

Essai multicentrique GORTEC-GETTEC 2004-02

Avec Bénéfice Individuel Direct

- CARISSA -

Essai clinique de phase II randomisé testant l'association du ZD1839

(IRESSA®)

**à la Radiothérapie Post-Opératoire et au Cisplatine
dans les Carcinomes des Voies Aéro-Digestives Supérieures**

Promoteur : GORTEC (Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou)

C.H.U. DE TOURS – 2 Boulevard Tonnellé

37000 TOURS

Coordonnateur, René-Jean Bensadoun

Centre Antoine-Lacassagne, 33, Avenue de Valombrose

06189 NICE CEDEX 2

☎ 04 92 03 12 70 – Fax 04 92 03 15 70



GETTEC
Groupe d'Etude des
Tumeurs Tête Et Cou

SITES INVESTIGATEURS

(* : sites déclarés actuellement au CCPPRB de Nice)

■ **CENTRE ANTOINE-LACASSAGNE (NICE) *:**

René-Jean Bensadoun (Coordonnateur)

Olivier Dassonville

■ **HOPITAL JEAN BRETONNEAU (TOURS) *:**

Gilles Calais

■ **CENTRE VAL D'AURELLE (MONTPELLIER) *:**

Claire Lemanski

■ **CENTRE ALEXIS-VAUTRIN (NANCY) *:**

Lionnel Geoffrois

■ **CENTRE FRANÇOIS-BACLESSE (CAEN) *:**

Dominique de Raucourt

■ **INSTITUT CURIE (PARIS) *:**

Philippe Giraud

■ **CENTRE JEAN PERRIN (CLERMONT-FERRAND) * :**

F. Penault-Llorca, Jacques Tortochaux, P Verrelle

■ **INSTITUT GUSTAVE ROUSSY (VILLEJUIF) * :**

François Janot, Jean Bourhis

■ **CLINIQUE MUTUALISTE « La Sagesse » (RENNES) * :**

Emmanuel de Braquilanges

■ **CENTRE EUGENE MARQUIS (RENNES) * :**

Brigitte Laguerre

■ **CENTRE OSCAR LAMBRET (LILLE) * :**

Eric Lartigau

Jean-Louis Lefebvre

Yann Mallet

Marian Degardin

Ahmed Kara

Bernard Coche-Dequeant

- **CHU PIERRE-BENITE, LYON SUD ***: Véronique Favrel, Alain Cosmidis,
Marc Poupart
- **LYON, CENTRE LEON-BERARD ***: Xavier Montbarbon
- **INSTITUT SAINTE-CATHERINE (AVIGNON) ***: Marc Alfonsi
- **CENTRE HENRI BECQUEREL et CHU de ROUEN ***: Olivier Gallocher,
Olivier Choussy
- **MARSEILLE CHU-LA TIMONE**: Thierry Pignon
- **TOULOUSE, CENTRE CLAUDIUS REGAUD**: Michel Rives
- **CHU GRENOBLE**: Emile Reyt
- **ANGERS, CENTRE PAUL PAPIN**: P Pabot du Chatelard, C Tuchais
- **CHU DE POITIERS**: S Guérif

LABORATOIRES ASSOCIES

- **Laboratoire d'Oncopharmacologie - Centre Antoine Lacassagne (Nice)**:
Gérard Milano (Coordonnateur)
Marie-Christine Etienne-Grimaldi
- **UMR CNRS 6543 - Centre Antoine Lacassagne (Nice)**:
Ellen Van Obberghen
- **Laboratoire d'Anatomopathologie - Centre Jean Perrin (Clermont-
Ferrand)**:
Frédérique Penault-Llorca
- **Unité de Biologie des Tumeurs, EA3452, Université Henri Poincaré, Centre
Alexis Vautrin (Nancy)**: Jean-Louis Merlin

PROCOLE « CARISSA »

PLAN

I. RESUME

II. RATIONNEL

III. OBJECTIFS DE L'ESSAI

IV. METHODOLOGIE

1. Type d'essai

2. Critères d'éligibilité et de non-éligibilité

3. Définition des traitements

4. Effets indésirables du Gefitinib (IRESSA[®])

5. Mise en garde et précautions particulières d'emploi :

a) Toxicité pulmonaire (*selon les recommandations de l'AFSSAPS*)

b) Toxicité cutanée

c) Toxicité digestive

d) Autres toxicités.

6. Nombre de sujets et durée de l'essai

7. Prélèvements réalisés

8. Investigations biologiques réalisées

9. Exploitation des résultats biologiques

V. FAISABILITE

VI. MODALITES PRATIQUES DE L'ESSAI

A - BILAN INITIAL

1. Bilan clinique

2. Bilan biologique

3. Bilan para-clinique

B - RANDOMISATION

C- TRAITEMENTS

1. La Radiothérapie

2. La Chimiothérapie par Cisplatine

3. Le Gefitinib (IRESSA[®])

D- ADAPTATION DU TRAITEMENT SELON LA TOLERANCE

1. Mucites

2. Perte de poids

3. Epithélites

4. Intolérance digestive précoce
5. Intolérance hématologique
6. Intolérance rénale
7. Intolérance hépatique
8. Toxicité neurologique (périphérique, et ototoxicité)
9. Toxicité cutanée (syndrome acnéiforme)
10. Toxicités spécifiques du Gefitinib

E - REGLES GENERALES D'ARRET DU GEFITINIB

F - TRAITEMENTS CONCOMITANTS OU ULTERIEURS

G - SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT

H - SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT

I - EFFETS INDESIRABLES / CRITERES D'ARRET DE L'ETUDE

VII. PERSPECTIVES

VIII. LOGISTIQUE

IX. REFERENCES

ANNEXES

- Annexe I : Fiche de randomisation
- Annexe II : Procédure de randomisation
- Annexe III : Conditions de réalisation et circuit du prélèvement tumoral + peau saine
- Annexes IV : Accusés de réception des prélèvements
- Annexe V : Investigations biologiques réalisées
- Annexe VI : Flow-shart bilan
- :Annexe VII Lettres d'information au patient et formulaires de consentement
 - . Consentement N° 1 (pré-requis pour une éventuelle inclusion ultérieure dans l'essai)
 - . Consentement N° 2 (inclusion dans l'essai CARISSA).

I. RESUME

Le Récepteur à l'Epidermal Growth Factor (REGF) est un récepteur membranaire dont l'activation induit la croissance cellulaire et inhibe les capacités apoptotiques. Le REGF est surexprimé dans de nombreuses tumeurs solides, dont les tumeurs ORL. De nombreuses études cliniques ont montré qu'une surexpression des REGF dans les tumeurs ORL était un facteur prédominant de mauvais pronostic. Le ZD1839 ou Gefitinib (Iressa*) est un inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase du REGF. Des travaux *in vitro* sur lignées tumorales humaines ORL ont montré que les cellules étaient d'autant plus sensibles au Gefitinib qu'elles exprimaient de fortes concentrations de REGF. Ces travaux ont également démontré qu'il existait une *très forte synergie entre Gefitinib et Radiothérapie*. En pathologie ORL, des résultats cliniques intéressants ont été obtenus en associant la radiothérapie à une thérapeutique antiREGF. Ces bases nous conduisent à proposer d'associer à une radiothérapie post-opératoire, une thérapeutique anti-REGF (Gefitinib), en tenant compte dans l'analyse finale de paramètres biologiques intratumoraux dont le niveau d'expression du REGF et la mesure des effecteurs de sa signalisation intracellulaire.

Il s'agit d'un essai multicentrique ouvert de phase II randomisé, avec bénéfice individuel direct, conduit chez des patients porteurs de carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx, dont le traitement premier est une chirurgie d'exérèse macroscopiquement complète, et qui présentent des facteurs pronostiques non favorables au niveau des données anatomo-pathologiques de la pièce d'exérèse, conduisant à une décision de radiothérapie post-opératoire à 66 Gy (2 Gy/fraction, 5 fractions par semaine) associée à du cisplatine. On retrouvera ainsi dans cette étude des tumeurs T3-T4, et/ou N+, et/ou à exérèse chirurgicale microscopiquement insuffisante, puisque la co-administration de cisplatine est réalisée chez les patients à « haut risque » ou à « risque intermédiaire » tels que définis par les données cliniques et issues de la pièce opératoire (site tumoral, stade TNM initial, N+R+, présence d'embols vasculaires ou péri-nerveux,...). Le taux de REGF tumoral sera dosé sur la tumeur réséquée. Les patients seront randomisés entre le traitement de référence (radiothérapie + cisplatine) et le même traitement associé à Gefitinib (500 mg/j).

Cet essai ne pourra être conduit que chez les patients présentant des tumeurs d'un volume suffisant pouvant faire l'objet d'un prélèvement tumoral d'au moins 0,5 cm³ spécifiquement dédié à l'étude biologique.

Cet essai, coordonné par le GORTEC qui en sera le promoteur, impliquera différents centres investigateurs GORTEC. Il sera conduit sur 140 patients et la durée de recrutement sera de 16 mois.

1) Objectif principal : évaluer le gain éventuel d'efficacité apporté par l'ajout de Gefitinib à la stratégie thérapeutique standard (radiothérapie + cisplatine), et ce sur la base de l'analyse de la survie sans récurrence à 36 mois.

2) Les objectifs secondaires :

- a) documenter la tolérance à l'association Gefitinib + radiothérapie + cisplatine et comparer la tolérance entre le bras radiothérapie + cisplatine et le bras radiothérapie + cisplatine + Gefitinib,
- b) mettre en évidence des marqueurs moléculaires prédictifs de l'efficacité des traitements. Les marqueurs analysés seront le taux de REGF tumoral (dosage biochimique quantitatif), le niveau de marquage du REGF par IHC, le polymorphisme génétique (intron 1) et les mutations somatiques du REGF, des marqueurs de la voie de signalisation du REGF et des marqueurs d'apoptose (IHC et Western blot). Tous ces marqueurs seront analysés sur la pièce opératoire. De plus, les analyses IHC seront réalisées en parallèle sur un échantillon de peau saine.

Si cet essai de phase II tendait à montrer un bénéfice thérapeutique uniquement dans un groupe ciblé de patients (identifié par les données de biologie tumorale), une stratégie de traitement ciblé, basé sur la détermination du profil biologique prédictif, pourrait être testée, permettant alors de confirmer que les patients susceptibles de bénéficier de l'ajout de Gefitinib sont précisément ceux qui présentent un profil biologique tumoral potentiellement sensible au ciblage par Gefitinib.

II. RATIONNEL

Le REGF est un récepteur à tyrosine kinase contrôlant l'activation de nombreux signaux de transduction dont le rôle est de réguler la prolifération et la survie cellulaires, *via* les voies Ras/MAPkinase et PI3Kinase/AKT essentiellement. Les conséquences de l'activation de la signalisation du REGF au plan de la physiologie cellulaire sont multiples et concourent à favoriser la croissance tumorale quand le REGF est surexprimé. Un effet majeur direct médié par l'activation de la voie MAP kinase est l'augmentation de la division cellulaire. D'autres effets concernent l'augmentation d'expression du VEGF favorisant la néoangiogénèse renforcée par la régulation positive de certaines métalloprotéases.

Le REGF est surexprimé dans de nombreuses tumeurs solides, et en particulier dans les tumeurs ORL. Le CAL de Nice a été initiateur de nombreux travaux sur la caractérisation (1) et la recherche de valeur pronostique du REGF, tout particulièrement en pathologie ORL (2-5). Chez des patients atteints de cancer ORL, l'équipe du CAL a rapporté une forte variabilité inter-sujet du REGF tumoral, et démontré qu'une forte expression tumorale de REGF était associée à une survie défavorable (2-6). De plus, dans une étude coordonnée par le CAL (essai randomisé FNCLCC-GORTEC phase III « BiRCF »), chez des patients porteurs de carcinome non résécable de l'oropharynx et de l'hypopharynx traités par radiothérapie bifractionnée \pm chimiothérapie concomitante par cisplatine-5FU, il a été mis en évidence chez les patients en *réponse complète* après ce traitement que *tous* ceux présentant dans leur tumeur initiale un taux de REGF très bas (<35 fmol/mg) étaient vivants à 3 ans alors que seulement 13 % des patients avec un REGF élevé (>275 fmol/mg) étaient en vie à cette date (7).

L'importance du REGF sur la réponse tumorale dans ce type de cancer en a fait une voie thérapeutique privilégiée, qui peut être ciblée grâce au développement d'inhibiteurs spécifiques de la partie tyrosine kinase du récepteur (Gefitinib notamment) ou d'anticorps monoclonaux interagissant avec le domaine extracellulaire du récepteur (Cetuximab). L'équipe d'oncopharmacologie du CAL a montré récemment, sur un panel de lignées tumorales humaines ORL, que les cellules étaient d'autant plus sensibles au ZD1839 qu'elles exprimaient de fortes concentrations de REGF (8). Cette équipe a également démontré l'existence d'une *synergie lorsque le Gefitinib était associé à la radiothérapie ou au Cisplatine-5FU* (9).

Cette synergie au plan de la cytotoxicité a été confirmée au niveau moléculaire par la mesure de facteurs impliqués dans l'apoptose (augmentation du rapport bax/bcl2 et de l'activité caspase 3) et

dans les mécanismes de réparation de l'ADN (10). Les résultats cliniques préliminaires d'un essai (11) associant radiothérapie + thérapeutique antiREGF (Cetuximab) dans les tumeurs des voies aéro-digestives supérieures (VADS) montrent une bonne tolérance et suggèrent une efficacité prometteuse de cette association (13 réponses complètes et 2 réponses partielles sur 16 patients inclus).

