éventuels signes pulmonaires au cours de l'étude. L'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires pendant ou après traitement par cetuximab doit faire l'objet d'une description détaillée et les investigateurs sont laissés libres quant à la mise en œuvre des bilans à réaliser afin d'établir un diagnostic précis.

Populations particulières

Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour (créatinine sérique $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale,

transaminases ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale, bilirubine $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale).

Le cetuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant un ou plusieurs des résultats de laboratoire suivants :

- hémoglobine < 9 g/dL,
- leucocytes $< 3000/\text{mm}^3$,
- polynucléaires neutrophiles $< 1500/\text{mm}^3$,
- plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

La tolérance et l'efficacité de cetuximab en pédiatrie n'ont pas été établies.

L'expérience sur l'utilisation du cetuximab en association avec la radiothérapie dans les cancers colorectaux est limitée.

Surdosage et intoxication avec le produit à l'étude

Il n'y a pas de cas de patients traités par le cetuximab en monothérapie à des doses supérieures à $500\ \text{mg}/\text{m}^2$ de surface corporelle dans les études cliniques. Tout cas de surdosage survenant au cours de l'étude doit être considéré comme un EIG.

6.5 Modifications des modalités de traitement en fonction de la tolérance

Un suivi de l'évolution des effets secondaires sera effectué en portant une attention particulière aux effets spécifiques reliés à l'association du cetuximab et de la chimiothérapie (réactions cutanées, hépatiques, infections, magnésémie et calcémie).

6.5.1 Le cetuximab (administrations hebdomadaires)

Les adaptations de posologie, les reports d'administration et omissions pour un maximum de deux perfusions consécutives de cetuximab sont autorisés dans les circonstances décrites ci-après. Les réductions de posologie de cetuximab sont définitives. Si plus de deux perfusions successives de cetuximab ne sont pas administrées, le patient continue la chimiothérapie Carboplatine+5FU.

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 (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0) sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Modifications des modalités de traitement par cetuximab en fonction des réactions allergiques /hypersensibilité selon les critères du NCI-CTCAE (Version 4.0) (schéma hebdomadaire)

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% (sans dépasser 240 min) et suivre attentivement l'évolution.
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. 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 malgré une réduction du débit de perfusion au plus bas (4 heures), 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 (Figure 1)

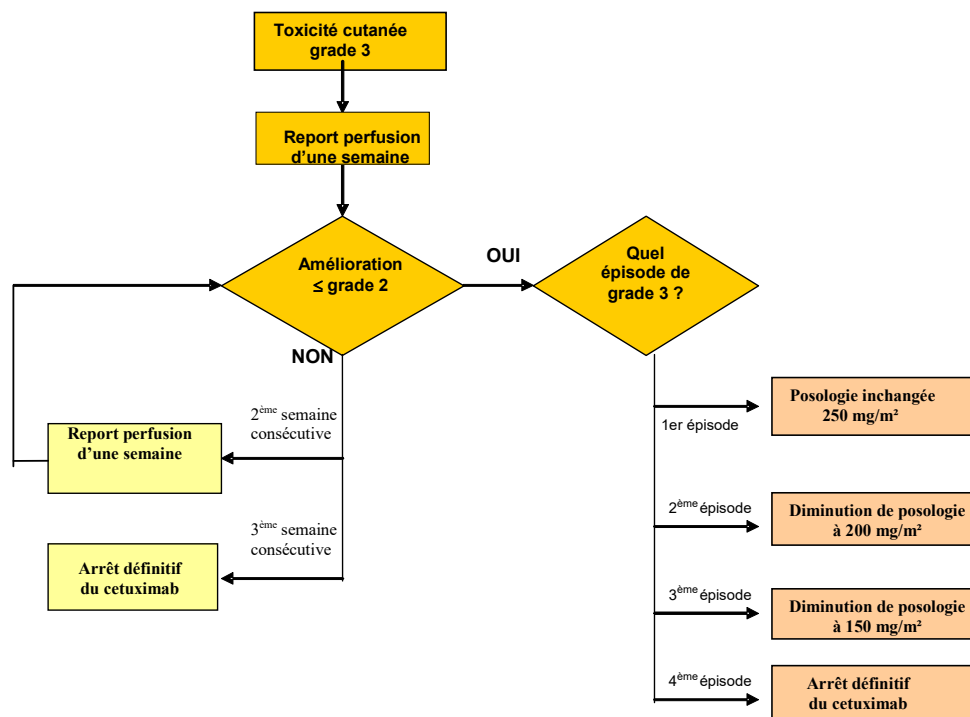
- **Grade 1 ou 2** : un traitement local de type anti-acnéique ou anti-rosacée (par exemple peroxyde de benzoyle, érythromycine) ou par antibiothérapie systémique (par exemple doxycycline 100 mg/jour) peut être envisagé.
- **Grade ≥ 3** : le traitement par cetuximab peut être retardé jusqu'à 14 jours (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 émollientes 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 (Figure 1). 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.

Figure 1. Adaptation des doses du cetuximab dans le cas de la survenue d'une toxicité cutanée grade 3 (schéma hebdomadaire)



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 plus de 14 jours, 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 ce protocole.

6.5.2 Le cetuximab (administrations bimensuelles)

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 4.0 sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 2. Modifications des modalités de traitement en fonction des réactions allergiques / hypersensibilité (schéma bimensuel)

Grade NCI -CTCAE Réaction allergique /hypersensibilité	Traitement
<p>Grade 1 Éruption ou rougeur transitoire ; fièvre liée au produit < 38°C</p>	<p>Réduire le débit de la perfusion du cetuximab de 50 % et suivre attentivement l'évolution, diminuer ensuite si les réactions persistent comme suit :</p> <p>1^{ère} dose :</p> <ul style="list-style-type: none"> . réduire le débit de la perfusion de 50 % soit une durée de perfusion de 4 heures. <p>2^{ème} dose :</p> <ul style="list-style-type: none"> . réduire le débit de la perfusion de 50 % soit une durée de perfusion de 3 heures, si la réaction allergique / hypersensibilité persiste diminuer à nouveau la vitesse de perfusion de 25 % soit une durée de perfusion de 4 heures. <p>Doses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Réduire le débit de la perfusion de 50 % soit une durée de perfusion de 2 heures, si la réaction allergique / hypersensibilité persiste diminuer à nouveau la vitesse de perfusion de 50 % soit une durée de perfusion de 4 heures. <p>La durée totale de perfusion du cetuximab ne doit pas excéder 4 heures.</p>
<p>Grade 2 Éruption ; rougeur ; urticaire ; dyspnée ; fièvre liée au produit ≥ 38°C</p>	<p>Arrêt de la perfusion de cetuximab.</p> <p>Traitement par bronchodilatateurs, oxygène, etc... en fonction de l'état clinique.</p> <p>Poursuivre la perfusion à 50 % de la vitesse initiale jusqu'à résolution ou diminution à grade 1, en surveillant attentivement le patient.</p> <p>La prolongation de la durée d'infusion doit être réalisée comme décrit pour les réactions de grade 1, si applicable.</p> <p>La durée totale de perfusion du cetuximab ne doit pas excéder 4 heures.</p>
<p>Grade 3 ou grade 4 Bronchospasme symptomatique, avec ou sans urticaire ; traitement parentéral ; œdème/angioedème lié à l'allergie ; hypotension. Anaphylaxie</p>	<p>Arrêt immédiat de la perfusion de cetuximab.</p> <p>Traitement par épinéphrine, bronchodilatateurs, anti-histaminiques, glucocorticoïdes, vasopresseurs, oxygène, etc..., en fonction de l'état clinique.</p> <p>Arrêt immédiat du traitement par cetuximab sans retraitement ultérieur.</p>

Reprise du traitement après réactions allergiques /hypersensibilité

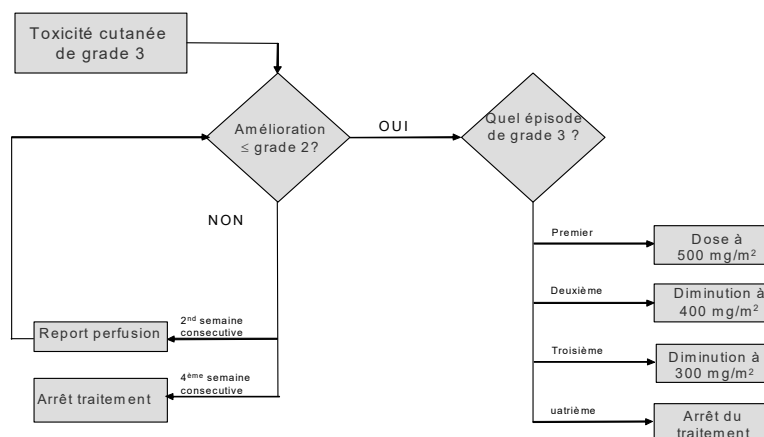
Une fois que la vitesse de perfusion du cetuximab a été diminuée pour toxicité de type allergie ou hypersensibilité, cette vitesse sera maintenue pour les administrations ultérieures de cetuximab.

- . Si un second épisode d'allergie ou hypersensibilité survient malgré une réduction du débit de perfusion au plus bas (4 heures), 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.

Réactions cutanées

L'adaptation des doses dans le cas de la survenue d'une toxicité cutanée de grade 3 est décrite dans la Figure 3.

Figure 2. Adaptation des doses du cetuximab dans le cas de la survenue d'une toxicité cutanée grade 3 (schéma bimensuel)



Arrêt ou interruption du traitement par cetuximab

Si le patient développe une maladie intercurrente (par exemple infection), qui selon l'avis de l'investigateur nécessite l'interruption du traitement par cetuximab, la maladie intercurrente doit être résolue dans un laps de temps n'excédant pas l'interruption d'une perfusion de cetuximab.

Après l'interruption, le patient peut reprendre le traitement par cetuximab à la dose administrée avant l'interruption du traitement. Si le traitement doit être interrompu durant 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.

6.5.3 Modifications des modalités de traitement par la chimiothérapie

Une interruption temporaire (7 jours) de la chimiothérapie est licite en cas de fièvre > 38,5 °C ou de complication de grade 3/4.

Le traitement par chimiothérapie sera interrompu en cas de non récupération à J15. Si le patient a déjà reçu au moins 2 cures et qu'il est en réponse ou stable, on pourra commencer la maintenance par cetuximab seul. Dans les autres cas, la prise en charge est laissée au choix de l'investigateur mais le patient reste suivi dans l'étude jusqu'à un an après la fin de la chimiothérapie et jusqu'au décès s'il survient avant.

Mesures recommandées :

Extravasation :

Les mesures habituelles en cas d'extravasation de tout agent antimétabolite peuvent simplement être rappelées :

- Arrêt immédiat de la perfusion.
- Aspirer par l'aiguille le maximum du liquide de perfusion.
- Appliquer localement de la glace pendant 15 à 20 min toutes les 4 à 6 heures pendant les 72 heures suivantes.

5 FU

Le traitement par 5 FU ne sera possible que si :
Polynucléaires neutrophiles $> 1.5 \times 10^9/L$ et
Plaquettes $> 100 \times 10^9/L$

Au NADIR

Thrombocytopénie

En cas de thrombocytopénie de grade 4 ($< 25 \times 10^9/L$), la dose de 5 FU sera réduite de 25 %. Après une deuxième réduction, la chimiothérapie sera arrêtée. Si le patient est en réponse ou stable, on pourra commencer la maintenance par cetuximab seul.

Neutropénie

En cas de neutropénie < 500 plus de 5 jours ou < 1000 avec fièvre> ou égale à $38^{\circ}5$ la dose de 5- FU sera réduite de 25 %. Après une deuxième réduction, la chimiothérapie sera arrêtée. Si le patient est en réponse ou stable, on pourra commencer la maintenance par cetuximab seul.

Carboplatine

Le traitement par Carboplatine ne sera possible que si :
Polynucléaires neutrophiles $> 1.5 \times 10^9/L$ et
Plaquettes $> 100 \times 10^9/L$

Sinon la cure sera différée d'une semaine, et après 2 reports successifs la chimiothérapie sera arrêtée. Si le patient est en réponse ou stable, on pourra commencer la maintenance par cetuximab seul.

Troubles de la sensibilité, neurotoxicité ou ototoxicité

Un examen neurologique doit être réalisé à l'entrée dans l'essai puis à chaque cycle et à la fin du traitement. En cas de symptômes ou signes présentés par le patient, des examens plus fréquents devront être réalisés et les doses devront être modifiées comme suit :

Grade 0, 1 : pas de modification de dose

Grade 2 : réduction du Carboplatine de 50%

Grade ≥ 3 : la chimiothérapie sera définitivement arrêtée. Si le patient est en réponse ou stable, on continuera le cetuximab seul.

Au NADIR

Thrombocytopénie

En cas de thrombocytopénie de grade 4 ($< 25 \times 10^9/L$), la dose de Carboplatine sera réduite de 25 %. Après une deuxième réduction, la chimiothérapie sera arrêtée. Si le patient est en réponse ou stable, on pourra commencer la maintenance par cetuximab seul.

Neutropénie

En cas de neutropénie < 500 plus de 5 jours ou < 1000 avec fièvre> ou égale à $38^{\circ}5$ la dose de Carboplatine sera réduite de 25 %. Après une deuxième réduction, la chimiothérapie sera arrêtée. Si le patient est en réponse ou stable, on pourra commencer la maintenance par cetuximab seul.

6.6 Conditionnement, étiquetage, stockage et préparation des traitements à l'essai

6.6.1 Cetuximab

Les modalités de manipulation et de préparation du cetuximab sont présentées en annexe 18.9.

Conditionnement et dosage

Le cetuximab sera conditionné dans des boîtes contenant plusieurs flacons, chaque flacon contenant 5 mg/mL de cetuximab, comportant les instructions pour l'utilisation du produit en français.

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 et à l'abri de la lumière directe ou d'une source de chaleur.

Le cetuximab ne doit en aucun cas être congelé.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation (dans les poches de perfusion recommandées) a été démontrée pour une durée de 48 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C).

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 h entre 2°C et 8°C, excepté si l'ouverture a été faite dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

Manipulation et préparation du cetuximab

Cetuximab 5 mg/mL est une solution prête à l'emploi à utiliser telle quelle ou après dilution dans le NaCl 0,9 % pour la perfusion. La filtration (pré-filtration ou filtration en ligne) n'est pas nécessaire avec cette nouvelle formulation (Merck KGaA 2006).

