

Protocol No. CSTI571BFR14

BFR14

**A prospective multicentric randomized study of Glivec[®]
in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors
expressing c-kit comparing treatment interruption after 1 year
vs treatment maintenance.**

Version approuvée par le CCPPRB de Lyon le 18/04/02
Version amendée incluant l'amendement 1 approuvé par le CCPPRB le 04/06/02

Promotor: **CENTRE LEON BERARD**
28, Rue Laennec
69373 Lyon Cedex 08

Principal Investigator: **Pr Jean-Yves BLAY**
Hôpital Edouard Herriot
place d'Arsonval
69437 Lyon Cedex 03
&INSERM U453
Centre Léon Bérard

Associated Principal Investigator: **Dr Axel LE CESNE**
Institut Gustave Roussy
rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif
lecesne@igr.fr

Coordinating Center: **UBET**
Unité de Biostatistiques et d'Evaluation des Thérapeutiques
Centre Léon Bérard
Phone: 33 4 78782658; Fax: 33 4 78782715

Physician – statistician: **Dr David PEROL** – perold@lyon.fnclcc.fr
Data manager: **Françoise DUCIMETIERE** – ducimeti@lyon.fnclcc.fr

Author(s): Axel Le Cesne, MD
Jean-Yves Blay, M.D. PhD

Document type: Protocol

Development Phase: III randomized

Financial Disclosure: None

Document status: Final

Release date: April 4th, 2002

Number of pages: 69

Signature page for the promotor (Centre Léon Bérard)

Compound Name/STI571/Glivec®

Study Number: CSTI571BFR14

Approved by the following:

Principal Investigators

Signature

Date

Jean-Yves Blay



2/4/02

Axel Le Cesne

Project Statisticians

Signature

Date

David Perol

Frederic Gomez

Signature page for Investigator

Compound Name/STI571/ Glivec®

Protocol Number: CSTI571BFR14

I have read this protocol and agree to conduct the trial in accordance with all stipulations and in accordance with the Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki.

(Investigators)

Signature

date

Contents

1. Introduction

- 1.1. GIST and pre-clinical experience with Glivec®
- 1.2. Clinical pharmacology
- 1.3. Clinical experience with Glivec® in patients with GIST

2. Study objectives

- 2.1. Primary objective
- 2.2. Secondary objectives

3. Investigational plan

- 3.1. Overall study design
- 3.2. Inclusion and exclusion criteria
- 3.3. Treatment supplies
- 3.4. Treatment administration
- 3.5. Treatment assignment
- 3.6. Interruptions, changes, or discontinuation of treatment
- 3.7. Concomitant medications/non-drug therapy
- 3.8. Treatment compliance
- 3.9. Randomization
- 3.10. Visit schedule and assessments (during the first year of treatment)
- 3.11. Screening assessments
- 3.12. Efficacy assessments
- 3.13. Safety assessments
- 3.14. Dosage administration record
- 3.15. Surgical evaluation

4. Statistical hypothesis/Number of patients

5. Visit schedule and assessments (after randomization)

6. Quality of life

7. Additional studies: Tumor banking, pharmacokinetic analysis and immunological monitoring* (Optional and performed in selected centers)

- 7.1. Tumor bank
- 7.2. Pharmacokinetic analysis
- 7.3. Immunomonitoring

8. Procedures and instructions

- 8.1. Safety related procedures
 - 8.1.1 Reporting of Serious Adverse Events
 - 8.1.2 Completing Adverse Event case report form
- 8.2. Administrative procedures
 - 8.2.1. Changes to the protocol
 - 8.2.2. Recording of data/retention of documents
 - 8.2.3. Handling of study medication
 - 8.2.4. Publication of results
 - 8.2.5. Disclosure and confidentiality
 - 8.2.6. Discontinuation of study

8.3. Ethics and Good Clinical Practice

8.3.1 Institutional Review Board/Independent Ethics Committee

8.3.2. Informed Consent

8.3.3. Declaration of Helsinki

9. Method of Treatment Assignment

9.1. Patient registration procedure

9.2. Patient randomization procedure

10. References

Appendix 1: Drugs known to be metabolized by CYP450 isoenzymes 2D6 and 3A4

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria

Appendix 3: RECIST Solid Tumor Response Criteria

Appendix 4: ECOG performance status scale

Appendix 5: Notices d'information en Français (étude BFR14 + étude associée)

Appendix 6: Formulaires de consentement éclairé en Français (étude BFR14 + étude associée)

Appendix 7: List of potential investigators / Liste des investigateurs potentiels

Appendix 8: Quality of life questionnaire QLQ C30

Appendix 9: Assurance

Appendix 10: CCPPRB approval

List of abbreviations

AE	Adverse event
ALT	alanine aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophil Count
AST	aspartate aminotransferase
b.i.d.	bis in diem/twice a day
CRF	Case Report/Record Form
CS&E	Clinical Safety and Epidemiology
CR	Clinical Research
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GIST	Gastro- Intestinal Stromal Tumor
IEC	Independent Ethics Committee
i.v.	intravenous(ly)
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention-to-treat
IULN	Institutional Upper Limit of Normal
o.d.	omnia die/once a day
PDGF	platelet-derived growth factor
p.o.	per os/ by mouth/orally
PP	Per Protocol
q.d.	Quaque die/ every day
SAE	Serious Adverse Event
SOP	Standard Operating Procedure
SWOG	Southwestern Oncology Group
WBC	White Blood Cell Count

1. Introduction

1.1. GIST and pre-clinical experience with Glivec®

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) arise from mesenchymal stem cells which also give rise to the Interstitial cells of Cajal within the GI tract. These tumors are associated with a dismal prognosis in localized and advanced phase with a major resistance to conventional chemotherapy agents (1-3). GIST cells are positive for KIT (CD117) and CD34 in 100% and 70% of cases, respectively. Virtually all malignant GISTs actually harbor activating mutations of the kit pathway in the tumor cells. These mutations lead to ligand-independent activation of KIT tyrosine kinase activity and promote tumor growth in vitro (4-11).

Glivec® inhibits the KIT at an IC50 of approximately 100 nM which is similar to that required for inhibiting the tyrosine kinase associated with Bcr-abl and the PDGF receptor (12-15). Recent results on treatment by Glivec® of a primary cell line from a patient with GIST characterized by the point mutation K642E, which results in autoactivation of the c-Kit protein, showed inhibition of cell growth by Glivec in the 0.1-1 µM range.

Experiments on cell lines containing an activating juxtamembrane mutation (similar to that found in GISTs) and cell lines containing transfected wild type KIT protein, showed that these cells appear to be strongly dependent upon the activity of the mutant receptor to prevent apoptosis. In this transfection experiment 85-95% of cells exposed to 0.1-10 µM Glivec® for 48 hours underwent programmed cell death. The IC50 for induction of apoptosis is approximately 50 nM. This preclinical model provides further scientific justification for the development of Glivec as an antineoplastic agent with specific activity against GIST as a KIT-driven malignancy.

1.2. Clinical pharmacology

Preliminary results demonstrate that Glivec® is rapidly absorbed after oral administration. Maximum mean plasma concentrations (Cmax) following continuous once daily oral dosing ranged between 72 (25 mg) and 3395 ng/ml (600 mg) on Day 1 and between 179 (25 mg) and 4513 ng/ml (750 mg) at steady state. The terminal half-life (T1/2) averaged 10 to 23 hours and there was a 2-3 fold accumulation of drug at steady state. These data are compatible with a schedule of once daily administration. The increase in mean plasma AUC values was proportional to dose up to 750 mg/day (12).

CGP 74588, the major metabolite of Glivec®, was detected in plasma in most patients 30 minutes after oral administration Glivec®. Considerable inter- and intra-patient variability in the pharmacokinetic (PK) parameters of the metabolite was demonstrated. The mean T1/2 ranged from 14 to 31 hours and from 15 to 58 hours on Day 1 and at steady state, respectively. There was a 4-7 fold accumulation of metabolite at steady state following once daily dosing. The increase in mean AUC and Cmax in plasma was slightly dose-overproportional.

1.3. Clinical experience with Glivec in patients with GIST

Since the first single patient with metastatic GIST treated by Glivec[®] in March 2000 (16), more than 2000 patients with advanced/metastatic GIST have been included in prospective trials testing activity and tolerance of Glivec[®]. Even some of these trials are still ongoing, preliminary results have been already reported (ASCO 2001, Lancet issue of October 2001 and Helsinki meeting, September 2001) and could be summarized as follows (16,17):

- High response rates has been documented in all these studies, and about 85% of patients benefit from Glivec[®] (objective response, minor response and stable disease). Dramatic reduction in 18FDG uptake at PET imaging in most of the responding patients suggests the potential use of this imaging technique in early identification of responders to Glivec[®] therapy,
- Only a limited percentage of patients has progressed after achieving an objective response, and median survival has not been reached in all studies,
- Despite different kinetic profiles of response between daily low and high dose of Glivec[®], there is no clear demonstration of a dose-response relationship between 400 mg, 600 mg and 800 mg/day of Glivec[®]. A low powered randomized phase II trial failed to demonstrate an obvious superiority of the 600mg daily dose as compared to the 400mg/d dose. However, the results of 2 large randomized phase III trials comparing 400mg/d to a 800mg/d is pending.
- About 15% of patients experienced a rapid disease progression under treatment. Mechanisms of resistance in these patients remain unknown. Some patients progressing at 400 mg/d have responded to higher doses of Glivec[®],
- Toxicities were infrequent, mainly mild to moderate and included nausea, upper abdominal discomfort, diarrhea, liver function test abnormalities, rash and peri-orbital edema. The incidence of toxicities seems to be related to the total daily dose of Glivec[®] administered. In addition, grade 3 to 4 toxicities were rare (less than 5%). However, because of the long term duration of the treatment, these chronic mild to moderate (grade 1-2) side-effects are sometimes difficult to handle in patients treated with Glivec, in particular beyond 6 months (personal experience). A significant proportion of asymptomatic patients in whom tumor is controlled by Glivec[®] treatment is now asking for treatment interruption among those treated more than 6 months,

The optimal duration of treatment with Glivec[®] remains unknown. In addition the impact of surgical procedures of tumoral residual masses is not yet evaluated on progression free and overall survival. The objective of this study is to determine the feasibility of Glivec[®] treatment interruption with reintroduction at progression in GIST patients.

2. Study objectives

2.1. Primary objective

- To compare progression free survival beyond 1 year in patients treated by Glivec[®] achieving a CR, PR or SD at 1 year. Patients will be randomized between 1) interruption of Glivec[®] until progression w/ RECIST criteria and then re-start (group 1) vs 2) maintenance of Glivec[®] (group 2).

2.2. Secondary objectives

- To compare overall survival beyond 1 year in the two groups of randomized patients,
- To determine progression free survival beyond 1 year in patients in CR, PR or SD at 1 year who 1) refused randomization and selected Glivec[®] interruption and 2) in patients who chose Glivec[®] maintenance,
- To determine CR, PR and SD rates after re-start of Glivec[®] in group 1,
- To assess the number of patients who completed radical surgery on tumor residual masses after an objective response,
- To determine quality of life of patients before and during treatment with Glivec[®] (400mg/d or 600mg/d in case of initial progression) and after Glivec[®] interruption in the appropriate arm. The QLQ C30 scale will be used for this purpose,
- To assess resource utilisation by evaluating direct and indirect cost,
- To evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Glivec[®] between patients in terms of response rate (progression versus others) and toxicity,
- To follow immune modifications induced by Glivec[®] administration potentially related to clinical response and toxicity,
- To collect tumor samples to perform a molecular predictive factors analysis.

3. Investigational plan

3.1. Overall study design

This is an open label clinical trial of oral Glivec[®] 400mg /day in a population of patients with metastatic and/or unresectable malignant GIST in relapse. 280 patients will be enrolled in two years in 20-30 French Cooperative Centers. At the end of a 1 year period, patients with non progressive disease will be proposed for randomization between 1) interruption of Glivec[®] until progression w/ RECIST criteria and then re-start vs 2) maintenance of Glivec[®]. Patient who refuse randomization will be proposed either solution and followed according to the same schedule.

3.2. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria

1. Patients \geq 18 years of age,
2. Histologically documented diagnosis of malignant advanced/metastatic GIST,
3. Immunohistochemical documentation of c-kit (CD117) expression either by the primary tumor or metastases using the DAKO assay,
4. Performance status 0,1, 2, 3 (ECOG),
5. Adequate end organ function, defined as the following: total bilirubin $<$ 1.5 x ULN, SGOT and SGPT $<$ 2.5 x ULN (or $<$ 5 x ULN if hepatic metastases are present), creatinine $<$ 1.5 x ULN, ANC $>$ $1.0 \times 10^9/L$, platelets $>$ $100 \times 10^9/L$,
6. Female patients of child-bearing potential must have negative pregnancy test within 7 days before initiation of study drug dosing. Post menopausal women must be amenorrheic for at least 12 months to be considered of non-childbearing potential. Female patients of reproductive potential must agree to employ an effective barrier method of birth control throughout the study and for up to 2 weeks (according to updated Invest. Brochure) following discontinuation of study drug,
7. Written, voluntary, informed consent.

Exclusion criteria

1. Patient has another malignant tumor in CR $<$ 3 years (except if the other primary malignancy is inactive and not requiring active intervention). Previous basal cell skin cancer or a cervical carcinoma in situ are allowed,
2. Patient with Grade III/IV cardiac problems as defined by the New York Heart Association Criteria. (i.e., congestive heart failure, myocardial infarction within 6 months prior to study),
3. Female patients who are pregnant or breast-feeding,
4. Patient has a known diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection,
5. Patients received chemotherapy within 2 weeks prior to study entry, unless the disease is rapidly progressing,
6. Patients had a major surgery within 2 weeks prior to entry study,
7. Patient with any significant history of non-compliance to medical regimens or with inability to grant reliable informed consent,
8. Previous treatment with Glivec[®] for another disease.

3.3. Treatment supplies

Glivec[®] will be supplied by Novartis for a total up to 100 patients and for the initial period of 6 months, enabling the present study and the eligible patients to start with these supplies until the drug is registered and commercially available for the GIST indication.

After completion of this 6 months period and/or inclusion of the 100 patients, Glivec® will be prescribed according to registration. The promotor (Centre Leon Berard) will NOT provide Glivec, nor pay for Glivec reimbursement for any of the participating institution.

3.4. Treatment administration

Patients will receive Glivec® 400 mg /day for an exposure period of 12 months provided that in the opinion of the investigator the patient is benefiting from treatment with Glivec® and in the absence of any safety concerns.

After completion of the 12 months, patients will be randomized between maintenance of Glivec® versus stopping treatment. Patient who refuse randomization at that date will be followed as remaining patients and will be proposed for both options.

During treatment with Glivec® 400mg/d, Glivec® may be increased to 600 mg p.o./day if the patient is progressing. The use of other concurrent drugs is not allowed.

Glivec® will be supplied as 100 mg capsules packaged in polyethylene bottles. Medication label will comply with the legal requirements of the Country. The storage conditions for study drug will be described on the medication label.

Glivec® at the dose of 400 mg/d or 600 mg/d should be administered each morning together with breakfast.

Glivec® is a local irritant and must be taken in a sitting position with a large glass of water (250 ml/8 oz). Minimum of 1 hour should be allowed between last drug intake and going bed.

3.5. Treatment assignment

Informed consent for the study, including the possible randomization, must be obtained before any testing for the purpose of determining a patient's eligibility is performed. Patients with have to sign the inform consent prior to registration in the study. Each patient will be assigned a unique patient number. Randomization will be performed after 1 year in patients in PR, CR or SD at that date.

3.6. Interruptions, changes, or discontinuation of treatment

All interruptions, reductions, or any changes in study drug administration must be captured on the Dosage Administration Case Report Form.

Dose modifications for non-hematological toxicity

Grade 2

If the patient experiences a Grade 2 non-hematologic toxicity, study drug must be withheld until the toxicity has resolved to \leq Grade 1. Glivec® may then be resumed at the same daily dose. If the Grade 2 toxicity recurs, Glivec® must be withheld until the toxicity has resolved to \leq Grade 1, and the daily dose must be reduced to 300 mg once daily for patients receiving 400 mg/d or to 400 mg once daily for patients receiving 600 mg/d of Glivec®.

Grade 3/4

If the patient experiences Grade 3/4 toxicity study drug must be withheld until the toxicity has resolved to \leq Grade 1 and the daily dose must be reduced to 300 mg once daily for patients receiving 400 mg/d or to 400 mg once daily for patients receiving 600 mg/d of Glivec[®]. If the Grade 3/4 toxicity recurs, Glivec[®] must be withheld until the toxicity has resolved to \leq Grade 1, and the daily dose must be restarted to 300 mg once daily for patients receiving 400 mg/d or 600 mg/d of Glivec[®]. If the Grade 3-4 toxicities recurs, the decision to continue or stop Glivec[®] will be based on the physician perception of the best patients interest.

Dose modifications for hematological toxicity

Grade 2

No dose interruptions or reductions will be performed for Grade 1/2 hematological toxicity.

Grade 3/4

If patient experiences a Grade 3/4 hematological toxicity, defined as an ANC $< 1 \times 10^9/L$, or a platelet count $< 50 \times 10^9/L$, Glivec[®] must be withheld until the toxicity has resolved to \leq Grade 2. ANC will takes precedence over a WBC count in determining the degree of neutropenia (doses should not be interrupted for a patient with a WBC $< 2.0 \times 10^9/L$ but ANC $> 1 \times 10^9/L$). If the toxicity resolves within two weeks, Glivec[®] treatment may be resumed at the same dose. If the Grade 3/4 toxicity recurs or persists for longer than two weeks, Glivec[®] must be withheld and then recommenced at the daily dose of 300 mg once daily for patients receiving 400 mg/d or to 400 mg once daily for patients receiving 600 mg/d of Glivec[®].