Très récemment, 2 études cliniques menées dans les cancers du poumon ont révélé que la réponse au Géfitinib était liée à la présence de mutations somatiques activatrices du REGF localisées à proximité du site actif de la kinase ainsi qu'au niveau de la boucle d'activation (12,13). Un polymorphisme de répétition a été décrit dans la région 5' du gène du REGF. Ce polymorphisme influencerait la transcription du gène (14) mais son impact sur l'efficacité de traitements antiREGF n'a pas été étudié à ce jour.

Les avancées technologiques récentes dans l'étude de l'expression multiple des gènes (DNA-array, protéomique) rendent envisageables l'étude du lien entre l'efficacité du traitement et la signature tumorale multigénique. La présence sur la région PACA de technopoles fonctionnelles dédiées à l'analyse multigénique rend plausible une telle application dans le présent essai.

Des études de pharmacodynamie sur le ciblage thérapeutique du REGF suggèrent l'intérêt d'explorer des échantillons de peau, cependant peu de données comparant la signalisation du REGF entre la tumeur et la peau saine ont été publiées. Un des objectifs de cette étude sera d'examiner cet aspect.

L'ensemble de ces données confirme le rôle pronostique majeur du REGF dans les cancers ORL, et nous conduit à proposer d'associer à une radiothérapie post-opératoire avec cisplatine, une thérapeutique anti-REGF (Géfitinib), en étudiant en parallèle le taux intratumoral de REGF, son génotype, ainsi que les effecteurs de la signalisation REGF et ceux liés à l'apoptose.

III. OBJECTIFS DE L'ESSAI

1) Objectif principal

Evaluer l'efficacité que pourrait apporter l'ajout de Géfitinib à la stratégie thérapeutique post-opératoire standard (radiothérapie + cisplatine) pour ces lésions à risque fort ou intermédiaire (15), en terme de **survie sans récurrence à 36 mois**.

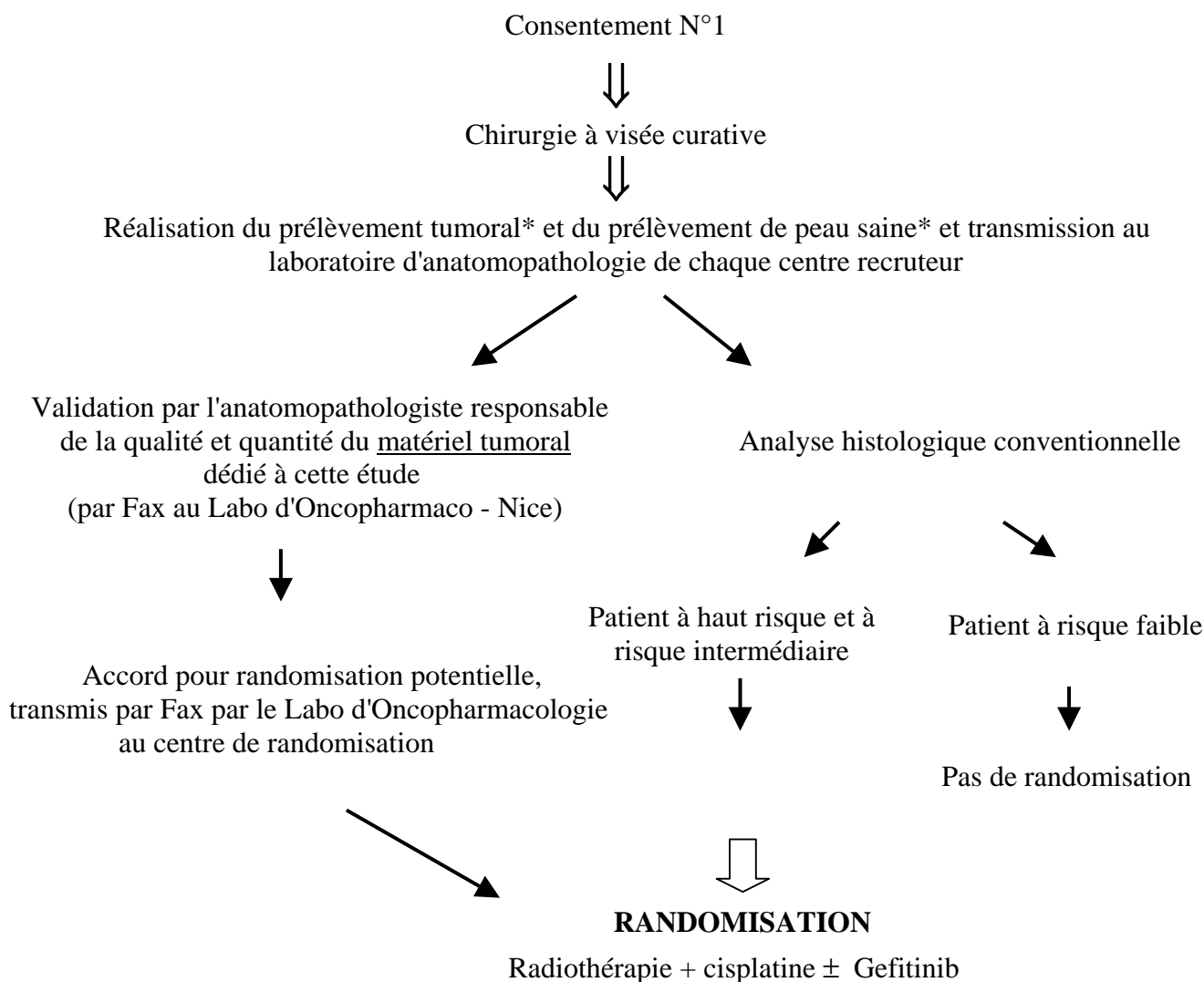
2) Objectifs secondaires

- documenter la tolérance à l'association Gefitinib + radiothérapie + cisplatine et de comparer la tolérance entre le bras radiothérapie + cisplatine et le bras radiothérapie + cisplatine + Gefitinib.
- mettre en évidence des marqueurs moléculaires prédictifs de l'efficacité du traitement. Les marqueurs analysés seront le taux de REGF tumoral (dosage biochimique quantitatif), le niveau de marquage du REGF (par Western blot et IHC), les mutations somatiques du REGF et son polymorphisme au niveau de l'intron 1, ainsi que des effecteurs de la voie de signalisation du REGF et des marqueurs d'apoptose (par Western blot et IHC). Tous ces marqueurs seront analysés sur la pièce opératoire. Un prélèvement de peau associé permettra d'y examiner (par IHC) l'expression des principaux marqueurs analysés au niveau de la tumeur. L'analyse du polymorphisme du gène REGF sera réalisée en parallèle dans le tissu sain (peau) et la tumeur.

IV. METHODOLOGIE

1. Type d'essai

Il s'agira d'un essai multicentrique ouvert de phase II randomisé. Les analyses moléculaires au niveau tumoral seront réalisées sur la tumeur réséquée lors de l'intervention chirurgicale. La randomisation sera réalisée après que les services d'Anatomopathologie de chaque centre recruteur et le Laboratoire d'Oncopharmacologie du Centre Antoine Lacassagne (Nice) aient validé par Fax la mise à disposition pour cette étude de matériel tumoral (en qualité et quantité suffisante). Cette randomisation ne pourra être effectuée que si les critères d'inclusion sont satisfaits (Cf ANNEXES I, II, III, IV).



* les prélèvements (tumeur et peau saine) seront ultérieurement transmis aux laboratoires d'Anapat (Clermont-Ferrand) et d'Oncopharmacologie (Nice), tous les 3 à 6 mois en fonction du recrutement.

2. Critères d'éligibilité et de non-éligibilité

Critères d'inclusion :

- Patients atteints d'un carcinome épidermoïde ORL de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx, ayant fait l'objet d'une résection chirurgicale macroscopiquement complète.
- Patients pouvant faire l'objet d'un prélèvement tumoral d'au moins 0,5 cm³ spécifiquement dédié à cette étude (mise à disposition d'un fragment de tumeur congelé + d'un bloc paraffine, spécifiquement dédiés à cette étude).
- Patients recevant une première ligne de radiothérapie post-opératoire à 66 Gy (2 Gy/fraction, 5 fractions par semaine, dose totale délivrée sur un des volumes cibles au moins, lit tumoral et/ou

aires ganglionnaires cervicales envahies) **débutant au plus tard 6 semaines après la chirurgie**, et associée à du cisplatine I.V.

- Présence **d'un au moins** des facteurs pronostiques non favorables suivants au niveau de la pièce d'exérèse :
 - N+R+
 - plus de 3 N+ (si R -)
 - présence d'embols lymphatiques et/ou vasculaires
 - présence d'engainements péri-nerveux
 - limites d'exérèses envahies
 - lésion pT4.
- Contraception efficace pendant toute la période de traitement ou stérilisation chirurgicale ou, pour femmes, ménopause.
- Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion :

- Présence de métastases.
- Patients recevant une radiothérapie avec fractionnement non conventionnel.
- Antécédent d'irradiation ORL
- Tout traitement préalable (en dehors de la chirurgie première) pour ce cancer ou un autre cancer ORL.
- Hypersensibilité sévère connue au Gefitinib ou à l'un de ses excipients,
- Hypersensibilité sévère connue au cisplatine ou à l'un de ses excipients,
- Pneumopathie interstitielle cliniquement active,
- Présence d'autres pathologies malignes concomitantes ou diagnostiquées dans les cinq dernières années, excepté les carcinomes baso-cellulaires ou les cancers du col de l'utérus in situ, ou un cancer ORL guéri et traité exclusivement par la chirurgie.
- Toute pathologie non contrôlée (par exemple : pathologie respiratoire, cardiaque, hépatique, ou rénale instable ou décompensée),
- Paramètres biologiques anormaux, et notamment :
 - Créatinine sérique >1,25 fois la limite normale supérieure et/ou clairance de la créatinine <70 ml/min,
 - ALAT ou ASAT > 2,5 fois la limite normale supérieure,
- Grossesse ou allaitement (un test sera effectué),
- Traitement concomitant à base de phénytoïne, carbamazépine, barbiturique, rifampicine ou « St John's Wort » (millepertuis),

- Traitement par Inhibiteur du cytochrome P450 3A4.

Restrictions

Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant une sexualité active devront accepter d'utiliser des méthodes fiables de contraception.

Critères de non-randomisation :

- Résultats anatomo-pathologiques de la pièce opératoire ne mettant pas en évidence de paramètres justifiant d'une radiothérapie post-opératoire selon les critères définis par les RCP des différents centres investigateurs, et notamment :
 - marges saines, pas de N+, tumeur moins étendue que prévu etc...

3. Définition des traitements (Cf détails au paragraphe VI)

Radiothérapie : elle sera débutée au plus tard 6 semaines après la chirurgie. Elle sera réalisée à l'aide de photons de haute énergie, à une dose totale de 66 Gy sur un au moins des volumes cibles, à raison d'une fraction quotidienne de 2 Gy, du lundi au vendredi (5 fractions par semaine). L'irradiation devra suivre les recommandations de « Bonnes Pratiques en Radiothérapie » élaborées par la SFRO. Elle sera effectuée avec dosimétrie prévisionnelle 2D ou 3D. La Radiothérapie Conformationnelle 3D (RC3D) est possible, à la différence de la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI), non autorisée dans cette étude.

Cisplatine : 100 mg/m², perf IV, précédée et suivie d'hyperhydratation, à J1, J22 et J43 de la radiothérapie.

Le Gefitinib (Iressa[®]) sera administré à une dose quotidienne de 500 mg/j (soit un comprimé le matin et un comprimé le soir). Le traitement sera administré en continu pendant 9,5 semaines : il débutera 7 jours avant le début de la radiothérapie (i.e. J-7), se poursuivra pendant toute la durée de l'irradiation, ainsi que pendant les 14 jours suivant la fin de l'irradiation (dernier jour du traitement = J59 après le début de l'irradiation). En cas d'interruption temporaire de la radiothérapie, quelqu'en soit la cause (pannes d'appareil, jours fériés ...), le Gefitinib ne sera pas interrompu et se terminera toujours à J59. Le choix d'une administration de Gefitinib débutant 7 jours avant le début de l'irradiation et s'achevant 2 semaines après la fin de celle-ci est basé sur les résultats de différentes études précliniques et cliniques (9, 10).

4. Effets indésirables du Gefitinib

Fin décembre 2003, le Gefitinib (ZD1839) a été administré chez plus de 110 000 patients à travers les essais cliniques, le programme compassionnel et la mise sur le marché. Les effets indésirables rapportés survenant chez plus de 20% des patients recevant le Gefitinib à la dose de 250 mg et 500 mg par jour sont les diarrhées, rash cutané, prurit, sécheresse cutanée et acné.

Les nausées, vomissements et l'élévation des transaminases hépatiques ont été rapportés le plus souvent chez des patients recevant le Gefitinib à la dose de 500 mg par jour.

Ces effets indésirables apparaissent le plus souvent durant le premier mois de traitement et sont généralement réversibles. 8% environ des patients recevant la dose de 250 mg par jour et 24% des patients recevant la dose de 500 mg par jour ont présenté des effets indésirables sévères (Common Toxicity Criteria [CTC] grade 3 or 4) . Seulement 1% des patients recevant la dose de 250 mg par jour et 7% de ceux recevant la dose de 500 mg par jour ont dû arrêter leur traitement.