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.

6.6.2 5 FU

Pour le 5 FU utilisé sous sa forme commerciale, les informations concernant le stockage seront trouvées dans les boîtes de traitement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est fourni dans le document annexe des RCP.

6.6.3 Carboplatine

Pour le Carboplatine utilisé sous sa forme commerciale, les informations concernant le stockage seront trouvées dans les boîtes de traitement.

Le RCP du Carboplatine est fourni dans le document annexe des RCP.

6.7 Prémédications et traitements concomitants

6.7.1 Traitements autorisés

Les traitements considérés comme nécessaires pour le bien-être du patient peuvent être administrés à la discrétion de l'investigateur.

Tous les traitements autres que ceux étudiés pris au moment de l'inclusion dans l'étude ou reçu en cours d'étude doivent être documentés dans les pages appropriées du cahier d'observation.

Prémédications concernant le cetuximab :

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 1 h 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 un antihistaminique (H1 bloqueur, intraveineux ou oral, à dose standard) et des corticoïdes (dexaméthasone 16 mg ou solumédrol 120 mg équivalent). Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures.

L'utilisation d'EPO sera recommandée : en effet Gebbia (Gebbia et al 2003) a montré que l'utilisation de rhEpo chez les sujets âgés atteints de cancers des VADS prévenait l'anémie, réduisait les transfusions et améliorait la qualité de vie chez des patients traités par Carboplatine et 5 FU. L'utilisation d'époétine alfa (Binocrit®) à 40000UI par semaine est recommandée selon les règles de RCP du produit (cf document annexe des RCP qui est adressé à chaque investigateur) l'EPO en cas d'anémie chimio-induite.

Les facteurs de croissances hématopoïétiques (GCSF) seront administrés systématiquement de façon prophylactique après chaque cycle de chimiothérapie.

Injection de filgrastim (Zarzio®) après chaque cycle est recommandée : La dose recommandée est de 0.5 MU/Kg soit 30MU ou 48 MU selon le poids et par jour en injection sous cutanée, de J6 à J11 (cf document annexe des RCP qui est adressé à chaque investigateur).

6.7.2 Traitements non autorisés

Aucun autre traitement anticancéreux de type chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie ou thérapies ciblées, n'est autorisé pendant la période de l'étude s'il est susceptible d'interférer avec l'objectif principal de l'étude.

Le vaccin contre la fièvre jaune et en règle générale les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la Warfarine sont déconseillés.

6.7.3 Interactions avec d'autres médicaments

Les interactions de l'Erbitux® (Cetuximab)

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été mise en évidence à ce jour.

7. DESCRIPTION DES PERIODES DE L'ETUDE

Les investigations réalisées au cours de l'étude sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Tableau récapitulatif des investigations

Semaine de l'étude	Inclusion		Pendant le traitement		Bilan d'évaluation	Traitement de maintenance			Sortie d'étude
	S-4 à S0	S-2 à S0	Hebdomadaire	Avant chaque cycle	S6, S12, S18	Tous les 15 jours	Toutes les 4 semaines	Toutes les 6 semaines	
Cycle (3 semaines)			C1 à C6	C1 à C6	Après C2, C4 et C6				
Consentement éclairé signé	X								
Critères inclusion/exclusion		X							
Démographie, anamnèse médicale		X							
Statut HPV et p16		X							
G8 + Tests d'évaluation gériatrique (ELAN-Oncoval)		X							
ADL - IADL		IADL		X			X		X
Traitements concomitants		X	X	X	X	X			X
EXAMEN CLINIQUE									
Taille, poids, indice performance		X	X	X	X	X			X
Examen clinique cutané/général		X	X	X	X	X			X
Toxicité			X	X	X	X			X
BILAN BIOLOGIQUE									
Albuminémie, Protidémie		X	X	X	X	X			X
NFS, plaquettes		X	X	X	X	X			X
Ionogramme + magnésémie et calcémie		X	X	X	X	X			X
Bilan hépatique ¹		X		X	X	X			X
Bilan rénal ²		X		X	X	X			X
IMAGERIE ET EXAMENS PARACLINIQUES									
TDM ou IRM ORL	X				X			X	X
TDM thorax-abdomen	X				X			X	X
TEP Scanner (optionnel)	X				X			X	X
ECG		X		X					X
QUALITE DE VIE									
QLQ-C30		X			S6, S12, avant maintenance			A 12 semaines après fin CT	
QLQ-H&N35		X			avant maintenance seulement			A 12 semaines après fin CT	

¹Bilan hépatique : bilirubine, ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, γGT.

²Bilan rénal : urée, créatinine, clairance de la créatinine, albumine

7.1 Bilan d'inclusion

Les patients éligibles pour l'essai et ayant signé leur consentement de participation devront subir un bilan initial d'inclusion dans les 2 semaines avant l'entrée dans l'étude pour les examens cliniques et biologiques, et dans les 4 semaines pour les examens radiologiques.

Le bilan d'inclusion comprend :

- Démographie.
- Histoire médicale : antécédents médicaux et chirurgicaux, histoire de la maladie, pathologies associées, traitements antérieurs et concomitants.
- Un examen physique et clinique complet :
 - Description des sites métastatiques ou de récurrence.
 - Examen clinique complet avec schéma daté des lésions et stades TNM.
 - Examen clinique cutané initial.
 - Cotation de l'indice de performance OMS (annexe 18.6).
 - Évaluation du poids, de la taille, de la surface corporelle et des habitudes (tabac, alcool).
- Test de dépistage des fragilités gériatriques et G8 : ces tests sont faits dans l'étude ELAN-ONCOVAL et ne sont pas à refaire
- Questionnaire IADL (ne pas le refaire s'il a déjà été fait dans ELAN-Oncoval par l'équipe de gériatrie)
- Biologie :
 - Hématologie : numération formule sanguine (NFS), plaquettes.
 - Ionogramme sanguin, calcémie, magnésémie, kaliémie, protidémie, albuminémie
 - Bilan hépatique : bilirubine, ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, gamma-glutamyl transférase (γ GT).
 - Bilan rénal : urée, clairance de la créatinine (formule en annexe 18.13).
- Tumeur :
 - Scanner (TDM) ou Imagerie par résonance magnétique (IRM) ORL avec injection, avec mesure des lésions cibles.
 - Scanner thoracique et abdominal.
 - Échographie hépatique en cas de doute sur le scanner abdominal.
 - Tomographie par émission de positons (TEP) scanner (optionnel).
- Etude HPV :
 - En cas de tumeur de l'oropharynx : récupérer le résultat de l'analyse p16 par IHC et de l'analyse de l'ADN HPV16, 18 et 33 par CISH ou si ces analyses n'ont pas été faites, réalisation de 5 lames blanches à partir des blocs de la tumeur initiale et envoi de ces 5 lames au module d'HistoCytoPathologie (HCP) de Gustave Roussy afin que ces techniques y soient réalisées (voir annexe 18.10 pour les modalités pratiques d'envoi).
- Électrocardiogramme (ECG).
- Questionnaires de qualité de vie QLQ-C30 et QLQ-H&N35
- Le consentement éclairé daté signé.

7.2 Bilan en cours de traitement (cycles 1 à 6)

Chaque semaine de traitement avant l'administration du cetuximab :

- La cotation de l'indice de performance OMS et du poids.
- Un examen clinique cutané et général.

- Un bilan biologique : NFS + plaquettes, ionogramme sanguin, albumine, calcémie, magnésémie, protidémie.
- La notification des différents effets indésirables et toxicités.
- Traitements concomitants.

Avant chaque cycle de chimiothérapie (toutes les 3 semaines) :

- Bilan clinique :
 - . Indice de performance OMS.
 - . Poids.
 - . Examen clinique complet avec évaluation des différentes toxicités (cutanée, phanériennes...).
 - . La notification des différents effets indésirables et toxicités.
 - . Traitements concomitants.
- Bilan biologique : NFS + plaquettes, ionogramme sanguin, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, γ -GT, bilirubine, calcémie, magnésémie, kaliémie, protidémie, urée, créatinine, clairance de la créatinine, albuminémie
- Evaluation ADL et IADL toutes les 3 semaines avant chaque cycle de chimiothérapie

7.3 Bilan tumoral à la semaine 6 (après 2 cycles) et à la semaine 12 (après 4 cycles) et à la semaine 18 (après 6 cycles)

Les évaluations à la semaine 6, 12 et 18 consisteront en :

- Bilan clinique :
 - . Indice de performance OMS.
 - . Poids.
 - . Examen clinique complet avec évaluation des différentes toxicités (cutanée, phanériennes...).
 - . La notification des différents effets indésirables et toxicités.
 - . Traitements concomitants.
- Bilan biologique : NFS + plaquettes, ionogramme sanguin, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, γ -GT, bilirubine, calcémie, magnésémie, kaliémie, protidémie, urée, créatinine, clairance de la créatinine, albuminémie.
- Evaluation ADL et IADL
- Questionnaire QLQ-C30
- Questionnaire QLQ-H&N35 à la semaine 18 uniquement
- Bilan d'imagerie :
 - . TDM ou IRM ORL avec comparatif à l'examen initial.
 - . TDM Thorax/Abdomen
 - . TEP scan (optionnel) avec comparatif à l'examen initial.

7.4 Bilan qualité de vie

Questionnaire QLQ-C30 à la fin de la semaine 6 (après 2 cycles, avant l'administration du 3^{ème} cycle) et à la fin de la semaine 12 (après 4 cycles, avant l'administration du 5^{ème} cycle) et à la fin de la semaine 18 (après 6 cycles, juste avant la première injection du cetuximab de maintenance ; pour les patients qui n'ont pas de maintenance, dans la dernière semaine du dernier cycle ou au début de la semaine qui suit la fin du dernier cycle de chimiothérapie). Puis (qu'il y ait eu maintenance ou non) à 3 mois après la fin du dernier cycle de la chimiothérapie.

Questionnaire QLQ-H&N35 à la semaine 18 (après 6 cycles, juste avant la première injection du cetuximab de maintenance ; pour les patients qui n'ont pas de maintenance, dans la dernière semaine du dernier cycle ou à la semaine qui suit la fin du dernier cycle de chimiothérapie). Puis (qu'il y ait eu maintenance ou non) à 12 semaines après la fin du dernier cycle de la chimiothérapie.

7.5 Evaluation ADL et IADL

ADL et IADL toutes les 3 semaines avant chaque cycle de chimiothérapie (avant traitement, à la fin de la semaine 6, 12 et 18).

Pour les patients en maintenance, ADL, IADL 1 mois après la fin du dernier cycle de la chimiothérapie puis toutes les 4 semaines

Pour les patients qui n'ont pas de maintenance, à 1 mois après la fin du dernier cycle de la chimiothérapie

7.6 Suivi des patients pendant le traitement de maintenance par cetuximab

Tous les 15 jours (lors de la venue pour l'administration de cetuximab 500 mg/m²) :

- Un examen clinique cutané et général.
- La notification des différents effets indésirables et toxicités.
- Traitements concomitants.
- Biologie :
 - . Hématologie : numération formule sanguine (NFS), plaquettes.
 - . Ionogramme sanguin, calcémie, magnésémie, kaliémie, protidémie.
 - . Bilan hépatique : bilirubine, ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, gamma-glutamyl transférase (γGT).

Bilan rénal : urée, albumine, créatinine, clairance de la créatinine (formule en annexe 18.13)

Toutes les 4 semaines :

- . Evaluation de l'autonomie par ADL, IADL 1 mois après la fin du dernier cycle de la chimiothérapie puis toutes les 4 semaines pendant toute la durée de la maintenance
- . Remarque : Les patients qui n'ont pas de maintenance doivent aussi avoir une évaluation de l'autonomie 1 mois après la fin du dernier cycle de la chimiothérapie.

Toutes les 6 semaines :

- Bilan d'imagerie :
 - . TDM ou IRM ORL avec comparatif à l'examen initial.
 - . TDM Thorax/abdomen
 - . TEP scan (optionnel) avec comparatif à l'examen initial.

12 semaines après la fin du dernier cycle de la chimiothérapie :

- Questionnaires de qualité de vie QLQ-C30 et QLQ-H&N35
- Remarque : Les patients qui n'ont pas de maintenance doivent aussi avoir une évaluation de la qualité de vie 12 semaines après la fin du dernier cycle de la chimiothérapie.

7.7 Visite de sortie d'étude

- Un examen physique et clinique complet (général et cutané)
 - . Examen clinique cutané

- . Cotation de l'indice de performance OMS
- . Évaluation du poids
- Questionnaire ADL/IADL
- Biologie :
 - . Hématologie : numération formule sanguine (NFS), plaquettes
 - . Ionogramme sanguin, calcémie, magnésémie, kaliémie, protidémie, albuminémie
 - . Bilan hépatique : bilirubine, ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, γ GT
 - . Bilan rénal : urée, créatinine, clairance de la créatinine
- Imagerie :
 - . Scanner (TDM) ou Imagerie par résonance magnétique (IRM) ORL avec injection, avec mesure des lésions cibles
 - . Scanner thoracique et abdominal
 - . TEP scanner (optionnel)
- Électrocardiogramme (ECG)
- Relevé des toxicités de grade ≥ 3
- Relevé des modifications de traitements concomitants

7.8 Suivi des patients après la fin du traitement (chimiothérapie et cetuximab de maintenance si le patient en a reçu)

Un suivi sera effectué tous les 2 mois jusqu'à 1 an après la fin du traitement ou jusqu'au décès s'il survient avant, avec recueil de l'évolution de la maladie et du statut vital.

8. SORTIE, ARRET ET FIN D'ETUDE

8.1 Sortie d'étude des patients

Les sujets sont libres d'abandonner l'étude à tout moment sans avoir à fournir de motif pour cet abandon.

L'arrêt du traitement à l'essai s'impose dans les circonstances suivantes :

- Décision du patient
- Décision de l'investigateur
- Évènement grave ou imprévu
- Toxicité majeure
- Progression de la maladie.

Le motif et la date de la sortie doivent être documentés. Sauf refus du patient, le suivi après traitement doit être réalisé comme prévu dans le protocole. Dans l'hypothèse d'une récurrence ou progression survenant au cours de la période de traitement ou de suivi, ou de l'arrêt du traitement à l'étude pour d'autres motifs, le traitement de la maladie est alors laissé à la discrétion de l'investigateur.