No dose reductions will be performed for grade 3/4 anemia. If the patient develops anemia, s/he may be transfused at the discretion of the investigator. Erythropoietin treatment is allowed.

Dose modifications for other reasons

If there is evidence of disease progression at the dose of 400 mg/d while the patient remains in otherwise good clinical condition, it is possible to increase the dose to 600 mg/d. Patients who progress (according to RECIST) criteria while on the dose of 600 mg o.d. will be discontinued from the study. If vomiting occurs, no additional trial medication should be taken that day in an effort to replace the material that has been vomited.

General

If the patient discontinues study medication during the trial, the reason must be categorized on the study completion form as one of the following:

1. Adverse event(s)
2. Abnormal laboratory value(s)
3. Abnormal test procedure result(s)
4. Unsatisfactory therapeutic effect
5. Patient's condition no longer requires study drug
6. Protocol violation

7. Patient withdrew consent
8. Lost to follow-up
9. Administrative problems
10. Death

If the patient discontinues the study due to a study drug-related adverse event, s/he must be followed weekly for four weeks, or until resolution or stabilization of the event, whichever occurs first. Unsatisfactory therapeutic effect is defined as progression of the disease. A complete end of study visit must be collected for any patient discontinuing study treatment and within 2 weeks after the last drug intake. End of study evaluations will include adverse events, concomitant medications and therapies, physical examination, vital signs, ECOG Performance Status, biochemistry, hematology and tumor measurement. All relevant information that related to the reason for treatment discontinuation including contributory factors must be included on the CRF.

3.7. Concomitant medications/non-drug therapy

In general, concomitant medications and therapies deemed necessary for the supportive care and safety of the patient are allowed, provided their use is documented in the patient records and on the appropriate case report form. The administration of any other anticancer agents including chemotherapy and biologic agents is NOT, however, permitted. Similarly, the use of other concurrent investigational drugs is not allowed.

Because of the inherent risk of either reduced activity or enhanced toxicity of the concomitant medication and/or Glivec[®], drugs known to interact with the same CYP450 isoenzymes (2D6 and 3A4) as Glivec[®] should be used with caution (Appendix 1). Patients using concomitant medications known to be metabolized by these cytochrome p450 enzymes will not be excluded from the study. However, the patients must be carefully monitored for potentiation of toxicity due to individual concomitant medication. Should an event occur please obtain a blood sample for analysis of this medication, and whenever feasible. Special care has to be given to the concomitant use of acetaminophen (e.g. Tylenol[®] or Paracetamol) with Glivec[®].

Since warfarin is metabolized through the CYP450 system, no therapeutic anticoagulation with warfarin (e.g. Coumadin[®] or Coumadine[®]) or medications with a similar mode of action will be permitted in patients participating in this study. As an alternative, therapeutic anticoagulation may be accomplished using low-molecular weight heparin (e.g. Lovenox) or heparin. Mini-dose Coumadin[®] (e.g. 1 mg QD) is permitted for prophylaxis of central venous catheter thrombosis, at the discretion of the treating physician. In general, the use of Coumadin[®] is discouraged on this protocol.

The use of systemic corticosteroid therapy should be avoided unless major medical problems.

Prophylactic anti-emetics should be withheld until the patient has experienced grade 1 nausea or vomiting.

Prophylactic use of loperamide (e.g. Imodium[®]), with suggested dosing as start: 4mg p.o. x 1, than 2mg p.o. after each loose stool, max 16mg/d) is recommended for patients experiencing grade 1 or 2 diarrhea, before dose interruption.

3.8. Treatment compliance

Study drug will be prepared and dispensed by the pharmacist at the investigator's institution. The patient may be dispensed up to a 6 week supply of medication. The pharmacy must maintain an individual record for the patient. The drug formulation, dose, number of bottles/capsules dispensed, received, and returned must be recorded.

3.9. Randomization

Patients achieving a CR, PR, or SD 1 year after treatment initiation will be proposed for randomization between maintenance of Glivec® versus stopping treatment.

3.10. Visit schedule and assessments (during the first year of treatment)

Patient must be followed at the study center according to the Visit schedule and assessments outlined above.

Visit schedule and assessments – initial exposure period of study

	Month day	0	1 1	1 8	1 15	1 22	2 29	2 43	3	4	5	6	9	12
Inclusion/exclusion criteria	x													
Pregnancy test (if applicable)	x													
Demographics/relevant medical history/current medical conditions	x													
Prior treatment (surgery, radiotherapy, medications)	x													
Disease history	x													
Cancer related symptoms	x													
Physical examination/vital signs	x						x		x	x	x	x	x	x
Body weight	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ECOG performance status	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x
Tumor measurements	x							x		x		x	x	x
Hematology	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Blood chemistry	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Immunomonitoring	x						x		x			x	x	x
Quality of Life	x													x
Surgical evaluation										x		x	x	x

3.11. Screening assessments

Written informed consent must be obtained before any study specific medical procedures are performed. Laboratory screening assessments and physical examination including performance status, vital signs, weight, and serum pregnancy test for females of child-bearing potential. In the event that hematology or biochemistry evaluation is performed within four days of the first dose of study drug as part of the screening evaluation, this evaluation need not be repeated, and may be used as the Day 1 values. Immunohistochemical confirmation of KIT over expression must exist at the study entry.

Tumor measurements by CT or MRI must be performed within 14 days of the first dose of study drug.

Screening assessments

Assessment	Includes
Inclusion/exclusion criteria	Patient eligibility is to be assessed including serum pregnancy test in females of child-bearing potential
Demographics	Date of birth, sex and race.
Relevant Medical History/ Current Medical Conditions	Relevant past medical history, and current medical conditions not related to the diagnosis of GIST.
Disease History	Information related to diagnosis of GIST.
Previous antineoplastic treatment	Previous: surgery, radiotherapy and systemic therapy
Cancer-Related Symptoms	Any disease related symptoms present at baseline must be recorded.
Physical Examination/ Vital Signs	Total body examination, pulse rate, blood pressure and body temperature. These findings must be present in the patient chart, but are not captured on a case report form.
Performance Status/Body weight	Body weight and performance status according to ECOG criteria (see Appendix 4).
Tumor measurements	MRI or CT scan as appropriate (RECIST criteria)
Hematology	Hemoglobin, total WBC count, platelet count, and a differential count including neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils and basophils,
Biochemistry	Urea or BUN, creatinine, uric acid, albumin, total protein, total bilirubin, alkaline phosphatase, AST (SGOT), ALT (SGPT), and LDH.
Comments	Record any additional information, whenever required and there is no comment space on the individual case report form.
Concomitant Medications/Therapies	Record all concomitant medications and/or non-drug therapies, excluding chemotherapy received within the month prior to starting the study. Include the reason for administration.

3.12. Efficacy assessments

Primary efficacy parameter – Tumor response

Primary evidence of antineoplastic activity will be evaluated as a function of objective tumor response or stabilization. An overall objective assessment of all measurable, evaluable, and non-evaluable disease will be performed according to the Visit Schedules. Tumor response will be defined by RECIST tumor response criteria (Appendix 3).

Tumor assessments should be performed by the MRI or CT scan, throughout the study. If possible, a single radiologist should perform all evaluations for an individual patient. Radiological studies must account for all lesions that were present at baseline and must use the same techniques as used at baseline. All tumor assessments should be performed within 14 days of the scheduled day of assessment.

All known disease (measurable, evaluable, and nonevaluable) must be accounted for when assessing objective tumor status. Current objective tumor status will be captured on the CRF. All complete and partial responses must be confirmed by a second assessment four to twelve weeks later.

3.13. Safety assessments

Safety assessments will consist of evaluating adverse events and serious adverse events, laboratory parameters including hematology, chemistry, vital signs, physical examinations, and documentation of all concomitant medications and/or therapies.

Adverse Events

Information about all adverse events, whether volunteered by the patient, discovered by investigator questioning, or detected through physical examination, laboratory test or other means, will be collected and recorded on the CRF and followed as appropriate. An adverse event is any undesirable sign, symptom or medical condition occurring after starting study treatment, even if the event is not considered to be treatment-related.

Medical conditions/diseases present before starting study treatment are only considered adverse events if they worsen after starting study treatment. Clinical events occurring before starting study treatment but after signing the informed consent form are recorded on the Medical History/Current Medical Conditions Case Report Form only if the patient receives study treatment. Abnormal laboratory values or test results constitute adverse events only if they induce clinical signs or symptoms or require therapy, when they are recorded on the Adverse Events Case Report Form under the signs, symptoms or diagnosis associated with them.

As far as possible, each adverse event will also be described by:

1. Its duration (start and end dates),
2. The NCIC/NIH Common Toxicity Criteria severity grades 1 – 4 (Appendix 2).
3. Its relationship to the study drug (suspected/not suspected),
4. The action(s) taken.

Any Adverse Event occurring by the time of study completion (within two weeks of last drug intake) must be recorded on the Adverse Event CRF page.

Serious Adverse Events

Information about all serious adverse events will be collected and recorded on the Serious Adverse Event Report Form. To ensure patient safety each serious adverse event must also be reported to the promotor within 24-hours of learning of its occurrence. A serious adverse event is defined in general as an untoward (unfavorable) event which:

1. is fatal or life-threatening,
2. required or prolonged hospitalization,
3. was significantly or permanently disabling or incapacitating,
4. constitutes a congenital anomaly or a birth defect,
5. may jeopardize the patient and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed above.

Any pregnancy or fathering the child during the study will be considered as an SAE.

Events not considered serious are hospitalizations occurring under the following circumstances: planned before entry into the clinical study; for elective treatment of a pre-existing condition; occur on an emergency, outpatient basis and do not result in overnight hospitalization (unless fulfilling the criteria above); routine treatment or monitoring of the study indication and not associated with any deterioration in condition.

Any SAE occurring within four weeks after completion of the study Glivec[®] has to be reported and recorded. In addition any pregnancy or fathering the child within 84 days (12 weeks, 3 months) after the last Glivec[®] intake has to be reported and recorded as and SAE.

Laboratory evaluations

The institution will perform laboratory analyses according to the Visit Schedules. At any time during the study, abnormal laboratory parameters which are clinically relevant (e.g. require dose modification and/or interruption of study drug, lead to clinical symptoms or signs or require therapeutic intervention), whether specifically requested in the protocol or not, must be recorded on the CRF. When abnormal laboratory values or test results constitute an adverse event (i.e., induces clinical signs/symptoms or requires therapy) they must be recorded on the Adverse Events CRF.

Hematology

Hematology includes assessment of hemoglobin, total WBC count, platelet count, and a differential count including neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, and basophils, and will be performed according to the Visit Schedules. If the patient experiences any internal bleeding, analyses of bleeding time, platelet aggregation, and PT and PTT measurements, should be performed if at all possible.

Biochemistry

Biochemistry includes urea or BUN, creatinine, uric acid, albumin, total protein, total bilirubin, alkaline phosphatase, AST (SGOT), ALT (SGPT), and LDH, and will be performed according to the Visit Schedules. In addition, it is recommended that safety biochemistry analyses are performed within 24h after the first Glivec[®] dose. These analyses will not be recorded on the CRFs unless significantly different as compared with the baseline evaluations.

Physical examinations/vital signs

A physical examination including vital signs, will be performed according to the Visit Schedules. Information about the physical examination and vital signs must be present in the source documentation at the study site. Significant findings present prior to the start of study drug must be included in the CRF. Significant findings made after the start of study drug which meet the definition of an adverse event must be recorded as an Adverse Event in the CRF. There are no case report forms to capture routine normal findings from physical examinations and vital signs assessments.

Performance status/Body weight

Measurements of performance status and body weight will be performed according to the Visit Schedules. The ECOG Performance Status Scale will be used in this study. Except for the body weight measurements performed during visits for performance status evaluations, other body weight measurements will not be captured on CRFs nor entered into clinical database but must be present in the source documentation at the study site. In addition, Patients are encouraged to otherwise measure their body weight twice weekly and report to the study investigator any body weight change of more than 2 kg as compared to their pre-study body weight.

3.14 Dosage administration record

The total daily dose of Glivec[®] will be recorded in milligrams. Any change in dose or interruption in daily dose administration must be recorded in the CRF.

3.15 Surgical evaluation

A first surgical evaluation of tumor residual masses will be planned after 4 months of treatment in order to identify potentially operable patients versus potentially resectable patients. Patients considered to be operable at that time undergo radical surgery 6 or 9 months after initiation of Glivec[®] only if a complete remission can be achieved by surgical procedures. Patients will be operated after two consecutive tumor assessments demonstrating a disease stabilization (i.e. after 6, 9 or 12 months of treatment).

These patients will be also randomized between proceeding versus stopping treatment after a 1 year period of treatment. This cohort of operated patients will be separately analyzed from the group of patients with residual disease.

4. Statistical hypothesis/Number of patients

Assuming the 1-year survival rate of patients treated with maintenance of Glivec® (group 2) (after achieving a CR, PR or SD at 1 year) is 90%, we would like to show that, at worst, the 1-year survival rate of patients in whom Glivec® is interrupted and restarted at progression (group 1) was not less than 75%. With a one-sided test size of 10% ($\alpha=0.10$), a power ($1-\beta$) = 0.95, the requested number of patients is 76 in each arm (18).

Considering a 70% progression free survival rate after a 1 year period of treatment, and a 20% rate of refusal of randomization, the requested number of patients treated is approximately 280. In view of the accrual in the 62005 study among French groups, this accrual could be achieved in 2 years.

Treated patients	280
Randomized patients (after 1 year)	152

Under these hypotheses, the total sample size for this study must be 152 patients. The study may however be discontinued according to a stopping early rule. During the study an interim monitoring stopping scheme using Lee-type boundaries will be used (19). Accordingly, it will be possible to stop the trial if the progression rate exceeds 20% in the experimental arm (group 1), according to the following criteria :

- A first analysis will be performed when the first 14 patients are evaluable for response in group 1, 3 months after randomization (M15):
 - If ≥ 6 progressions are observed, a Data Monitoring Committee will assess the results in each arm of the study. In case of an increased, unacceptable ethical progression rate in group 1, the trial will be stopped with the conclusion that the interruption of Glivec® until progression should not be further investigated.
 - If ≤ 5 progressions are observed, patients will continue to be accrued until 29 patients are evaluable for response in group 1.
- A second analysis will be performed when the first 29 patients are evaluable for response in group 1:
 - If ≥ 10 progressions are observed, the Data Monitoring Committee will assess as previously the results in each arm of the study and the acceptability or not to continue the accrual.
 - If ≤ 9 progressions are observed, patients will continue to be accrued as planned until the end of the accrual.

5. Visit schedule and assessments (after randomization)

Patient must be followed at the study center according to the Visit schedule and assessments outlined above.

Visit schedule and assessments – second exposure period of study

Month	12	13	14	15	18	21	24
Physical examination/vital signs	x	x	x	x	x	x	x
Body weight	x	x	x	x	x	x	x
ECOG performance status	x	x	x	x	x	x	x
Hematology	x	x	x	x	x	x	x
Blood chemistry	x	x	x	x	x	x	x
Quality of Life	x	x			x		
Tumor measurements	x	x	x	x	x	x	x

6. Quality of life

QoL will be evaluated according to the EORTC QLQC30 questionnaire according to the schedule mentioned above (Appendix 8).

7. Additional studies : Tumor banking, pharmacokinetic analysis and immunological monitoring*

* Optional and performed in selected centers

7.1. Tumor bank

Whenever possible and with no additional procedures, a sample tumor tissue obtained during surgical procedures (before or during Glivec treatment) will be collected, aliquoted and stored frozen in liquid nitrogen for future molecular studies, including KIT sequencing, and DNA and RNA microarrays. Informations on available tumor tissues will be collected in the CRFs. The studies performed on this « virtual tumor bank » will be discussed within the board of the French Sarcoma Group.

7.2. Pharmacokinetic analysis

Liver metabolism represents the main route of clearance for imatinib. In man, the major metabolic pathway of imatinib is the N-demethylation at the piperazine 4-nitrogen spot into the formation of CGP 74588. The N-demethylation is performed by cytochrome P 450 (CYP 3A 4/5). CGP 74588 is the major circulating and excreted metabolite and together with

imatinib, they represents about 65 % of the circulating radioactivity in human radioactive study. Unknown metabolites may exist but are not yet fully identified. Elimination is mainly by feces as unchanged drug and metabolites.

Patients with GIST have already been extensively studied in term of PK. However, many questions remain unanswered in terms of activity and tolerance. Some patients have spectacular response to Glivec[®] with rapid decrease of the size of the tumor. Other patients do not respond. The response do not seem to be correlated with the dosage and is often already achieved in the early phase of the treatment. Some patients experienced more severe toxicities than others. To date, it is not clear why there are such differences between patients in terms of response rate and toxicity. These observations may be due to different drug metabolism and/or exposure to the drug from one patient to another. Genetic polymorphism has been described for CYP 3A5 and is still debate for CYP3A4.

Several drug induce or inhibit drug metabolism enzyme, especially CYP 3A4/5. They are likely to modify the metabolic profile of Glivec[®], both in terms of activity and toxicity.

In addition, preliminary data suggest that Glivec[®] may induce some immune modifications on different lymphocyte subsets.

The objectives are :

- To study the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Glivec[®] in terms of tolerance and activity regarding the CYP genotype.
- To evaluate the role of co-medication and drug to drug interaction in terms of metabolic profile of Glivec[®].
- To assess modifications of immune functions

1) A limited sampling strategy will be set-up, using the pharmacokinetic data already available. Blood samples will be obtained at peak and trough levels, and at other time points that will be defined by the limited sampling strategy, after the first dose, at steady state, and each time the dose of Glivec[®] will be increased or decreased.