Les **fréquences** de survenue d'effets indésirables dus à la prise de **250 mg/jour** de Gefitinib sont les suivantes :

Fréquence	Système ou organe	Description de l'effet indésirable
Très couramment (>10%)	Digestif	Diarrhées souvent légères (grade 1) parfois modérées (grade 2). Quelques cas isolés de diarrhées sévères (grade 3).
		Nausées le plus souvent légères (grade 1).
	Cutané	Rash, prurit, sécheresse de la peau, acné (grade 1 à 2). Exceptionnellement, érythème polymorphe.
Couramment (1<x<10%)	Digestif	Vomissements légers à modérés (grade 1 à 2).
		Anorexie légère à modérée (grade 1 à 2).
		Mucite buccale plutôt légère (grade 1)
		Déshydratation suite aux diarrhées, nausées, vomissements et anorexie.
	Métabolique	Troubles de la fonction hépatique avec augmentation des transaminases (grade 1 à 2).
	Cutané	Problèmes au niveau des ongles.
		Alopécie.
	Etat général	Asthénie le plus souvent légère (grade 1).
Ophtalmique	Conjonctivite et blépharite le plus souvent légère (grade 1).	
Parfois (0,1<x<1%)	Hématologique et lymphatique	Elévation de l'INR (International Normalized Ratio) et/ou saignements chez certains patients traités par anti-coagulant (Warfarine)

	Ophtalmique	Ulcération de la cornée réversible et parfois associée à des cils poussant à l'intérieur.
	Respiratoire	Pneumopathies interstitielles plutôt sévères (grade 3 à 4), d'évolution rapide et parfois mortelle
Rarement (0,01 < x < 0,1%)	Digestif	Pancréatite
Très rarement (<0,01%)	Cutané	Réactions allergiques incluant angioedème et urticaire.
		Quelques cas isolés de nécrose épidermique toxique et d'érythème multiforme.

Des cas **d'hémorragies digestives** lors d'administration de Gefitinib ont été rapportés. La fréquence des hémorragies digestives chez ces patients est de 0,21 % et l'âge moyen est 67 ans. L'incidence des hémorragies digestives dans la population générale (Royaume-Uni, 65-74 ans) est de 214 pour 100 000 (Rockall et al. 1995). Il est possible qu'en association avec la chimiothérapie, le taux d'hémorragies digestives soit supérieur (7% à 500 mg, 4% à 250 mg, 3% avec le placebo, cf. data combinées des études INTACT I et II).

L'investigateur a libre appréciation pour différencier les toxicités liées au traitement, des symptômes liés à une progression. Toute suspicion de progression devra être authentifiée par un nouveau bilan.

5. Mise en garde et précautions particulières d'emploi

a) TOXICITE PULMONAIRE (selon les recommandations de l'AFSSAPS)

Des pneumopathies interstitielles d'évolution rapide et parfois mortelle ont été rapportées chez des patients traités par Gefitinib. En conséquence, une surveillance accrue doit être mise en œuvre afin de permettre une systématisation de la démarche en vue, d'une part d'un diagnostic positif de pneumopathie interstitielle, et d'autre part, d'un diagnostic étiologique.

Cette surveillance doit prévoir :

1) Avant la mise en route du traitement :

- Examen clinique avec description et quantification des symptômes respiratoires
- Mesure de la saturation (SpO₂) si dyspnée
- Information du patient sur la nécessité de consulter d'urgence en cas d'apparition de tout nouveau symptôme respiratoire

2) En cas d'apparition ou de majoration de signes fonctionnels respiratoires préexistants :

- Interruption de l'administration et mise en œuvre des investigations suivantes :

- Examen clinique
 - Radiographie pulmonaire
 - Mesure de la saturation (SpO₂) si dyspnée
- 3) En cas d'apparition, sur radiographie pulmonaire, d'opacités diffuses ou d'opacités localisées résistantes aux antibiotiques :
- Scanner thoracique en coupes fines
 - Endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire et selon les cas, prélèvements protégés et/ou biopsies bronchiques ou trans-bronchiques
 - Mise en route d'une corticothérapie précoce, une fois l'hypothèse infectieuse levée
- 4) En cas de décès : si possible, réalisation d'une autopsie.

b) TOXICITÉ CUTANÉE

c) TOXICITÉ DIGESTIVE

d) AUTRES TOXICITÉS (Cf paragraphe VI).

6. Nombre de sujets et durée de l'essai

Cette étude sera réalisée sur **140 patients**. L'estimation du nombre de patients à inclure tient compte du fait que cet essai de phase II randomisé a plus pour objectif d'apprécier la **tendance** que de définir précisément le gain thérapeutique. Sous l'hypothèse d'un taux de contrôle loco-régional à 36 mois de 50% chez les patients "sans Gefitinib", le recrutement prévu (70 sujets avec Gefitinib et 70 sujets sans Gefitinib) permettrait de mettre en évidence chez les patients "avec Gefitinib" un taux de contrôle à 36 mois de 70% (risque α unilatéral = 5%, risque β = 25%).

Le nombre de patients envisagé dans l'étude devrait être également compatible avec les objectifs recherchés au niveau de l'étude biologique (en particulier l'établissement d'un seuil discriminant d'un ou plusieurs paramètres associés).

Treize centres GORTEC (CLCC ou Centres Hospitaliers) seront impliqués dans cet essai ; ~~ils sont d'ores et déjà présents~~ (cf. page de garde). Sur cette base, le recrutement est estimé à environ 110 patients par an, ce qui conduirait à une durée totale de recrutement de 16 mois.

Du fait du design de l'essai, un certain nombre de patients pressentis pour l'étude auront eu un prélèvement tumoral et cutané en per-opératoire (adressés à Nice et Clermont-Ferrand), mais ne seront finalement pas inclus, du fait de l'absence de confirmation anatomo-pathologique de facteurs

pronostiques défavorables. On peut estimer à une quarantaine le nombre de cas de ce type, ce qui portera à environ 180 le nombre de sujets ayant fait l'objet de prélèvements expédiés, pour un total de 140 sujets effectivement inclus dans l'essai. Ces prélèvements (tumeur et peau) de patients "non inclus" dans l'essai seront pris en charge au titre de l'essai et transmis au Laboratoire d'Anatomopathologie de Clermont-Ferrant, ainsi qu'au Laboratoire d'Oncopharmacologie de Nice, où ils seront exploités (dosage du REGF sur la tumeur et détermination du polymorphisme du gène REGF sur la tumeur et sur la peau) afin d'étudier ces paramètres sur une population de "patients à risque faible" et de les comparer à ceux des "patients à haut risque et à risque intermédiaire".

7 Prélèvements réalisés

Prélèvement tumoral (Cf ANNEXE III)

Au moment de l'intervention chirurgicale (i.e. avant la randomisation), un prélèvement tumoral d'au moins 0.5 cm³ (soit environ 8 mm de coté) sera réalisé par le chirurgien au bloc opératoire, spécifiquement pour cette étude. L'obtention de ce prélèvement est un pré-requis à l'inclusion dans l'essai (Cf ANNEXES I à IV). Ce prélèvement sera immédiatement coupé en 2 morceaux dont l'un (1/2 du prélèvement) sera immédiatement placé dans un cryotube et plongé dans l'azote liquide (présence d'un container d'azote liquide indispensable au bloc opératoire) et l'autre (1/2 du prélèvement) sera placé dans un flacon de formol tamponné pour contrôle anatomo-pathologique et analyse du REGF + effecteurs de la voie de signalisation par immunohistochimie. Le prélèvement placé dans le flacon de formol sera dûment identifié et transmis, en même temps que la pièce de résection, vers le laboratoire d'anatomopathologie du centre participant, où la pièce sera fixée dans le formol pendant 6h à 12h, en fonction de sa taille, puis incluse en paraffine. L'anatomopathologiste de chaque centre validera (par Fax), dans les 4 jours au maximum après la chirurgie, la quantité et qualité des prélèvements tumoraux spécifiquement dédiés à cette étude (i.e. présence d'environ 0.25 cm³ de tumeur congelée dans l'azote liquide + présence d'un bloc en paraffine supplémentaire pour la présente étude). Pour cela l'anatomopathologiste transmettra au Laboratoire d'Oncopharmacologie de Nice un Fax (Cf Annexe IV) et le Laboratoire d'Oncopharmacologie, dans un second temps, donnera son accord au centre de randomisation pour valider l'inclusion potentielle du patient (en envoyant ce fax validé). Ultérieurement, les prélèvements tumoraux conservés dans l'azote liquide seront transmis dans la carboglace au Laboratoire d'Oncopharmacologie du CAL, et les blocs en paraffine seront transmis (simple courrier dans enveloppe à bulle) au Laboratoire d'Anatomopathologie du Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand (Pr Penault-Lorca) où un contrôle anatomopathologique sera réalisé en plus des

investigations spécifiques à cette étude. Ces rapatriements seront réalisés tous les 3 à 6 mois en fonction du recrutement.

En parallèle, la pièce de résection suivra le "circuit normal" vers le laboratoire d'anatomopathologie de chaque centre participant, où sera réalisé l'examen anatomo-pathologique standard.

Prélèvement de peau

Au moment de l'intervention chirurgicale, le chirurgien prélèvera également un fragment de peau saine (épiderme + derme + hypoderme) dans la zone du curage ganglionnaire (au minimum 1 cm²). Ce prélèvement sera immédiatement coupé en 2 morceaux dont l'un (1/2 du prélèvement) sera immédiatement placé dans un cryotube et plongé dans l'azote liquide (présence d'un container d'azote liquide indispensable au bloc opératoire) et l'autre (1/2 du prélèvement) sera placé dans un flacon de formol tamponné. Le prélèvement placé dans le flacon de formol sera dûment identifié et transmis en même temps que la pièce de résection vers le laboratoire d'anatomopathologie du centre participant. Ce prélèvement de peau sera fixé au formol tamponné (24h maximum) puis recoupé, orienté et inclus en paraffine par le pathologiste du centre. Les blocs réalisés seront ensuite transmis (tous les 3 à 6 mois en fonction du recrutement) au laboratoire d'anatomopathologie du Centre Jean Perrin (Pr Penault-Llorca, Clermont Ferrand) en même temps que les blocs de tumeur (simple courrier dans enveloppe à bulle). Les prélèvements congelés seront transmis dans la carboglace au Laboratoire d'Oncopharmacologie du CAL en même temps que les prélèvements tumoraux (tous les 3 à 6 mois en fonction du recrutement).

8. Investigations biologiques réalisées

L'ensemble des investigations ci-dessous sera réalisé dans les 2 bras (i.e. avec et sans Gefitinib). Un tableau de synthèse de ces investigations est présenté en ANNEXE V.

Les différentes fractions issues de ces analyses (cytosols, membranes, ADN) non utilisées seront conservées dans la tumorotheque labellisée CAL-CHU de Nice (Pr Paul Hofman, coordonnateur), et pourront faire l'objet d'analyses ultérieures (autres marqueurs potentiellement liés à l'efficacité des traitements administrés). Par ailleurs, un morceau de tumeur congelée sera spécifiquement conservée afin de pouvoir réaliser, ultérieurement, des analyses de DNA array. La possibilité d'explorer ces paramètres complémentaires sera explicitement mentionnée dans le formulaire de consentement éclairé (Cf ANNEXE VI, Consentement éclairé N°2).

Dosage du REGF par technique biochimique

Les taux de REGF tumoral seront tous dosés au Laboratoire d'Oncopharmacologie du CAL qui centralisera tous les dosages, par une technique biochimique utilisant de l'EGF marqué (ligand binding assay, dite technique de Scatchard). Il s'agit d'une technique de référence appliquée dans les travaux antérieurs du CAL. Elle permet d'obtenir une vraie quantification du niveau d'expression du REGF, contrairement à la technique immunohistochimique (IHC) plus communément utilisée, qui donne davantage une estimation qualitative du taux d'expression du REGF. Le dosage par ligand binding assay ne sera appliqué qu'aux prélèvements tumoraux (non applicable aux prélèvements de peau en raison de la non homogénéité cellulaire de la biopsie cutanée).

Analyse des effecteurs de la voie de signalisation REGF par Western blot

Des paramètres moléculaires potentiellement liés à l'efficacité du traitement seront également analysés par technique Western blot, sur le prélèvement tumoral uniquement (car non homogénéité cellulaire du prélèvement de peau). Il s'agira d'effecteurs liés à la signalisation du REGF, et de marqueurs d'apoptose. Ces analyses seront réalisées en collaboration avec l'équipe d'Ellen Van Obberghen (UMR CNRS 6543, CAL). Mme Hélène Raybaud, MCUPH à Nice, assurera une partie des explorations pharmacologiques et coordonnera ces analyses, en liaison avec l'équipe d'Ellen Van Obberghen et le laboratoire d'oncopharmacologie du CAL. Elle sera également chargée de coordonner la logistique des prélèvements effectués dans les différents blocs opératoires.

Les paramètres analysés par Western Blot seront les suivants :

- REGF et phospho REGF
 - AKT et phosphoAKT
 - PTEN
 - ERK et phosphoERK
 - Bax
 - Bcl2
 - Caspase 3
 - Caspase 9
- } Protéines effectrices de la voie de signalisation du REGF
- } Protéines marqueurs d'apoptose

Les premiers résultats de faisabilité (sur prélèvements ORL stockés en tumorothèque) confirment la possibilité de réaliser l'ensemble des Western Blot à partir d'environ 50 mg de matériel tumoral.

Analyse du REGF et des effecteurs de la voie de signalisation par immunohistochimie (IHC)

En parallèle, une étude IHC du REGF (REGF et phospho REGF) et des effecteurs de la voie de signalisation sera réalisée par le laboratoire d'anatomopathologie du Centre Jean-Perrin (Pr F Penault-Llorca, Clermont-Ferrand) sur les blocs de tumeur et de tissu normal (visualisation des différentes couches cellulaires de la peau) inclus en paraffine.

Les paramètres analysés en IHC seront les suivants :

- | | | |
|------------------------|---|---|
| - REGF et phospho REGF | } | Protéines effectrices de la voie de signalisation du REGF |
| - AKT et phosphoAKT | | |
| - ERK et phosphoERK | | |
| - Bax | | |
| - Bcl2 | } | Protéines marqueurs d'apoptose |
| - Caspase 3 | | |
| - Caspase 9 | | |
| - TGF α | } | Ligands du REGF |
| - EGF | | |
| - HER 2, 3 et 4 | | Hétérodimères de REGF |

Pour le dosage du REGF, l'existence d'une bonne concordance entre les résultats de la technique IHC et ceux de la technique biochimique du CAL permettrait de proposer la technique IHC comme une alternative avantageuse de par sa faisabilité, sa généralisation, et son moindre coût.