8.2 Arrêt de l'étude

L'arrêt de l'étude est à la discrétion du promoteur dans l'un ou l'autre de ces cas :

- raisons d'ordre médical ou éthique ayant des conséquences sur la poursuite de l'étude,
- toxicité inacceptable
- difficultés de recrutement des patients
- franchissement des règles d'arrêt à la fin de la première étape.

En outre, l'étude pourra être arrêtée à la discrétion du promoteur s'il se produit des réactions indésirables aux médicaments d'un caractère inacceptable (quant à leur nature, à leur sévérité et/ou à leur durée) et dont on n'avait pas connaissance précédemment, ou bien face à une incidence inattendue de réactions indésirables aux médicaments qui, quoique connues, n'en seraient pas moins inacceptables.

8.3 Fin de l'étude

La fin de la période de traitement de l'étude est définie comme 30 jours après que le dernier patient aura reçu la dernière administration de traitement (chimiothérapie ou cetuximab de maintenance si le patient en a reçu). Tous les patients doivent être suivis pendant 1 an après la fin du traitement ou jusqu'au décès s'il survient avant. La fin de l'étude est définie par la date du dernier suivi du dernier patient.

9. METHODOLOGIE

9.1 Évaluation de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité est le taux de réponses tumorales objectives évaluées par imagerie à la semaine 12, c'est à dire le taux de patients présentant une réponse complète ou une réponse partielle (régression tumorale $\geq 30\%$) suivant les critères RECIST (annexe 18.7).

Il s'agira de la réponse évaluée par relecture centralisée des examens d'imagerie initiaux et de la semaine 12.

Les patients qui, à la semaine 12, auront débuté un autre traitement anti-cancéreux que le traitement à l'étude (cure de carbo, 5FU, cetuximab ou cetuximab en maintenance) seront considérés comme non répondeurs au traitement à l'étude quelle que soit leur réponse au nouveau traitement. Pour les patients qui auront arrêté le traitement à l'étude, quelle que soit la raison de l'arrêt, et qui n'auront pas commencé d'autre traitement anti-cancéreux, l'évaluation tumorale sera celle réalisée à la semaine 12. Les patients non évaluables ou décédés à la semaine 12 seront considérés en échec.

Une analyse de sensibilité sera faite en considérant la réponse réellement observée à 12 semaines des patients qui auront débuté un autre traitement anti-cancéreux que le traitement à l'étude.

Les patients non éligibles, inclus à tort dans l'essai, ne seront pas pris en compte dans l'analyse.

Les critères secondaires d'efficacité sont :

- la meilleure réponse tumorale observée au cours du traitement,
- la réponse objective à la semaine 18,
- la survie sans progression,
- la survie globale.

9.1.1 Méthode d'évaluation

L'évaluation de la maladie tumorale réalisée aux semaines 6, 12 et 18 puis toutes les 6 semaines et à la visite de sortie d'étude est basée sur les examens suivants :

- L'examen clinique.
- Imageries TDM ou IRM réalisées toutes les 6 semaines, en fonction de la localisation des lésions cibles et non cibles et de l'évaluation clinique du patient selon l'investigateur.

9.1.2 Mesurabilité des lésions

Lésions mesurables

Lésions qui peuvent être mesurées précisément dans au moins une dimension avec un diamètre le plus grand ≥ 10 mm par CT scan, IRM ou mesure clinique par calipers ou ≥ 20 mm par radiographie thoracique. Le plus grand diamètre est enregistré.

Pour qu'un ganglion lymphatique soit considéré augmenté de façon pathologique et mesurable, son axe court doit être ≥ 15 mm par CT scan. La taille de l'axe court est enregistrée.

Lésions non mesurables

Les lésions non mesurables sont toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm par CT scan, IRM ou mesure par calipers, ou < 20 mm par radio pulmonaire ou ganglions lymphatiques pathologiques avec le plus petit axe ≥ 10 et < 15 mm) ainsi que les lésions réellement non mesurables.

Les lésions réellement non mesurables incluent les atteintes méningées, les ascites, les épanchements pleuraux ou péricardiques, les seins inflammatoires, les lymphangites cutanées ou pulmonaires, les masses abdominales ou organomagélias abdominales identifiées par l'examen clinique qui ne sont pas mesurables par des techniques d'imagerie reproductibles.

Lésions cibles

Toutes les lésions mesurables et jusqu'à un maximum de 2 lésions par organe et de 5 au total, représentatives de tous les organes atteints doivent être considérées comme des lésions cibles et doivent être enregistrées, mesurées et numérotées à l'inclusion. Le plus grand diamètre sera enregistré, sauf pour les ganglions lymphatiques qui seront mesurés par leur plus petit axe. Les lésions cibles doivent être sélectionnées en fonction de leur taille (lésions avec le plus grand diamètre) et de la facilité d'être mesurées avec précision de façon répétée (soit par imagerie soit cliniquement).

La somme des diamètres à l'inclusion de toutes les lésions cibles sera calculée et sera enregistrée comme la somme initiale des diamètres. Cette somme initiale sera utilisée comme référence pour caractériser ensuite la réponse tumorale objective de la maladie mesurable (voir tableau d'évaluation des lésions cibles).

Lésions non cibles

Toutes les autres lésions (ou localisations de la maladie) doivent être identifiées comme lésions non cibles et doivent aussi être enregistrées initialement. Les mesures ne sont pas requises et ces lésions peuvent être codées comme « présente » ou « absente ».

9.1.3 Critères de réponses

Tableau d'évaluation des lésions cibles

Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions cibles. Tous les ganglions lymphatiques pathologiques (cibles ou non cibles) doivent avoir un petit axe qui a diminué à < 10 mm.
Réponse partielle (PR)	Une diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles, en prenant la somme initiale des diamètres comme référence.
Progression (PD)	Une augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles, en prenant comme référence la somme des diamètres la plus petite observée au cours de l'étude (cela inclut la somme initiale des diamètres si c'est la plus petite). En plus de l'augmentation relative de 20%, la somme doit aussi avoir subi une augmentation absolue d'au moins 5 mm. (Note : L'apparition d'une

	ou plusieurs nouvelles lésions est aussi considérée comme une progression)
Maladie stable (SD)	Pas de diminution suffisante pour être qualifiée de PR ni d'augmentation suffisante pour être qualifiée de PD (en prenant comme référence la somme des diamètres la plus petite au cours de l'étude).

Tableau d'évaluation des lésions non cibles et des nouvelles lésions

Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir une taille non pathologique (petit axe <10mm).
Non-CR / Non-PD	Persistance d'une ou plusieurs lésions non cibles et/ou persistance d'un marqueur tumoral au-dessus de la limite normale.
Progression (PD)	Progression sans équivoque (voir commentaires ci-dessous) de lésions non cibles existantes. (Note : l'apparition d'une ou plusieurs lésions est aussi considérée comme une progression). Bien qu'une progression claire des seules lésions non cibles est exceptionnelle, dans de telles circonstances, l'avis du médecin qui traite le patient doit prévaloir et le statut progressif doit être confirmé ultérieurement par le panel de revue ou le médecin coordinateur de l'étude.

9.1.4 Meilleure réponse globale

La meilleure réponse au traitement étudié est la meilleure réponse enregistrée entre le début du traitement et la progression de la maladie ou le début d'un traitement anti-tumoral ultérieur (en prenant comme référence pour la maladie progressive, la mesure la plus petite enregistrée depuis le début du traitement). L'affectation de la meilleure réponse dépendra de l'évaluation des lésions cibles et des lésions non cibles, de l'éventuelle apparition de nouvelles lésions et des critères de confirmation si nécessaire (voir tableau ci-dessous).

Tableau d'évaluation de la meilleure réponse*

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions	Réponse globale
CR	CR	Non	CR
CR	Non-CR / Non PD	Non	PR
CR	Non évalué	Non	PR
PR	Non-PD ou non évalué	Non	PR
SD	Non-PD ou non évalué	Non	SD
Pas toutes évaluées	Non-PD	Non	Non évaluée
PD	Toutes	Oui ou Non	PD
Toutes	PD	Oui ou Non	PD
Toutes	Toutes	Oui	PD

CR=Réponse complète ; PR=Réponse partielle ; SD=stabilité tumorale ; Non-PD=non progression ; PD=progression tumorale

Confirmation :

En cas de maladie stable (SD), les mesures réalisées pendant le suivi doivent remplir les critères de maladie stable au moins une fois après un délai d'au moins 6 semaines après l'inclusion dans l'étude.

Les réponses partielles et complètes doivent être confirmées après au moins 4 semaines pour définir la meilleure réponse globale (la confirmation de la réponse peut être incluse dans le bilan d'évaluation des 6 semaines suivant).

9.1.5 Définition de la survie sans progression et de la survie globale

Survie sans progression :

La survie sans progression est définie comme la durée minimale entre la date d'enregistrement dans l'essai et la date du premier événement parmi progression, rechute (dans le cas où une réponse complète a été observée), décès (quelle qu'en soit la cause). Pour les patients perdus de vue avant ces événements, le critère sera censuré à la date du dernier statut connu de la maladie.

Survie globale :

La survie globale est définie comme la durée entre la date d'enregistrement dans l'essai et la date de décès quelle qu'en soit la cause ou la date de dernières nouvelles pour les patients vivants

9.2 Évaluation de la tolérance

La toxicité et l'autonomie sont prises en compte dans l'évaluation de la tolérance. Les patients ayant reçu au moins une dose de cetuximab ou de Carboplatine ou de 5 FU seront évaluable pour la tolérance.

9.2.1 Evaluation de la toxicité

La toxicité est évaluée selon l'échelle de toxicité du National Cancer Institute (NCI-CTCAE version 4) (annexe 18.11).

Le suivi de la tolérance commence dès l'administration du premier traitement à l'étude et devra se poursuivre jusqu'à la résolution des événements indésirables observés ou au moins 30 jours après la fin de la période de traitement pour les patients n'ayant pas eu de toxicité et avant le début d'un autre traitement par un agent anticancéreux.

L'apparition d'une toxicité de grade 4 ou 5 hématologique et non hématologique (pour les rashes cutanés dus au cetuximab, seuls ceux nécessitant un arrêt définitif du traitement seront pris en compte) durant la chimiothérapie ou au cours du mois suivant la fin de la chimiothérapie sera considérée comme un échec de tolérance.

9.2.2 Evaluation de l'autonomie par les échelles ADL et IADL

L'autonomie est évaluée selon l'échelle Activities in Daily Living (ADL) (Katz 1963, annexe 18.2). Cette échelle permet d'apprécier l'autonomie d'un sujet dans les activités de base de la vie quotidienne : soins corporels, habillage, aller aux toilettes, continence, transfert, alimentation. A chaque item correspond un score (notation de zéro, un demi ou un) : le chiffre 1 reflétant une parfaite autonomie et 0,5 ou 0 une dépendance certaine. Le score peut ainsi varier de 0 à 6. L'ADL est considéré altéré en cas de score total inférieur à 6.

L'échelle Instrumental Activities in Daily Living (IADL) (Lawton 1969, annexe 18.3) permet d'apprécier l'autonomie d'un sujet dans les activités instrumentales de la vie quotidienne : utilisation du téléphone, faire les courses, préparation des repas, faire le ménage, nettoyer le

linge, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion de l'argent. Pour chaque item, la notation est de zéro ou un : le chiffre 1 reflétant une parfaite autonomie et 0 une dépendance certaine. Le score peut ainsi varier de 0 à 8.

L'autonomie gériatrique sera évaluée par les scores ADL et IADL réalisés toutes les 3 semaines pendant la chimiothérapie puis toutes les 4 semaines pendant le traitement de maintenance. Pour le critère de jugement principal, seul le score ADL sera pris en compte. Une baisse de 2 points ou plus de l'ADL, persistante 1 mois après la fin du traitement par chimiothérapie sera considérée comme un échec de tolérance.

9.3 Évaluation de la qualité de vie

Les patients ayant reçu au moins une dose de cetuximab ou de Carboplatine ou de 5 FU seront évalués pour la qualité de vie.

La qualité de vie est évaluée par les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-H&N35 de l'EORTC, version française.

Le questionnaire QLQ-C30 (annexe 18.4) est un questionnaire spécifique du cancer qui comprend 30 questions. Vingt-quatre questions participent à 9 échelles multi-items : 5 échelles fonctionnelles (physique, rôle/position, cognitive, émotionnelle, sociale), 3 échelles de symptômes (fatigue, nausées/vomissements, douleur) et une de condition globale. Les six questions restantes sont des échelles uni-item évaluant des symptômes (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée) et les difficultés financières.

Le questionnaire QLQ-H&N35 (annexe 18.5) est un questionnaire spécifique pour les patients qui ont un cancer ORL qui comprend 35 questions. Vingt-quatre questions participent à 7 échelles multi-items qui permettent d'évaluer la douleur de la sphère ORL, la déglutition, les sens (goût et odorat), la parole, l'alimentation en société, les contacts sociaux et la sexualité. Les 11 questions restantes sont des échelles uni-item décrivant des préoccupations spécifiques des patients avec un cancer ORL (dentition, ouverture bouche, bouche sèche, salive collante, toux, se sentir mal, prise d'antalgiques, de suppléments nutritionnels, sonde d'alimentation, perte ou gain de poids).

Cinq moments de recueil sont prévus :

- avant traitement : QLQ-C30 et QLQ-H&N35
- après 2 cycles : seulement QLQ-C30,
- après 4 cycles : seulement QLQ-C30,
- juste au moment du début de la maintenance ou après le dernier cycle de chimiothérapie si pas de maintenance : QLQ-C30 et QLQ-H&N35,
- 12 semaines après la fin de la chimiothérapie Carboplatine 5FU : QLQ-C30 et QLQ-H&N35.

9.4 Analyse du statut HPV et de l'expression de p16

Cette étude ne concerne que les patients ayant un carcinome de l'oropharynx.

La méthode d'hybridation in situ CISH sera utilisée pour détecter l'ADN d'HPV 16, 18 et 33 dans des coupes de tissus. L'expression de la protéine p16 sera détectée par coloration immuno-histo-chimique (IHC).