Glivec[®] and its metabolites will be assayed in plasma using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS).

Data analysis will be conducted using NONMEM, and will include all pertinent co-variates.

Genotype for CYP450 enzymes will be carried out using Taqman technology and appropriate probes. One blood sample will be collected on EDTA either before or during treatment.

Samples will be shipped at the expenses of the sender to:

Pr Gilles Vassal/ Dr Catherine Delbaldo

Pharmacology Laboratory, Institut Gustave Roussy

Rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, cedex, France

7.3. Immunomonitoring

Immunomonitoring will include immunophenotyping of lymphocyte subsets (T and NK) and cytotoxic natural activity on immunopurified NK cells. For Serum levels of different cytokines will be measured. Blood samples will be collected before, during (at the 9th week) and at 12 months (prior to randomization) and will consist in 50ml on Heparin for isolation of peripheral blood mononuclear cells and 5 ml on dry tube for cytokine dosages.

Samples will be shipped at the expenses of the sender to:

Drs Eric Angevin/Laurence Zitvogel
Immunology Unit, Institut Gustave Roussy
Rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, cedex, France

8. Procedures and instructions

8.1. Safety related procedures

8.1.1. Reporting of Serious Adverse Events

Any serious adverse event (SAE), including a serious clinical laboratory abnormality occurring in a patient after providing informed consent, whilst receiving study treatment and until 28 days (4 weeks) after stopping it must be reported. The period after discontinuing study drug may be extended if there is a strong suspicion that the drug has not yet been eliminated. All serious adverse events must also be reported for the period in which the study protocol interferes with the standard medical treatment given to a patient (e.g. treatment withdrawal during washout period, change in treatment to a fixed dose of concomitant medication).

In addition any pregnancy or fathering the child within 84 days (12 weeks, 3 months) after the last Glivec[®] intake has to be reported and recorded as and SAE.

Each serious adverse event must be reported by the investigator to the promotor within 24 hours of learning of its occurrence, even if it does not appear be treatment-related. Follow-up information about a previously reported serious adverse event must also be reported to sponsor within 24-hours of receiving it.

If the serious adverse event has not been previously documented (new occurrence) and it is thought to be related to study drug, the sponsor may contact the investigator to obtain further information. If warranted, an investigator alert may be issued, to inform all investigators involved in any study with the same drug that this serious adverse event has been reported.

The sponsor must forward a copy of all serious adverse event reports to Novartis.

The investigator must complete the Serious Adverse Event Report Form, assess the relationship to study drug and fax the completed form within 24-hours to:

- Fax: 33 (0) 4 7878 2715

The original and the duplicate copies of the Serious Adverse Event Form, and the fax confirmation sheet must be kept with the case report forms at the study site. The monitor will review and collect a copy of the Serious Adverse Event Form.

Follow-up information is also to be sent, re-stating the date of the original report. Either a new Serious Adverse Event Form is sent (stating that this is a follow-up), or the original one resent (with the new information highlighted and a new date provided). The follow-up should describe whether the event has resolved or continues, if and how it was treated, and whether the patient continued or discontinued study participation. The form and fax confirmation sheet must be retained.

8.1.2. Completing Adverse Event case report form

Each adverse event is to be reported on an Adverse Event Case Report Form. As far as possible, each adverse event must also be described by:

1. its duration (start and end dates),
2. its severity grade (Grade 1 - 4),
3. its relationship to the study drug (suspected/not suspected),
4. the action(s) taken.

Examples of the severity grade, relationship to study treatment and actions taken, as presented in the case report form, are provided below.

The severity grade of an adverse event provides a qualitative assessment of the extent or intensity of an adverse event, as determined by the investigator or as reported by the patient. The severity grade does not reflect the clinical seriousness of the event, only the degree or extent of the affliction or occurrence (e.g. severe nausea, mild seizure), and does not reflect the relationship to study drug.

Severity grade for events not listed in the NCI/NIH CTC

1 = Grade 1	Mild
2 = Grade 2	Moderate
3 = Grade 3	Severe
4 = Grade 4	life-threatening

The relationship between the administration of study drug and the occurrence of the adverse event is described as belonging to one of only 2 categories, either suspected by the investigator or not suspected by the investigator.

Relationship to study drug

0 = Not suspected	The temporal relationship of the clinical event to study drug administration makes a causal relationship unlikely , or other drugs, therapeutic interventions or underlying conditions provide a sufficient explanation for the observed event.
1 = Suspected	The temporal relationship of the clinical event to study drug administration makes a causal relationship possible , and other drugs, therapeutic interventions or underlying conditions do not provide a sufficient explanation for the observed event.

The actions taken in response to an adverse event are described on a numerical scale, from 0 to 5 that cover the various possibilities. One or more of these is to be selected.

Actions taken in response to an adverse event

0 = No action taken
1 = Study drug dosage adjusted/temporarily interrupted
2 = Study drug permanently discontinued due to this adverse event
3 = Concomitant medication taken
4 = Non-drug therapy given
5 = Hospitalization/prolonged hospitalization

8.2. Administrative procedures

8.2.1. Changes to the protocol

Any change or addition to this protocol requires a written protocol amendment that must be approved by the sponsor and the investigator before implementation. Amendments significantly affecting the safety of patients, the scope of the investigation or the scientific quality of the study, require additional approval by the Ethic Committee. Examples of amendments requiring such approval are:

1. an increase in drug dosage or duration of exposure of patients
2. a significant change in the study design (e.g. addition or deletion of a control group)
3. an increase in the number of invasive procedures to which patients are exposed
4. addition or deletion of a test procedure for safety monitoring.

These requirements for approval should in no way prevent any immediate action from being taken by the investigator or by the promotor in the interests of preserving the safety of all patients included in the trial.

Amendments affecting only administrative aspects of the study do not require formal protocol amendments or Ethic Committee approval but the IRB/IEC of each center must be kept informed of such administrative changes. Examples of administrative changes not requiring

formal protocol amendments and Ethic Committee approval that can be treated as administrative amendments include:

1. changes in the staff used to monitor trials.
2. minor changes in the packaging or labeling of study drug.

8.2.2. Recording of data/retention of documents

Data on patients collected on CRFs during the trial will be documented in an anonymous fashion and the patient will only be identified by the patient number, and by his/her initials if also required. If, as an exception, it is necessary for safety or regulatory reasons to identify the patient, both the promotor and the investigator are bound to keep this information confidential.

All the information required by the protocol should be provided and any omissions require explanation. All CRFs must be completed and available for collection no more than 30 days after the patient's visit, so that the monitor may check the entries for completeness, accuracy and legibility, ensure the CRF is signed by the investigator and transmit the data to the promotor.

All entries to the CRFs must be made clearly in black ballpoint pen, to ensure the legibility of self-copying or photocopied pages. Corrections are made by placing a single horizontal line through the incorrect entry, so that it can still be seen, and placing the revised entry beside it. The revised entry must be initialed and dated by a member of the investigator's research team authorized to make CRF entries. Correction fluid must not be used.

The investigator must maintain source documents for each patient in the study. All information on CRFs must be traceable to these source documents, which are generally maintained in the patient's file. The source documents should contain all demographic and medical information, including laboratory data, electrocardiograms, etc., also a copy of the signed informed consent form, which should indicate the study number and title of the trial.

The investigator for, as listed below, must retain essential documents, as long as needed to comply with national and international regulations. The promotor will notify the investigator(s)/institution(s) when the study-related records are no longer required. The investigator agrees to adhere to the document retention procedures by signing the protocol. Essential documents include:

1. IRB/IEC approvals for the study protocol and all amendments
2. all source documents and laboratory records
3. CRF copies
4. patients' informed consent forms
5. FDA form 1572
6. any other pertinent study document.

8.2.3. Handling of study medication

Drug supplies must be kept in an appropriate, secure area (e.g. locked cabinet) and stored in accordance with the conditions specified on the drug labels. The investigator must maintain an accurate record of the shipment and dispensing of the study drug in a drug accountability ledger, a copy of which must be given to the promotor at the end of the study. An accurate record of the date and amount of study drug dispensed to each patient must be available for inspection at any time. All drug supplies are to be used only for this protocol and not for any other purpose.

The investigator must not destroy any drug labels, or any partly used or unused drug supply. At the conclusion of the study, and, as appropriate during the course of the study, the investigator will return all used and unused drug containers, drug labels and a copy of the completed drug disposition form to the Promotor.

8.2.4. Publication of results

It is mandatory that the first publication is based on data from all centers, and not by the investigators themselves. Investigators agree not to present data gathered from one center or a small group of centers before the full, initial publication, unless formally agreed to by all other investigators and the Promotor.

Novartis shall have the right to review each publication (including but not limited to, full papers, abstracts, posters presentations and oral presentations) of results of the Research prior to its submission to anyone not affiliated with Novartis or the Institution. A copy of each proposed publication and presentation shall be submitted to Novartis for review at least 15 business days. This provision is in recognition of Novartis's rights and responsibility to provide peer input regarding the scientific content and conclusions of such publications and presentations, to provide the principal investigator with information which may not have been previously provided and to ensure that none of its Confidential information will be disclosed or inappropriately utilized.

However, the final decision for the publication of the study will be taken by the principal investigators, statisticians and the promotor.

8.2.5. Disclosure and confidentiality

By signing the protocol, the investigator agrees to keep all information provided by the promotor in strict confidence and to request similar confidentiality from his/her staff and the IRB/EC. Study documents provided by the promotor (protocols, investigators' brochures, CRFs and other material) will be stored appropriately to ensure their confidentiality. The information provided by the promotor to the investigator may not be disclosed to others without direct written authorization from the promotor, except to the extent necessary to obtain informed consent from patients who wish to participate in the trial.

8.2.6. Discontinuation of study

The Promotor reserves the right to discontinue any study for administrative reasons at any time. No reimbursement will be made.

8.3. Ethics and Good Clinical Practice

This study must be carried out in compliance with the protocol and in accordance with the promotor standard operating procedures. These are designed to ensure adherence to Good Clinical Practice, as described in the following documents:

1. ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996.
2. Directive 91/507/EEC, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community.
3. US 21 Code of Federal Regulations dealing with clinical studies (including parts 50 and 56 concerning informed consent and IRB regulations).
4. Declaration of Helsinki, concerning medical research in humans (Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Patients, Helsinki 1964, amended Tokyo 1975, Venice 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996).

The investigator agrees, when signing the protocol, to adhere to the instructions and procedures described in it and thereby to adhere to the principles of Good Clinical Practice that it conforms to. A copy of the Declaration of Helsinki is provided in Section 8.3.3.

8.3.1. Institutional Review Board/Independent Ethics Committee

Before implementing this study, the protocol, the proposed informed consent form and other information to patients, must be reviewed by a properly constituted Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC). This committee must approve any amendments to the protocol, other than administrative ones.

8.3.2. Informed Consent

The investigator must explain to each patient (or legally authorized representative) the nature of the study, its purpose, the procedures involved, the expected duration, the potential risks and benefits involved and any discomfort it may entail. An information note is provided to the patient (Appendix 5). The patient is required to give his formal informed consent by signing the Informed Consent sheet (Appendix 6). The patient should read and consider the statement before signing and dating it, and should be given a copy of the signed document. If written consent is not possible, oral consent can be obtained if witnessed by a signed statement from one or more persons not involved in the study, mentioning why the patient was unable to sign the form. No patient can enter the study before his/her informed consent has been obtained.

Each patient has to be informed that participation in the study is voluntary and that he/she may withdraw from the study at any time and that withdrawal of consent will not affect his/her subsequent medical treatment or relationship with the treating physician (Appendix 5 and 6).

The informed consent form is part of the protocol, and must be submitted by the investigator with it for IRB/IEC approval.

8.3.3. Declaration of Helsinki

World Medical Association Recommendations Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Patients

Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964 and as revised by the World Medical Assembly in Tokyo, Japan in 1975, in Venice, Italy in 1983, in Hong Kong in 1989 and the 48th General Assembly in Somerset West, Republic of South Africa, 1996.

It is the mission of the physician to safeguard the health of the people. His or her knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this mission.

The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient."

The Purpose of biomedical research involving human patients must be to improve diagnostic, therapeutic and prophylactic procedures and the understanding of the etiology and pathogenesis of disease. In current medical practice most diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures involve hazards. This applies especially to biomedical research. Medical progress is based on research that ultimately must rest in part on experimentation involving human patients.

In the field of biomedical research a fundamental distinction must be recognized between medical research in which the aim is essentially diagnostic or therapeutic for a patient, and medical research, the essential object of which is purely scientific and without implying direct diagnostic or therapeutic value to the person patented to the research.

Special caution must be exercised in the conduct of research that may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected. Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, the World Medical Association has prepared the following recommendations as a guide to every physician in biomedical research involving human patients. They should be kept under review in the future. It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Physicians are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the laws of their own countries.

I. Basic Principles

Biomedical research involving human patients must conform to generally accepted scientific principles and should be based on adequately performed laboratory and animal experimentation and on a thorough knowledge of the scientific literature.

The design and performance of each experimental procedure involving human patients should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted for consideration, comment and guidance to a specially appointed committee independent of the investigator and the sponsor provided that this independent committee is in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed.

Biomedical research involving human patients should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the patient must always rest with a medically qualified person.

Biomedical research involving human patients cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the patient.

Every biomedical research project involving human patients should be preceded by careful assessment of predictable risks in comparison with foreseeable benefits to the patient or to others. Concern for the interests of the patient must always prevail over the interests of science and society.

The right of the research patient to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the patient and to minimize the impact of the study on the patient's physical and mental integrity and on the personality of the patient.

Physicians should abstain from engaging in research projects involving human patients unless they are satisfied that the hazards involved are believed to be predictable. Physicians should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.

In publication of the results of his or her research, the physician is obliged to preserve the accuracy of the results. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.

In any research on human beings, each potential patient must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He or she should be informed that they are at liberty to abstain from participation in the study and that they are free to withdraw consent at any time. The physician should then obtain the patient's freely given informed consent, preferably in writing.

When obtaining informed consent for the patient the physician should be particularly cautious if the patient is in a dependent relationship to him or her or may consent under duress. In that case a physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this official relationship should obtain the informed consent.

In case of legal incompetence, informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with national legislation. Where physical or mental incapacity makes it impossible to obtain informed consent, or when the patient is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the patient in accordance with national legislation. Whenever the minor child is in fact able to give consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian.

The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that the principles enunciated in the present Declaration are complied with.

II. Medical Research Combined with Professional Care (Clinical Research)

In the treatment of the patient, the physician must be free to use a new diagnostic and therapeutic measure, if in his or her judgment it offers hope of saving life, reestablishing health or alleviating suffering. The potential benefits, hazards and discomfort of a new

method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.

In any medical study, every patient - including those of a control group, if any - should be assured of the best-proven diagnostic and therapeutic method.

The refusal of the patient to participate in a study must never interfere with the physician-patient relationship. If the physician considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for this proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to the independent committee.

The physician can combine medical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that medical research is justified by its potential diagnostic or therapeutic value for the patient.

III. Non-Therapeutic Biomedical Research Involving Human Patients (Non-Clinical Biomedical Research)

In the purely scientific application of medical research carried out on a human being, it is the duty of the physician to remain the protector of the life and health of that person on whom biomedical research is being carried out. The patients should be volunteers--either healthy persons or patients for whom the experimental design is not related to the patient's illness. The investigator or the investigating team should discontinue the research if in his/her judgment it may, if continued, is harmful to the individual. In research on man, the interest of science and society should never take precedence over considerations related to the well being of the patient.

8. Method of Treatment Assignment

Coordinating Center:	UBET Centre Léon Bérard 28 rue Laënnec 69373 LYON Cedex 08
Physician-Statistician:	Dr David PEROL Phone: 33 4 78782879 fax: 33 4 78782715 e-mail: perold@lyon.fnclcc.fr
Data manager:	Françoise DUCIMETIERE Phone: 33 4 78782658 fax: 33 4 78782715 e-mail: ducimeti@lyon.fnclcc.fr

9.1. Patient registration procedure

An inclusion form must be filled in by the investigator to verify the eligibility of the patient for the study. Inclusion must be notified by phone or fax to the coordinating center:

- by phone: the investigator must call the data manager: **Françoise DUCIMETIERE**
Phone: 33 4 78782658, and check with her the eligibility of the patient.
- by fax: the investigator must complete and sign the inclusion form and send it by fax to the coordinating center: **Françoise DUCIMETIERE – UBET – fax: 33 4 78782715**.

At the end of the registration procedure, an identification number will be allocated to the patient and notified to the investigator. This number will be used throughout the study.

A copy of the signed informed consent must be sent to the coordinating center as soon as possible. The original of the signed informed consent must be kept in the patient's file.

9.2. Patient randomization procedure

At the end of a 1 year period, patients treated by Glivec® achieving a CR, PR or SD will be proposed for randomization between 1) interruption of Glivec® until progression and the re-start vs 2) maintenance of Glivec®.

One month before the expected date of randomization, the study data manager will send a mail to remind the investigator of the randomization. A randomization form will be filled in to verify the eligibility of the patient for the randomization. Randomization will be done by phone or fax:

- by phone: the investigator must call the study data manager: **Françoise DUCIMETIERE**
Phone: 33 4 78782658.
- by fax: the investigator must complete and sign the randomization form and send it by fax to the coordinating center : **Françoise DUCIMETIERE – UBET – fax: 33 4 78782715**.

At the end of the randomization procedure, the arm of treatment will be notified to the investigator.

10. References

1. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-20.
2. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23: 82-87
3. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000;18:3211-20.

4. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728-34.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-80.
6. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000;156:791-5.
7. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001; 61:8118-21
8. Hirota S, Nishida T, Isozaki K, et al. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours. *J Pathol* 2001;193: 505-10
9. Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res* 2001; 25: 571-6
10. Fukasawa T, Chong JM, Sakurai S, et al. Allelic loss of 14q and 22q, NF2 mutation, and genetic instability occur independently of c-kit mutation in gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Cancer Res*; 91:1241-9
11. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999;154:53-60.
12. Savage DG, Antman KA. Imatinib mesylate : a novel oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 683-693.
13. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6.
14. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001; 344:1084-6
15. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344:1038-42.
16. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001 ; 344:1052-6
17. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-
18. Lee YJ, Wesley RA. Statistical contributions to phase II trials in cancer: interpretation, analysis and design. *Seminars in Oncology* 1981;8:403-16.
19. Machin D, Campbell MJ, Fayers PM, Pinol APY. Sample size tables for clinical studies. 2nd ed. Oxford (UK): Blackwell Science Ltd;1997.

Appendix 1: Drugs known to be metabolized by CYP450 isoenzymes 2D6 and 3A4

CYP2D6	
Substrates	
Amitriptyline (hydroxylation)	Methamphetamine
Amphetamine	Metoclopramide
Betaxolol	Metoprolol
Bisoprolol	Mexitetine
Brofaromine	Mianserin
Buturolool	Mirtazapine (hydroxylation)
Bupropion	
Captopril	Molindone
Carvedilol	Morphine
Cevimeline	Nortriptyline (hydroxylation)
Chlorpheniramine	Olanzapine (minor, hydroxymethylation)
Chlorpromazine	Ondansetron
Cinnarizine	Orphenadrine
Clomipramine (hydroxylation)	Oxycodone
Clozapine (minor pathway)	Papaverine
Codeine (hydroxylation, o-demethylation)	Paroxetine (minor pathway)
Cyclobenzaprine (hydroxylation)	Penbutolol
Cyclophosphamide	Pentazocine
Debrisoquin	Perhexiline
Delavirdine	Perphenazine
Desipramine	Phenformin
Dexfenfluramine	Pindolol
Dextromethorphan (o-demethylation)	Promethazine
Dihydrocodeine	Propafenone
Diphenhydramine	Propranolol
Dolasetron	Quetiapine
Donepezil	Remoxipride
Doxepin	Risperidone
Encainide	Ritonavir (minor)
Fenfluramine	Ropivacaine
Flecainide	Selegiline
Fluoxetine (minor pathway)	Sertindole
Fluphenazine	Sertraline (minor pathway)
Haiofantrine	Sparteine
Haioperidol (minor pathway)	Tamoxifen
Hydrocodone	Thioridazine
Hydrocortisone	Tiagabine
Hydroxyamphetamine	Timolol
Imipramine (hydroxylation)	Tolterodine
Labetalol	Tramadol
Loratadine	Trazodone
Maprotiline	Trimipramine
m-Chlorophenylpiperazine (m-CPP)	Tropisetron

Meperidine Methadone	Venlafaxine (o-desmethylation) Yohimbine
Inhibitors	
Amiodarone Celecoxib Chloroquine Chlorpromazine Cimelidine Citalopram Clomipramine Codeine Dejavirdine Desipramine Dextropropoxyphene Diitiazem Doxorubicin Entacapone (high dose) Fluoxetine Fluphenazine Fluvoxamine Haloperidol Labetalol Lobeline Lomustine	Methadone Mibefradil Moclobemide Nortluoxetine Paroxetine Perphenazine Propafenone Quinacrine Quinidine Ranitidine Risperidone (weak) Ritonavir Sertindole Sertraline (weak) Thioridazine Vaiproc acid Venlafaxine (weak) Vinblastine Vincristine Vinorelbine Yohimbine

CYP3A3/4	
Substrates	
Acetaminophen Aifentanil Alosetron Alprazolam Amiodarone Amitriptyline (minor) Amlodipine Anastrozole Androsterone Antipyrine Astemizole Atorvastatin	Chlorpromazine Cimetidine Cisapride Citalopram Clarithromycin Clindamycin Clomipramine Clonazepam Clozapine Cocaine Codeine (demethylation) Cortisol

Benzphetamine	Cortisone
Bepiridil	Cyclobenzaprine (demethylation)
Bexarotene	Cyclophosphamide
Bromazepam	Cyclosporine
Bromocriptine	Dapsone
Budesonide	Dehydroepiandrosterone
Bupropion (minor)	Delavirdine
Buspirone	Desmethyldiazepam
Busulfan	Dexamethasone
Caffeine	Dextromethorphan (minor, N-demethylation)
Cannabinoids	Diazepam (minor; hydroxylation, N-demethylation)
Carbamazepine	
Cevimeline	
Cerivastatin	Nefazodone
Digitoxin	Nelfinavir
Diltiazem	Nevirapine
Disopyramide	Nicardipine
Docetaxel	Nifedipine
Dolasetron	Niludipine
Donepezil	Nimodipine
Doxorubicin	Nisoldipine
Doxycycline	Nitrendipine
Dronabinol	Omeprazole (sulfonation)
Enalapril	Ondansetron
Erythromycin	Oral contraceptives
Estradiol	Orphenadrine
Ethinyl estradiol	Paclitaxel
Ethosuximide	Pantoprazole
Etoposide	Pimozide
Exemestene	Pioglitazone
Dofetilide (minor)	Pravastatin
Felodipine	Prednisone
Fentanyl	Progesterone
Fexoténadine	Proguanil
Finaxteride	Propafenone
Fluoxetine	Quercetin
	Quetiapine
Flutamide	Quinidine
Glyburide	Quinine
Granisetron	Repaglinide
Halofantrine	Retinoic acid
Hydrocortisone	Rifampin
Hydroxyarginine	Risperidone
Ifosfamide	Ritonavir
Imipramine	Salmeterol
Indinavir	Saquinavir
Isradipine	Sertindole
Itraconazole	Sertraline
Ketoconazole	Sibutramine
Lansoprazole (minor)	Sildenafil citrate
Letrozole	Simvastatin
Levobupivacaine	Sirolimus
Lidocaine	Sufentanil
Loratadine	Tacrolimus
	Tamoxifen

<p>Losartan Lovastatin Methadone Mibefradil Miconazole Midazolam Mifepristone Mirtazapine (N-demethylation) Montelukast Navelbine</p> <p>Toremifene Trazodone Tretinoin Triazolam Troglitazone Troleandomycin Venlafaxine (N-demethylation) Verapamil Vinblastine</p>	<p>Temazepam Teniposide Terfenadine Testosterone Tetrahydrocannabinol Theophylline Tiagabine Tolterodine Vincristine Warfarin (R-warfarin) Yohimbine Zaleplon (minor pathway) Zatoestron Zileuton</p> <p>Ziprasidone Zolpidem Zonisamide</p>
<p>Inducers</p>	
<p>Carbamazepine Dexamethasone Ethosuximide Glucocorticoids Griseofulvin Nafcillin Nelfinavir Nevirapine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenylbutazone</p>	<p>Phenytoin Primidone Progesterone Rifabutin Rifampin Rofecoxib (mild) St John's wort Sulfadimidine Sulfinpyrazone Troglitazone</p>
<p>Inhibitors</p>	
<p>Amiodarone Anastrozole Azithromycin Cannabinoids Cimetidine Clarithromycin Clotrimazole Cyclosporine Danazol Delavirdine Dexamethasone Diethylthiocarbamate Diltiazem Dirithromycin Disulfiram Entacapone (high dose)</p>	<p>Ketoconazole Metronidazole Mibefradil Miconazole (moderate) Nefazodone Nelfinavir Nevirapine Norfloxacin Norfluoxetine Omeprazole (weak) Oxiconazole Paroxetine (weak) Propoxyphene Quinidine Quinine</p>

Erythromycin	Quinupristin and dalfopristin
Ethinyl estradiol	Ranitidine
Fluconazole (weak)	Ritonavir
Fluoxetine	Saquinavir
Fluvoxamine	Sertindole
Gestodene	Sertraline
Grapefruit juice	Troglitazone
Indinavir	Troleandomycin
Isoniazid	Valproic acid (weak)
Itraconazole	Verapamil
	Zafirlukast
	Zileuton

(Adapted from Cytochrome P-450 Enzymes and Drug metabolism. In : Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL eds. Drug Information Handbook 8th ed. Hudson, OH; LexiComp Inc. 2000: 1364-1371

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria

		Grade			
Toxicity	0	1	2	3	4
ALLERGY/IMMUNOLOGY					
Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever)	none	transient rash, drug fever < 38°C (<100.4°F)	urticaria, drug fever 38°C (100.4°F), and/or asymptomatic bronchospasm	symptomatic bronchospasm, requiring parenteral medication(s), with or without urticaria; allergy-related edema/angioedema	anaphylaxis
Isolated urticaria, in the absence of other manifestations of an allergic or hypersensitivity reaction, is graded under DERMATOLOGY/SKIN.					
Allergic rhinitis (including sneezing, nasal stuffiness, postnasal drip)	none	mild, not requiring treatment	moderate, requiring treatment	-	-
Autoimmune reaction	none	serologic or other evidence of autoimmune reaction but patient is asymptomatic (e.g., vitiligo), all organ function is normal and no treatment is required	evidence of autoimmune reaction involving a non-essential organ or function (e.g., hypothyroidism), requiring treatment other than immunosuppressive drugs	reversible autoimmune reaction involving function of a major organ or other toxicity (e.g., transient colitis or anemia), requiring short-term immunosuppressive treatment	autoimmune reaction causing major grade 4 organ dysfunction; progressive and irreversible reaction; long-term administration of high-dose immunosuppressive therapy required
(Also consider Hypothyroidism, Colitis, Hemoglobin, Hemolysis)					
Serum sickness	none	-	-	present	
Isolated urticaria, in the absence of other manifestations of an allergic or hypersensitivity reaction, is graded under DERMATOLOGY/SKIN.					
Vasculitis	none	mild, not requiring treatment	symptomatic, requiring medication	requiring steroids	ischemic changes or requiring amputation
Allergy - Other Specify	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
AUDITORY / HEARING					
Conductive hearing loss is graded under AUDITORY/HEARING					
Earache is graded under PAIN					
External auditory canal	normal	external otitis with erythema or dry desquamation	external otitis with moist desquamation	external otitis with discharge, mastoiditis	necrosis of the canal soft tissue or bone
Changes associated with radiation to external ear (pinnae) are graded under DERMATOLOGY/SKIN.					
Inner ear/hearing	normal	hearing loss on audiometry only	tinnitus or hearing loss, not requiring hearing aid or treatment	tinnitus or hearing loss, correctable with hearing aid or treatment	severe unilateral or bilateral hearing loss (deafness), not correctable
Middle ear/hearing	normal	serous otitis without subjective decrease in hearing	serous otitis or infection requiring medical intervention; subjective decrease in hearing; rupture of tympanic membrane with discharge	otitis with discharge, mastoiditis or conductive hearing loss	necrosis of the canal soft tissue or bone
Hearing- Other (Specify)	normal	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 2 of 25)

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
BLOOD/BONE MARROW					
Bone marrow cellularity	normal for age	mildly hypocellular or 25% reduction from normal cellularity for age	moderately hypocellular or >25 - 50% reduction from normal cellularity for age or >2 but <4 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	severely hypocellular or >50 - 75% reduction in cellularity for age or 4 - 6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	aplasia or >6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity
<u>Normal ranges:</u>					
children (≤ 18 years)	90% cellularity average				
younger adults (19-59)	60-70% cellularity average				
older adults (≥ 60 years)	50% cellularity average				
Grade Bone marrow cellularity only for changes related to treatment not disease					
CD4 count	WNL	< LLN - 500/mm ³	200 - < 500/mm ³	50 - < 200/mm ³	< 50/mm ³
Haptoglobin	normal	decreased	-	absent	-
Hemoglobin (Hgb)	WNL	< LLN - 10.0 g/dl < LLN - 100 g/L < LLN - 6.2 mmol/L	8.0 - < 10.0 g/dl 80 - < 100 g/L 4.9 - < 6.2 mmol/L	6.5 - < 8.0 g/dl 65 - 80 g/L 4.0 - < 4.9 mmol/L	< 6.5 g/dl < 65 g/L < 4.0 mmol/L
The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies.					
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic processes	WNL	10 - < 25% decrease from pretreatment	25 - < 50% decrease from pretreatment	50 - < 75% decrease from pretreatment	≥75% decrease from pretreatment
Hemolysis (e.g., immune hemolytic anemia, drug-related hemolysis)	none	only laboratory evidence of hemolysis [e.g., direct antiglobulin test (Coombs') schistocytes]	evidence of red cell destruction and 2 gm decrease in hemoglobin, no transfusion	requiring transfusion and/or medical intervention (e.g., steroids)	catastrophic consequences of hemolysis (e.g., renal failure, hypotension, bronchospasm, splenectomy)
Also consider Haptoglobin, Hgb					
Leukocytes (total WBC)	WNL	< LLN - 3.0 x 10 ⁹ /L < LLN - 3000/mm ³	2.0 - < 3.0 x 10 ⁹ /L 2000 - < 3000/mm ³	1.0 - < 2.0 x 10 ⁹ /L 1000 - < 2000/mm ³	< 1.0 x 10 ⁹ /L < 1000/mm ³
Lymphopenia	WNL	<LLN - 1.0 x 10 ⁹ /L <LLN - 1000/mm ³	0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L 500 - <1000/mm ³	<0.5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³	-
Neutrophils / granulocytes (ANC/AGC)	WNL	1.5 - <2.0 x 10 ⁹ /L ≥1500 - <2000/mm ³	1.0 - <1.5 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <1500/mm ³	0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	< 0.5 x 10 ⁹ /L < 500/mm ³
Platelets	WNL	< LLN - <75.0 x 10 ⁹ /L < LLN - 75000/mm ³	50.0 - < 75.0 x 10 ⁹ /L 50000 - < 75000/mm ³	10.0 - < 50.0 x 10 ⁹ /L 10000 - < 50000/mm ³	< 10.0 x 10 ⁹ /L < 10000/mm ³

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 3 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
BLOOD/BONE MARROW (Cont'd)					
The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies.					
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process	WNL	10 - <25% decrease from baseline	25 - <50% decrease from baseline	50 - <75% decrease from baseline	75% decrease from baseline
Transfusion: Platelets	none	-	-	yes	platelet transfusions and other measures required to improve platelet increment; platelet transfusion refractoriness associated with life-threatening bleeding. (e.g., HLA or cross matched platelet transfusions)
Also consider Platelets.					
Transfusion: pRBCs	none	-	-	yes	-
Also consider Hemoglobin.					
Hematologic- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA)					
Conduction abnormality/ Atrioventricular heart block	none	asymptomatic, not requiring treatment (e.g., Mobitz type I second-degree AV block, Wenckebach)	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment (e.g., Mobitz type II second-degree AV block, third-degree AV block)	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Nodal / junctional arrhythmia / dysrhythmia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Palpitations	none	present	-	-	-
Grade palpitations <u>only</u> in the absence of a documented arrhythmia.					
Prolonged QTc interval (QTc > 0.48 seconds)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Sinus bradycardia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Sinus tachycardia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment of underlying cause	-

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 4 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA) (cont'd)					
Supraventricular arrhythmia's (SVT/atrial fibrillation/ flutter)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Syncope (fainting) is graded under NEUROLOGY					
Vasovagal episode	none	-	present without loss of consciousness	present with loss of consciousness	-
Ventricular arrhythmia (PVCs / bigeminy / trigeminy / ventricular tachycardia)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Arrhythmia-Other (Specify)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic, and requiring treatment of underlying cause	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Acute vascular leak syndrome	absent	-	symptomatic, but not requiring fluid support	respiratory compromise or requiring fluids	life-threatening; requiring pressor support and/or ventilator support
Cardiac-ischemic/ infarction	none	non-specific T-wave flattening or changes	asymptomatic, ST- and T-wave changes suggesting ischemia	angina without evidence of infarction	acute myocardial infarction
CARDIOVASCULAR (GENERAL)					
Cardiac left ventricular function	normal	asymptomatic decline of resting ejection fraction of 10% but < 20% of baseline value; shortening fraction 24% but < 30%	asymptomatic but resting ejection fraction below LLN for laboratory or decline of resting ejection fraction 20% of baseline value; < 24% shortening fraction	CHF responsive to treatment	severe or refractory CHF or requiring intubation
CNS cerebrovascular ischemia is graded under NEUROLOGY.					
Cardiac troponin I (cTnI)	normal	-	-	levels consistent with unstable angina as defined by the manufacturer	levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer
Cardiac troponin T (cTnT)	normal	≥ 0.03 - < 0.05 ng/ml	≥ 0.05 - < 0.1 ng/ml	≥ 0.1 - < 0.2 ng/ml	≥ 0.2 ng/ml
Edema	none	asymptomatic, not requiring therapy	symptomatic, requiring therapy	symptomatic edema limiting function and unresponsive to therapy or requiring drug discontinuation	anasarca (severe generalized edema)
Hypertension	none	asymptomatic, transient increase by >20 mmHg (diastolic) or to > 150/100* if previously WNL; not requiring treatment	recurrent or persistent or symptomatic increase by > 20 mmHg (diastolic) or to > 150/100* if previously WNL; not requiring treatment	requiring therapy or more intensive therapy than previously	hypertensive crisis