Analyses génétiques du REGF

- Une recherche des mutations somatiques du REGF sera effectuée sur l'ADN tumoral. Cette recherche sera en rapport avec les mutations (substitutions, délétions) mises récemment en évidence dans les cancers pulmonaires, et reliées à l'efficacité antitumorale du G ϵ fitinib (12,13).
- Le polymorphisme de répétition du REGF (au niveau de l'intron 1) sera analysé sur séquenceur Bekman Coulter, en collaboration avec l'équipe de Pierre Szepetowski (INSERM U491, Marseille) et l'équipe du Laboratoire d'Oncopharmacologie du CAL. Cette analyse sera appliquée à l'ADN constitutionnel (prélèvement de peau), mais aussi à l'ADN tumoral.

DNA-array

Le laboratoire d'Oncopharmacologie prendra toutes dispositions afin de conserver dans l'azote liquide un fragment tumoral de 50 mg environ pour exploitation DNA-array, en partenariat avec une plate-forme technologique DNA-array PACA.

9. Exploitation des résultats biologiques

- 1) Tester la valeur prédictive du REGF tumoral (technique biochimique et IHC) et des paramètres moléculaires intratumoraux analysés (y compris analyses génétiques du REGF) vis-à-vis de l'efficacité du traitement associant Gefitinib (analyse de co-variance), et rechercher l'existence d'un seuil de REGF prédictif de cette efficacité.
- 2) Comparer le niveau d'expression du REGF et des effecteurs de la voie de signalisation entre tumeur et peau saine.
- 3) Analyser l'impact des mutations somatiques et du polymorphisme génétique du REGF sur l'expression du REGF (technique biochimique et IHC).
- 4) Comparer les dosages biochimiques du REGF aux dosages IHC et Western Blot. Si un seuil de REGF tumoral prédictif de l'efficacité a été mis en évidence, proposer un seuil discriminant sur la base d'un seul examen IHC.

V. FAISABILITE

L'expertise reconnue du GORTEC dans la conduite d'essais thérapeutiques innovants devrait garantir la réalisation de cet essai dans des conditions d'excellence et de fiabilité maximales. D'autre part, la faisabilité pratique (i.e. faisabilité méthodologique au niveau des prélèvements et des dosages) a été validée au Centre Antoine Lacassagne.

VI. MODALITES PRATIQUES DE L'ESSAI

A - BILAN INITIAL

1. Bilan clinique

- Examen clinique complet
- Mesure du poids, de la taille, de la surface corporelle
- Evaluation de l'état général (index OMS; ou échelle de Karnofsky)
- Tension artérielle, pouls, température
- Mesures précises des lésions tumorales accessibles, reportées sur un schéma daté.

2. Bilan biologique

- Hémogramme, plaquettes, ionogramme sanguin, magnésémie, calcémie, créatininémie, uricémie, bilan hépatique (bilirubine, transaminases, γ GT, phosphatases alcalines), bilan de coagulation, bilan biologique nutritionnel (ROP, PINI), bilan biologique inflammatoire, tous ces bilans étant effectués au niveau de chaque centre participant.

3. Bilan paraclinique

Bilan de base :

- Panendoscopie ORL (laryngoscopie directe en suspension sous AG); mesure précise des lésions, avec dessin; prélèvements biopsiques au niveau des zones suspectes (+ prélèvements systématiques étagés)
- Radiographie pulmonaire (face + profil)
- Echographie cervicale
- Scanner cervical et thoracique
- Echographie (ou scanner) hépatique
- Fibroscopie bronchique
- Fibroscopie oeso-gastrique
- Electrocardiogramme, et consultation systématique de cardiologie
- Orthopantomogramme (radio. panoramique dentaire) + mise en état dentaire complète systématique avant traitement.

En fonction du contexte clinique : scintigraphie osseuse, scanner cérébral, etc...

B - RANDOMISATION

Elle se fera par tirage au sort, dans le respect strict de l'anonymat, après envoi par Fax de la fiche de randomisation (ANNEXE I) au Bureau d'Etudes Cliniques du GORTEC, CORAD, entre 8 h et 17 h (du lundi au vendredi) au **02 47 47 60 12** (Mme Marie-Hélène CALAIS). La randomisation ne se fera que si le centre de randomisation a reçu (par Fax) la fiche de validation des prélèvements tumoraux (ANNEXE IV), dûment validée par l'anatomopathologiste du centre recruteur ainsi que par un biologiste du Laboratoire d'Oncopharmacologie du Centre Antoine Lacassagne à Nice.

Les patients seront répartis en 2 bras :

- Bras A sans Iressa[®] concomitant
- Bras B avec Iressa[®] concomitant

Renseignements nécessaires lors de la randomisation :

- Centre investigateur et identité de l'investigateur
- Initiales du nom et du prénom du patient
- Date de naissance du patient
- N° dossier dans le centre.

La randomisation sera confirmée par Fax (toujours dans le strict respect de l'anonymat) et par courrier, et un numéro du patient dans l'essai sera attribué.

L'ensemble de la gestion de l'essai (recueil des données, analyses intermédiaires, étude statistique) sera réalisé par le Bureau d'Etudes Cliniques du GORTEC – CORAD (Mme M-H Calais, Pr G Calais) et l'Unité de Bio-Statistique de l'hôpital Jean Bretonneau au CHU de Tours (Dr P Garaud), auquel les cahiers de protocole devront être adressés.

Le recueil des données tiendra compte de la loi "Informatique et Libertés", avec en particulier déclaration du fichier à la CNIL.

Pour tout problème concernant la randomisation, contacter :

Mme M-H Calais (Tours) **Tel : 02 47 47 91 21 ou Fax : 02 47 47 60 12**
CORAD, Hôpital J Bretonneau, 2 Bd Tonnellé, 37044, Tours
Email : rc.corad@chu-tours.fr

ou Dr R-J Bensadoun (Nice) **Tel : 04 92 03 1270 ou 04 92 03 1269**
Fax : 04 92 03 1570
Email : rene-jean.bensadoun@nice.fnclcc.fr

C- TRAITEMENTS

Bras A :

- Radiothérapie en continu sur 7 semaines (J1 = premier jour de la radiothérapie, un lundi ; traitement tous les jours du lundi au vendredi).
- Cisplatine toutes les 3 semaines (à J1, J22, J43, soit 3 cycles). Le 3ème cycle sera éventuellement réalisé dans les suites immédiates de la radiothérapie, en cas de report du second et/ou du troisième cycles non accompagné d'un arrêt temporaire de l'irradiation.

Bras B : Idem Bras A + Gefitinib (500 mg/j pendant 9,5 semaines).

1. La Radiothérapie

Techniques, appareillage, et modalités de traitement et de surveillance doivent répondre aux *critères d'assurance de qualité* tels que définis par la FNCLCC.

a) Sur le volume tumoral initial (tumeur primitive et premiers relais ganglionnaires) :

- IRRADIATION MONOFRACTIONNEE, 2 Gy/FRACTION
- Photons du ⁶⁰Cobalt, ou photons des accélérateurs linéaires de 4 à 6 MV
- 2 faisceaux latéraux opposés, équipondérés, à l'axe
- Début de traitement (trt) un lundi (= J1); 5 jours de trt par semaine, reprise du trt à J8.
- Réduction médullaire à la dose de 40 Gy (20 séances)
- 2ème réduction (sur la tumeur primitive) à 54 Gy (27 fractions).
- Dose totale : 66 Gy sur le volume tumoral initial et/ou les aires ganglionnaires envahies, en fonction du contexte.

b) Sur les aires ganglionnaires cervicales inférieures (+/- moyennes) :

- IRRADIATION MONOFRACTIONNEE, EN FRACTIONNEMENT CLASSIQUE (2 Gy/fr.)
- faisceau antérieur sus-claviculaire (Co60 ou photons de 4-6 MV), avec brique médullaire d'emblée pour les localisations oropharyngées, brique médullaire à 46 Gy pour les localisations hypopharyngées et panpharyngées.
- dose délivrée à -3 cm (point de référence environ 3 cm à gauche ou à droite de la ligne médiane) : 50 Gy /5 semaines + complément sur les adp cliniques et sur les zones jouxtant les aires envahies : 20 à 25 Gy en monofractionné (2 Gy/fr.).

c) Sur les aires ganglionnaires postérieures, spinales :

- complément postérieur, après réduction médullaire (à 40 Gy) en *électronthérapie* :
- énergie fonction de l'épaisseur du patient (7 à 13 MeV) ;
- dose totale fonction du caractère envahi ou non de l'aire traitée (10 à 25 Gy en monofractionné, 2 Gy/fr.)

L'irradiation Conformationnelle 3D (RC3D) est possible dans cette étude, à la différence de l'irradiation Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI).

2. La chimiothérapie par cisplatine

Il s'agira d'une chimiothérapie séquentielle, concomitante (cycles tous les 21 jours).

- 1er cycle :

J1 (= J1 de l'irradiation, un lundi) : **CDDP** (cisplatine) **100 mg/m², IV perf., 1 mg/mn** (G5% ou sérum physiologique). Pas d'impératif horaire par rapport aux séances d'irradiation (au mieux, début de la perfusion de CDDP 3 h avant 1 séance). Perfusion de CDDP précédée et suivie d'un protocole d'hyperhydratation.

- 2ème cycle : (idem) débuté à J22, même dose de CDDP.

- 3ème cycle : (idem 2ème cycle) débuté à J43.

Sauf en cas de toxicité limitante, le 3ème cycle est effectué même s'il intervient après la fin de la radiothérapie dans un délai maximal de 15 jours, ceci afin de conserver une intensité thérapeutique optimale.

3. Le Gefitinib (Iressa®)

Dans le bras B uniquement : dose quotidienne de **500 mg/j** (soit un comprimé le matin et un comprimé le soir). Le traitement sera administré en continu pendant 9,5 semaines : il débutera 7 jours avant le début de la radiothérapie (i.e. J-7, un lundi), se poursuivra pendant toute la durée de l'irradiation et pendant les 14 jours suivant la fin de l'irradiation (dernier jour du traitement = J59 après le début de l'irradiation). En cas d'interruption temporaire de la radiothérapie, quel qu'en soit la cause (pannes d'appareil, jours fériés ...), le Gefitinib ne sera pas interrompu et se terminera toujours à J59.

D - ADAPTATION DU TRAITEMENT SELON LA TOLERANCE

GENERALITES :

Appréciation de la toxicité aiguë selon les critères de l'OMS.

Attitude en cas d'apparition d'une toxicité de grade 3 :

- éviter en première intention les arrêts, même brefs, de l'irradiation.
- retarder le second cycle de chimiothérapie (7 j), diminuer les doses des drogues utilisées (en fonction du type de toxicité; cf plus bas).

En cas de toxicité de grade 4 : arrêt du traitement (arrêt *temporaire* pour le grade 4 OMS des mucites, cf plus bas).

La survenue d'une complication aiguë de grade 3 et 4 (hématologique, muqueuse, digestive, rénale, neurologique, cardiaque, cutanée) devra être notifiée immédiatement (fax, téléphone) à l'un des investigateurs principaux.

1. Mucites (principal facteur limitant attendu du protocole)

Grade 3 :

→ pas d'arrêt de la radiothérapie, ni de report de la chimiothérapie, si les soins complémentaires permettent de stabiliser ces réactions muqueuses et d'autoriser une alimentation satisfaisante avec sédation des douleurs. Réduction de la dose de Gefitinib à 250 mg/j (= 1cp/j le matin).

→ dans les autres cas :

- cycle de CT retardé de 7 jours, avec réduction de dose du Gefitinib à 250 mg/j
- poursuite de la RT

Grade 4 :

- cycle de CT retardé de 7 jours. Si après 7 jours de délai, l'amélioration clinique est insuffisante : cycle pratiqué avec une réduction des doses de 25% ou plus du CDDP (contacter investigateur principal).

- arrêt de la RT, avec reprise au retour à une toxicité de grade 3.
- arrêt du Gefitinib, avec reprise au retour à une toxicité de grade 2, à la dose de 250 mg/j.

2. Perte de poids

Chiffrée de façon bihebdomadaire au minimum; réalimentation adaptée.

Arrêt du traitement (trt) si la perte de poids dépasse 20% du poids initial.

3. Epithélites

Grade 3 :

- CT retardée de 7 j

- La RT n'est pas stoppée de façon systématique. La durée de cet arrêt sera dans tous les cas limitée au maximum.

Grade 4 : Arrêt définitif du traitement.

4. Intolérance digestive précoce

En cas de nausées et vomissements en cours de CT (grade 2 et au-delà): anti-émétiques par voie intra-veineuse (au mieux anti5HT3).

5. Intolérance hématologique

Transfusion de culots globulaires si Hb < 7 g/100 ml.

Si à la date prévue du cycle de CT, le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) est inférieur à 1500/mm³ (neutropénie de grade 2), et/ou plaquettes < 100 000/mm³ (thrombopénie de grade 1), le cycle est différé d'une semaine.

Si PNN < 500/mm³ (grade 4), et/ou plaquettes < 25 000/mm³ (grade 4): report de la CT, arrêt temporaire de la RT de 7 j.

Si au bout d'une semaine, PNN restent < 1800/mm³ et/ou plq < 100 000/mm³: en aviser l'investigateur principal. Il sera envisagé soit une modification de dose, soit un arrêt de la chimiothérapie avec poursuite de la radiothérapie seule.