Les centres qui ne font pas ces techniques localement devront envoyer 5 lames blanches (coupes de 3 microns) réalisées à partir des blocs de la tumeur initiale au module d'Histo-Cyto-Pathologie (HCP) de Gustave Roussy (voir annexe 18.10 pour les modalités pratiques d'envoi).

10. CONSIDERATIONS STATISTIQUES

10.1 Critères de jugement principaux et nombre de sujets nécessaires

Il s'agit d'un essai de phase II, à un seul bras, en deux étapes, évaluant de façon combinée l'efficacité carcinologique et la tolérance selon la méthodologie de Bryant et Day (Bryant J, Day R. Incorporating toxicity considerations into the design of two-stage phase II clinical trials. Biometrics 1995 ;51 :1372-83)

Critères de jugement utilisés pour le calcul du nombre de sujets nécessaires

Efficacité carcinologique : réponse objective (RO) (c'est-à-dire réponse complète ou partielle) évaluée par relecture centralisée et selon les critères RECIST à la semaine 12. Les patients qui, à la semaine 12, auront débuté un autre traitement que le traitement à l'étude (cure de carbo, 5FU, cetuximab ou cetuximab en maintenance) seront considérés comme non répondeurs au traitement à l'étude quelle que soit leur réponse au nouveau traitement. Pour les patients qui auront arrêté le traitement à l'étude, quelle que soit la raison de l'arrêt, et qui n'auront pas commencé d'autre traitement anti-cancéreux, l'évaluation tumorale sera celle réalisée à la semaine 12. Les patients non évaluables ou décédés à la semaine 12 seront considérés en échec.

Une analyse de sensibilité sera faite en considérant la réponse réellement observée à 12 semaines des patients qui auront débuté un autre traitement anti-cancéreux que le traitement à l'étude.

Les patients non éligibles, inclus à tort dans l'essai, ne seront pas pris en compte dans l'analyse.

Tolérance : durant le traitement par chimiothérapie (avant la maintenance) :

Absence de toxicité de grade 4 ou 5 hématologique et non hématologique (pour les rashes cutanés dus au cetuximab, seuls ceux nécessitant un arrêt définitif du traitement seront pris en compte) selon la NCI-CTCAE V4

et absence de diminution de 2 ou plus de points sur l'ADL 1 mois après l'arrêt de la chimiothérapie

Hypothèses

Dans l'essai ECOG E1395 (patients âgés, cancer récidivant ou métastatique), le taux de RO était de 27% dans le bras Cisplatine 5FU. Dans l'essai EXTREME, le taux de RO dans le bras Carboplatine + 5FU + erbitux était de 30% versus 15% dans le bras chimio Carboplatine + 5FU. Dans cet essai, le taux de RO dans le bras Cisplatine + 5FU était de 23%, proche de celui de l'E1395 bien qu'il n'ait pas porté sur des sujets âgés. D'après ces données, dans le présent essai de Carboplatine+erbitux, un taux de RO de 15% ou moins sera considéré comme insuffisant et un taux de RO de 35% sera considéré comme prometteur.

En ce qui concerne la tolérance, les toxicités de grade 4 sont estimées à environ 31% avec Carboplatine + 5FU + erbitux d'après les données de la publication de l'essai EXTREME. Dans le présent essai de Carboplatine+5FU+erbitux, un taux de morbidité (toxicité grade 4, 5 ou baisse persistante de l'ADL de 2 points ou plus) de 39% sera considéré comme inacceptable et un taux de 25% sera acceptable.

Nous prendrons les **risques d'erreur** ci-dessous :

- un risque d'erreur de 0.09 de considérer l'efficacité comme prometteuse alors qu'elle ne l'est pas
- et un risque d'erreur de 0.09 de considérer la morbidité comme acceptable alors qu'elle ne l'est pas
- un risque d'erreur de 0.10 de considérer le traitement comme non prometteur alors qu'il l'est

Avec ces hypothèses et pour ces risques d'erreur,

Il faut inclure **37 patients en première étape**.

Si 6 patients ou moins sont en RO, on arrêtera l'essai pour taux de réponse insuffisant.

Si 23 patients ou moins n'ont pas de morbidité (c'est-à-dire si ≥ 14 patients ont une toxicité grade ≥ 4 ou baisse ADL ≥ 2), on arrêtera l'essai pour taux de morbidité trop importante.

Si aucune de ces conditions n'est observée (c'est-à-dire si on observe ≥ 7 patients en RO et ≤ 13 patients avec morbidité), on inclura **43 patients supplémentaires en deuxième étape (total 80 patients)**.

A la fin de l'essai, sur les 80 patients inclus,

si 17 patients ou moins sont en RO, on conclura à une efficacité insuffisante du traitement, si 53 patients ou moins n'ont pas de morbidité (c'est-à-dire ≥ 27 ont une toxicité de grade ≥ 4 ou baisse ADL ≥ 2), on conclura à une morbidité trop importante. Dans un cas comme dans l'autre ou en cas des 2 ensembles, le traitement ne sera pas considéré comme prometteur.

Si ≥ 18 patients sont en RO et que ≤ 26 patients ont une toxicité grade ≥ 4 ou baisse ADL ≥ 2 , on conclura que le traitement est prometteur.

L'inclusion ne sera pas suspendue pendant l'analyse de l'étape 1.

10.2 Critères de jugement secondaires

- Meilleure réponse tumorale selon les critères RECIST
- Taux de réponses objectives à la semaine 18
- Survie sans progression définie comme la durée minimale entre la date d'enregistrement dans l'essai et la date du premier événement parmi progression, rechute (dans le cas où une réponse complète a été observée), décès (quelle qu'en soit la cause). Pour les patients perdus de vue avant ces événements, le critère sera censuré à la date du dernier statut connu de la maladie.
- Survie globale, définie comme la durée entre la date d'enregistrement dans l'essai et la date de décès quelle qu'en soit la cause ou la date de dernières nouvelles pour les patients vivants
- Toxicité de grade ≥ 3 pendant la chimiothérapie selon la NCI-CTCAE V4
- Durée de la réponse sous traitement de maintenance par cetuximab
- Toxicité du traitement de maintenance par cetuximab selon la NCI-CTCAE V4
- Autonomie selon les scores ADL et IADL
- Qualité de vie évaluée par les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-H&N35

10.3 Analyse statistique

Tous les sujets enregistrés et ayant débuté le traitement (même s'ils n'ont reçu qu'une seule administration) seront pris en compte dans l'analyse de l'efficacité, de la tolérance et de la qualité de vie. Seuls les patients non éligibles, inclus à tort dans l'essai, ne seront pas pris en compte dans les analyses. Ils seront remplacés afin d'avoir le nombre nécessaire de patients (37 à la première étape et 43 à la deuxième étape).

Les données qualitatives seront présentées sous forme de statistiques descriptives avec leur intervalle de confiance à 95%. Les courbes de survie globale et de survie sans progression seront estimées par la méthode de Kaplan Meier.

Les taux de toxicité (tous grades ≥ 3 , et grades 3 et 4 séparément) seront décrits à chaque cycle, globalement pour tous les cycles et séparément pour la maintenance par cetuximab. Les taux de toxicité de grade ≥ 4 et de grade ≥ 3 par type de toxicité (hématologique, digestive,

mucite, cutanée, infectieuse, rénale, métabolique, fatigue, réactions allergiques au cetuximab, autre) seront aussi estimés.

Les scores des différentes échelles de qualité de vie seront estimés avant traitement, en cours de traitement, en fin de traitement et à distance de la chimiothérapie (12 semaines après la fin de la chimiothérapie). Quand plus de la moitié des items d'une échelle seront manquants, le score de l'échelle ne sera pas calculé et sera manquant. Les scores standardisés (range 0 à 100) selon les recommandations du manuel de scoring de l'EORTC (Fayers 2001) seront calculés et présentés sous forme de moyenne, médiane, écart type et représentés graphiquement en boxplot. Pour les échelles uni-item (QLQ-C30 : dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée, difficultés financières ; QLQ-H&N35 : dentition, ouverture bouche, bouche sèche, salive collante, toux, se sentir mal, prise d'antalgiques, de suppléments nutritionnels, sonde d'alimentation, perte ou gain de poids) les scores bruts en 4 ou en 2 catégories, permettant une interprétation clinique plus directe, seront aussi présentés. Les différences des scores de chaque échelle multi-items au cours du temps seront calculés entre : 1. avant traitement et en cours de traitement ; 2. entre avant traitement et en fin de traitement ; 3. entre avant traitement et à distance de la chimiothérapie (12 semaines).

Les scores ADL et IADL seront présentés aux différents temps de leur recueil (moyenne, médiane, écart type et représentation graphique en boxplot). Les taux de patients ayant une diminution de plus 2 points ou plus par rapport à l'état initial, au cours du traitement par chimiothérapie, 1 mois après la fin de la chimiothérapie et au cours du traitement de maintenance par cetuximab seront estimés.

La valeur pronostique du statut HPV et de l'expression de p16 sur la réponse tumorale, la survie et la survie sans progression sera étudiée.

11. EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

11.1 Définition Générale

Est considéré comme un évènement indésirable grave (EIG) tout évènement :

- Entraînant le décès,
- Mettant en jeu le pronostic vital,
- Entraînant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- Provoquant une invalidité permanente ou une incapacité temporaire grave,
- Provoquant une anomalie congénitale, une malformation fœtale ou un avortement,
- Médicalement significatif.

Les termes *invalidité et incapacité* correspondent à tout handicap physique ou psychique temporaire ou permanent, cliniquement significatif et retentissant sur l'activité physique et/ou la qualité de vie du patient.

Est considéré comme *médicalement significatif* tout évènement clinique ou résultat de laboratoire considéré comme grave par l'investigateur et ne correspondant pas aux critères de gravité définis ci-dessus. Ils peuvent faire courir un risque au patient et nécessitent une intervention médicale pour prévenir une issue correspondant à l'un des critères de gravité mentionné précédemment (*exemples : surdosages, seconds cancers, grossesses et faits nouveaux peuvent être considérés comme médicalement significatifs*).

N'est pas considéré comme un évènement indésirable grave (EIG) :

- Une hospitalisation < à 24 heures,
- Une hospitalisation programmée préalablement au début de l'essai et/ou prévue par le protocole (biopsie, chimiothérapie..).

11.2 Définition d'un événement indésirable grave attendu (EIG-A)

Un EIG-A est un événement 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 autorisation de mise sur le marché (AMM)*. Cette définition s'applique également au médicament de l'essai lorsqu'il est administré *pour une même population hors indication de l'AMM*.

11.3 Définition d'un événement indésirable grave inattendu (EIG-I)

Un EIG-I est un événement non mentionné ou différent par sa nature, son intensité, son évolution par rapport à la brochure investigateur ou au résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM).

11.4 Critère d'intensité

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

L'intensité des événements sera estimée selon l'extrait de la classification CTC-AE version 4.0 (cf annexe 18.11). L'intensité des événements indésirables non listés dans cette classification sera appréciée selon les qualificatifs suivants :

Légère (grade 1) : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient

Modérée (grade 2) : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient

Sévère (grade 3) : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient

Très Sévère (grade 4) : impose des mesures de réanimation/ menace le pronostic vital

Décès (grade 5)

11.5 Conduite à tenir en cas d'événement indésirable grave

L'investigateur informe l'Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance(UFPV) de tout **Evènement Indésirable Grave, qui survient chez un patient, depuis la signature du consentement** (même avant toute administration de chimiothérapie) et jusqu'à dans les 30 jours suivant la dernière administration des traitements protocolaires, quelle que soit sa relation de causalité connue ou suspectée_avec les traitements de l'étude et/ou à la recherche, dans les **24h** après en avoir pris connaissance.

Tous les Événements Indésirables Graves retardés (survenant après cette période de 30 jours) considérés comme raisonnablement liés au(x) traitement(s) protocolaire ou à la recherche doivent être déclarés sans limitation de délai.

La déclaration des EIG se fait en envoyant le formulaire (annexe 18.12) dûment complété et signé par l'investigateur/co-investigateur, par fax au **01 42 11 61 50**

Coordonnées de l'Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance :

Adresse : Gustave Roussy, Direction de la Recherche Clinique, Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance, 114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif Cedex

Tél : 01 42 11 61 00 (09H00 – 18h00 du lundi au vendredi, sauf jours fériés)

Fax : 01 42 11 61 50

E-mail : phv@gustaveroussy.fr

L'investigateur notera pour chaque évènement :

- Sa description aussi clairement que possible selon la terminologie médicale,
- L'intensité (selon la classification NCI-CTCAE v4)
- La date de début et de fin de l'évènement,
- Les mesures entreprises et la nécessité ou non d'un traitement correcteur,
- Si le traitement de l'essai a été interrompu,
- Son évolution. En cas d'évènement non fatal, l'évolution devra être suivie jusqu'à la guérison ou le retour à l'état antérieur ou à la stabilisation d'éventuelles séquelles,
- La relation de causalité avec le(s) médicaments de l'essai, la pathologie traitée, une autre pathologie ou un autre traitement. L'investigateur doit également joindre au rapport d'évènement indésirable grave, à chaque fois que possible :
 - Une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation,
 - Une copie du rapport d'autopsie (si applicable)
 - Une copie de tous les résultats d'examen complémentaires pertinents réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire,
 - Tout autre document qu'il juge utile et pertinent.

Tous ces documents doivent être anonymisés.

Des compléments d'informations pourront être demandés (par fax, par téléphone ou lors d'une visite) par le moniteur et/ou l'UFPV.

11.6 Suivi des EIG et envoi des follow-up

L'investigateur est responsable du suivi médical approprié des patients jusqu'à la résolution ou la stabilisation de l'effet ou jusqu'au décès du patient. **Cela peut impliquer parfois que ce suivi se prolonge après la sortie du patient de l'essai.**

Il transmet les informations complémentaires à l'UFPV à l'aide d'un formulaire de déclaration des EIG (en cochant la case Suivi n° X pour préciser qu'il s'agit d'un follow-up et non d'un rapport initial) dans les 24 heures suivant leur obtention. Il transmet également le dernier suivi à la résolution ou à la stabilisation de l'EIG.

Il conserve les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité de compléter les informations précédemment transmises.

Il répond aux demandes d'informations complémentaires de l'UFPV afin de documenter l'observation initiale et met en œuvre les décisions du promoteur en rapport avec les EIG.