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 5 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
CARDIOVASCULAR (GENERAL) Cont'd					
Hypotension	none	changes, but not requiring therapy (including transient orthostatic hypotension)	requiring brief fluid replacement or other therapy but not hospitalization; no physiologic consequences	requiring therapy and sustained medical attention, but resolves without persisting physiologic consequences	shock (associated with acidemia and impairing vital organ function due to tissue hypoperfusion)
Also consider Syncope (fainting). Angina or MI is graded as Cardiac- ischemia/infarction in the CARDIOVASCULAR (GENERAL).					
Myocarditis	none	-	-	CHF responsive to treatment	severe or refractory CHF
Operative injury of vein/artery	none	primary suture repair for injury, but not requiring transfusion	primary suture repair for injury, requiring transfusion	vascular occlusion requiring surgery or bypass for injury	myocardial infarction; resection of organ (e.g., bowel, limb)
Pericardial effusion/pericarditis	none	asymptomatic effusion, not requiring treatment	pericarditis (rub, ECG changes, and/or chest pain)	physiologic consequences resulting from symptoms	tamponade (drainage or pericardial window required)
Peripheral arterial ischemia	none	-	brief episode of ischemia managed non-surgically and without permanent deficit	requiring surgical intervention	life-threatening or with permanent functional deficit (e.g., amputation)
Phlebitis (superficial)	none	-	present	-	-
Injection site reaction is graded under DERMATOLOGY/SKIN					
Syncope (fainting) is graded under NEUROLOGY					
Thrombosis / embolism	none	-	deep vein thrombosis, not requiring anticoagulant	deep vein thrombosis, requiring anticoagulant therapy	embolic event including pulmonary embolism
Vein/artery operative injury is graded as Operative injury of vein/artery in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category					
Circulatory or cardiac- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
COAGULATION					
See the HEMORRHAGE category for grading the severity of bleeding events.					
DIC (disseminated intravascular coagulation)	absent	-	-	laboratory findings present with <u>no</u> bleeding	laboratory findings <u>and</u> bleeding
Also grade Platelets. Must have increased fibrin split products or D-dimer in order to grade as DIC.					
Fibrinogen	WNL	0.75 - <1.0 x LLN	0.5 - <0.75 x LLN	0.25 - <0.5 x LLN	<0.25 x LLN
The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies.					
For leukemia studies:	WNL	<20% decrease from pretreatment value or LLN	20 - <40% decrease from pretreatment value or LLN	40 - <70% decrease from pretreatment value or LLN	<50 mg%
Partial thrombo-plastin time (PTT)	WNL	>ULN - ≤ 1.5 x ULN	> 1.5 - ≤ 2 x ULN	>2 x ULN	-
Phlebitis is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category					
Prothrombin time (PT)	WNL	>ULN - ≤ 1.5 x ULN	> 1.5 - ≤ 2 x ULN	>2 x ULN	-

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 6 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
COAGULATION (cont'd)					
Thrombosis/embolism is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Thrombotic microangiopathy (e.g., thrombotic thrombocytopenia purpura/TTP or hemolytic uremia syndrome/HUS)	absent	-	-	laboratory findings present without clinical consequences	laboratory findings and clinical consequences, (e.g., CNS hemorrhage/bleeding or thrombosis/embolism or renal failure) requiring therapeutic intervention
Also consider Hemoglobin (Hgb), Platelets, Creatinine. Must have microangiopathic changes on blood smear (e.g., schistocytes, helmet cells, red cell fragments).					
Coag- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
CONSTITUTIONAL SYMPTOMS					
Fatigue (lethargy, malaise, asthenia)	none	increased fatigue over baseline, but not altering normal activities	moderate (e.g., decrease in performance status by 1 ECOG level <u>or</u> 20% Karnofsky or <i>Lansky</i>) <u>or</u> causing difficulty performing some activities	severe (e.g., decrease in performance status by 2 ECOG levels <u>or</u> 40% Karnofsky or <i>Lansky</i>) <u>or</u> loss of ability to perform some activities	bedridden or disabling
Fever (in the absence of neutropenia, where neutropenia is defined as AGC < 1.0 x 10 ⁹ /L)	none	38.0 - 39.0°C (100.4 - 102.2°F)	39.1 - 40.0°C (102.3 - 104.0°F)	> 40.0°C (>104.0°F) for < 24 hrs	> 40.0°C (>104.0°F) for > 24 hrs
Also consider Allergic reaction/hypersensitivity. The temperature measurements listed above are oral or tympanic.					
Hot flashes/flushes are graded in the ENDOCRINE category.					
Rigors, chills	none	mild, requiring symptomatic treatment (e.g., blanket) or non-narcotic medication	severe and/or prolonged, requiring narcotic medication	not responsive to narcotic medication	-
Sweating (diaphoresis)	normal	mild and occasional	frequent or drenching	-	-
Weight gain	< 5%	5 - <10%	10 - <20%	20%	-
Also consider Ascites, Edema, Pleural effusion.					
The following criteria is to be used ONLY for weight gain associated with Veno-Occlusive Disease.					
Weight gain - veno-occlusive disease (VOD)	<2%	2 - <5%	5 - <10%	10% or as ascites	10% or fluid retention resulting in pulmonary failure
Weight loss	< 5%	5 - <10%	10 - <20%	20%	-
Also consider Vomiting, Dehydration, Diarrhea.					
Constitutional symptoms- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 7 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
DERMATOLOGY/SKIN					
Alopecia	normal	mild hair loss	pronounced hair loss	-	-
Bruising (in absence of grade 3 or 4 thrombocytopenia)	none	localized or in dependent area	generalized	-	-
Bruising resulting from grade 3 or 4 thrombocytopenia is graded as Petechiae/purpura <u>and</u> Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia in the HEMORRHAGE category, <u>not</u> in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Dermatitis, focal (associated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplant)	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation, 1.5 cm diameter, not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include spontaneous bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Dry skin	normal	controlled with emollients	not controlled with emollients	-	-
Erythema multiforme (e.g., Stevens- Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	absent	-	scattered, but not generalized eruption	severe or requiring IV fluids (e.g., generalized rash or painful stomatitis)	life-threatening (e.g., exfoliative or ulceration of dermatitis or requiring enteral or parenteral nutritional support)
Flushing	absent	present	-	-	-
Hand-foot skin reaction	none	skin changes or dermatitis without pain (e.g., erythema, peeling)	skin changes with pain, not interfering with function	skin changes with pain, interfering with function	-
Injection site reaction	none	pain or itching or erythema	pain or swelling, with inflammation or phlebitis	ulceration or necrosis that is severe or prolonged, or requiring surgery	-
Nail changes	normal	discoloration or ridging (koilonychia) or pitting	partial or complete loss of nail(s) or pain in nailbeds	-	-
Petechiae is graded in the HEMORRHAGE category					
Photosensitivity	none	painless erythema	painful erythema	erythema with desquamation	-
Pigmentation changes (e.g., vitiligo)	none	localized pigmentation changes	generalized pigmentation changes	-	-
Pruritus	none	mild or localized, relieved spontaneously or by local measures	intense or widespread, relieved spontaneously or by systemic measures	intense or widespread and poorly controlled despite treatment	-

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 8 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
DERMATOLOGY/SKIN (cont'd)					
Purpura is graded in the HEMORRHAGE category.					
Radiation dermatitis	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation, 1.5 cm diameter, not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Pain associated with radiation dermatitis is graded separately in the PAIN category as Pain due to radiation.					
Radiation recall reaction (reaction following chemotherapy in the absence of additional radiation therapy that occurs in a previous radiation port)	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation, 1.5 cm diameter, not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Rash/desquamation	none	macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms covering <50% of body surface or localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area	symptomatic generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption or desquamation covering 50% of body surface area	generalized exfoliative dermatitis or ulcerative dermatitis
Also consider Allergic reaction/hypersensitivity.					
Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome) is graded separately as Erythema multiforme.					
Urticaria (hives, welts, wheals)	none	requiring no medication	requiring PO or topical treatment or IV medication or steroids for <24 hours	requiring IV medication or steroids for 24 hours	-
Wound- infectious	none	cellulitis	superficial infection	infection requiring IV antibiotics	necrotizing fasciitis
Wound- non-infectious	none	incisional separation	incisional hernia	fascial disruption without evisceration	fascial disruption with evisceration
Skin- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
ENDOCRINE					
Cushingoid appearance (e.g., moon face with or without buffalo hump, centripetal obesity, cutaneous striae)	absent	-	present	-	-
Also consider Hyperglycemia and Hypokalemia					
Feminization of male	absent	-	-	present	-
Gynecomastia	none	mild	pronounced or painful	pronounced or painful and requiring surgery	-

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 9 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
ENDOCRINE (cont'd)					
Hot flashes/flushes	none	mild or no more than 1 per day	moderate and greater than 1 per day	-	-
Hypothyroidism	absent	asymptomatic, TSH elevated, no therapy given	symptomatic or thyroid replacement treatment given	patient hospitalized for manifestations of hypothyroidism	myxedema coma
Masculinization of female	absent	-	-	present	-
SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)	absent	-	-	present	-
Endocrine- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
GASTROINTESTINAL					
Amylase is graded in the METABOLIC/LABORATORY category.					
Anorexia	none	loss of appetite	oral intake significantly decreased	requiring IV fluids	requiring feeding tube or parenteral nutrition
Ascites (non-malignant)	none	asymptomatic	symptomatic, requiring diuretics	symptomatic, requiring therapeutic paracentesis	life-threatening physiologic consequences
Colitis	none	-	abdominal pain with mucus and/or blood in stool	abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus or peritoneal signs, and radiographic or biopsy documentation	perforation or requiring surgery or toxic megacolon
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Melena/GI bleeding, Rectal bleeding/hematochezia, Hypotension.					
Constipation	none	requiring stool softener or dietary modification	requiring laxatives	obstipation requiring manual evacuation or enema	obstruction or toxic megacolon
Dehydration	none	dry mucous membranes and/or diminished skin turgor	requiring IV fluid replacement (brief)	requiring IV fluid replacement (sustained)	physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse
Also consider Hypotension, Diarrhea, Vomiting, Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis).					
Diarrhea Patients without colostomy:	none	increase of < 4 stools/day over pre-treatment	increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools	increase of 7 stools/day or incontinence; or need for parenteral support for dehydration	physiologic consequences requiring intensive care; or hemodynamic collapse

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 10 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
GASTROINTESTINAL (cont' d)					
-Patients with a colostomy:	none	mild increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment	moderate increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment, but not interfering with normal activity	severe increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment, interfering with normal activity	physiologic consequences, requiring intensive care; or hemodynamic collapse
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Pain, Dehydration, Hypotension					
Duodenal ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization	perforation or bleeding, requiring emergency surgery
Dyspepsia / heartburn	none	mild	moderate	severe	-
Dysphagia, esophagitis, odynophagia (painful swallowing)	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	dysphagia, requiring IV hydration	requiring enteral or parenteral nutritional support or complete obstruction (cannot swallow saliva) or perforation
Dysphagia- <u>esophageal</u> related to radiation	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly liquid, pureed or soft diet	dysphagia requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	complete obstruction (cannot swallow saliva); ulceration with bleeding not induced by minor trauma or abrasion or perforation
Also consider Pain due to radiation, Mucositis due to radiation.					
Fistula is graded separately as Fistula- esophageal.					
Dysphagia - <u>pharyngeal</u> related to radiation	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	dysphagia, requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	complete obstruction (cannot swallow saliva); ulceration with bleeding not induced by minor trauma or abrasion or perforation
Fistula is graded separately as Fistula- pharyngeal.					
Fistula- esophageal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula- intestinal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula- pharyngeal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula- rectal/anal	none	-	-	present	requiring surgery
Flatulence	none	mild	moderate	-	-
Gastric ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	bleeding without perforation, uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization or surgery	perforation or bleeding, requiring emergency surgery
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 11 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
GASTROINTESTINAL (cont'd)					
Gastritis	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	uncontrolled by out-patient medical management; requiring hospitalization or surgery	life-threatening bleeding, requiring emergency surgery
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					
Hematemesis is graded in the HEMORRHAGE category.					
Hematochezia is graded in the HEMORRHAGE category as Rectal bleeding/hematochezia.					
Ileus (or neuroconstipation)	none	-	intermittent, not requiring intervention	requiring non-surgical intervention	requiring surgery
Mouth dryness	normal	mild	moderate	-	-
Mucositis					
Mucositis <u>not due to radiation</u> is graded in the GASTROINTESTINAL category for specific sites: Colitis, Esophagitis, Gastritis, Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis), and Typhlitis; or the RENAL/GENITOURINARY category for Vaginitis.					
Mucositis due to radiation	none	erythema of the mucosa	patchy pseudomembranous reaction (patches generally 1.5 cm in diameter and non-contiguous)	confluent pseudomembranous reaction (contiguous patches generally > 1.5 cm in diameter)	necrosis or deep ulceration; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Also consider Pain due to radiation.					
Note: Grade radiation mucositis of the larynx here. Dysphagia related to radiation is also graded as <u>either</u> Dysphagia- esophageal related to radiation <u>or</u> Dysphagia- pharyngeal related to radiation, depending on the site of treatment.					
Nausea	none	able to eat	oral intake significantly decreased	no significant intake, requiring IV fluids	-
Pancreatitis	none	-	-	abdominal pain with pancreatic enzyme elevation	complicated by shock (acute circulatory failure)
Also consider Hypotension.					
Asymptomatic amylase and Amylase are graded in the METABOLIC/LABORATORY category.					
Pharyngitis is graded in the GASTROINTESTINAL category as Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis)					
Proctitis	none	increased stool frequency, occasional blood-streaked stools, or rectal discomfort (including hemorrhoids), not requiring medication	increased stool frequency, bleeding, mucus discharge, or rectal discomfort requiring medication; anal fissure	increased stool frequency/diarrhea, requiring parenteral support; rectal bleeding, requiring transfusion; or persistent mucus discharge, necessitating pads	perforation, bleeding or necrosis or other life-threatening complication requiring surgical intervention (e.g., colostomy)
Salivary gland changes	none	slightly thickened saliva/may have slightly altered taste (e.g., metallic); additional fluids may be required	thick, ropy, sticky saliva; markedly altered taste; alteration in diet required	-	acute salivary gland necrosis
Sense of smell	normal	slightly altered	markedly altered	-	-

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 12 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
GASTROINTESTINAL (cont'd)					
Stomatitis / pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis)	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	painful erythema, edema, or ulcers, but can eat or swallow	painful erythema, edema, or ulcers requiring IV hydration	severe ulceration or requires parenteral or enteral nutritional support or prophylactic intubation
Taste disturbance (dysgeusia)	normal	slightly altered	markedly altered	-	-
Typhlitis (inflammation of the cecum)	none	-	-	abdominal pain, diarrhea, fever, or radiographic documentation	perforation, bleeding or necrosis or other life-threatening complication requiring surgical intervention (e.g., colostomy)
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hypotension, Febrile/neutropenia.					
Vomiting	none	1 episode in 24 hours over pretreatment	2-5 episodes in 24 hours over pretreatment	6 episodes in 24 hours over pretreatment; or need for IV fluids	Requiring parenteral nutrition; or physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse
Also consider Dehydration					
Weight gain is graded in the CONSTITUTIONAL SYMPTOMS category.					
Weight loss is graded in the CONSTITUTIONAL SYMPTOMS category.					
GI- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
HEMORRHAGE					
Note: Transfusion in this section refers to pRBC infusion.					
For <u>any</u> bleeding with grade 3 or 4 platelets (< 50,000), <u>always</u> grade Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia. Also consider platelets, transfusion- pRBCs, and transfusion-platelets in addition to the grade that incorporates the site or type of bleeding.					
If the site or type of hemorrhage/bleeding is listed, also use the grading that incorporates the site of bleeding: CNS hemorrhage/bleeding, Hematuria, Hematemesis, Hemoptysis, Hemorrhage/bleeding with surgery, Melena/lower GI bleeding, Petechiae/purpura (Hemorrhage/bleeding into skin), Rectal bleeding/hematochezia, Vaginal bleeding.					
If the platelet count is 50,000 and the site or type of bleeding is listed, grade the specific site. If the site or type is <u>not</u> listed and the platelet count is 50,000, grade Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia and specify the site or type in the OTHER category.					
Hemorrhage /bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia	none	mild without transfusion		requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Also consider Platelets, Hemoglobin, Transfusion-platelet, Transfusion-pRBCs This toxicity must be graded for any bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia. Also grade the site or type of hemorrhage/bleeding. If the site is not listed, grade as Other in the HEMORRHAGE category..					
Hemorrhage /bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia	none	mild without transfusion		requiring transfusion	catastrophic bleeding requiring major non-elective intervention
Also consider Platelets, Hemoglobin, Transfusion-platelet, Transfusion-pRBCs Bleeding in the absence of grade 3 or 4 thrombocytopenia is graded here only if the specific site or type of bleeding is not listed elsewhere in the HEMORRHAGE category. Also grade as Other in the HEMORRHAGE category.					

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 13 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
HEMORRHAGE					
CNS hemorrhage /bleeding	none	-	-	bleeding noted on CT or other scan with no clinical consequences	hemorrhagic stroke or hemorrhagic vascular event (CVA) with neurologic signs and symptoms
Epistaxis	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hematemesis	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hematuria (in the absence of vaginal bleeding)	none	microscopic only	intermittent gross bleeding, no clots	persistent gross bleeding or clots; may require catheterization or instrumentation, or transfusion	open surgery or necrosis or deep bladder ulceration
Hemoptysis	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hemorrhage /bleeding associated with surgery	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Expected blood loss at the time of surgery is not graded as a toxicity.					
Melena/GI bleeding	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Petechiae/purpura (hemorrhage /bleeding into skin or mucosa)	none	rare petechiae of skin	petechiae or purpura in dependent areas of skin	generalized petechiae or purpura of skin or petechiae of any mucosal site	-
Rectal bleeding /hematochezia	none	mild without transfusion or medication	persistent, requiring medication (e.g., steroid suppositories) and/or break from radiation treatment	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Vaginal bleeding	none	spotting, requiring < 2 pads per day	requiring ≥ 2 pads per day, but not requiring transfusion	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hemorrhage-Other (Specify site)	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
HEPATIC					
Alkaline phosphatase	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Bilirubin	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
Bilirubin- graft versus host disease (GVHD)					
The following criteria are used only for bilirubin associated with graft versus host disease.					