6. Intolérance rénale

Si créatininémie > 1,25 x lim. sup. normale, arrêter le CDDP jusqu'à normalisation de la créatininémie, puis le reprendre avec une réduction de 25%.

7. Intolérance hépatique

Arrêt du traitement en cas de toxicité biologique hépatique de grade 4 (taux de bilirubine, et/ou transaminases, et/ou phosphatases alcalines > 10 fois la normale).

8. Toxicité neurologique (périphérique et ototoxicité)

Grade 2 : réduction dose CDDP

Grade 3 : arrêt du CDDP

9. Toxicité cutanée (syndrome acnéiforme, Cf plus bas)

Seule une toxicité cutanée de grade 3 et 4 conduira à l'arrêt du traitement par Gefitinib, une toxicité de grade inférieure étant fréquente mais acceptable par le patient après explication détaillée (réversibilité à l'arrêt du traitement).

10. Toxicités spécifiques du Gefitinib

- Toxicité pulmonaire (Cf IV.4.5.a, p 13)

- Toxicité cutanée

Les patients présentant une intolérance cutanée de grade 3-4 (rash pustulaire, rash secondairement infecté, prurit) peuvent être traités par une interruption brève (moins de 14 jours) du Gefitinib ; la dose quotidienne sera ensuite réinstaurée. Cependant, le rash peut se résoudre sans besoin d'interrompre le traitement par Gefitinib.

Plusieurs agents peuvent améliorer les rashes. Les plus répandus sont les crèmes corticoïdes moyennes, antibiotiques locaux ou systémiques, antihistaminiques locaux ou systémiques, et occasionnellement des crèmes rétinoïdes.

- Toxicité digestive

Nausées / Vomissements
Vomissements < 30 minutes après la prise du Gefitinib: nouvelle prise de Gefitinib

Diarrhées	
Grade 1-2	Pas de traitement particulier
Grade 3	Interruption jusqu'à retour grade 1, puis reprise du traitement à dose réduite de 250mg/jour Traitement symptomatique
Grade 4	Arrêt du Gefitinib (si associé avec collapsus, déclarer EIG) Traitement symptomatique

- Autres toxicités

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

Par ailleurs, la survenue de toute toxicité inattendue (même d'intensité modérée), notamment dans le bras avec Gefitinib, devra être notifiée dans les 48 H au coordonnateur de l'étude, qui précisera la conduite à tenir.

Dr R.J. BENSADOUN

CENTRE ANTOINE-LACASSAGNE – 33, Avenue de Valombrose – 06189 NICE CEDEX 2

Tel 04 92 03 12 69 (secrétariat) – Fax 04 92 03 15 70

e-mail : rene-jean.bensadoun@cal.nice.fnclcc.fr

E - REGLES GENERALES D'ARRET TEMPORAIRE OU DEFINITIF DU GEFITINIB

La réduction de dose est autorisée en cas de toxicité grade 3-4.

Interruption maximale de 14 jours en cas de toxicité de grade 3-4 :

→ Si retour a grade 0-1 : réduction de dose de 500 mg à 250 mg / jour

→ Si au jour 14 de l'interruption le grade est > 1 : Arrêt du traitement.

F - TRAITEMENTS ASSOCIES

Tous les traitements concomitants peuvent être donnés sous réserve des interactions médicamenteuses suivantes :

En cas de traitement concomitant par warfarine, une surveillance de l'INR est recommandée . En effet, des augmentations de l'INR et/ou des hémorragies ont été rapportées lors d'essais cliniques chez certains patients recevant de la warfarine.

Co-traitements autorisés ou prohibés :

G - SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT

- Mise en place d'un dispositif veineux central implantable (type portacath ou KT brachial).
- Mise en place d'une sonde naso-gastrique d'alimentation (ou d'une gastrostomie per-cutanée) si nécessaire.
- Surveillance clinique quotidienne, mixte (radiothérapeute, ORL, chimiothérapeute, réanimateur-nutritionniste, stomatologiste, support psychologique infirmier ou spécialisé).

H – CRITERES D'EVALUATION :

- De la réponse :
- De la survie
- Etc...

I – SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT :

- Tous les patients seront suivis de façon mensuelle la première année, puis tous les 3 mois la 2^{ème} année, puis tous les 6 mois au moins, avec une durée de suivi minimum de 3 ans.
- Recueil extensif des effets secondaires à distance, de leur degré (selon le grading RTOG/EORTC), et de leur évolution.

Examens cliniques et paracliniques de surveillance :

- examen clinique ORL mensuel la 1^{ère} année, puis tous les 3 mois la 2^{ème} année, puis tous les 6 mois.
- scanner cervico-thoraco-abdominal entre 6 et 12 semaines après la fin du traitement, puis tous les 6 mois minimum pendant 3 ans.
- selon les équipes, l'échographie cervicale seront ou non systématique tous les 6 mois pendant 3 ans minimum.

J - EFFETS INDESIRABLES / CRITERES D'ARRET DE L'ETUDE

Compte tenu du nombre de patients à inclure et de l'expérience acquise, tout effet indésirable sévère justifiant l'arrêt définitif du traitement chez 4 patients malgré les interruptions et l'adaptation des doses entraînera l'arrêt de l'étude (inclusions stoppées).

Tout événement survenant au cours de l'essai, quelle que soit la période de l'essai et qu'il soit imputable ou non à la recherche, est dit événement intercurrent et doit être mentionné dans le cahier d'observation aux pages prévues à cet effet.

Les événements intercurrents concernent toute anomalie clinique ou biologique, non présente au début de l'essai.

L'investigateur devra préciser si les événements sont liés à la recherche, aux produits de l'essai, aux médicaments associés, à une pathologie sous-jacente ou à une autre cause.

Les événements intercurrents devront être recueillis durant 30 jours suivant la dernière administration du produit à l'étude.

Evènement grave :

- Tout événement dont l'évolution est fatale, ou qui est susceptible de mettre la vie en danger, ou qui entraîne une invalidité ou une incapacité, ou qui provoque une hospitalisation, ou une prolongation d'hospitalisation.
- Une hospitalisation programmée préalablement à l'essai n'est pas un événement grave.
- L'expression "susceptible de mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative.
- Les termes "invalidité" et "incapacité" correspondent à tout handicap cliniquement significatif, temporaire ou permanent.
- La survenue d'une anomalie congénitale dans la descendance du patient sera considérée comme grave.
- Les décès, quelle que soit leur cause, y compris lorsqu'ils correspondent à une progression de la maladie traitée, sont considérés comme des événements graves.

Conformément à l'article L.209-12 de la Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 et de ses textes subséquents et des recommandations relatives à la déclaration des événements graves susceptibles d'être dus à une recherche biomédicale menée sur un médicament ou un produit assimilé, le promoteur déclarera à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé les décès et les

événements susceptibles de mettre la vie en danger, au plus tard dans les 7 jours calendaires consécutifs à la date à laquelle il a été informé, pour la première fois, et au plus tard, dans les 15 jours calendaires pour les autres cas.

Le CCPPRB sera également informé

VII – ANALYSE STATISTIQUE :

7.1. Choix du nombre de patients

Les hypothèses sont les suivantes :

- un taux de survie sans récurrence à 36 mois de 50% chez les patients du Bras A (sans Gefitinib) et
- un taux de survie sans récurrence à 36 mois de 70% chez les patients du Bras B (avec Gefitinib).

Afin de mettre en évidence cette différence de 20% en faveur du Bras B (avec Gefitinib), avec un risque α unilatéral de 5% et une puissance de 75% (risque $\beta = 25\%$), il est nécessaire d'inclure 64 patients par bras. En tenant compte du nombre de patients ne pouvant être évalués ou perdus de vue (estimé à 10%), le nombre de patients a été fixé à 70 par bras, soit un total de 140 patients. Les patients perdus de vue seront analysés selon les critères figurant au paragraphe 7.2 en fonction des possibilités d'évaluation de la réponse au traitement.

Le nombre de patients envisagé devrait être également compatible avec les objectifs de l'étude biologique (cf. objectifs secondaires).

7.2. Description des populations étudiées

7.2.1. Population décrite à l'inclusion

La description de la population sera effectuée à trois niveaux :

- la totalité des patients éligibles (éligibilité définie selon les critères majeurs d'inclusion)
- la population dite « en intention de traiter » : soit l'ensemble des patients éligibles ayant au moins débuté le traitement radiothérapeutique.
- la population dite « per protocole » : soit l'ensemble des patients éligibles et pour lesquels la réponse au traitement a pu être évaluée.

7.2.2. Population d'analyse du critère principal

Le taux de survie sans récurrence à 36 mois sera estimé sur la population dite « en intention de traiter » et la population dite « per protocole ».

7.2.3. Population d'analyse des critères secondaires

La tolérance au traitement sera évaluée sur la population dite « en intention de traiter ».

La recherche des critères prédictifs de l'efficacité des traitements sera réalisée sur la population dite « per protocole ».

VIII. PERSPECTIVES

Si cet essai de phase II tendait à montrer un bénéfice thérapeutique uniquement dans un groupe ciblé de patients (chez les seuls patients avec un taux de REGF élevé par exemple, ou chez les patients présentant des caractéristiques bien particulières au niveau des paramètres intratumoraux analysés), une stratégie de traitement ciblé pourrait être testée, après avoir déterminé le "paramètre prédictif d'efficacité". Une telle étude "ciblée" permettrait alors de démontrer que les patients susceptibles de bénéficier de l'ajout du Gefitinib sont précisément ceux qui présentent un profil tumoral "potentiellement sensible".

IX. LOGISTIQUE

Le GORTEC sera promoteur de l'essai, qui sera soumis au CCPPRB de Nice. La randomisation sera effectuée par le bureau d'études cliniques du GORTEC (Mme MH Calais, CORAD, CHU de Tours). Les cahiers de protocole seront élaborés par les investigateurs principaux, en liaison avec le Bureau d'Etudes Cliniques du GORTEC qui sera également chargé du recueil des données. La gestion des données (analyse statistique) sera assurée par l'Unité de Bio-Statistique de l'Hôpital Jean Bretonneau à Tours (Dr Pascal Garaud), cette Unité étant habituée à travailler avec le GORTEC (Président : Pr Gilles Calais, CORAD, CHU de Tours).

X. DISPENSATION DES PRODUITS

Etiquetage des produits

L'étiquetage des produits sera conforme aux Articles R522 et R5123 du Code de la Santé Publique comportant : le nom du Promoteur et son adresse, la référence de l'essai en cours, la référence permettant de connaître leur formule intégrale, leur numéro de lot de fabrication, leur date de péremption et- sera réalisé par AstraZeneca Reims qui fournira le produit à l'étude

Dispensation

Au fil des inclusions enregistrées par le Bureau d'Etudes Cliniques du GORTEC, les pharmacies des sites investigateurs déclarés seront approvisionnés.

XI. REFERENCES

- 1- Formento JL, Francoual M, Formento P, Etienne MC, Fischel JL, Namer M, Frenay M, François E, Milano G. Epidermal growth factor receptor assay : validation of a single point method and application to breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1991, 17 : 211-219.
- 2- Dassonville O, Formento JL, Francoual M, Ramaioli A, Santini J, Schneider M, Demard F, Milano G. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol*, 1993, 11 : 1873-1878.
- 3- Etienne MC, Pivot X, Formento JL, Bensadoun RJ, Formento P, Dassonville O, Francoual M, Poissonnet G, Fontana W, Schneider M, Demard F, Milano G. A multifactorial approach including tumoural epidermal growth factor receptor, p53, thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase to predict treatment outcome in head and neck cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Br J Cancer*, 1999, 79 : 1864-1869.
- 4- Magné N, Pivot X, Bensadoun RJ, Guardiola E, Poissonnet G, Dassonville O, Francoual M, Formento JL, Demard F, Schneider M, Milano G. The relationship of epidermal growth factor receptor levels to the prognosis of unresectable pharyngeal cancer patients treated by chemoradiotherapy. *Eur J Cancer*, 2001, 37 : 2169-2177.
- 5- Bensadoun RJ, N Magné, PY Marcy, X Pivot, O Dassonville, G Poissonnet, MN Falewee, F Ettore, P Chauvel, M Schneider, F Demard, G Milano. Concomitant b.i.d. Radiotherapy and Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in unresectable carcinoma of the pharynx : 10 years experience at the Centre Antoine-Lacassagne (Nice). Impact of tumoral Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) level in response and survival. *ASTRO Meeting 2001, S Francisco, 3-7/11/01* (oral communication, plenary session), *Proceedings of ASTRO 2001, Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(3, suppl. 1):39-40 (abstr. 66).
- 6- Etienne MC, Formento JL, Lebrun-Frenay C, Gioanni J, Chatel M, Paquis P, Bernard C, Courdi A, Bensadoun RJ, Pignol JP, Francoual M, Grellier P, Frenay M, Milano G. Epidermal growth factor receptor and labeling index are independent prognostic factors in glial tumor outcome. *Clin Cancer Res*, 1998, 4 : 2383-2390.
- 7- Bensadoun RJ, Etienne MC, Dassonville O, Chauvel P, Pivot X, Marcy PY, Prevost B, Coche-Dequeant B, Bourdin S, Vallicioni J, Poissonnet G, Courdi A, Teissier E, Lagrange JL, Thyss A, Santini J, Demard F, Schneider M, Milano G. Concomitant B.I.D. radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in unresectable squamous-cell carcinoma of the pharynx : clinical and pharmacological data of a French multicenter phase II study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 1998, 42 : 237-245.
- 8- Magné N, Fischel JL, Dubreuil A, Formento P, Poupon MF, Laurent-Puig P, Milano G. Influence of epidermal growth factor receptor (EGFR), p53 and intrinsic MAP kinase pathway status of tumour cells on the antiproliferative effect of ZD1839 ('IRESSA'). *Br J Cancer*, 2002, 86 : 1518-1523.
- 9- Magné N, Fischel JL, Dubreuil A, Formento P, Marcié S, Lagrange JL, Milano G. Sequence-dependent effects of ZD1839 ('IRESSA') in combination with cytotoxic treatment in human head and neck cancer. *Br J Cancer*, 2002, 86 : 819-827.