11.7 Information des investigateurs, du CPP et de l'ANSM

L'UFPV adressera à tous les investigateurs de l'étude une copie de tout effet indésirable grave et inattendu relié à l'un des produits à l'essai.

L'UFPV avisera également les investigateurs, le CPP et l'ANSM de toutes les informations à sa disposition jugées pertinentes quant à la sécurité des patients et pouvant conduire à une réévaluation, dans le sens défavorable, du rapport bénéfice/risque de la recherche, provenant d'autres études menées sur les mêmes produits ou selon la même méthodologie ou provenant de publication, de notification spontanée ou d'une autre autorité réglementaire.

L'UFPV adressera également au CPP et l'ANSM un rapport annuel de sécurité conformément aux exigences de la Directives 2001/20/EC.

12. COMITE DE RELECTURE ET COMITE DE SURVEILLANCE

12.1 Comité de relecture des examens d'imagerie

Un comité de relecture centralisée sera mis en place pour la relecture des examens d'imagerie permettant de déterminer la réponse tumorale à 12 semaines. (Voir annexe 18.14 pour les modalités pratiques d'envoi des examens d'imagerie)

12.2 Comité indépendant de surveillance de l'essai

Le comité indépendant de surveillance de l'essai (IDMC = Independent Data Monitoring Committee) sera constitué de quatre personnes : un oncologue, un radiothérapeute, un gériatre et un méthodologiste. Il se réunira tous les ans soit par une réunion physique soit par conférence téléphonique. Les données concernant le recrutement, la toxicité et l'analyse intermédiaire lui seront présentées.

Le Comité de Surveillance pourra proposer des modifications du protocole (critère d'éligibilité, dose...), l'arrêt prématuré de l'essai. Son avis est consultatif auprès du Promoteur à qui il revient de prendre la décision finale de la mise en place des recommandations proposées par ce comité.

13. RECUEIL DES DONNEES – CAHIER D'OBSERVATION

Le recueil des données se fait sur eCRF développé sous le logiciel MACRO (Infermed, Londres) par le service de Bistatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy. Un identifiant et mot de passe seront donnés à l'investigateur principal du site ou à l'utilisateur délégué.

Pour chaque patient inclus, un CRF électronique devra être complété par l'investigateur ou la personne désignée par l'investigateur. Le CRF regroupe les données cliniques, thérapeutiques et biologiques. Les fiches concernant les caractéristiques du patient, la description des traitements et des toxicités doivent être remplies pour chaque patient au fur et à mesure étant donné la nécessité de connaître ces données pour l'analyse intermédiaire de la première étape de l'essai. Les fiches de suivi seront remplies lors de chaque visite de surveillance et lors de la survenue éventuelle de complication tardive, de rechute ou de décès.

Les questionnaires de qualité de vie remplis par les patients peuvent être saisis sur place par l'ARC du centre ou envoyés au service de Bistatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy pour saisie.

Pour toute question relative au remplissage du cahier d'observation électronique, l'investigateur ou l'ARC du centre pourra contacter dans service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy, Villejuif : le data manager en charge de l'étude dont les coordonnées seront notées dans le classeur investigateur ou le chef de projet Mr Dominique Schwob (01 42 11 41 38, dominique.schwob@gustaveroussy.fr) ou la statisticienne Anne Auperin (01 42 11 54 99, anne.auperin@gustaveroussy.fr).

Les formulaires d'Evénements Indésirables Graves (au format papier) seront transmis par télécopie (Fax : 01 42 11 61 50) à l'Unité Fonctionnelle de PharmacoVigilance de Gustave Roussy.

14. STRUCTURE ADMINISTRATIVE DE L'ETUDE

14.1 Promoteur

Cette étude clinique de phase II a pour promoteur :

GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou)
Hôpital Bretonneau,
2 Boulevard Tonnelé
37044 Tours
Président : Professeur Jean BOURHIS
Tél. : + 41 79 55 65 010
Fax. : 02 47 72 89 51
E-mail. : jean.bourhis@chuv.ch

14.2 Investigateur principal

L'investigateur principal est :
Dr Hervé LE CAER
Pôle de cancérologie
Service de pneumologie
CH de Dracénie
83 300 Draguignan
Tel : 04 94 60 51 10
Mail : herve.lecaer@ch-draguignan.fr

14.3 Centres participants

Il s'agit d'une étude multicentrique impliquant des centres français du GORTEC.

La surveillance de l'étude au niveau des centres d'investigation sera confiée au Bureau d'études cliniques du GORTEC, Centre de Cancérologie et de Radiothérapie (CORAD), CHU Bretonneau, 2, Bd Tonnelé, 37 044 TOURS CEDEX 09, Tél. : 09 67 27 89 51 / Fax : 02 47 72 89 51 Email : nadejda.vintonenko@gortec.fr. La gestion des données et l'analyse statistique de l'essai seront assurées par le service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy, Villejuif.

Les déclarations d'événements indésirables seront faites par l'unité fonctionnelle de pharmacovigilance (UFPV) de Gustave Roussy, Villejuif.

Les données de tolérance de l'étude feront l'objet de la part du Comité Indépendant de Surveillance de l'essai (IDMC) d'un contrôle régulier afin de s'assurer du bien-fondé de la poursuite de l'étude. La déclaration des événements indésirables graves doit être effectuée directement par fax à l'UFPV (IGR, Villejuif).

15. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

15.1 Responsabilités des investigateurs

Il relèvera de la responsabilité de l'investigateur de s'assurer que l'étude clinique est réalisée conformément au protocole, et selon :

- les recommandations de la "Déclaration d'Helsinki" révisée à Tokyo, Venise, Hong-Kong, Somerset West et Édimbourg,
- les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH-E6, 17/07/96),

- la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004 et le décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 relatifs aux recherches biomédicales,
- à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés,
- à la directive européenne (2001/20/CE) sur la conduite des essais cliniques.

Ces textes rappellent que le consentement éclairé des patients est un préalable essentiel de la participation à l'étude clinique.

15.2 Information des patients

Un sujet ne peut participer à l'étude qu'à la condition absolue d'avoir préalablement donné son consentement éclairé écrit. L'obtention d'un consentement éclairé nécessite que, dans un premier temps soient fournies au sujet, des informations suffisantes par l'investigateur. Une personne désignée par l'investigateur pourra fournir ces informations, si la réglementation locale l'autorise. Un formulaire d'information au patient établi conformément aux recommandations ICH (directive ICH E6, 1995) sera mis à disposition par le promoteur pour les besoins du recueil du consentement éclairé. L'investigateur ou une personne désignée complètera de vive voix cette information écrite. Le choix de la terminologie à employer pour ce faire devra permettre de rendre les informations totalement et facilement compréhensibles par le profane.

Le formulaire d'information des patients sera révisé à chaque mise au jour de nouvelles informations importantes susceptibles d'exercer une influence sur le consentement des sujets.

15.3 Consentement des patients

La première étape consiste pour le patient à donner par écrit son consentement pour participer à l'étude avant toute procédure liée à l'étude. Le consentement doit être signé et daté de la main du patient et de l'investigateur ou de la personne désignée par ce dernier pour mener l'entretien de consentement éclairé. En signant le consentement pour participer à l'étude pharmacogénétique optionnelle, le patient accepte aussi qu'on lui prélève des échantillons biologiques et qu'on les envoie pour complément d'analyse à une banque de tumeurs centralisée.

La fourniture du consentement sera confirmée dans le cahier d'observation par l'investigateur. La déclaration signée et datée de consentement éclairé restera au centre de l'investigateur, qui doit l'archiver en lieu sûr de telle sorte que l'on puisse à tout moment retrouver les formulaires aux fins de surveillance, d'audit et d'inspection. Un exemplaire signé et daté du formulaire d'information et de consentement devra être remis au sujet avant sa participation.

Si le sujet, ou son représentant légal, ne sait pas lire, un témoin indépendant de confiance pourra assister à l'entretien de consentement éclairé. Le droit du sujet à la confidentialité doit être respecté par le choix du témoin. On entend par témoin indépendant de confiance quelqu'un qui ne soit ni affilié à l'établissement, ni impliqué dans l'étude. Un membre de la famille ou une connaissance peut convenir comme témoin indépendant.

Une fois que le sujet ou son représentant légal aura consenti de vive voix et signé, s'il en a la capacité, il conviendra que le témoin appose sa signature sur le formulaire de consentement et le date personnellement pour attester que les informations sont exactes et que le sujet ou son représentant légal a compris la totalité du contenu de l'accord de consentement éclairé et donne un authentique consentement éclairé.

15.4 Assurance des patients

Une assurance a été souscrite par le promoteur (GORTEC) pour tous les sujets inclus dans l'étude à compter de leur inclusion (c'est-à-dire, de la date de signature du consentement éclairé) auprès de la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (SHAM, 18 rue Edouard Rochet, 69372 LYON Cedex 08, Tél. +33 (0)4 72 75 50 25), contrat de Responsabilité Civile n° 141352.

15.5 Comité d'éthique et autorités compétentes

Avant le début de l'étude, le protocole sera soumis avec les documents y afférents (information des patients, formulaire de consentement, brochure investigateurs) au comité d'Éthique (CE) et aux autorités compétentes pour avis favorable. L'avis favorable/l'approbation du CE sera joint(e) au dossier de l'étude de l'investigateur et une copie incluse dans le fichier principal de l'étude au GORTEC.

L'étude ne commencera qu'après réception d'un avis favorable écrit.

Le GORTEC réclamera une documentation sur la date de la réunion, la constitution du comité et les membres votants présents à la réunion. Sont également exigées par le centre des traces écrites identifiant clairement l'essai, la version du protocole et les documents de consentement contrôlés. Des copies du procès-verbal de la réunion concernant le protocole soumis seront si possible obtenues.

Tous les avenants au protocole seront soumis au CE et aux autorités compétentes si applicable, qui sera informé à propos des EI conformément aux exigences nationales et/ou locales.

16. ADMINISTRATION ET GESTION DE L'ETUDE

16.1 Données des patients

L'investigateur devra tenir pour chaque sujet participant à l'étude clinique un dossier médical sous forme écrite ou électronique.

16.2 Dossier de l'étude de l'investigateur et archivage

L'investigateur se verra remettre en début d'étude un dossier d'étude investigateur. Ce dossier, contenant l'ensemble des documents nécessaires à la conduite de l'étude, devra être archivé en lieu sûr une fois l'étude terminée.

La responsabilité incombe à l'investigateur de faire en sorte que les fiches d'identification des patients soient conservées durant un minimum de 15 ans au-delà de la fin de l'étude. Tous les dossiers des patients originaux devront être gardés aussi longtemps que l'autorise le règlement de l'hôpital, de l'institut de recherche ou du cabinet concerné. Si le maintien d'un archivage sur place n'est plus possible, l'investigateur en avisera le promoteur.

16.3 Monitoring, assurance qualité et inspections par les autorités

L'étude sera conduite conformément aux recommandations ICH (ICH Note for Guidance on Good Clinical Practice - ICH, Topics E6, 1995) datant du 17 juillet 1996. Le moniteur clinique mandaté organisera des visites dans les centres investigateurs.

Lors de ces visites de monitoring, les moniteurs :

- aideront à résoudre tous les problèmes,
- contrôleront les formulaires de consentement, notamment la date et la signature,
- vérifieront les données saisies dans les eCRF par rapport aux dossiers source et la déclaration des éventuels EI,
- discuteront des incohérences dans les données de l'essai,
- vérifieront le respect de ses obligations par l'investigateur,

Des audits pourront être menés par le promoteur et/ou les autorités de santé afin de garantir la validité des données de l'étude.

16.4 Amendements au protocole de l'étude

Toutes modifications ainsi que toutes précisions formelles apportées au protocole doivent être documentées par écrit.

Les modifications importantes du protocole seront décrites dans un "Amendement au protocole" qui sera soumis par le GORTEC aux CE compétents et aux autorités s'il y a lieu.

L'approbation/l'avis favorable des CE compétents sera exigé(e) préalablement à la mise en œuvre de cet amendement.

Tout amendement ayant des répercussions sur le sujet nécessite préalablement à sa mise en œuvre le consentement éclairé du sujet.

Les modifications à caractère administratif ou technique seront consignées dans un document intitulé "Modification administrative du protocole de l'étude".

Tous les investigateurs accuseront réception de l'avenant ou de la modification administrative et confirmeront par leur signature sur la page de signatures de ce document qu'ils entendent en respecter les termes.

16.4.1 Modifications substantielles

Conformément aux articles L.1123-9 et R.1123-35 du CSP, modification survenant après le commencement de la recherche, ayant un impact sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche, le cas échéant, sur la qualité et la sécurité des médicaments expérimentaux, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité d'éthique et une autorisation de l'autorité compétente.

16.4.2 Autres modifications

Les modifications non substantielles sont celles qui n'ont pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit. Ces modifications ne sont pas à soumettre à L'ANSM, mais doivent néanmoins être documentées.

16.5 Règles de publication

Toutes les informations résultant de cet essai sont considérées comme confidentielles, au moins jusqu'à ce que l'analyse appropriée et le contrôle par le promoteur, l'investigateur principal et le statisticien de l'essai soient achevés.

Toutes publications, abstracts ou présentations comprenant les résultats de l'essai doivent être soumis pour approbation au promoteur.

L'investigateur principal de l'essai sera le signataire principal de la communication et le rédacteur du document, il peut éventuellement déléguer cette tâche à une autre personne.

Les autres signataires (autres investigateurs, statisticien, radiologue responsable de la relecture centralisée...) et leur ordre seront déterminés en se conformant aux « Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal » (<http://www.icmje.org/>) et selon les règles de publication du GORTEC en vigueur (<http://gortec.fr/>).

De même, les publications des résultats annexes (étude biologique) comporteront le nom de la personne ayant réalisé le travail annexe ainsi que les noms de toutes les autres personnes concernées par ce travail annexe.

17. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang HZ, Katz R, Hammond EH, Fu KK, Milas L. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:7350-6.

Ang KK, Andratschke NH, Milas L. Epidermal growth factor receptor and response of head-and-neck carcinoma to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:959-65.

Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N.Engl.J Med.* 2010;363:24-35.

Argiris A, Li Y, Murphy BA, Langer CJ, Forastiere AA. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:262-8.