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 14 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
HEPATIC (cont'd)					
	normal	2 - <3 mg/100 ml	3 - <6 mg/100 ml	6 - <15 mg/100 ml	15 mg/100 ml
GGT (- Glutamyl transpeptidase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Hepatic enlargement	absent	-	-	present	-
Grade Hepatic enlargement only for changes related to VOD or other treatment related toxicity.					
Hypoalbuminemia	WNL	<LLN - 3 g/dl	2 - <3 g/dl	<2 g/dl	-
Liver dysfunction/failure (clinical)	normal	-	-	asterixis	encephalopathy or coma
Documented viral hepatitis is graded in the INFECTION category.					
Portal vein flow	normal	-	decreased portal vein flow	reversal/retrograde portal vein flow	-
SGOT (AST) (serum glutamic oxaloacetic transaminase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
SGPT (ALT) (serum glutamic pyruvic transaminase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Hepatic- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
INFECTION/FEBRILE NEUTROPENIA					
Catheter-related infection	none	mild, no active treatment	moderate, localized infection, requiring local or oral treatment	severe, systemic infection, requiring IV antibiotic or antifungal treatment or hospitalization	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Febrile neutropenia (fever of unknown origin without clinically or microbiologically documented infection) (ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L, fever 38.5°C)	none	-	-	present	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Hypothermia instead of fever may be associated with neutropenia and is graded here.					
Infection (documented clinically or microbiologically) with grade 3 or 4 neutropenia (ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L)	none	-	-	present	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Hypothermia instead of fever may be associated with neutropenia and is graded here. In the absence of documented infection with grade 3 or 4 neutropenia, grade as Febrile neutropenia.					
Infection with unknown ANC	none	-	-	present	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
This toxicity criterion is used in the rare case when ANC is unknown					
Infection without neutropenia	none	mild, no active treatment	moderate, localized infection, requiring local or oral treatment	severe, systemic infection, requiring IV antibiotic or antifungal treatment, or hospitalization	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Wound-infectious is graded under DERMATOLOGY/SKIN.					

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 15 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
LYMPHATICS					
Lymphatics	normal	mild lymphedema	moderate lymphedema requiring compression; lymphocyst	severe lymphedema limiting function; lymphocyst requiring surgery	severe lymphedema limiting function with ulceration
Lymphatics- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
METABOLIC/LABORATORY					
Acidosis (metabolic or respiratory)	normal	pH < normal, but 7.3	-	pH < 7.3	pH < 7.3 with life-threatening physiologic consequences
Alkalosis (metabolic or respiratory)	normal	pH > normal, but 7.5	-	pH > 7.5	pH > 7.5 with life-threatening physiologic consequences
Amylase	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 2.0 x ULN	> 2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN
Bicarbonate	WNL	< LLN - 16 mEq/dl	11 - 15 mEq/dl	8 - 10 mEq/dl	< 8 mEq/dl
CPK (creatinine phosphokinase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5 x ULN	> 5 - 10 X ULN	> 10 x ULN
Hypercalcemia	WNL	>ULN - 11.5 mg/dl > ULN - 2.9 mmol/L	>11.5 - 12.5 mg/d > 2.9 - 3.1 mmol/L	>12.5 - 13.5 mg/dl > 3.1 - 3.4 mmol/L	> 13.5 mg/dl > 3.4 mmol/L
Hypercholesterolemia	WNL	> ULN - 300 mg/dl > ULN - 7.75 mmol/L	> 300 - 400 mg/dl > 7.75 - 10.34 mmol/L	> 400 - 500 mg/dl >10.34 - 12.92 mmol/L	> 500 mg/dl > 12.92 mmol/L
Hyperglycemia	WNL	> ULN - 160 mg/dl > ULN - 8.9 mmol/L	> 160 - 250 mg/dl > 8.9 - 13.9 mmol/L	> 250 - 500 mg/dl > 13.9 - 27.8 mmol/L	> 500 mg/dl > 27.8 mmol/L or ketoacidosis
Hyperkalemia	WNL	> ULN - 5.5 mmol/L	> 5.5 - 6.0 mmol/L	> 6.0 - 7.0 mmol/L	> 7.0 mmol/L
Hypermagnesemia	WNL	> ULN - 3.0 mg/dl > ULN - 1.23 mmol/L	-	> 3.0 - 8.0 mg/dl > 1.23 - 3.30 mmol/L	> 8.0 mg/dl > 3.30 mmol/L
Hypernatremia	WNL	>ULN - 150 mmol/L	>150 - 155 mmol/L	>155 - 160 mmol/L	>160 mmol/L
Hypertriglyceridemia	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Hyperuricemia	WNL	> ULN - 10 mg/dl ≤ 0.59 mmol/L without physiologic consequences	-	> ULN - 10 mg/dl ≤ 0.59 mmol/L with physiologic consequences	> 10 mg/dl > 0.59 mmol/L
Also consider Tumor lysis syndrome, Renal failure, Creatinine and Potassium.					
Hypocalcemia	WNL	<LLN - 8.0 mg/dl <LLN - 2.0 mmol/L	7.0 - < 8.0 mg/dl 1.75 - < 2.0 mmol/L	6.0 - < 7.0 mg/dl 1.5 - < 1.75 mmol/L	<6.0 mg/dl < 1.5 mmol/L
Hypoglycemia	WNL	< LLN - 55 mg/dl < LLN - 3.0 mmol/L	40 - < 55 mg/dl 2.2 - < 3.0 mmol/L	30 - < 40 mg/dl 1.7 - < 2.2 mmol/L	< 30 mg/dl < 1.7 mmol/L
Hypokalemia	WNL	< LLN - 3.0 mmol/L	-	2.5 - <3.0 mmol/L	<2.5 mmol/L
Hypomagnesemia	WNL	<LLN - 1.2 mg/dl < LLN - 0.5 mmol/L	0.9 - <1.2 mg/dl 0.4 - < 0.5 mmol/L	0.7 - < 0.9 mg/dl 0.3 - < 0.4 mmol/L	< 0.7 mg/dl < 0.3 mmol/L
Hyponatremia	WNL	< LLN - 130 mmol/L	-	120 - <130 mmol/L	<120 mmol/L
Hypophosphatemia	WNL	< LLN -2.5 mg/dl <LLN - 0.8 mmol/L	2.0 - <2.5 mg/dl 0.6 - <0.8 mmol/L	1.0 - <2.0 mg/dl 0.3 - <0.6 mmol/L	< 1.0 mg/dl <0.3 mmol/L
Hypothyroidism is graded in the ENDOCRINE category.					
Lipase	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 2.0 x ULN	> 2.0 - 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
Metabolic- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 16 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
MUSCULOSKELETAL					
Arthralgia is graded in the PAIN category.					
Arthritis	none	mild pain with inflammation, erythema or joint swelling but not interfering with function	moderate pain with inflammation, erythema, or joint swelling interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain with inflammation, erythema, or joint swelling and interfering with activities of daily living	disabling
Muscle weakness (not due to neuropathy)	normal	asymptomatic with weakness on physical exam	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Myalgia is graded under PAIN.					
Myositis (inflammation / damage of muscle)	none	mild pain, not interfering with function	pain interfering with function, but not interfering with activities of daily living	pain interfering with function and interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Also consider CPK. Myositis implies muscle damage (i.e., elevated CPK).					
Osteonecrosis (avascular necrosis)	none	asymptomatic and detected by imaging only	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	symptomatic; or disabling
Joint, muscle, or bone (osseous)- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
NEUROLOGY					
Aphasia, receptive and/or expressive, is graded under Speech impairment in the NEUROLOGY category.					
Arachnoiditis/meningismus/radiculitis	absent	mild pain not interfering with function	moderate interfering with function, but not with activities of daily living	severe interfering with activities of daily living	unable to function or perform activities of daily living; bedridden; paraplegia
Also consider Headache, Vomiting and Fever.					
Ataxia (incoordination)	normal	asymptomatic but abnormal on physical exam, and not interfering with function	mild symptoms interfering with function, but not interfering with activities of daily living	moderate symptoms interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
CNS cerebrovascular ischemia	none	-	-	transient ischemic event or attack (TIA)	permanent event (e.g., cerebral vascular accident)
CNS hemorrhage/bleeding is graded in the HEMORRHAGE category is <u>NOT</u> graded here.					
Cognitive disturbance/learning problems	none	cognitive disability; not interfering with work/school performance; preservation of intelligence	cognitive disability; interfering with work/school performance; decline of 1 SD (Standard Deviation) or loss of developmental milestones	cognitive disability; resulting in significant impairment of work/school performance; cognitive decline > 2 SD	inability to work/frank mental retardation

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 17 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
NEUROLOGY (cont'd)					
Confusion	normal	confusion or disorientation or attention deficit of brief duration; resolves spontaneously with no sequelae	confusion or disorientation or attention deficit interfering with function, but not interfering with activities of daily living	confusion or delirium interfering with activities of daily living	harmful to others or self; requiring hospitalization
Cranial neuropathy is graded in the NEUROLOGY category as Neuropathy-cranial.					
Delusions	normal	-	-	present	toxic psychosis
Depressed level of consciousness	normal	somnolence or sedation not interfering with function	somnolence or sedation interfering with function, but not interfering with activities of daily living	obtundation or stupor; difficult to arouse; interfering with activities of daily living	coma
Syncope (fainting) is graded under NEUROLOGY.					
Dizziness/lightheadedness	none	not interfering with function	interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Dysphasia, receptive and/or expressive, are graded under Speech impairment in the NEUROLOGY category.					
Extrapyramidal/involuntary movement/restlessness	none	mild involuntary movements not interfering with function	moderate involuntary movements interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe involuntary movements or torticollis interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Hallucinations	normal	-	-	present	toxic psychosis
Headache is graded under PAIN.					
Insomnia	normal	occasional difficulty sleeping not interfering with function	difficulty sleeping interfering with function, but not interfering with activities of daily living	frequent difficulty sleeping interfering with activities of daily living	-
This toxicity is graded when insomnia is related to treatment. If pain or other symptoms interfere with sleep do NOT grade as insomnia.					
Leukoencephalopathy associated radiological findings	None	mild increase in SAS (subarachnoid space) and/or mild ventriculomegaly; and/or small (+/- multiple) focal T2 hyperintensities, involving periventricular white matter or < 1/3 of susceptible areas of cerebrum	moderate increase in SAS; and/or moderate ventriculomegaly; and/or focal T2 hyperintensities extending into centrum ovale; or involving 1/3 to 2/3 of susceptible areas of cerebrum	severe increase in SAS; severe ventriculomegaly; near total white matter T2 hyperintensities or diffuse low attenuation (CT); focal white matter necrosis (cystic)	severe increase in SAS; severe ventriculomegaly; diffuse low attenuation with calcification (CT); diffuse white matter necrosis (MRI)
Memory loss	Normal	memory loss not interfering with function	memory loss interfering with function, but not with activities of daily living	memory loss interfering with activities of daily living	amnesia
Mood alteration-anxiety, agitation	Normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	suicidal ideation or danger to self

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 18 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
NEUROLOGY (cont'd)					
Mood alteration-depression	Normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	suicidal ideation or danger to self
Mood alteration-euphoria	Normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	danger to self
Neuropathic pain is graded under PAIN.					
Neuropathy-cranial	absent	-	present, not interfering with activities of daily living	present, interfering with activities of daily living	life-threatening, disabling
Neuropathy-motor	Normal	subjective weakness but no objective findings	mild objective weakness interfering with function, but not with activities of daily living	objective weakness interfering with activities of daily living	paralysis
Neuropathy-sensory	Normal	loss of deep tendon reflexes or paresthesia (including tingling) but not interfering with function	objective sensory loss or paresthesia (including tingling), interfering with function, but not with activities of daily living	sensory loss or paresthesia interfering with activities of daily living	permanent sensory loss that interferes with function
Nystagmus	Absent	present	-	-	-
Also consider Vision-double vision.					
Personality /behavioral	normal	change, but not disruptive to patient or family	disruptive to patient or family	disruptive; requiring mental health intervention	harmful to others or self; requiring hospitalization
Pyramidal tract dysfunction (e.g., tone, hyperreflexia, positive Babinski, fine motor coordination)	normal	asymptomatic with abnormality on physical examination	symptomatic and interfering with function but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling; paralysis
Seizure(s)	none	-	seizure(s) self-limited and consciousness is preserved	seizure(s) in which consciousness is altered	seizure of any type which is prolonged, repetitive, or difficult to control (e.g., status epilepticus, intractable epilepsy)
Speech impairment (e.g., dysphasia or aphasia)	normal	-	awareness of receptive or expressive dysphasia, not impairing ability to communicate	receptive or expressive dysphasia, impairing ability to communicate	inability to communicate
Syncope (fainting)	absent	-	-	present	-
Also consider CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA), Vasovagal episode, TIA, CVA.					
Tremor	none	mild and brief or intermittent but not interfering with function	moderate tremor interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe tremor interfering with activities of daily living	-

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 19 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
NEUROLOGY (cont'd)					
Vertigo	none	not interfering with function	interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Neurologic- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
OCULAR/VISUAL					
Cataract	none	asymptomatic	symptomatic, partial visual loss	symptomatic, visual loss requiring treatment or interfering with function	-
Conjunctivitis	none	abnormal ophthalmologic changes, but asymptomatic or symptomatic without visual impairment (i.e., pain and irritation)	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Dry eye	normal	mild, not requiring treatment	moderate or requiring artificial tears	-	-
Glaucoma	none	increase in intraocular pressure but no visual loss	increase in intraocular pressure with retinal changes	visual impairment	unilateral or bilateral loss of vision (blindness)
Keratitis (corneal inflammation/ corneal ulceration)	none	abnormal ophthalmologic changes but asymptomatic or symptomatic without visual impairment (i.e., pain and irritation)	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	unilateral or bilateral loss of vision (blindness)
Tearing (watery eyes)	none	mild: not interfering with function	moderate: interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	-
Vision- blurred vision	normal	-	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- double vision (diplopia)	normal	-	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- flashing lights/floaters	normal	mild, not interfering with function	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 20 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
OCULAR/VISUAL					
Vision- night blindness (nyctalopia)	normal	abnormal electro-retinography but asymptomatic	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- photophobia	normal	-	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Ocular- Other (Specify)	normal	mild	moderate	severe	unilateral or bilateral loss of vision (blindness)
PAIN					
Abdominal pain or cramping	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Arthralgia (joint pain)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Arthritis (joint pain with clinical signs of inflammation) is graded under MUSCULOSKELETAL .					
Bone pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Chest pain (non-cardiac and non-pleuritic)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Dysmenorrhea	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 21 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
PAIN					
Dyspareunia	none	mild pain not interfering with function	moderate pain interfering with sexual activity	severe pain preventing sexual activity	-
Dysuria is graded under RENAL/GENITOURINARY.					
Earache (otalgia)	none	mild pain not interfering with function	moderate: pain or analgesics interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Headache	none	mild pain not interfering with function	moderate: pain or analgesics interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Hepatic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate: pain or analgesics interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Myalgia (muscle pain)	none	mild pain not interfering with function	moderate: pain or analgesics interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Neuropathic pain (e.g., jaw pain, neurologic pain, phantom limb pain, post-infectious neuralgia, or painful neuropathies)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Pelvic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Pleuritic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Rectal or perirectal pain (proctalgia)	none	mild pain not interfering with function	moderate: pain or analgesics interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Tumor pain (onset or exacerbation of tumor pain due to treatment)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Tumor flair is graded in the SYNDROME category.					
Pain- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	disabling