- 10- Magné N, Fischel JL, Tiffon C, Formento P, Dubreuil A, Renée N, Formento JL, Francoual M, Ciccolini J, Etienne MC, Milano G. Molecular mechanisms underlying the interaction between ZD1839 ('IRESSA') and cisplatin/5-fluorouracil. *Br J Cancer*, 2003, 89(3) : 585-92.
- 11- Robert F, Ezekiel M, Spencer S, Meredith R, Bonner J, Khazaeli M, Saleh M, Carey D et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody Cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19 : 3234-3243.
- 12- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto R, Brannigan BW, Harris P et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med*, 2004 ; 350(21):2129-2139.
- 13- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR Mutations in Lung Cancer : Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Scienceexpress* (www.sciencexpress.org), 29/04/04, 1-4.
- 14- Gebhart F, Zänkers KS, Brandt B. Modulation of epidermal growth factor receptor gene transcription by a polymorphic dinucleotide repeat in intron 1. *J Biol Chem*, 1999, 274 : 13176-13180.
- 15- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350(19) : 1945-1952.

ANNEXES

ANNEXE I

ESSAI CARISSA - FICHE DE RANDOMISATION

Demande de randomisation et Accusé de réception à faxer au 02 47 47 60 12
(entre 8 h et 17 h du lundi au vendredi)

(avec la copie des consentements éclairés N° 1 et N° 2 anonymisés pour la demande de randomisation)

Nom du Centre _____ N° du Centre : ____
Initiales du patient (nom, prénom) : ____ Date de naissance : ____ / ____ / ____ (jj/mm/aa)

DEMANDE DE RANDOMISATION à remplir par l'investigateur

Nom de l'investigateur : _____
Tél: ____ | ____ | ____ | ____ | ____
Fax: ____ | ____ | ____ | ____ | ____
Tous les critères d'inclusion ont-ils été validés ? oui non
Tous les critères de non inclusion ont-ils été validés ? oui non
Dates de signature des consentements N° 1: ____ / ____ / ____ et N° 2 : ____ / ____ / ____
Date prévue du début du traitement : ____ / ____ / ____ (jj/mm/aa)
Date de la demande de randomisation : ____ / ____ / ____ (jj/mm/aa)
Signature de l'investigateur :

REPONSE DU CENTRE DE RANDOMISATION

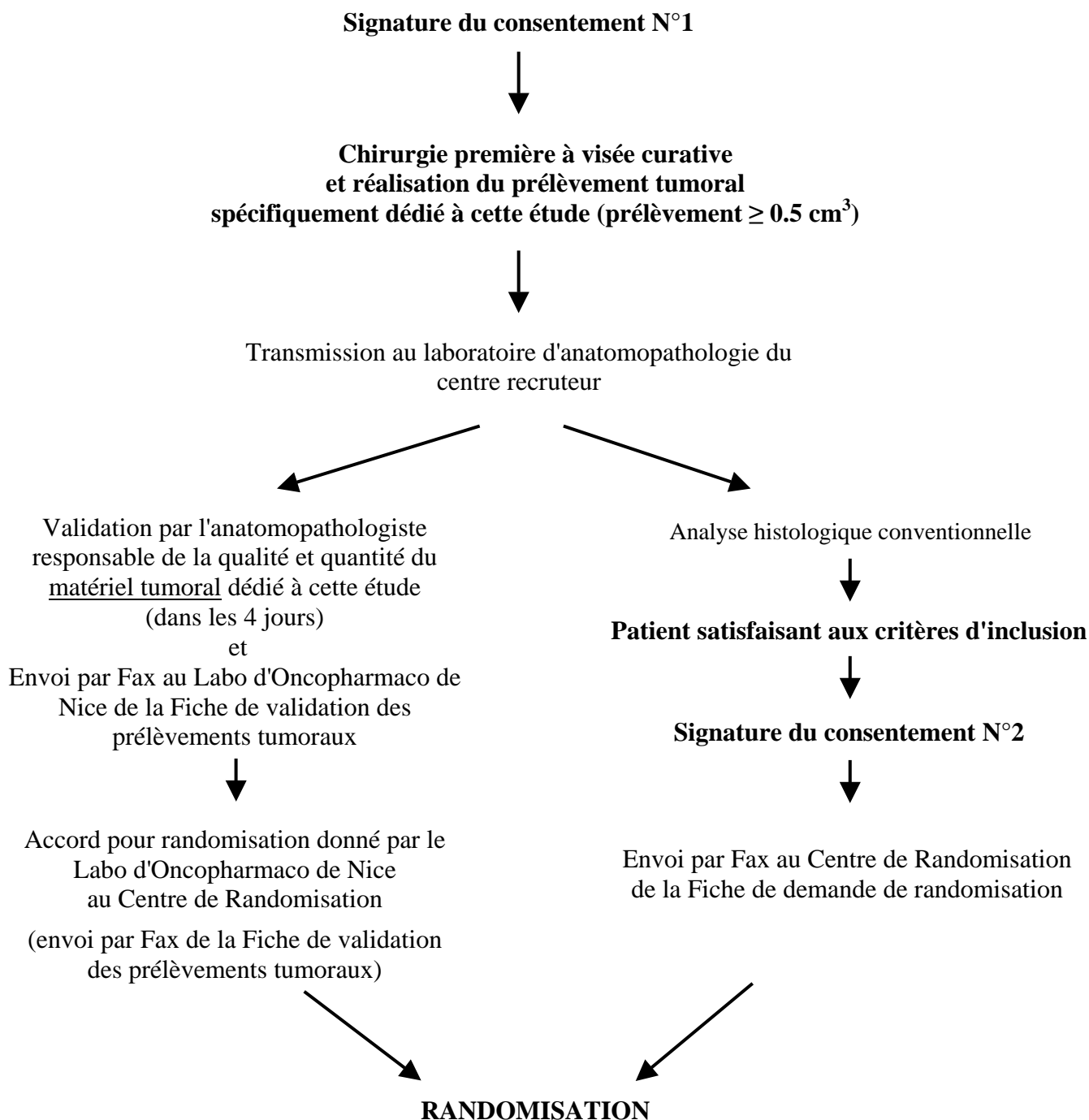
Fiche de validation des prélèvements tumoraux reçue : le ____ / ____ / ____ (jj/mm/aa)
 validée par le pathologiste du centre recruteur
 validée par le laboratoire d'oncopharmacologie du CLCC de Nice
Patient inclus dans : le Bras A (sans IRESSA)
 le Bras B (avec IRESSA)
N° du patient: ____ | ____ | ____ Date de randomisation : ____ / ____ / ____ (jj/mm/aa)
Nom de la personne ayant effectuée la randomisation : _____
Signature :
 Patient non inclus car prélèvements tumoraux non validés

ACCUSE DE RECEPTION DE LA RANDOMISATION à remplir par le centre investigateur

Nom de la personne accusant réception : _____
Date : ____ / ____ / ____ (jj/mm/aa) Signature :

ANNEXE II

Procédure de randomisation



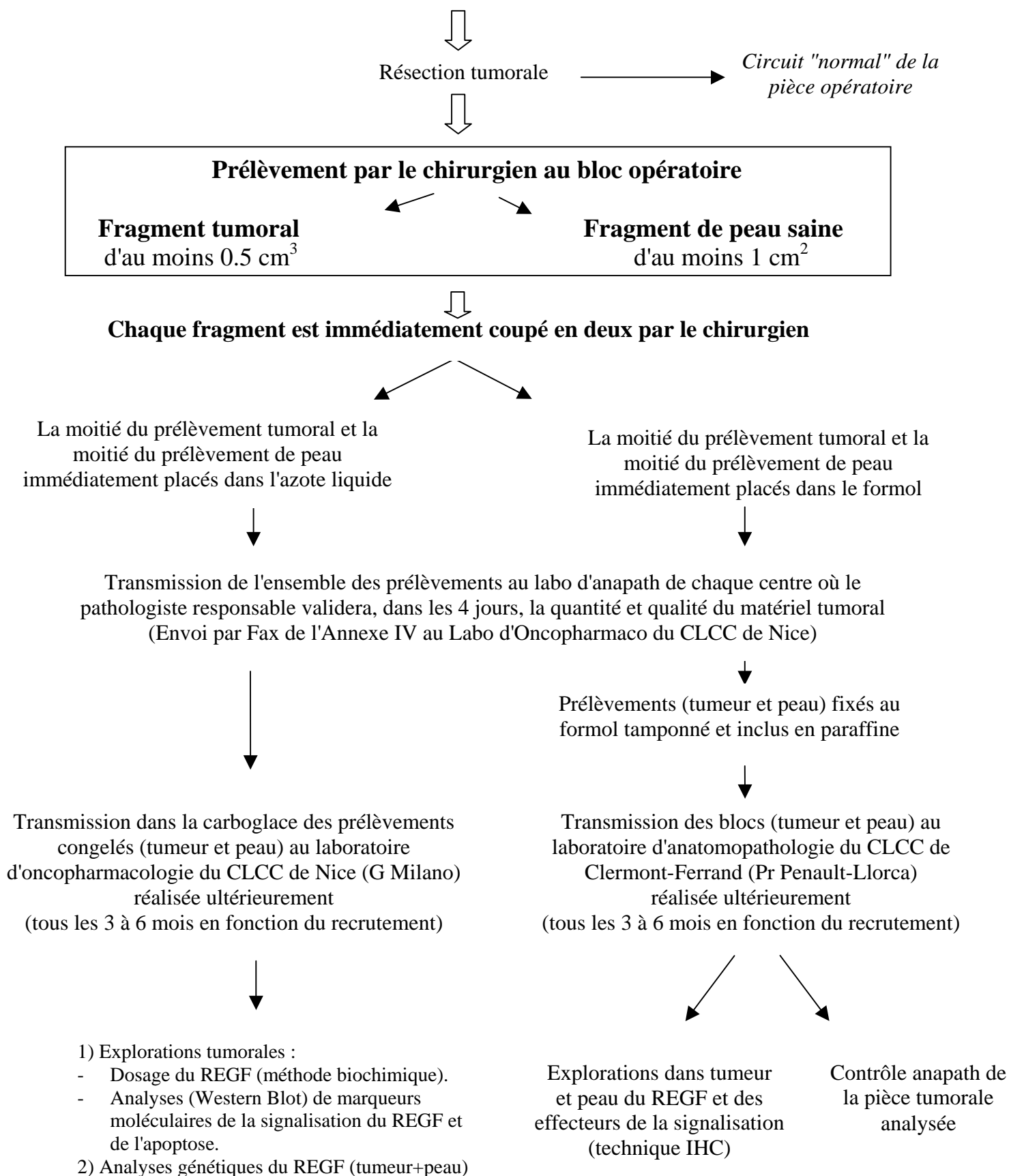
par le Bureau d'Etudes Cliniques du GORTEC à Tours, après réception par fax :

- de la Fiche de demande de randomisation (Annexe I)
- de la Fiche de validation des prélèvements tumoraux (Annexe IV) validée par le pathologiste du centre recruteur et par le Labo d'Oncopharmaco de Nice.

ANNEXE III

Conditions de réalisation et circuit des prélèvements (tumeur + peau saine) dédiés à l'étude

Patient présentant une tumeur suffisamment grosse pour faire l'objet d'un prélèvement tumoral d'au moins 0.5 cm^3 spécifiquement dédié à cette étude



ANNEXE V

Investigations biologiques réalisées

	Tumeur	Peau saine
REGF par technique biochimique	X	
REGF et effecteurs de la voie de signalisation par Western blot :	X	
- REGF et phosphoREGF		
- AKT et phosphoAKT		
- ERK et phosphoERK		
- Bax et Bcl2		
- Caspases 3 et 9		
- PTEN		
REGF et effecteurs de la voie de signalisation par IHC :	X	X
- REGF et phosphoREGF		
- AKT et phosphoAKT		
- ERK et phosphoERK		
- Bax et Bcl2		
- Caspases 3 et 9		
- TGF α et EGF		
- HER2, 3 et 4		
Polymorphisme du gène REGF	X	X
Recherche des Mutations Somatiques du REGF	X	
DNA array	X	

ANNEXE VI : FLOW-SHART

	Avant CHIR	Bilan inclusio n Avant random isation	RADIOThERAPI E (début max.6 ^{ème} semaine après la Chirurgie)	CHIMIO (IRESSA) 7 j avant RTH J59	CHIMIO (Cisplatine) J1 , J22, J43 RTH	FIN D'ETUDE	SUIVI Durant 3 ans (Tous les mois 1 ^{ère} et 2 ^{ème} années)	
Consentement éclairé n°1	X							
Consentement éclairé n°2	X	X						
Test de grossesse	X							
Antécédents médicaux	X							
Examen clinique , OMS/Karnofsky, TA, pouls, température	X				Chaque cycle	X	X	
Poids	X				Chaque cycle	X		
Mesures lésions tumorales	X							
Examens biochimiques*	X				Chaque cycle	X		
Prélèvements tumoraux	X							
Panendoscopie ORL**	X							
Evaluation tumorale***	X						X****	X
ECG Cons. Cardiologie	X							
QLQ C-30	X							
Surveillance nutritionnelle◆								
Evénements indésirables			X			X	X	X

*Hémogramme, plaquettes, ionogramme sanguin, magnésémie, calcémie, créatininémie, uricémie, bilan hépatique (bilirubine, transaminases, γ GT, phosphatases alcalines), bilan de coagulation, bilan biologique nutritionnel (ROP, PINI), bilan biologique inflammatoire, tous ces bilans étant effectués au niveau de chaque centre participant.