Argiris A, Karamouzis MV, Heron DE, et al. Phase II trial of docetaxel (T), cisplatin (P), and Cétuximab (E) followed by concurrent radiation (RT), P, and E in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:abstract 6051.

Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody Cétuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5568-77.

Bernardi D, Barzan L, Franchin G et al. Treatment of head and neck cancer in elderly patients: state of the art and guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53: 71-80

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-52.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cétuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.

Bourhis J, Rivera F, Mesia R, et al. Phase I/II study of Cétuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006;24:2866-72.

Bryant J, Day R. Incorporating toxicity considerations into the design of two-stage phase II clinical trials. *Biometrics* 1995; 51:1372-83

Buentzel J, de Vries A, Micke O. Experience with Cétuximab plus paclitaxel/carboplatinum in primary platinum-resistant recurrent head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:abstract 6077.

Burtress B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus Cétuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-54.

Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter phase II study of Cétuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3568-76.

De La Garza JG, Granados M, Aguilar J, et al. Phase II clinical trial preliminary report: Cétuximab, gemcitabine and simultaneous radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: Preliminary report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:abstract 15502.

Dreyfuss AI, Clark JR, Norris CM, Rossi RM, Lucarini JW, Busse PM, et al. Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1996;14:1672-1678.

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.

- Garden AS, Harris J, Vokes EE, et al. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase ii trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004;22:2856-64.
- Gebbia V, DiMarco P, Citarella P et al. Systemic chemotherapy in elderly patients with locally advanced and/or inoperable squamous cell carcinoma of head and neck: impact of anemia and role of recombinant human erythropoietin. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48: S49-55
- Genet D, Cupissol D, Calais G, et al. Docetaxel plus 5 Fluorouracil in locally recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II multicenter study. *Am J Clin Oncol* 2004;27:472-6.
- Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck Cancer. *Cancer Res* 1993;3:3579-84.
- Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody Cétuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5578-87.
- Kies MS, Garden AS, Holsinger C, et al. Induction chemotherapy (CT) with weekly paclitaxel, carboplatin, and Cétuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck (HN). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:abstract 5520.
- Lalami Y, de Castro G Jr , Bernard-Marty C et al. Management of head and neck cancer in elderly patients. *Drug Aging* 2009;26:571-83
- Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009; 27(12): 1992-8.
- Liang K, Ang KK, Milas L, Hunter N, Fan Z. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:246-54.
- Mendelsohn J, Kawamoto T, Sato G, et al. Hybrid cell lines that produce monoclonal antibodies to epidermal growth factor receptor. United States Patent No 4,943,533. July 24, 1990.
- Merck KGaA, Imclone Systems Incorporated and Bristol-Myers Squibb. Investigator Brochure. Cétuximab (October 2006). Version 12.0.
- Merlano MC, Numico G, Russi EG, et al. Cétuximab (C-mab) and chemo-radiation (CT-RT) for loco-regional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNC): A phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:abstract 6043.
- Milas L, Mason KA, Liao Z, Ang KK. Chemoradiotherapy: emerging treatment improvement strategies. *Head Neck* 2003;25:152-67.
- Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. Concurrent Cétuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: A pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol* 2006;24:1072-78.
- Pottel L, Boterberg T, Pottel H, et al. Determination of an adequate screening tool for identification of vulnerable elderly head and neck cancer patients treated with radio(chemo)therapy. *Journal of Geriatric Oncology*. 2012; 3: 24-32.
- Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20; 28 (27): 4142-8.
- Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004;304:554.
- Siena S, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. MABEL - A large multinational study of Cétuximab plus irinotecan in irinotecan-resistant metastatic colorectal cancer: Update on infusion related reactions (IRR). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2007: abstract 353*

Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of Cétuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:2171-77.

Vermorken JB, Mesia R, Vega V, et al. Cétuximab extends survival of patients with recurrent or metastatic SCCHN when added to first platinum based therapy - Results of a randomized phase III (Extreme) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007b;25:abstract 6091.

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus Cétuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359: 1116-1127

Waksal HW. Role of an anti-epidermal growth factor receptor in treating cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1999;18:427-36.

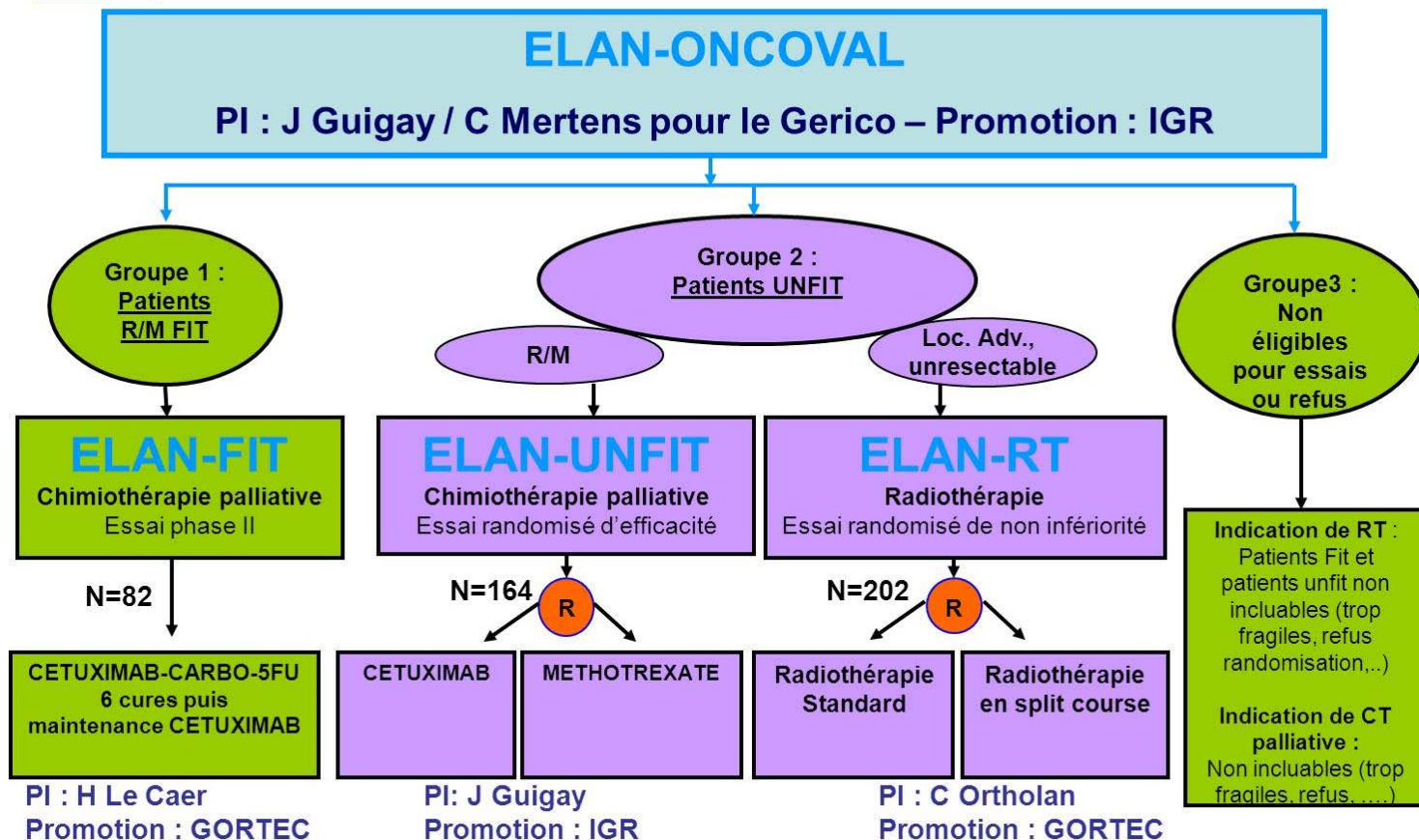
Wanebo HJ, Ghebremichael M, Burtness B, Spencer S, Ridge J, Forastiere A, Ghebremichael M. Phase II evaluation of Cétuximab (C225) combined with induction paclitaxel and carboplatin followed by C225, paclitaxel, carboplatin, and radiation for stage III/IV operable squamous cancer of the head and neck (ECOG, E2303). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:abstract 6015.

18. ANNEXES

18.1 Schéma du programme ELAN



ELAN (ELderly heAd and Neck cancer)
 Coordonateur : J Guigay Biostat : A Aupérin



18.2 Evaluation de l'autonomie : Echelle ADL (Autonomy daily living)

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial functions. JAMA 1963;185:914-9.

Consignes de passation

1/ Objectif

Réaliser une évaluation pratique des activités de la vie quotidienne du sujet âgé.

2/ Description :

L'**ADL** mesure 6 activités de base de la vie quotidienne : la toilette, l'habillage, la capacité à aller aux toilettes, la locomotion, la continence et la capacité à s'alimenter.

Ce sont les activités qui permettent au sujet âgé de s'occuper de lui-même.

3/ Instructions :

- Expliquer au patient les différentes questions si cela est nécessaire
- Le questionnaire pourra être complété par le patient ou avec l'aide de son médecin.
-

4/ Durée du test :

2 à 3 minutes

5/ Cotation :

Pour chaque catégorie d'activité, l'examineur peut choisir une des 3 possibilités allant de l'absence d'aide à l'aide totale. Il faut coter 1, ½ ou 0 selon l'état de dépendance du patient.

Echelle ADL (AUTONOMY DAILY LIVING)

Date:

Merci d'entourer le chiffre correspondant à la situation actuelle

Activité	Item	Score
Alimentation	<input type="checkbox"/> Mange sans aide	1
	<input type="checkbox"/> Mange seul mais a besoin d'une aide pour couper la viande ou pour beurrer les tartines	0.5
	<input type="checkbox"/> Ne peut pas manger seul ou est nourri à l'aide de solutés intraveineux	0
Habillage	<input type="checkbox"/> Prend les vêtements et s'habille complètement sans aide	1
	<input type="checkbox"/> Prend les vêtements et s'habille sans aide sauf pour lacer ses chaussures	0.5
	<input type="checkbox"/> Reçoit de l'aide pour prendre les habits et/ou s'habiller ou reste partiellement ou totalement dévêtu	0
Soins corporels (lavabo, baignoire, douche)	<input type="checkbox"/> Ne reçoit aucune aide pour se laver	1
	<input type="checkbox"/> Reçoit de l'aide pour laver certaines parties du corps (jambe, dos, pieds)	0.5
	<input type="checkbox"/> Reçoit de l'aide pour laver plus d'une partie du corps ou ne peut pas se laver	0
Déplacements	<input type="checkbox"/> Se couche et se lève du lit ou d'une chaise sans aide (peut se faire aider par une canne ou un déambulateur)	1
	<input type="checkbox"/> Se couche ou s'assoit ou se lève seulement avec de l'aide	0.5
	<input type="checkbox"/> Reste alité	0
Aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> Va aux toilettes, se nettoie et arrange ses vêtements sans aide (peut s'aider d'un support comme une canne, un déambulateur, une chaise roulante et peut utiliser un bassin ou un urinoir)	1
	<input type="checkbox"/> A besoin d'aide pour aller aux toilettes, les utiliser, se nettoyer, arranger ses vêtements ou revenir	0.5
	<input type="checkbox"/> Ne va pas aux toilettes	0
Continence	<input type="checkbox"/> Retient parfaitement ses urines et ses selles (sans accident occasionnel)	1
	<input type="checkbox"/> Est incontinent de façon occasionnelle	0.5
	<input type="checkbox"/> N'assure plus seul le contrôle de son élimination, a besoin de sonde ou est incontinent	0

SCORE TOTAL : / 6

18.3 Evaluation de l'autonomie - IADL (Instrumental Activities in Daily Living)

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.

Consignes de passation

1/ Objectif

Réaliser une évaluation pratique des activités instrumentales de la vie quotidienne du sujet âgé.

2/ Description :

L'échelle **IADL** mesure les activités plus complexes (dites instrumentales) de la vie quotidienne : la capacité à téléphoner, à faire les courses, à préparer les repas, à gérer les tâches ménagères, à utiliser les transports et à gérer ses médicaments et son budget.

3/ Instructions :

- Expliquer au patient les différentes questions si cela est nécessaire
- Le questionnaire pourra être complété par le patient ou avec l'aide de son médecin

4/ Durée du test :

5 à 8 minutes

5/ Cotation :

- Pour chaque catégorie d'activité, l'examineur peut choisir 3 (question E), 4 (question A) ou 5 (question F) possibilités de réponse.
- La cotation est basée sur les réponses du patient et/ou en tenant compte de l'avis d'une personne vivant avec lui au quotidien.

IADL (Instrumental Activities in Daily Living)

A. Capacité à utiliser le téléphone :	<input type="checkbox"/>
Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros etc....	1
Je compose un petit nombre de numéros bien connus.	1
Je réponds au téléphone mais n'appelle pas.	1
Je suis incapable d'utiliser le téléphone.	0
B. Faire les courses :	<input type="checkbox"/>
Je fais toutes mes courses de façon indépendante.	1
Je fais seulement les petits achats tout(e) seul(e).	0
J'ai besoin d'être accompagné(e), quelle que soit la course.	0
Je suis totalement incapable de faire les courses.	0
C. Préparation des repas :	<input type="checkbox"/>
Je prévois, prépare et sers des repas de façon indépendante.	1
Je les prépare si on me fournit les ingrédients.	0
Je suis capable de réchauffer des plats déjà préparés.	0
J'ai besoin qu'on me prépare et serve les repas.	0
D. Entretien de la maison :	<input type="checkbox"/>
J'entretiens la maison seul(e) ou avec une aide occasionnelle, par exemple pour les gros travaux.	1
Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (vaisselle, lit, petit bricolage...)	1
Je fais les petits travaux, mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant.	1
J'ai besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison.	1
Je ne peux pas participer du tout à l'entretien de la maison.	0
E. Lessive :	<input type="checkbox"/>
Je fais toute ma lessive personnelle ou la porte moi-même au pressing.	1
Je lave les petites affaires.	1
Toute la lessive doit être faite par d'autres.	0
F. Moyen de transport :	<input type="checkbox"/>
Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)	1
Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus.	1
Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e).	1
Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e).	0
Je ne me déplace pas du tout.	0
G. Responsabilité pour la prise des médicaments :	<input type="checkbox"/>
Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire.	1
Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance.	0
Je suis incapable de les prendre de moi-même.	0
H. Capacité à gérer son budget :	<input type="checkbox"/>
Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures ...).	1
Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses).	1
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.	0
TOTAL /8	<input type="checkbox"/>

18.4 Questionnaire qualité de vie QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (version 3)

réservé à l'informatique

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales:

(3 premières lettres du nom / 2 premières lettres du prénom)

Votre date de naissance (jour/mois/année):

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

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup	
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise?	1	2	3	4	<i>ne pas écrire ici</i> <input type="text"/>
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade?	1	2	3	4	<input type="text"/>
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors?	1	2	3	4	<input type="text"/>
4. Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4	<input type="text"/>
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C.?	1	2	3	4	<input type="text"/>
Au cours de la semaine passée :					
tout	Pas du peu	Un	Assez	Beaucoup	
6. Avez-vous été gêné pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4	<i>ne pas écrire ici</i> <input type="text"/>
7. Avez-vous été gêné dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4	<input type="text"/>
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4	<input type="text"/>
9. Avez-vous eu mal?	1	2	3	4	<input type="text"/>
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4	<input type="text"/>
Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4	<input type="text"/>
12. Vous êtes-vous senti faible?	1	2	3	4	<input type="text"/>
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4	<input type="text"/>
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4	<input type="text"/>
15. Avez-vous vomi?	1	2	3	4	<input type="text"/>

Passez à la page suivante S.V.P.