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 22 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
PULMONARY					
Adult respiratory distress syndrome (ARDS)	absent	-	-	-	present
Apnea	none	-	-	present	requiring intubation
Carbon monoxide diffusion capacity (DL _{CO})	90% of pretreatment or normal value	75 - <90% of pretreatment or normal value	50 - <75% of pretreatment or normal value	25 - <50% of pretreatment or normal value	< 25% of pretreatment or normal value
Cough	absent	mild, relieved by non-prescription medication	requiring narcotic antitussive	severe cough or coughing spasms, poorly controlled or unresponsive to treatment	-
Dyspnea (shortness of breath)	normal	-	dyspnea on exertion	dyspnea at normal level of activity	dyspnea at rest or requiring ventilator support
FEV ₁	90% of pretreatment or normal value	75 - <90% of pretreatment or normal value	50 - <75% of pretreatment or normal value	25 - <50% of pretreatment or normal value	< 25% of pretreatment or normal value
Hiccoughs (hiccups, singultus)	none	mild, not requiring treatment	moderate, requiring treatment	severe, prolonged, and refractory to treatment	-
Hypoxia	normal	-	decreased O ₂ saturation with exercise	decreased O ₂ saturation at rest, requiring supplemental oxygen	decreased O ₂ saturation, requiring pressure support (CPAP) or assisted ventilation
Pleural effusion (non-malignant)	none	asymptomatic and not requiring treatment	symptomatic, requiring diuretics	symptomatic, requiring O ₂ or therapeutic thoracentesis	life-threatening (e.g., requiring intubation)
Pleuritic pain is graded under PAIN.					
Pneumonitis /pulmonary infiltrates	none	radiographic changes but asymptomatic or symptoms not requiring steroids	radiographic changes and requiring steroids or diuretics	radiographic changes and requiring oxygen	radiographic changes and requiring assisted ventilation
Pneumothorax	none	no intervention required	chest tube required	sclerosis or surgery required	life-threatening
Pulmonary embolism is graded as Thrombosis/embolism under CARDIOVASCULAR (GENERAL).					
Pulmonary fibrosis	none	radiographic changes, but symptoms not requiring steroids	requiring steroids or diuretics	requiring oxygen	requiring assisted ventilation
Voice changes / stridor / larynx (e.g., hoarseness, loss of voice, laryngitis)	normal	mild or intermittent hoarseness	persistent hoarseness, but able to vocalize; may have mild to moderate edema	whispered speech, not able to vocalize; may have marked edema	marked dyspnea/stridor requiring tracheostomy or intubation
Pulmonary- Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 23 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
RENAL/GENITOURINARY					
Bladder spasms	absent	mild symptoms, not requiring intervention	symptoms requiring antispasmodic	severe symptoms requiring narcotic	-
Creatinine	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 6.0 x ULN	> 6.0 x ULN
Dysuria (painful urination)	none	mild symptoms requiring no intervention	symptoms relieved with therapy	symptoms not relieved despite therapy	-
Fistula or GU fistula (e.g., vaginal, vesicovaginal)	none	-	-	requiring intervention	requiring surgery
Hemoglobinuria	-	present	-	-	-
Hematuria (in the absence of vaginal bleeding) is graded under HEMORRHAGE.					
Incontinence	none	with coughing, sneezing, etc.	spontaneous, some control	no control(in the absence of fistula)	-
Operative injury to bladder and/or ureter	none	-	injury of bladder with primary repair	sepsis, fistula, or obstruction requiring secondary surgery; loss of one kidney; injury requiring anastomosis or re-implantation	septic obstruction of both kidneys or vesicovaginal fistula requiring diversion
Proteinuria	normal or < 0.15 g/24 hour	1+ or 0.15 - 1.0 g/24 hour	2+ to 3+ or 1.0 - 3.5 g/24 hour	4+ or > 3.5 g/24 hour	nephrotic syndrome
If there is an inconsistency between absolute value and uristix reading, use the absolute value for grading.					
Renal failure	none	-	-	requiring dialysis, but reversible	requiring dialysis and irreversible
Ureteral obstruction	none	unilateral, not requiring surgery	-	bilateral, not requiring surgery	stent, nephrostomy tube, or surgery
Urinary electrolyte wasting (e.g., Fanconi's syndrome, renal tubular acidosis)	none	asymptomatic, not requiring treatment	mild, reversible and manageable with oral replacement	reversible but requiring IV replacement	irreversible, requiring continued replacement
Also consider Acidosis, Bicarbonate, Hypocalcemia, Hypophosphatemia.					
Urinary frequency/urgency	normal	increase in frequency or nocturia up to 2 x normal	increase > 2 x normal but < hourly	hourly or more with urgency, or requiring catheter	-
Urinary retention	normal	hesitancy or dribbling, but no significant residual urine; retention occurring during the immediate postoperative period	hesitancy requiring medication or occasional in/out catheterization (<4 x per week), or operative bladder atony requiring indwelling catheter beyond immediate postoperative period but for < 6 weeks	requiring frequent in/out catheterization (4 x per week) or urological intervention (e.g., TURP, suprapubic tube, urethrotomy)	bladder rupture
Urine color change (not related to other dietary or physiologic cause e.g., bilirubin, concentrated urine, hematuria)	normal	asymptomatic, change in urine color	-	-	-

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 24 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
RENAL/GENITOURINARY					
Vaginal bleeding is graded under HEMORRHAGE.					
Vaginitis (not due to infection)	none	mild, not requiring treatment	moderate, relieved with treatment	severe, not relieved with treatment, or ulceration not requiring surgery	ulceration requiring surgery
Renal/GU-Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
SECONDARY MALIGNANCY					
Secondary malignancy, other (Specify type) excludes metastatic tumors	none	-	-	-	present
SEXUAL/REPRODUCTIVE FUNCTION					
Dyspareunia is graded under PAIN.					
Dysmenorrhea is graded under PAIN .					
Erectile impotence	normal	mild (erections impaired but satisfactory)	moderate (erections impaired, unsatisfactory for intercourse)	no erections	-
Female sterility	normal	-	-	sterile	-
Feminization of male is graded under ENDOCRINE.					
Irregular menses (change from baseline)	normal	occasionally irregular or lengthened interval, but continuing menstrual cycles	very irregular, but continuing menstrual cycles	persistent amenorrhea	-
Libido	normal	decrease in interest	severe loss of interest	-	-
Male infertility	-	-	oligospermia (low sperm count)	azoospermia (no sperm)	-
Masculinization of female is graded in the ENDOCRINE category.					
Vaginal dryness	normal	mild	requiring treatment and/or interfering with sexual function, dyspareunia	-	-
Sexual/reproductive function-Other (Specify)	none	mild	moderate	severe	disabling
SYNDROMES (not included in previous categories)					
Acute vascular leak syndrome is graded under CARDIOVASCULAR (GENERAL) .					
ARDS (adult respiratory distress syndrome) is graded under PULMONARY.					
Autoimmune reactions are graded under ALLERGY/IMMUNOLOGY.					
DIC (disseminated intravascular coagulation) is graded under COAGULATION.					
Fanconi's syndrome is graded as Urinary electrolyte wasting in the RENAL/GENITOURINARY category.					
Renal tubular acidosis is graded as Urinary electrolyte wasting in the RENAL/GENITOURINARY category.					
Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme) is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					

Appendix 2: NCI/NIH Common Toxicity Criteria (Page 25 of 25)

Toxicity	0	1	2	3	4
SYNDROMES (not included in previous categories)					
SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone) is graded in the ENDOCRINE category.					
Thrombotic microangiopathy (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP or hemolytic uremic syndrome/HUS) is graded in the COAGULATION category.					
Tumor flare +	none	mild pain not interfering with function	moderate pain; pain or analgesics interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain; pain or analgesics interfering with function and with activities of daily living	disabling
Also consider Hypercalcemia. Tumor flare is characterized by a constellation of symptoms and signs in direct relation to initiation of therapy (e.g., anti-estrogens/androgens or additional hormones). The symptoms/signs include tumor pain, inflammation of visible tumor, hypercalcemia, diffuse bone pain, and other electrolyte disturbances.					
Tumor lysis syndrome	absent	-	-	present	-
Also consider Hyperkalemia and Creatinine.					
Urinary electrolyte wasting (e.g., Fanconi's syndrome, renal tubular acidosis) is graded under the RENAL/GENITOURINARY category.					
Syndromes- Other (Specify)	none	mild	Moderate	severe	life-threatening or disabling

Appendix 3: RECIST Solid Tumor Response Criteria

DISEASE STATUS

The RECIST criteria will be used for the evaluation of the response in this protocol. Full details can be obtained on the EORTC website: <http://www.eortc.be>

Reference: P. Therasse et al. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-216

Appendix 4: ECOG performance status scale

Description	Grade
Fully active, able to carry on all pre-disease activities without restriction.	0
Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature e.g. light housework, office work.	1
Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.	2
Capable of only limited self care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.	3
Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair.	4

Appendix 5: Notices d'information en Français

Appendix 6: Formulaire de consentement éclairé en Français

Appendix 7: List of potential investigators /Liste des investigateurs potentiels

Appendix 8: Quality of life questionnaire QLQ C30

Appendix 9: Assurance



ATTESTATION D'ASSURANCE

RESPONSABILITE CIVILE PROMOTEUR DE RECHERCHES BIOMEDICALES

*(Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, décret n° 91-440 du 14 mai 1991,
loi n° 94-630 du 25 juillet 1994)*

LA SOCIETE HOSPITALIERE D'ASSURANCES MUTUELLES
74, rue Louis Blanc - 69456 LYON CEDEX 06

atteste que le CENTRE REGIONAL LEON BERARD
28, rue Laënnec
69373 LYON CEDEX 08

a souscrit sous le n° 101998 un contrat d'assurance de la Responsabilité Civile Promoteur de Recherche Biomédicale conforme aux dispositions du décret n° 91-440 du 14 mai 1991, afin de couvrir les obligations mises à sa charge en application de l'article L.209-7 du Code de la Santé Publique

"Etude de phase III randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec dans les tumeurs stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à un an versus poursuite du Glivec" (PR Jean Yves BLAY).

La garantie a pris effet le 11 avril 2002, la présente attestation ne constituant qu'une présomption d'assurance à la charge de la Société.

Fait à LYON, le 11 avril 2002



David LIBRE
Service Production



Appendix 10: CCPPRB Approval

Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

Lyon - Centre Régional de Lutte contre le Cancer Léon Bérard

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire : Mme Geneviève ESCUDIE - Trésorier : Mme Liliane AVALLET

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28, rue Laënnec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 18 avril 2002

Réf. du présent avis ou délibération : A02-51
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

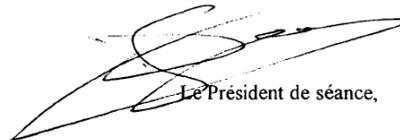
Le Comité a été saisi le 5 avril 2002 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis sur un projet de recherche avec bénéfice individuel direct intitulé "**Etude de phase III randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à un an versus poursuite du traitement**", dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet au cours de sa séance du 16 avril 2002.

Ont participé à la délibération : Dr D. ESPINOUSE, Mme M. MONTANGE (Personnes qualifiées "recherche biomédicale") - Mr M. FOURNIER, Mr J.C. PLASSE (Pharmaciens) - Mme L. AVALLET (Infirmière) - Mr H. LAISNE (Personne qualifiée "Ethique") - Mr T. MICHEL (Personne qualifiée "Psychologue").

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE



Le Président de séance,

Dr Daniel ESPINOUSE

Remarques sur le projet n° 02/022

- Comme des études associées à l'étude principale sont prévues, les notices d'information et de consentement doivent en faire état (étude pharmacocinétique, étude du polymorphisme génétique, immunophénotypage, étude pharmacoéconomique).

- L'un des objectifs secondaires de l'étude est "de comparer la qualité de vie dans les deux groupes". Ce questionnaire doit être annexé au protocole et doit être mentionné au niveau de la notice d'information.

- Sur les formulaires d'information et de consentement doivent apparaître :
 1. Le questionnaire de qualité de vie ;
 2. Les mesures de contraception nécessaires à la fois pour les femmes et pour les hommes ;
 3. Le nom complet du Comité : C.C.P.P.R.B. de Lyon - Centre Léon Bérard ;
 4. Le nom et le numéro du contrat d'assurance ;
 5. Le nom du promoteur.

***Comité Consultatif de Protection
des Personnes dans la Recherche Biomédicale
Lyon - Centre Régional de Lutte contre le Cancer Léon Bérard***

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire : Mme Geneviève ESCUDIE - Trésorier : Mme Liliane AVALLET

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28, rue Laënnec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 6 juin 2002

Réf. du présent avis ou délibération : A02-75
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 4 juin 2002 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 1 au projet de recherche, avec bénéfice individuel direct, intitulé "Etude de phase III randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à un an versus poursuite du traitement", dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002.

Cet amendement n° 1 vise à :

- Régulariser au niveau du protocole en anglais la liste des objectifs secondaires décrits dans le résumé français ;
- Modifier les critères d'exclusion 5 et 8 ;
- Modifier le nombre de questionnaires de qualité de vie à remplir : 4 fois au lieu de 12 ;
- Modifier l'étude statistique et le nombre de sujets : 76 patients par bras au lieu de 84 (total de 280) avec deux analyses intermédiaires (la première à 14 patients évaluable dans le groupe 1, la seconde à 29 patients évaluable dans le groupe 1) ;
- Ajouter un paragraphe concernant la gestion des données ;
- Corriger les notices d'information et les formulaires de consentement de l'étude principale et de l'étude associée optionnelle ;
- Mettre à jour la liste des investigateurs.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet d'amendement lors de sa séance du 4 juin 2002.

Ont participé à la délibération : Dr D. ESPINOUSE, Mme M. MONTANGE (Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale") - Dr M. VINCENT (Médecin généraliste) - Mr M. FOURNIER, Mme C. STAMM (Pharmaciens) - Mr H. LAISNE (Personne qualifiée "Ethique") - Mr T. MICHEL (Personne qualifiée "Psychologue").

Le Comité a adopté la délibération suivante :

**AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 1**

Le Président de séance

Dr Daniel ESPINOUSE

BFR14

MONITORING AMENDMENTS

Research project registered with the CPP SUD-EST IV (formerly CCPPRB) under number 02/022

Protocol	Date of submission CR: 05/04/2002	CCPPRB session of 04/16/2002	ref. of opinion A02-51	Favorable opinion 04/18/02
----------	--------------------------------------	---------------------------------	---------------------------	-------------------------------

Amendment 1	Date of submission FD: 03/06/2002	CCPPRB session of 04/06/2002	ref. of opinion A02/75	Favorable opinion 06/06/02
Included in the protocol	<p>Content: - Regularize in the English protocol the list of secondary objectives described in the French summary. - Modify exclusion criteria 5 and 8 - Modify the number of Quality of Life Questionnaires to complete: 4 instead of 12 - Modify the statistics and the number of subjects - Add 1 paragraph concerning data management - Correct the notices information and consent forms for the main study and optional associated study - Update the list of investigators</p>			

Amendment 2	Date of submission FD: 08/16/2002	CCPPRB session of 08/20/2002	ref. of opinion A02-113	Favorable opinion 08/22/02
sent to investigators on: 06/09/02	<p>Content :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Add a clarification on 1 examination carried out before inclusion: the tumor measurement examination can be carried out 31 days before inclusion instead of 14 days. - Addition of 11 investigators in centers already open: <ul style="list-style-type: none"> • At the Gustave Roussy Institute: o Dr Catherine DELBALDO • At the Paul Papin center: <ul style="list-style-type: none"> o Dr Sophie ABADIE-LACOURTOISIE o Dr Rémi DELVA o Dr Erick GAMELIN o Dr Véronique GUERIN MEYER o Dr Philippe MAILLART o Dr Patrick SOULIE • At the Bergonié Institute: o Dr Alain RAVAUD o Dr Nathalie TRUFFLANDIER o Dr Nadine TCHEN • At the Eugène Marquis Center: o Dr Jean-Luc RAOUL 			

Amendment 3	Date of submission FD: 01/27/03	CCPPRB session of 02/04/03	ref. of opinion A03-19	Favorable opinion 06/02/03
sent to investigators on: 03/04/03	<p>Content :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modify the information notices (3 notices and 3 different consents) - Specify that randomization will be stratified (histological CR after surgery) - Recommend a PET scan for non-operated patients - Modify the stat part - Declare a new center: Clinique du Mail in Grenoble and 2 investigators • Dr David COEFFIC • Dr David ASSOULINE - Declare investigators in centers already open <ul style="list-style-type: none"> • Dr Eveline BOUCHER (Centre Eugène Marquis, Rennes) • Dr Thierry ANDRE (Tenon Hospital, Paris) • Dr Sophie DOMINGUEZ (Centre Oscar Lambret, Lille) • Dr Jean-Pierre DELORD (Institut Claudius Régaud, Toulouse) - Remove 2 declared investigators: • <ul style="list-style-type: none"> Pr. Alain RAVAUD (who no longer practices in Bergonié) • Dr Catherine DELBALDO (IGR, who is Swiss and who does not have the right to be declared without equivalences to be provided) 			

Amendment 4	Date of submission FD: 03/16/2004	CCPPRB session of 03/16/04	ref. of opinion A 04-57	Favorable opinion 03/18/04
sent to investigators on: 02/04/04	<p>Content:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strongly recommend a Pet-scan at M12 before randomization • Open 2 new centers: <ul style="list-style-type: none"> - Croix-Rousse Hospital (69) <ul style="list-style-type: none"> . Dr PERE-VERGE Denis. Dr MICHALLET Véronique - André Mignot Hospital (78) <ul style="list-style-type: none"> . Dr Didier MAYEUR • Update the list of investigators - Center Oscar Lambret <ul style="list-style-type: none"> . Dr Nathalie DELIGNY leaves the center. Professor Antoine ADENIS replaces her - Center Henri Becquerel. Dr Marc DEBLED leaves the center. Dr Cécile GUILLEMET replaces him • Continue to collect data after progression: creation of a data collection sheet for responses after progression, in addition to the CRF, to obtain information on the quality of the response after reintroduction of Glivec®. 			