** - Panendoscopie ORL (laryngoscopie directe en suspension sous AG); mesure précise des lésions, avec dessin; prélèvements biopsiques au niveau des zones suspectes (+ prélèvements systématiques étagés)

***Radiographie pulmonaire (face + profil) , Echographie cervicale, Scanner cervical et thoracique
Echographie (ou scanner) hépatique, Fibroscopie bronchique, Fibroscopie oeso-gastrique

Orthopantomogramme (radio. panoramique dentaire) + mise en état dentaire complète systématique avant traitement.

En fonction du contexte clinique : scintigraphie osseuse, scanner cérébral, etc..

**** Tous les six mois

◆ Mise en place sonde naso-gastrique si besoin au cours du traitement.

ANNEXE VII

- CARISSA -

ESSAI CLINIQUE DE PHASE II RANDOMISE TESTANT L'ASSOCIATION DU ZD1839 (IRESSA®)

A LA RADIOTHERAPIE POST-OPERATOIRE ET AU CISPLATINE

DANS LES CARCINOMES DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES

Promoteur :

GORTEC, CHU de Tours, 2 Bd Tonnellé, 37000 Tours

Essai avec bénéfice individuel direct

LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT N° 1

(pré-requis pour une éventuelle inclusion ultérieure dans l'essai CARISSA)

Madame, Monsieur,

Votre maladie nécessite une intervention chirurgicale consistant en la résection de votre tumeur ORL. Une Lettre d'Information et un Consentement spécifiques vous seront proposés par ailleurs afin de recueillir votre accord pour l'anesthésie et l'intervention chirurgicale. Suite à cette intervention, votre tumeur fera l'objet d'une analyse anatomo-pathologique classique (analyse microscopique de la tumeur qui vous sera enlevée). Les résultats de cette analyse permettront d'orienter la poursuite de votre traitement. Ainsi, si les résultats de cette analyse montrent que vous relevez d'un traitement par radiothérapie associée à un traitement médicamenteux, nous serons amenés à vous proposer de participer à un protocole de recherche clinique. Si tel est le cas (si votre cas correspond aux critères d'éligibilité de ce protocole), nous vous en expliquerons les modalités précises et vous demanderons votre accord pour recevoir ce traitement. Nous vous proposerons alors de signer un second formulaire de consentement (Consentement N° 2).

Dans l'immédiat, suite à votre intervention chirurgicale, nous souhaiterions pouvoir conserver un fragment tumoral de votre pièce opératoire, ainsi qu'un fragment de peau saine (environ 1 cm²) qui sera prélevé dans la zone du curage ganglionnaire chirurgical (geste systématiquement réalisé dans votre cas). En accord avec les dispositions de la loi Informatique et Libertés, ces prélèvements seront identifiés par un numéro de code garantissant votre confidentialité, et toute information vous concernant restera strictement confidentielle et sera traitée de façon anonyme. Ces prélèvements seront ensuite transmis au Centre de Lutte Contre le Cancer de Nice et au Centre de Lutte Contre le Cancer de Clermont Ferrand, où ils seront stockés et analysés.

Que vous participiez ou non à l'essai clinique, nous souhaiterions réaliser sur vos prélèvements de tumeur et de peau des analyses biologiques complémentaires à des fins de recherche, qui consisteront en la mesure de paramètres liés au caractère prolifératif de votre tumeur (statut du "REGF") ainsi qu'en l'analyse des caractéristiques de votre gène "REGF" (analyse de votre ADN). En fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, nous pourrions également être amenés à explorer, ultérieurement, de nouveaux paramètres complémentaires sur vos prélèvements de tumeur et de peau. L'objectif de ces analyses biologiques sera de rechercher des facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement qui vous sera administré.

Paraphe du patient

Vous êtes libre à tout moment (avant et en cours d'étude) de poser à votre médecin toute question concernant cette étude. Toute nouvelle information susceptible d'influencer votre consentement pour participer à cette étude vous sera communiquée.

La réglementation en vigueur nous fait obligation de vous demander votre consentement par écrit afin que nous puissions conserver et analyser ces prélèvements dans le but de réaliser des analyses complémentaires à des fins de recherche. Vous pouvez accepter ou refuser de nous donner votre accord. Cela ne changera pas les conditions de votre prise en charge ni la qualité de votre relation avec votre médecin. Vous pourrez également mettre fin à votre participation à cette étude à tout moment, sans avoir à expliquer votre choix, et ce sans conséquence dans vos relations avec votre médecin. Dans ce cas, le matériel biologique vous concernant sera détruit.

Si vous acceptez, votre dossier médical restera naturellement confidentiel et ne pourra être consulté, sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement, que par des personnes soumises au secret professionnel. Toutes les données recueillies au cours de l'étude seront enregistrées anonymement par un traitement informatisé soumis à la loi "Informatique et Liberté" qui garantit la confidentialité des données. Cette recherche ne donnera pas lieu à la communication de résultats individuels. Votre consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités et vous conserverez tous vos droits garantis par la loi. En accord avec la loi du 4 mars 2002, vous serez tenu informé des résultats globaux de cette recherche une fois celle-ci achevée. Conformément à la loi "Informatique et Liberté", vous avez la possibilité d'exercer vos droits d'accès et de rectification aux données informatisées vous concernant, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire du Médecin Investigateur
.....

- CARISSA -

ESSAI CLINIQUE DE PHASE II RANDOMISE TESTANT L'ASSOCIATION DU ZD1839 (IRESSA®)

A LA RADIOTHERAPIE POST-OPERATOIRE ET AU CISPLATINE

DANS LES CARCINOMES DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES

Promoteur :

GORTEC, CHU de Tours, 2 Bd Tonnellé, 37000 Tours

Essai avec bénéfice individuel direct

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION N°1

Je, soussigné(e) (Nom, prénom).....accepte par la présente, en toute connaissance de cause et en toute liberté, de participer à l'étude que m'a proposée le médecin Investigateur, le Dr.....

Après lecture de la note d'information, je déclare :

- 1- Donner mon accord pour que des échantillons biologiques (tumeur et peau), prélevés sur la pièce opératoire, soient spécifiquement conservés pendant une durée de 20 ans, et analysés à des fins de recherche. La gestion du stockage de ces prélèvements sera assurée par le Dr Milano, coordonnateur biologique de l'étude, et par le Pr Haufman, responsable de la tumorothèque labellisée Centre Antoine-Lacassagne à Nice – Centre Hospitalier Universitaire de Nice.
- 2- Ce consentement se limite à accepter la conservation et l'analyse de ces échantillons, et n'engage en aucun cas ma participation dans un protocole de recherche clinique. Si mon cas relève d'un tel protocole, celui-ci me sera proposé et expliqué ultérieurement, et si je le souhaite je donnerai alors mon accord en signant un second formulaire (Consentement N° 2).
- 3- Avoir noté que mon accord est totalement libre.
- 4- Avoir reçu toutes les réponses souhaitées à mes questions.
- 5- Avoir noté que les données me concernant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à cette recherche.
- 6- Avoir noté, conformément à la Loi 95-548 du 1^{er} juillet 1994 et au décret n° 95-682 du 9 mai 1995, que des données nominatives me concernant feront, pour cette recherche, l'objet d'un traitement informatisé.
- 7- Avoir noté que la présentation du résultat du traitement des données ne pourra permettre mon identification directe ou indirecte.

Paraphe du patient

- 8- Avoir noté que Mme M.H. Calais au C.H.U. de Tours a été spécialement désignée par le responsable de la recherche, le Dr R.J. Bensadoun, en vue de veiller à la sécurité des informations et de leur traitement ainsi qu'au respect de la finalité de celui-ci.
- 9- Avoir été informé(e) :
- de la nature des informations transmises (caractéristiques de ma maladie) et de la finalité des analyses réalisées sur mes prélèvements (paramètres liés au caractère prolifératif de ma tumeur et analyse du gène "REGF" à partir de mon ADN).
 - des personnes physiques ou morales destinataires de ces données (Mme M.-H. Calais, CORAD, hôp. J Bretonneau, 2 Bd Tonnellé, 37000 - Tours).
 - de mon droit d'accès et de rectification, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix désigné à cet effet.
 - de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données nominatives me concernant.
 - que les résultats globaux concernant cette partie de l'étude me seront communiqués.
- 10- Avoir noté que cette étude est réalisée conformément à la loi Huriet-Sérusclat relative à la protection des personnes de prêtant à la recherche biomédicale, cette étude ayant reçu l'approbation du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale de Nice le Le promoteur de cette étude (groupe du GORTEC) a souscrit pour celle-ci une assurance auprès de la Société GERLING France sous le N° de Police 200400155.

Je déclare avoir pris connaissance de la Note d'information et accepte en connaissance de cause et en toute liberté que des échantillons biologiques issus de mon intervention chirurgicale soient conservés et analysés à des fins de recherche.

Le Médecin Investigateur, le Dr..... m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser, mon refus de participer ne modifiant en rien nos relations, ni l'attention médicale et la qualité des soins qui me seront apportées.

Fait à

Le / /

Nom du patient :

Nom du médecin :

Signature du patient :

Signature du médecin :

- CARISSA -

ESSAI CLINIQUE DE PHASE II RANDOMISE TESTANT L'ASSOCIATION DU ZD1839 (IRESSA®)

A LA RADIOTHERAPIE POST-OPERATOIRE ET AU CISPLATINE

DANS LES CARCINOMES DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES

Promoteur :

GORTEC, CHU de Tours, 2 Bd Tonnellé, 37000 Tours

Essai avec bénéfice individuel direct

LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT N°2

(inclusion dans l'essai CARISSA)

Madame, Monsieur,

Les caractéristiques de votre maladie ORL nous amènent à vous proposer un traitement par radiothérapie associé à un traitement médicamenteux. Dans votre cas précis, l'intérêt d'associer la radiothérapie post-opératoire à un traitement médicamenteux par Cisplatine est bien établi. Des études récentes réalisées chez des patients atteints de cancer ORL ont démontré une amélioration du contrôle de la maladie lorsque la radiothérapie est associée à d'autres médicaments, dits "antiREGF", c'est à dire des médicaments bloquant spécifiquement des protéines ayant pour rôle de faire proliférer les cellules tumorales. Nous vous proposons de participer à une étude conduite à des fins de recherche dans lequel le traitement de référence associant radiothérapie + Cisplatine sera comparé à un traitement associant radiothérapie + Cisplatine + ZD1839 ou Gefitinib (Iressa®), ce dernier étant un médicament de type "anti REGF". Le choix du traitement (présence ou non de Gefitinib) sera attribué par tirage au sort. L'objectif de cette recherche est de comparer les 2 traitements en terme d'efficacité et de tolérance. Plusieurs centres français participeront à cette étude, qui inclura 140 patients. Afin de mener cette recherche et de pouvoir en tirer des conclusions, nous sommes amenés à étudier plusieurs cas semblables au vôtre.

Le traitement par radiothérapie consistera en 33 séances d'irradiation, à raison d'une séance quotidienne du lundi au vendredi pendant 6,5 semaines. Le Cisplatine vous sera administré à raison de 3 perfusions intra-veineuses au total, réalisées au 1^{er} jour, au 22^{ème} jour et au 43^{ème} jour de la radiothérapie. Vous ne serez pas hospitalisé, ni pour la radiothérapie, ni pour l'administration de Cisplatine. Si vous recevez le Gefitinib, celui-ci sera administré par voie orale, à raison d'un comprimé le matin et d'un comprimé le soir pendant 9,5 semaines (le traitement débutera 7 jours avant la radiothérapie et se terminera 14 jours après la fin de la radiothérapie). La durée totale du traitement sera de 6,5 semaines, ou de 9,5 semaines si vous recevez le Gefitinib. Dans tous les cas, si vous acceptez de participer à cette étude, vous serez suivis régulièrement après la fin du traitement (examens classiques cliniques et para-cliniques) sur une durée totale de 3 ans (suivi mensuel la première année, tous les 3 mois la 2^{ème} année puis tous les 6 mois la 3^{ème} année).

Paraphe du patient

Le traitement de référence (radiothérapie + Cisplatine), comme celui associant le Gefitinib, peuvent présenter des effets secondaires précoces et d'importance variable. La radiothérapie peut entraîner des réactions cutanées et muqueuses au niveau des champs d'irradiation. La radiothérapie associée à la chimiothérapie peut également provoquer une inflammation des muqueuses au niveau de la cavité buccale, appelée mucite. Le Cisplatine peut provoquer des nausées et vomissements. Plus rarement, le Cisplatine peut altérer les fonctions auditives et rénales (son administration nécessite une bonne hydratation). Comme la plupart des cytotoxiques, le Cisplatine peut également induire une toxicité hématopoïétique (survenue d'anémie, leucopénie et/ou thrombopénie).

Le Gefitinib est généralement bien toléré, néanmoins il peut entraîner des effets indésirables le plus souvent modérés et réversibles à l'arrêt du traitement. L'analyse des effets indésirables observés chez plus de 110 000 patients a montré chez environ 20 % des patients traités à 250 et 500 mg/jour de Gefitinib, la survenue de diarrhées, de réactions allergiques, de réactions cutanées type rash, sécheresse ou acné, associées ou non à des démangeaisons, totalement réversibles à l'arrêt du traitement.

Les autres effets secondaires fréquents (entre 1 % et 10 %) sont l'apparition de vomissements, de déshydratation suite à des diarrhées, de perte d'appétit, d'inflammation de la bouche, de problèmes au niveau des ongles, de perte de cheveux, de fatigue, et d'irritation des yeux et paupières (conjonctivite, blépharite). Ces effets apparaissent le plus souvent durant le premier mois de traitement et sont généralement réversibles.