PROTOCOLE GORTEC ELAN FIT

Au cours de la semaine passée:		Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup	
16.	Avez-vous été constipé ?	1	2	3	4	<i>ne pas écrire ici</i> <input type="text"/>
17.	Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4	<input type="text"/>
18.	Etiez-vous fatigué ?	1	2	3	4	<input type="text"/>
19.	Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4	<input type="text"/>
20.	Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4	<input type="text"/>
21.	Vous êtes-vous senti tendu ?	1	2	3	4	<input type="text"/>
22.	Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4	<input type="text"/>
23.	Vous êtes-vous senti(e) irritable?	1	2	3	4	<input type="text"/>
24.	Vous êtes-vous senti déprimé ?	1	2	3	4	<input type="text"/>
25.	Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4	<input type="text"/>
26.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4	<input type="text"/>
27.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4	<input type="text"/>
28.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4	<input type="text"/>

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?
- 1 2 3 4 5 6 7
- Très mauvais* *Excellent*
30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?
- 1 2 3 4 5 6 7
- Très mauvais* *Excellent*

Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Tous droits réservés.
Version 3.0.

18.5 Questionnaire qualité de vie QLQ-H&N35

EORTC QLQ - H&N35

Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31. Avez-vous eu mal dans la bouche?	1	2	3	4
32. Avez-vous eu mal à la mâchoire?	1	2	3	4
33. Avez-vous eu des douleurs dans la bouche?	1	2	3	4
34. Avez-vous eu mal à la gorge?	1	2	3	4
35. Avez-vous eu des problèmes en avalant des liquides?	1	2	3	4
36. Avez-vous eu des problèmes en avalant des aliments écrasés?	1	2	3	4
37. Avez-vous eu des problèmes en avalant des aliments solides?	1	2	3	4
38. Vous êtes-vous étouffé(e) en avalant?	1	2	3	4
39. Avez-vous eu des problèmes de dents?	1	2	3	4
40. Avez-vous eu des problèmes à ouvrir largement la bouche?	1	2	3	4
41. Avez-vous eu la bouche sèche?	1	2	3	4
42. Avez-vous eu une salive collante?	1	2	3	4
43. Avez-vous eu des problèmes d'odorat?	1	2	3	4
44. Avez-vous eu des problèmes de goût?	1	2	3	4
45. Avez-vous toussé?.	1	2	3	4
46. Avez-vous été enroué(e)?	1	2	3	4
47. Vous êtes-vous senti(e) mal?	1	2	3	4
48. Votre apparence vous a-t-elle préoccupé(e)?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée:		Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
49.	Avez-vous eu des difficultés à manger?	1	2	3	4
50.	Avez-vous eu des difficultés à manger devant votre famille?	1	2	3	4
51.	Avez-vous eu des difficultés à manger devant d'autres personnes?	1	2	3	4
52.	Avez-vous eu des difficultés à prendre plaisir aux repas?	1	2	3	4
53.	Avez-vous eu des difficultés à parler à d'autres personnes?	1	2	3	4
54.	Avez-vous eu des difficultés à parler au téléphone?	1	2	3	4
55.	Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact social avec votre famille?	1	2	3	4
56.	Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact social avec vos amis?	1	2	3	4
57.	Avez-vous eu des difficultés à sortir en public?	1	2	3	4
58.	Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact physique avec votre famille ou vos amis	1	2	3	4
59.	Avez-vous éprouvé moins d'intérêt aux relations sexuelles?	1	2	3	4
60.	Avez-vous éprouvé moins de plaisir sexuel?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:		Non	Oui
61.	Avez-vous pris des anti-douleurs?	1	2
62.	Avez-vous pris des suppléments nutritionnels (à l'exclusion de vitamines)?	1	2
63.	Avez-vous utilisé une sonde d'alimentation?	1	2
64.	Avez-vous perdu du poids?	1	2
65.	Avez-vous pris du poids?	1	2

18.6 Indice de performance OMS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire, et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
3	Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou au fauteuil plus de 50 % du temps.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

18.7 Critères d'évaluation de la réponse tumorale (RECIST V1.1)

Classification RECIST V1.1 (Eur J Cancer 2009 ;45 :228-247)

Mesurabilité de la maladie

Maladie mesurable

Une maladie mesurable nécessite la présence d'au moins une lésion mesurable. Si la maladie mesurable est réduite à une seule lésion, sa nature néoplasique doit être confirmée par cytologie / histologie.

Lésions mesurables

Lésions qui peuvent être mesurées précisément dans au moins une dimension avec un diamètre le plus grand ≥ 10 mm par CT scan, IRM ou mesure clinique par calipers ou ≥ 20 mm par radiographie thoracique. Le plus grand diamètre est enregistré.

Pour qu'un ganglion lymphatique soit considéré augmenté de façon pathologique et mesurable, son axe court doit être ≥ 15 mm par CT scan. La taille de l'axe court est enregistrée.

Lésions non mesurables

Les lésions non mesurables sont toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm par CT scan, IRM ou mesure par calipers, ou < 20 mm par radio pulmonaire ou ganglions lymphatiques pathologiques avec le plus petit axe ≥ 10 et < 15 mm) ainsi que les lésions réellement non mesurables.

Les lésions réellement non mesurables incluent les atteintes méningées, les ascites, les épanchements pleuraux ou péricardiques, les seins inflammatoires, les lymphangites cutanées ou pulmonaires, les masses abdominales ou organomagéliques abdominales identifiées par l'examen clinique qui ne sont pas mesurables par des techniques d'imagerie reproductibles.

Lésions en zones irradiées

Les lésions situées dans des zones précédemment irradiées ne doivent pas être utilisées comme lésions indicatrices. Cependant, les nouvelles lésions qui surviennent dans une zone préalablement irradiée peuvent être utilisées pour déterminer une progression.

Méthodes de mesure

Toutes les mesures doivent être reportées dans le système métrique en utilisant une règle ou les calipers. Toutes les évaluations de référence (initiale) doivent être réalisées avec un délai le plus court possible par rapport au début du traitement et ce délai ne doit pas excéder 4 semaines.

La même méthode d'évaluation et la même technique doivent être utilisées pour caractériser chacune des lésions identifiées initialement et durant le suivi. Dans le suivi des lésions cibles, si une lésion est

considérée comme étant devenue trop petite pour être mesurée mais est toujours visible, une taille de 5 mm par défaut doit être appliquée. Si l'opinion du radiologue est qu'une lésion a disparu, une taille de 0 mm doit être appliquée par défaut.

Les lésions cliniques seront considérées mesurables seulement quand elles sont superficielles (exemple : nodules cutanés, ganglions lymphatiques palpables). Pour les lésions cutanées, une documentation par photographie couleur comportant une règle pour évaluer la taille de la lésion est recommandée.

Scanner et IRM sont actuellement les techniques les plus disponibles et les plus reproductibles pour mesurer les lésions cibles sélectionnées pour l'évaluation de la réponse. Scanner conventionnel et IRM doivent être réalisés avec des coupes jointives de 5 mm d'épaisseur ou moins. Les scanners spiralés doivent être réalisés en utilisant un algorithme de reconstruction par coupes jointives de 5 mm. Cela s'applique au thorax, à l'abdomen et au pelvis.

L'échographie, l'endoscopie et la laparoscopie ne devraient pas être utilisées pour mesurer les lésions tumorales ni évaluer la réponse tumorale. Cependant, ces techniques peuvent être utilisées en complément des autres techniques.

Les marqueurs tumoraux ne peuvent être utilisés seuls pour évaluer une réponse. Si les marqueurs sont initialement au-dessus de leur limite supérieure normale, ils doivent se normaliser pour qu'un patient soit considéré en réponse clinique complète.

La cytologie et l'histologie peuvent être utilisées pour différencier une réponse partielle et une réponse complète dans de rares cas (par exemple, lésions résiduelles dans des tumeurs germinales où un résidu bénin peut persister).

Documentation initiale des lésions cibles et non cibles

Toutes les lésions mesurables et jusqu'à un maximum de 2 lésions par organe et de 5 au total, représentatives de tous les organes atteints doivent être considérées comme des lésions cibles et doivent être enregistrées, mesurées et numérotées à l'inclusion. Le plus grand diamètre sera enregistré, sauf pour les ganglions lymphatiques qui seront mesurés par leur plus petit axe. Les lésions cibles doivent être sélectionnées en fonction de leur taille (lésions avec le plus grand diamètre) et de la facilité d'être mesurées avec précision de façon répétée (soit par imagerie soit cliniquement).

La somme des diamètres à l'inclusion de toutes les lésions cibles sera calculée et sera enregistrée comme la somme initiale des diamètres. Cette somme initiale sera utilisée comme référence pour caractériser ensuite la réponse tumorale objective de la maladie mesurable (voir tableau 1.1).

Tableau 1.1 Evaluation des lésions cibles

Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions cibles. Tous les ganglions lymphatiques pathologiques (cibles ou non cibles) doivent avoir un petit axe qui a diminué à <10mm.
Réponse partielle (PR)	Une diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles, en prenant la somme initiale des diamètres comme référence.
Progression (PD)	Une augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles, en prenant comme référence la somme des diamètres la plus petite observée au cours de l'étude (cela inclut la somme initiale des diamètres si c'est la plus petite). En plus de l'augmentation relative de 20%, la somme doit aussi avoir subi une augmentation absolue d'au moins 5 mm. (Note : L'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est aussi considérée comme une progression)
Maladie stable (SD)	Pas de diminution suffisante pour être qualifier de PR ni d'augmentation suffisante pour être qualifier de PD (en prenant comme référence la somme des diamètres la plus petite au cours de l'étude).

Toutes les autres lésions (ou localisations de la maladie) doivent être identifiées comme lésions non cibles et doivent aussi être enregistrées initialement. Les mesures ne sont pas requises et ces lésions peuvent être codées comme « présente » ou « absente » (voir tableau 1.2).

Tableau 1.2 Evaluation des lésions non cibles et des nouvelles lésions

Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir une taille non pathologique (petit axe <10mm).
Non-CR / Non-PD	Persistance d'une ou plusieurs lésions non cibles et/ou persistance d'un marqueur tumoral au-dessus de la limite normale.
Progression (PD)	Progression sans équivoque (voir commentaires ci-dessous) de lésions non cibles existantes. (Note : l'apparition d'une ou plusieurs lésions est aussi considérée comme une progression). Bien qu'une progression claire des seules lésions non cibles est exceptionnelle, dans de telles circonstances, l'avis du médecin qui traite le patient doit prévaloir et le statut progressif doit être confirmé ultérieurement par le panel de revue ou le médecin coordinateur de l'étude.

Dans certaines circonstances, il peut être difficile de distinguer entre maladie résiduelle et tissu normal. Quand l'évaluation de la réponse complète dépend de cette détermination, il est recommandé d'explorer la lésion résiduelle (aspiration à l'aiguille fine, biopsie) avant de confirmer le statut de réponse complète.

Confirmation

En cas de maladie stable, les mesures réalisées pendant le suivi doivent remplir les critères de maladie stable au moins une fois après un délai d'an moins 6 semaines après l'inclusion dans l'étude.

Etant donné qu'il s'agit d'un essai non randomisé pour lequel la réponse est le critère de jugement principal, seules les réponses confirmées après au moins 4 semaines seront prises en compte pour définir la meilleure réponse globale (la confirmation de la réponse peut être incluse dans le bilan d'évaluation des 6 semaines suivant).

Evaluation de la meilleure réponse au traitement étudié

La meilleure réponse au traitement étudié (Tableau 1.3) est la meilleure réponse enregistrée entre le début du traitement et la progression de la maladie ou le début d'un traitement anti-tumoral ultérieur (en prenant comme référence pour la maladie progressive, la mesure la plus petite enregistrée depuis le début du traitement). L'affectation de la meilleure réponse dépendra de l'évaluation des lésions cibles et des lésions non cibles, de l'éventuelle apparition de nouvelles lésions et des critères de confirmation si nécessaire.

Les patients avec une détérioration globale de leur état de santé nécessitant une interruption du traitement sans signe objectif de progression de la maladie à ce moment doivent être enregistrés comme « détérioration symptomatique ». Tous les efforts doivent être faits pour documenter une progression objective même après l'interruption du traitement.

Tableau 1.3 Evaluation de la meilleure réponse

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions	Réponse globale
CR	CR	Non	CR
CR	Non-CR / Non PD	Non	PR
CR	Non évalué	Non	PR
PR	Non-PD ou non évalué	Non	PR
SD	Non-PD ou non évalué	Non	SD
Pas toutes évaluées	Non-PD	Non	Non évaluée
PD	Toutes	Oui ou Non	PD
Toutes	PD	Oui ou Non	PD
Toutes	Toutes	Oui	PD

Confirmation :

En cas de maladie stable (SD), les mesures réalisées pendant le suivi doivent remplir les critères de maladie stable au moins une fois après un délai d'au moins 6 semaines après l'inclusion dans l'étude.

Les réponses partielles et complètes doivent être confirmées après au moins 4 semaines pour définir la meilleure réponse globale (la confirmation de la réponse peut être incluse dans le bilan d'évaluation des 6 semaines suivant).

18.8 Recommandations de prise en charge de la toxicité cutanée pour le médecin

Évaluer : intensité inflammatoire des lésions, extension des lésions, retentissement de ces lésions sur la qualité de vie

Formes de gravité mineure

Forme acnéiforme :

Antibiotiques locaux : Erythrogel, ou Rosex dans les formes pseudo rosacées

Peroxyde de Benzoyle 5% : Cutacnyl ou Eclaran, asséchant pour les formes + inflammatoires, 1 fois par jour ou tous les 2 jours sur des zones limitées de peau

Xerose :

Éviter les expositions solaires, bonne hydratation, Emollients Dexeryl

Formes de gravité intermédiaire

Cycline (anti-inflammatoire et antibiotique) Tolexine 100mg/j pour 3 semaines avant réévaluation clinique. Si amélioration poursuivre à demi-dose 3 à 6 mois. Éviter la minocycline responsable de phototoxicité ++

+ émollissants

+ éviction des expositions solaires

Formes de gravité majeure ; échec des traitements précédents, présentations initiales atypiques :

Avis dermatologique indispensable

Xérose avec prurit : anti-histaminiques anti-H1 de 2^o génération type Xyzall

Périonyxis : avis dermatologique indispensable

Soins de pédicure préalables au traitement recommandés

18.9 Instructions de préparation et d'administration du cetuximab 5 mg/mL

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 CÉTUXIMAB.

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 médicinaux 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. Pour la dose initiale de 400 mg/m² et la dose de maintenance de 500 mg/m² la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser la vitesse maximale de 5 mg/min ; pour la dose hebdomadaire de 250 mg/m² la vitesse maximale est 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.

Au moins une heure 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.

La dose initiale de 400 mg/m² et la dose de maintenance de 500 mg/m² doivent être administrées lentement et la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 5mg/min.

Pour la dose hebdomadaire de 250 mg/ m², la vitesse 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).

18.10 Modalités d'envoi des lames à Gustave Roussy pour l'étude HPV

Si l'analyse p16 par IHC ou la recherche d'ADN HPV 16, 18 et 33 par la technique CISH DNA n'ont pas été faites localement dans le centre, 5 lames blanches doivent être envoyées au module d'HistoCytoPathologie (HCP) de Gustave Roussy afin que ces techniques y soient réalisées.

- ➔ Réalisation par le centre de 5 lames blanches (coupes de 3 microns) à partir des blocs de tumeur
- ➔ Les lames doivent être identifiées avec initiales du patient + N° d'inclusion dans ELAN
- ➔ Les lames doivent être accompagnées du compte rendu anapath et du résultat de l'analyse p16 si celle a été faite dans le centre.
- ➔ Prévenir par e-mail le module HCP de l'envoi des lames :
 - Le secrétariat pour enregistrement : corinne.brandy@gustaveroussy.fr et christelle.passarelli@gustaveroussy.fr
 - En copie du mail, les responsables de l'analyse : jonathan.sabio@gustaveroussy.fr et virginie.marty@gustaveroussy.fr et francoise.drusch@gustaveroussy.fr
 - Ainsi que la data-manager de l'étude et le chef de projet
-
- ➔ Adresse où envoyer les lames accompagnées du(es) compte-rendu (anapath, et p16 si fait localement) :

Corinne Brandy et Christelle Passarelli

Service d'anatomo-pathologie

Plateau technique des laboratoires

Gustave Roussy

114 rue Edouard Vaillant

94805 Villejuif Cedex

- ➔ L'envoi se fait par courrier standard (lettre prioritaire)
- ➔ Il ne faut pas que le délai entre la réalisation des lames et la réception à Gustave Roussy dépasse une semaine.
- ➔ Les envois doivent être faits au fur et à mesure de l'inclusion des patients.

Les résultats des analyses réalisées à Gustave Roussy seront renvoyés au centre par la data manager de l'étude.

18.11 National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

Se référer à l'échelle d'évaluation de la toxicité CTCAE version 4 qui est joint séparément et que l'on peut télécharger sur le site du NCI



http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (NCI-CTCAE)

18.12 Formulaire de Déclaration d'Événement Indésirable Grave



NOTIFICATION D'UN ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE GRAVE
A faxer à l'unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance au + 33 (0)1 42 11 61 50

N°EudraCT :		N° CSET :		Pays :				
Événement Indésirable Grave ATTENDU			Événement Indésirable Grave INATTENDU					
Rapport initial		Rapport de suivi n°:		Centre investigateur :				
(1) Selon RCP (Méd ou B) selon la plus récente								
1. INFORMATIONS PATIENT								
N° inclusion :		Nom (3 lettres) :		Prénom (2 lettres) :				
Date de naissance : / /		Sexe : F M		Poids (kg) :				
Taille (cm) :		Bras de traitement :						
2. INFORMATIONS SUR L'ÉVÉNEMENT								
Date de survenue événement : / /				Toxicité (grade NCI – CTC V4): <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5				
Diagnostic ou principaux symptômes ...								
3. NARRATIF								
4. CRITERE DE GRAVITE								
Décès		date / /		Invalide / Incapacité temporaire ou permanente				
Mise en jeu du pronostic vital				Autre cancer				
Hospitalisation (> 24h) ou prolongation d'hospitalisation		date / /		Anomalie congénitale ou malformation fœtale				
Médicament significatif, préciser :								
5. TRAITEMENTS SUSPECTES (compléter le tableau ci-après en page 2/2)								
6. TRAITEMENT DE L'ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE								
Traitement	Dose/Unité	Voie	Indication	Date début	Date fin	En cours		
				/ /	/ /			
				/ /	/ /			
				/ /	/ /			
				/ /	/ /			
7. MÉDICATION CONCOMITANTE PERTINENTE (à l'exclusion de celle utilisée pour traiter l'événement)								
Traitement	Dose/Unité	Voie	Indication	Date début	Date fin	En cours	Relation causale	
				/ /	/ /			
				/ /	/ /			
				/ /	/ /			
8. ANTECÉDENTS MÉDICAUX PERTINENTS ET/OU MALADIE(S) CONCOMITANTE(S)								
9. ÉVOLUTION								
Événement en cours		Décès en relation avec l'événement						
Résolution sans séquelle, date / /		Décès sans rapport avec l'événement						
Résolution avec séquelles, date / /		Inconnu						
Nature des séquelles :		Date de fin d'hospitalisation : / /						

5. TRAITEMENTS SUSPECTES										
Cycle N°	Date 1 ^{er} cycle : / /									
Voie	Dates		DOSES ET UNITES		MODIFICATIONS DE TRAITEMENTS		TRAITEMENTS			
	Dates de traitement avant apparition de l'événement		Dernière dose administrée	Dose cumulative depuis la 1 ^{re} dose	(1) Réduction de dose (2) Interruption temporaire (3) Interruption définitive (4) Non applicable	Département Et après arrêt traitement 1 : Oui 2 : Non 3 : NA	Réapparition Et après réintroduction 1 : Oui 2 : Non 3 : NA	Imputabilité 1: Exclue 2: Doubte 3: Plausible 4: Vraisemblable 5: Très vraisemblable 6: Ne peut être évalué		
	04/11/2011	04/11/2011	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	04/11/2011	04/11/2011	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	04/11/2011	04/11/2011	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	04/11/2011	04/11/2011	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	04/11/2011	04/11/2011	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	04/11/2011	04/11/2011	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	04/11/2011	04/11/2011	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

10. IMPUTABILITE GLOBALE (selon vous, cet événement est plutôt lié)	
au(x) traitement(s) de l'essai (indiquer les noms) de	à la progression de la maladie
autres(s) traitement(s) concomitant(s)	autres(s) maladie(s) concomitant(s)
autres(s) traitement(s) concomitant(s)	autres(s)
11. NOTIFICATEUR	
Nom et fonction du notificateur	Date / /
Adresse :	Signature de l'investigateur-investigateur
Tél :	
Fax :	
E-mail :	

18.13 Formules standards MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et de Cockcroft et Gault pour le calcul de la clairance de la créatinine

Formule MDRD - 4 variables (Modification of Diet in Renal Disease)

Clairance de la créatinine (ml/min) = $186.3 \times (\text{créatinine}/88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times K \times k$

K = 1,00 (homme) ou 0.742 (femme)

k = 1,212 (origine africaine)

Poids en Kg, Créatininémie en $\mu\text{mol/l}$

Source: Levey et al, Ann. Inter. Med., 1999, 16, 130(6), 461-470

Formule de Cockcroft et Gault

Pour une concentration de la créatinine sérique en mg/dL:

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}^+) \times (\text{poids}) \times 0.85 (\text{si femme}), \text{ ou } \times 1.0 (\text{si homme})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}}$$

Pour une concentration de la créatinine sérique en $\mu\text{mol/L}$:

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}^+) \times (\text{poids}) \times 0.85 (\text{si femme}), \text{ or } \times 1.0 (\text{si homme})}{0.81 \times \text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

+ age en années, Poids en kilogrammes.

Source: Cockcroft DW, Gault MH. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16:31-4.

Formule de Calvert pour le calcul de la dose de Carboplatine

La dose de Carboplatine est calculée à partir de la clairance de la créatinine calculée à partir de la formule de Cockcroft and Gault détaillée plus haut selon la formule de Calvert suivante :

Formule de Calvert :

$\text{Dose [mg]} = \text{AUC } 5 \times (\text{Clairance calculée de la créatinine [mL/min]} + 25)$
--

AUC = area under the curve

Considérer que la dose calculée par la formule de Calvert donne un résultat en mg par patient et **non** en mg/m^2

18.14 Recommandations pour la réalisation des examens d'imagerie ORL et thoraco-abdominaux

Les scanners doivent systématiquement explorer les étages ORL (de la base du crâne à la base du cou), thoracique et abdominal. Le même protocole d'imagerie doit être pratiqué pour l'examen initial et les évaluations suivantes.

Si une IRM est réalisée pour l'exploration ORL initiale alors le suivi ORL devra être fait par IRM.

Acquisitions:

- Position:

* *pour la partie ORL* : décubitus dorsal, bras le long du corps, exploration de la base du crâne à la base du cou pour couverture ganglionnaire.

* *pour la partie thoraco-abdominale* : décubitus dorsal, bras au-dessus de la tête.

- Paramètres techniques : selon technique habituelle du centre (FOV, kV, mA, filtre de reconstruction).
- Les coupes natives (par exemple de 1,25 mm d'épaisseur) sont à fournir.
- Epaisseur des reconstructions axiales éventuelles : à l'étage ORL ≤ 3 mm, coupes jointives, et ≤ 5 mm coupes jointives à l'étage thoracique et abdominal.

Produit de contraste :

Produit de contraste iodé à usage intraveineux habituellement utilisé dans le centre. On conseille l'utilisation d'un produit de contraste iodé non ionique de basse osmolalité (ex : Xenetix, Omnipaque, Iopamiron, etc...). L'utilisation et les précautions d'emploi suivent les recommandations pharmaceutiques et de la Société Française de Radiologie (insuffisance rénale, diabète, etc..).

18.14.1 Procédure d'envoi des examens d'imagerie des centres investigateurs au Service d'Imagerie Diagnostique de GR pour relecture centralisée

Important :

La relecture centralisée ne peut pas être réalisée sur des planches pour négatoscope, seuls les transferts par réseau et les gravages de CDRom au format DICOM sont utilisables ;

Les examens d'imagerie (baseline, à 6 semaines et à 12 semaines) doivent être envoyés pour la réalisation de la relecture ;

Les coupes « natives » fines (exemple : 1.25 mm) doivent être fournies.

Interprétation :

L'évaluation de la réponse tumorale est réalisée selon les critères **RECIST 1.1** conformément au protocole de l'étude.

Les examens sont interprétés localement pour l'évaluation de la réponse tumorale puis seront relus à distance par le Docteur François BIDAULT (Radiologue) du Service d'Imagerie Diagnostique de l'Institut de Cancérologie Gustave Roussy pour satisfaire aux exigences du protocole.

Caractéristiques d'anonymisation :

Tous les examens doivent être anonymisés avant leur envoi.

Voici les caractéristiques d'anonymisation à appliquer :

rubrique « Nom du patient » = numéro du centre-numéro du patient dans le centre-la première lettre de son nom et de son prénom accolées (exemple : centre 26, patient N°14 nommé DURAND Paul = 26-14-DP) ;

rubrique « prénom du patient » = idem que rubrique « nom du patient » ;

rubrique « date de naissance » = saisir la bonne date de naissance du patient.

Modalités de transfert des examens réalisés dans les centres investigateurs (hors IGR) vers le Service d'Imagerie Diagnostique de l'IGR :

- Deux modalités de transfert de l'imagerie peuvent être utilisées :

- **La solution la plus souhaitée** est le transfert par réseau si le centre est utilisateur du serveur d'images SMN Router (ETIAM®). L'ARC du centre investigateur transfère les examens anonymisés (cf « caractéristiques d'anonymisation ») via SMN Router vers l'IGR et informe par mail Madame Armelle AUBRUN (ARC de Coordination du Département d'Imagerie Médicale) de l'envoi des examens et demande une confirmation de réception (armelle.aubrun@gustaveroussy.fr 01.42.11.48.29).
- **La solution alternative** est le gravage des examens sur CDRom au format DICOM. L'ARC du centre investigateur fait graver les examens anonymisés (cf « caractéristiques d'anonymisation ») et les adresse par courrier à Madame Armelle AUBRUN, Service d'Imagerie Diagnostique (1^{er} sous-sol), Institut de Cancérologie Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant 94805 VILLEJUIF CEDEX. Il informe par mail Madame Armelle AUBRUN (armelle.aubrun@gustaveroussy.fr , 01.42.11.48.29) de l'envoi des CDRom par courrier afin d'obtenir une confirmation de réception.

Dr François BIDAULT – Madame Armelle AUBRUN

Département d'Imagerie Médicale

Service d'Imagerie Diagnostique

114, rue Edouard Vaillant

94805 Villejuif

Tel : 01.42.11.48.29

e-mail : Francois.BIDAULT@gustaveroussy.fr ; armelle.aubrun@gustaveroussy.fr