Une augmentation des enzymes du foie (transaminases), le plus souvent réversible, a également été observée avec le Gefitinib[®]. Le fonctionnement de votre foie sera contrôlé par des tests sanguins et si cette augmentation est trop importante, votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement.

Le Gefitinib peut également modifier la coagulation chez les patients prenant un traitement anti-coagulant par warfarine (Coumadine[®]). Si tel est votre cas, des analyses sanguines de votre coagulation seront réalisées régulièrement.

Des saignements digestifs ont été observés chez quelques patients traités par Gefitinib[®] (2 patients sur 1000) sans qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi. Lorsque le Gefitinib est associé à une radiothérapie ORL + une chimiothérapie par cisplatine, la fréquence de survenue d'une hémorragie digestive n'est pas connue mais peut être estimée autour de 7 %.

Dans une étude conduite chez des enfants porteurs de tumeurs cérébrales, et recevant le Gefitinib[®] associé à une radiothérapie, quelques patients (4 sur 33) ont eu un saignement tumoral. Cependant les études associant Gefitinib[®] et radiothérapie chez l'adulte montrent que la fréquence des saignements tumoraux ne semble pas augmentée chez les adultes.

Le Gefitinib peut provoquer très rarement (moins de 1 cas pour 100 patients) une ulcération de la cornée réversible et parfois associée à des cils poussant à l'intérieur, ainsi qu'une inflammation pulmonaire appelée pneumopathie interstitielle sévère d'évolution rapide et parfois mortelle (?). Aussi, en accord avec les recommandations légales, la prise de Gefitinib s'accompagnera de la surveillance accrue des paramètres suivants :

- surveillance de votre fonction respiratoire (examens complémentaires de votre fonction respiratoire avant et pendant le traitement),
- contrôle sanguin de votre fonction hépatique,
- contrôle sanguin de votre coagulation.

Paraphe du patient

Très rarement, le Gefitinib peut provoquer une pancréatite (moins de 1 cas pour 1000 patients). La pancréatite est une inflammation du pancréas entraînant généralement des douleurs abdominales hautes persistantes (parfois aggravées par la prise de nourriture ou de boisson), des nausées, des vomissements et une sensation générale de faiblesse. La pancréatite guérit généralement avec la prise de mesures simples, mais elle peut parfois prendre la forme d'une maladie grave. Vous devrez avertir immédiatement le médecin de l'étude de l'apparition de tout symptôme inhabituel.

Vous devrez contacter votre médecin rapidement si l'un des effets indésirables suivants apparaissait :

- diarrhée,
- essoufflement important ou aggravation d'un essoufflement, accompagné ou non d'une toux ou d'une fièvre,
- graves problèmes oculaires : ulcère à la surface de l'œil (cornée), parfois avec cils poussant à l'intérieur,
- réactions de la peau avec lésions, ulcères ou cloques, escarres ou altération des lèvres ou des muqueuses.

Si vous présentez des complications inattendues ou importantes, votre traitement sera interrompu ou arrêté définitivement.

Afin de connaître le statut en "REGF" de votre tumeur, nous doserons le REGF ainsi que des protéines liées à la fonctionnalité du REGF, et déterminerons les caractéristiques de votre gène "REGF" sur vos prélèvements de tumeur et de peau déjà disponibles. Ces échantillons rendus anonymes ne pourront être utilisés pour d'autres protocoles de recherche qu'après soumission à un Comité Consultatif de Protection des Personnes pour la Recherche Biomédicale.

Il est important que vous preniez les médicaments de l'étude comme prescrits. Tous les comprimés de Gefitinib non utilisés, ainsi que les emballages même vides, doivent être rapportés à chacune de vos consultations. Il est aussi important que vous signaliez à votre médecin les autres traitements que vous prenez avant et pendant l'étude, même sans ordonnance.

Les femmes enceintes ou qui allaitent ne peuvent pas participer à cette étude. Les femmes en âge de procréer auront un test de grossesse à l'entrée dans l'étude dont le résultat leur sera communiqué ; elles devront utiliser un moyen de contraception efficace pendant leur participation à l'étude. Toute grossesse doit immédiatement être signalée à votre médecin. Toute personne, homme ou femme, participant à l'étude doit utiliser une méthode de contraception efficace pendant tout le traitement et dans les trois mois qui suivent.

Si vous portez des lentilles de contact, vous devrez en informer votre médecin.

Le Gefitinib n'a pas d'effet attendu sur la capacité à conduire ou utiliser des machines. Cependant, certains patients peuvent parfois se sentir faibles. Dans ce cas, il est recommandé de ne pas conduire ou utiliser de machine.

Le Médecin Investigateur vous donnera une carte indiquant votre participation à cette étude ainsi qu'un numéro de téléphone de la personne à contacter en cas d'urgence. Avec votre accord, votre médecin habituel sera informé de votre participation à cette étude.

Paraphe du patient

Vous êtes libre à tout moment (avant et en cours d'étude) de poser à votre médecin toute question concernant cette étude. Vous pouvez accepter ou refuser de participer à cette étude. Cela ne changera pas les conditions de votre prise en charge ni la qualité de votre relation avec votre médecin. Vous pourrez également mettre fin à votre participation à cette étude à tout moment, sans avoir à expliquer votre choix, et ce sans conséquence dans vos relations avec votre médecin. Dans ce cas, le matériel biologique vous concernant sera détruit.

Toute nouvelle information susceptible d'influencer votre consentement pour participer à cette étude vous sera communiquée.

Si le promoteur de l'étude le jugeait utile (survenue d'effets indésirables sévères justifiant l'arrêt définitif du traitement chez 4 patients malgré des réductions de dose ou des interruptions du traitement), l'étude pourrait être arrêtée prématurément.

Toutes les données recueillies au cours de l'étude seront enregistrées anonymement par un traitement informatisé soumis à la loi "Informatique et Liberté" qui garantit la confidentialité des données. Cette recherche ne donnera pas lieu à la communication de résultats individuels. Conformément à la loi "Informatique et Liberté", vous avez la possibilité d'exercer vos droits d'accès et de rectification aux données informatisées vous concernant, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire du Médecin Investigateur.....

Votre consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités et vous conserverez tous vos droits garantis par la loi. En accord avec la loi du 4 mars 2002, vous serez tenu informé des résultats globaux de cette recherche une fois celle-ci achevée.

- CARISSA -

ESSAI CLINIQUE DE PHASE II RANDOMISE TESTANT L'ASSOCIATION DU ZD1839 (IRESSA®)

A LA RADIOTHERAPIE POST-OPERATOIRE ET AU CISPLATINE

DANS LES CARCINOMES DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES

Promoteur :

GORTEC, CHU de Tours, 2 Bd Tonnellé, 37000 Tours

Essai avec bénéfice individuel direct

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION N° 2

Je, soussigné(e) (Nom, prénom).....accepte par la présente, en toute connaissance de cause et en toute liberté, de participer à l'étude que m'a proposée le médecin Investigateur, le Dr.....

Après lecture de la présente note d'information, je déclare :

- 1- Avoir été informé(e) de la nature de l'étude et de ses objectifs.
- 2- Avoir noté que ma participation à cette recherche est totalement libre. Si je le souhaite, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation à cette étude. Dans ce cas, j'en informerai le Médecin Investigateur
- 3- Avoir reçu toutes les réponses souhaitées à mes questions.
- 4- Avoir noté que les données me concernant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à cette recherche
- 5- Avoir noté, conformément à la Loi 95-548 du 1^{er} juillet 1994 et au décret n° 95-682 du 9 mai 1995, que des données nominatives me concernant feront, pour cette recherche, l'objet d'un traitement informatisé.
- 6- Avoir été informé(e) que la présentation du résultat du traitement des données ne pourra permettre mon identification directe ou indirecte.
- 7- Avoir été informé(e) de ce que Mme M.H. Calais au C.H.U. de Tours a été spécialement désignée par le responsable de la recherche, le Dr R.J. Bensadoun, en vue de veiller à la sécurité des informations et de leur traitement ainsi qu'au respect de la finalité de celui-ci.
- 8- Avoir été informé(e) :
 - de la nature des informations transmises (caractéristiques de ma maladie, évaluation de l'efficacité et des effets secondaires éventuels de mon traitement, paramètres liés au caractère prolifératif de ma tumeur et analyse du gène "REGF" à partir de mon ADN).
 - de la finalité du traitement des données biologiques (recherche des facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement).

Paraphe du patient

- des personnes physiques ou morales destinataires de ces données (Mme M.-H. Calais, CORAD, hôp. J Bretonneau, 2 Bd Tonnellé, 37000 - Tours)
- de mon droit d'accès et de rectification, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix désigné à cet effet.
- de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données nominatives me concernant.
- que les résultats globaux de l'étude me seront communiqués.

9- Avoir noté que cette étude est réalisée conformément à la loi Huriet-Sérusclat relative à la protection des personnes de prêtant à la recherche biomédicale, cette étude ayant reçu l'approbation du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale de Nice le Le promoteur de cette étude (groupe du GORTEC) a souscrit pour celle-ci une assurance auprès de la Société GERLING France sous le N° de Police 200400155.

Le Médecin Investigateur..... m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche, mon refus de participer ne modifiant en rien nos relations, ni l'attention médicale et la qualité des soins qui me seront apportées.

En cas d'urgence et pour toute information, vous pouvez joindre à tout moment :
le Dr....., investigateur, au ☎.....

En signant ce formulaire, je confirme que j'ai lu et compris les informations contenues dans ce document et que j'accepte de participer à l'étude conformément aux renseignements fournis par le médecin investigateur.

Fait à

Le / /

Nom du patient :

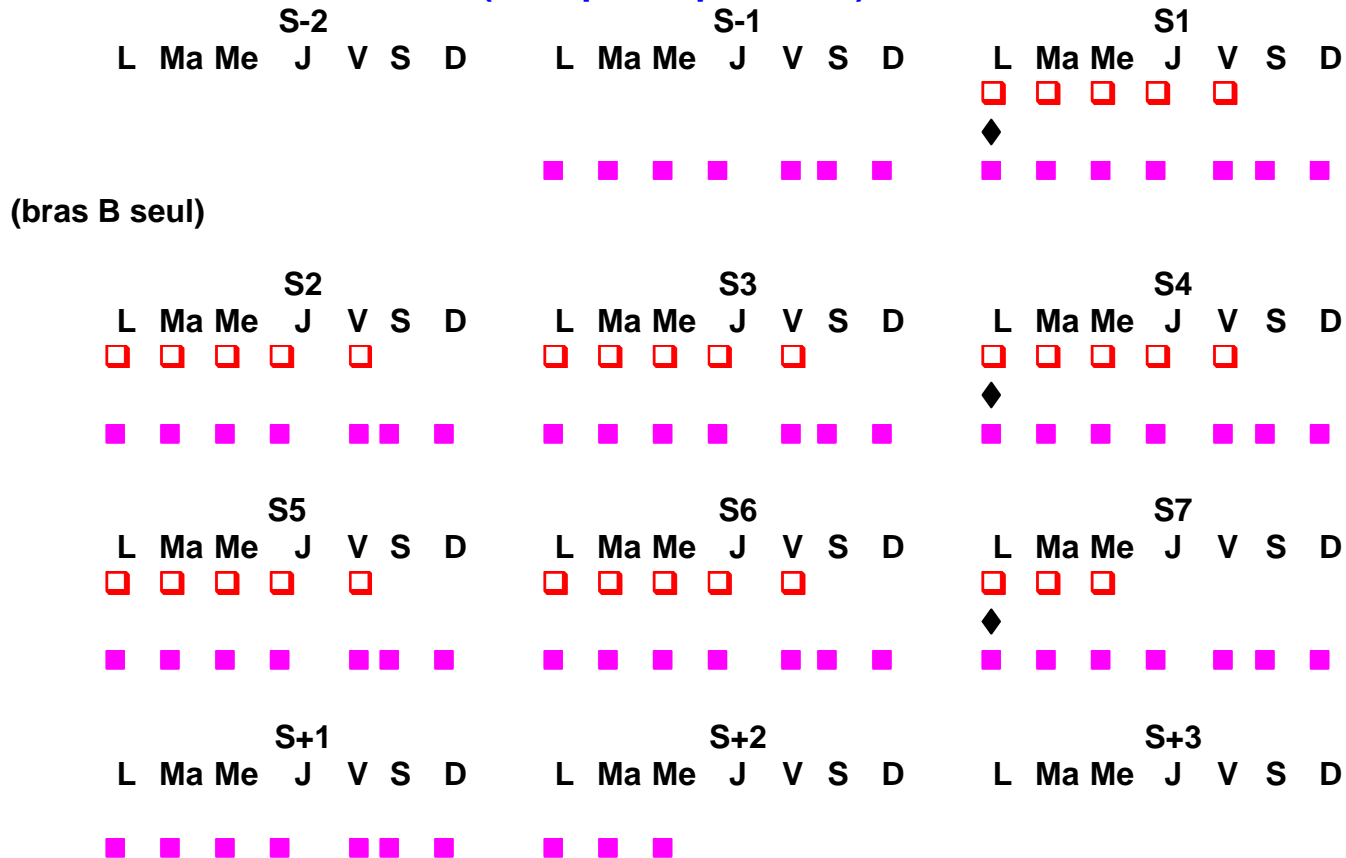
Nom du médecin :

Signature du patient :

Signature du médecin :

**Protocole CARISSA
(ORL post-opératoire)**

RTH □
CDDP ◆
Iressa* ■



RTH : 2 Gy/fraction, du lundi au vendredi ; dose totale : 66 Gy
(J1 à J45)

CDDP : 100 mg/m² J1
J22 J43

Iressa* (bras B seul) : 500 mg/j (2 cp de 250 mg)

: (début 7 j avant J1 Radiothérapie, et se termine 14 j après la dernière séance de radiothérapie)