Amendment 5	Date of submission FD: 07/30/04	CCPPRB session of 08/24/04	ref. of opinion A 04-139	Favorable opinion 08/26/04
sent to investigators on: 07/09/04	<p>Content: •</p> <p>Extend the inclusion period by 2 years • Close the Paul Strauss Center because there is no oncologist investigator declared.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exclude an investigator: Dr Alain LORTHOLARY at the Paul Papin Center (Angers) because he left the establishment • Declare 7 new investigators in centers already open: <ul style="list-style-type: none"> o At the René Gauducheau Center (Saint-Herblain): <ul style="list-style-type: none"> - Professor Gérard DABOUIS - Doctor Stéphanie BORDENAVE-CAFFRE - Doctor Hélène SENELLART o At the Paoli Calmettes Institute (Marseille): <ul style="list-style-type: none"> - Dr François BERTUCCI - Dr Anne MADROSZYK-FLANDIN - Dr Frédéric VIRET o At the Henri Becquerel Center (Rouen): <ul style="list-style-type: none"> - Doctor Corinne VEYRET 			

Amendment 6	Date of submission FD: 10 and 14/02/05	CCPPRB session of 02/15/05	ref. of opinion A 05-26	Favorable opinion 02/17/05
sending to investigators on: 02/03/05	<p>Content: •</p> <p>Shift randomization after 3 years of treatment with Glivec® (modification of the title of the study, the title of the main objective and one of the secondary objectives). •</p> <p>Increase the duration of inclusion for each patient in the study (5 years instead of 2 years) and the total duration of the study (end of the study in June 2011) with the addition of follow-up visits every the 3 years months beyond the 24 months initially planned, i.e. until month 60. • Increase the number of patients to 284 (instead of 280). •</p> <p>Modify the three information notices (leaflets for the main study, for the optional associated study and for the simplified optional associated study) depending on the postponement of randomization and the addition of safety data in the animal.</p>			

Amendment 7	Date of submission ST: 10 and 14/02/05	CCPPRB session of 02/15/05	ref. of opinion A 05-26	Favorable opinion 02/17/05
sent to investigators on: 02/03/05	<p>Content: •</p> <p>Declare a new investigator, Dr. Jérôme FAYETTE at the Léon Center Bérard and at the Edouard Herriot Hospital in Lyon.</p>			

Amendment 8	Date of submission ST: 08/16/05	CCPPRB session of 08/23/05	ref. of opinion A 05-151	Favorable opinion 08/25/05
sent to investigators on: 09/21/05	<p>Content: •</p> <p>Declare a new investigator, Dr Cécile LEYRONNAS at the Center de la Clinique du Mail de Grenoble.</p>			

Amendment 9	Date of submission VBB: 05/01/06	CCPPRB session of 10/01/06	ref. of opinion A 06-11	Favorable opinion 01/12/06
sent to investigators on: 01/20/06	<p>Content:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modify the statistical part of the protocol and in particular the rules early termination of the trial: "A monitoring committee, independent of the investigators, will be created to decide on an early termination of the trial for efficacy or toxicity. Two interim analyzes are planned, respectively after the 50th and the 100th patients, randomized at 3 years, have reached 3 months follow-up (month 39). The premature termination rules used for effectiveness are defined according to the Pétó method [...]. Concerning tolerance, no rule is predefined. The conclusions of the supervisory committee will be based on the assessment of the benefit/risk ratio. » 			

Amendment 10	Date of submission VBB: 10/03/06	CCPPRB session of 03/21/06	ref. of opinion A 06-78	Favorable opinion 03/23/06
sent to investigators on: 03/31/06	<p>Content:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Declare 4 new investigators in centers already open: <ul style="list-style-type: none"> ○ At the Georges-François Leclerc Center (Dijon): <ul style="list-style-type: none"> - Dr Bruno CHAUFFERT - Dr Nicolas ISAMBERT ○ At the Henri Becquerel Center (Rouen): <ul style="list-style-type: none"> - Doctor Isabelle TENNEVET ○ At the René Gauducheau Center (Saint-Herblain): <ul style="list-style-type: none"> - Doctor Emmanuelle BOMPAS (change of assignment) 			

Amendment 11	Date of submission VBB: 09/05/06	SOUTH-EAST CPP session 05/09/06	ref. of opinion A 06-121	Favorable opinion 05/11/06
sent to investigators on: 05/23/06	<p>Content:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extend the study by 2 years in order to reach the objective of 152 patients randomized (End of Inclusions: June 1 , 2008 – End of study: June 1 , 2013) • Open 1 new investigator center and declare the investigators <ul style="list-style-type: none"> associated: ○ Loire Cancer Institute (42 Saint-Priest-en-Jarez): <ul style="list-style-type: none"> - Principal investigator: Dr Olivier COLLARD - Co-investigator: Dr Jean-Philippe JACQUIN 			

Amendment 12	Date of submission VBB: 10/11/06	SOUTH-EAST CPP session 14/11/06	ref. of opinion A 06-246	Favorable opinion 11/17/06
sent to investigators on: 11/29/06	<p>Content: •</p> <p>Increase to 564 the total number of patients to be included in order to reach our objective of 152 patients randomized after 3 years of treatment with Glivec®</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extend the study for 3 years beyond June 2008 in order to reach our objective of 564 patients included and 152 patients randomized after 3 years of treatment with Glivec® • <p>Declare 2 new investigators in centers already open: ○ At the Paoli Calmettes Institute (Marseille):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Anthony GONCALVES ○ At the Timone Hospital (Marseille): - Dr Aurore BLESIOUS 			

Amendment 13	Date of submission VBB: 12/22/06	SOUTH-EAST CPP session 01/09/07	ref. of opinion A 07-04	Favorable opinion 01/11/07
sent to investigators on: 01/23/07	<p>Content: •</p> <p>Declare 2 new investigators in a center already open: ○ At the Edouard Herriot Hospital (Lyon):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Philippe CASSIER - Dr Armelle DUFRESNE 			

Amendment 14	submission date 08/27/07	SOUTH-EAST CPP session 07/28/08	ref. of opinion A 07-155	Favorable opinion 08/30/07
sent to investigators on: 09/17/07	<p>Content: •</p> <p>Modify the main objective of the study, in order to shift randomization after 5 years of treatment with Glivec® and no longer after 3 years of treatment with Glivec®. • Include a new secondary objective in the study relating to the pharmacokinetics of Glivec®, by adding a series of blood samples to determine plasma concentrations of imatinib in study patients treated with Glivec®.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Include a new secondary objective to the study relating to the sequencing of c-KIT. • Remove the optional biological studies associated with the protocol • Remove the secondary objective relating to the collection of quality of life data during and after interruption of treatment with Glivec®. • Modify the rules for changing doses of Glivec® in the event of occurrence of a first progression at a dose of 400 mg/day of Glivec®. • Modify the information document and consent accordingly informed by the BFR14 study. 			

Amendment 15	Date of submission CD: 12/20/07	SOUTH-EAST CPP session 01/15/08	ref. of opinion A 08-07	Favorable opinion 01/17/08
sending to investigators on: 05/13/08	<p>Content: •</p> <p>Declare a new investigator, Dr. Thierry ANDRE at Salpêtrière Hospital.</p>			

Amendment 16	Date of submission CD: 03/11/08	SOUTH-EAST CPP session 03/13/08	ref. of opinion A 08-50	Favorable opinion 03/13/08
sent to investigators on: 05/13/08	<p>Content: •</p> <p>Declare three new investigators:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Angéla CIOFFI and Dr Julien DOMONT at the Gustave Roussy Institute, Dr - Fabienne WATELLE PICHON at the Oscar Lambret Center. <ul style="list-style-type: none"> • Add a secondary objective in certain selected centers in order to evaluate the quality of the evaluation of tumor response by contrast ultrasound with quantification of tumor perfusion and to evaluate the use of this ultrasound to determine the earliest date making it possible to predict the response to targeted treatment. • Modify the information document accordingly. • Close the François Baclesse center, 14, Caen (center 06). 			

Amendment 17	Date of submission CD: 06/06/08	SOUTH-EAST CPP session 12/06/08	ref. of opinion A 08-114	Favorable opinion 10/06/08
sent to investigators on: June/08	<p>Content :</p> <p>Declare new investigators :</p> <p>Dr Lionel UWER At the Alexis Vautrin Center, Dr Isabelle ROQUE and Dr Marion DESLANDRES-CRUCHANT at the Claudius Régaud Institute, Dr Touraj MANSOURBAKHT at the Pitié Salpêtrière Hospital, Dr Fawzia MEFTI-LACHERAF, Dr Rosana Maria JARCAU, DR Maria GUTIREZ-BONNAIRE and Dr Etienne BRAIN at the René Huguenin Center, Dr Claire GARNIER at the Private Cancer Institute, Dr Annie CHEVRIER and Dr Marianne LEHEURTEUR at the Henri Becquerel Center, Dr Marie VANHUYSE at the Oscar Lambret Center, Dr Yves BECOUARN and Dr René BRUNET at the Bergonié Institute.</p>			

Amendment 18	Date of submission CD: 09/03/09	SOUTH-EAST CPP session 03/12/09	ref. of opinion A 09-80	Favorable opinion 03/26/2009
sent to investigators on:	<p>Content :</p> <p>To announceA new investigator :</p> <p>Dr Laura DUPUY-BROUSSEAU, at the Daniel Hollard Institute, in Grenoble</p>			

Protocol No. CSTI571BFR14

BFR14

A prospective multicentric randomized study of Glivec® in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors expressing c-kit comparing treatment interruption after 1 year vs treatment maintenance.

*Version approuvée par le CCPPRB de Lyon le 18/04/02
Version amendée incluant l'amendement 1 approuvé par le CCPPRB le 04/06/02*

Protocole modifié suite à l'amendement n° 6 approuvé par le CCPPRB de Lyon le 17/02/2005 :

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

*Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005
Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005*

Protocole modifié suite à l'amendement n° 14 approuvé par le CPP de Lyon le 28/08/2007 :

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

*Protocole CSTI571BFR14, version 3 d'août 2007
Documents d'information et de consentement, version amendée du 28 août 2007*

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

*Protocole CSTI571BFR14, version 3 d'août 2007 - Amendement n° 18 du 09 mars 2009
Documents d'information et de consentement, version amendée du 11 mars 2008*

Annexe au protocole :

LES AMENDEMENTS AU PROTOCOLE : Amendements de 2 à 18 inclus

SOMMAIRE

Avis favorables du CCPPRB / CPP SUD-EST IV	3
✓ Avis favorables aux amendements n° 2 à 18	4-23
Annexe 1 Suivi des amendements	24
✓ Résumé des contenus des amendements	25-30
Annexe 2 Amendement n° 3	31
✓ Contenu de l'amendement	32-33
Annexe 3 Amendement n° 6	34
✓ Contenu de l'amendement	35-40
✓ Abstract ESMO 2004	41
✓ Résumé français, version amendée du 08/02/2005	42-44
✓ Nouveau schéma des visites, version amendée du 08/02/2005	45-46
✓ Note d'information au patient et Fiche de Consentement éclairé, <u>Etude principale</u> , version amendée du 08/02/2005	47-50
✓ Note d'information au patient et Fiche de Consentement éclairé, <u>Etude associée</u> , version amendée du 08/02/2005	51-73
✓ Note d'information au patient et Fiche de Consentement éclairé, <u>Etude associée simplifiée</u> , version amendée du 08/02/2005	54-56
✓ Questionnaire de qualité de vie, QLQ-C30	57-58
Annexe 4 Amendement n° 9	59
✓ Contenu de l'amendement	60
Annexe 5 Amendement n° 12	61
✓ Contenu de l'amendement	62-63
Annexe 6 Amendement n° 14	64
✓ Contenu de l'amendement	65-74
✓ Résumé français, version amendée de l'étude, version 3, août 2007 (randomisation à 5 ans)	75-78
✓ Note d'information au patient et Fiche de Consentement éclairé, <u>Etude principale</u> , version amendée du 28/08/2007	79-82
✓ Schéma des visites, version 3, Août 2007 (randomisation à 5 ans)	83
Annexe 7 Amendement n° 16	84
✓ Contenu de l'amendement	85-89
✓ Note d'information au patient et Fiche de Consentement éclairé, <u>Etude principale</u> , version amendée du 11/03/2008	90-94

Avis favorables du CCPPRB / CPP SUD-EST IV

Amendements n° 2 à 18

Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

Lyon - Centre Régional de Lutte contre le Cancer Léon Bérard

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire : Mme Geneviève ESCUDIE - Trésorier : Mme Lilliane AVALLET

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28, rue Laënnec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 22 août 2002

Réf. du présent avis ou délibération : A02-113
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 19 août 2002 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 2 au projet de recherche, avec bénéfice individuel direct, intitulé "Etude de phase III randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à un an versus poursuite du traitement", dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et d'un avis complémentaire pour un amendement le 6 juin 2002.

Cet amendement n° 2 vise à :

1/ - Apporter des précisions sur un examen réalisé avant l'inclusion : l'examen de mesure de la tumeur peut être effectué 31 jours avant l'inclusion, au lieu de 14 jours.

2/ - Ajouter 11 investigateurs :

- ↳ à l'Institut Gustave Roussy : Dr Catherine DELBALDO
- ↳ au Centre Paul Papin : Dr Sophie ABADIE-LACOURTOISIE, Dr Rémi DELVA, Dr Erick GAMELIN, Dr Véronique GUERIN-MEYER, Dr Philippe MAILLART, Dr Patrick SOULIÉ
- ↳ à l'Institut Bergonié : Dr Alain RAVAUD, Dr Nathalie TRUFFLANDIER, Dr Nadine TCHEN
- ↳ au Centre Eugène Marquis : Dr Jean-Luc RAOUL

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet d'amendement lors de sa séance du 20 août 2002.

Ont participé à la délibération : Dr J.P. FAUVEL, Dr D. PLOIN, Mme M. MONTANGE (Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale") - Mr M. FOURNIER, Mr J.C. PLASSE (Pharmaciens) - Mme L. AVALLET (Infirmière) - Mme E. BROCHARD (Personne qualifiée "Psychologue").

Le Comité a adopté la délibération suivante :

**AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 2**

Le Président de séance,
Dr Dominique PLOIN



Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

Lyon - Centre Régional de Lutte contre le Cancer Léon Bérard

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire : Mme Geneviève ESCUDIE - Trésorier : Mme Liliane AVALLET

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28, rue Laënnec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 6 février 2003

Réf. du présent avis ou délibération : A03-19
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 28 janvier 2003 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n°3 au projet de recherche, avec bénéfice individuel direct, intitulé **"Etude de phase III randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à un an versus poursuite du traitement"**,

dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et d'avis complémentaires pour deux amendements les 6 juin et 22 août 2002.

Cet amendement n° 3 vise à :

- ↳ Modifier les notices d'information : l'étude associée est remplacée au niveau des autres centres que l'Institut Gustave Roussy par une étude dite "simplifiée" (dosages sériques de cytokines et marqueurs de réponse à J0, J29, J60 et 1 an) ;
- ↳ Préciser que la randomisation est stratifiée en fonction de l'obtention ou non d'une réponse complète histologique après chirurgie ;
- ↳ Recommander un PET-scan pour les patients non opérés ;
- ↳ Modifier la partie statistique ;
- ↳ Déclarer un nouveau centre : la Clinique du Mail à Grenoble avec les Docteurs David COEFFIC et David ASSOULINE ;
- ↳ Ajouter quatre investigateurs :
 1. Docteur Eveline Boucher au Centre Eugène Marquis à Rennes
 2. Docteur Thierry ANDRE à l'Hôpital Tenon à Paris
 3. Docteur Sophie DOMINGUEZ au Centre Oscar Lamberet à Lille
 4. Docteur Jean-Pierre DELORD à l'Institut Claudius Regaud à Toulouse
- ↳ Supprimer deux investigateurs :
 1. Professeur Alain RAVAUD à l'Institut Bergonié à Bordeaux
 2. Docteur Catherine DELBALDO à l'Institut Gustave Roussy à Paris.

.../...

.../...

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet d'amendement lors de sa séance du 4 février 2003.

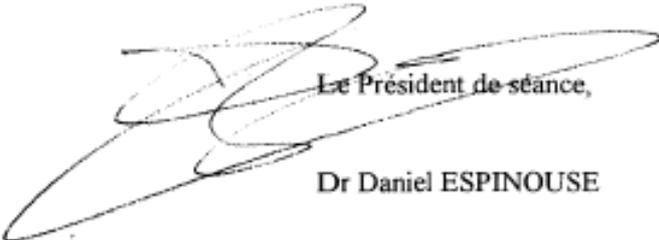
Ont participé à la délibération : Dr J.P. FAUVEL, Dr D. ESPINOUSE, Mme M. MONTANGE, Dr D. PLOIN (Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale") – Mr J.C. PLASSE, Mme C. STAMM (Pharmaciens) – Mme L. AVALLET (Infirmière) – Mr H. LAISNE (Personne qualifiée "Ethique") – Mme E. BROCHARD (Personne qualifiée "Psychologue").

Le Comité a adopté la délibération suivante :

**AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 3**

Remarque :

- ↳ Comme il s'agit de stratifier la randomisation, qu'en est-il des patients déjà inclus ?
- ↳ Pourquoi avez-vous modifié la partie statistique ?



Le Président de séance,

Dr Daniel ESPINOUSE

Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

Lyon - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire général : Dr. Joseph PIGNAL - Trésorier : Mme Liliane AVALLET

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28, rue Laënnec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 18 mars 2004

Réf. du présent avis ou délibération : A 04-57
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 16 mars 2004 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 4 au projet de recherche, avec bénéfice individuel direct, intitulé "Etude de phase III randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à un an versus poursuite du traitement",

dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et d'avis complémentaires pour trois amendements les 6 juin et 22 août 2002, et 6 février 2003.

Cet amendement n° 4 vise à :

- ↳ Recommander un PET-Scan à M12 avant la randomisation.
- ↳ Ouvrir deux nouveaux centres :
 1. Hôpital de la Croix-rousse à Lyon avec les Docteurs Denis PÉRÉ-VERGÉ et Véronique MICHALET.
 2. Hôpital André Mignot à Versailles avec le Docteur Didier MAYEUR.
- ↳ Mettre à jour la liste des investigateurs :
 1. Le Professeur Antoine ADENIS remplace le Docteur Nathalie Deligny au Centre Oscar Lambret à Lille.
 2. Le Docteur Cécile GUILLEMET remplace le Docteur Marc Debled au Centre Henri Becquerel de Rouen.
- ↳ Recueillir les données après la progression.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet d'amendement lors de sa séance du 16 mars 2004.

Ont participé à la délibération :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Dr. D. JULLIEN, Dr. D. ESPINOUSE, Mme B. PIGNATELLI

.../...

...

- Médecin généraliste : Dr. M. VINCENT
- Pharmaciens : Mme C. STAMM, Mme V. LE MARECHAL
- Infirmière : Mme L. AVALLET
- Personne qualifiée "Ethique" : Mr. H. LAISNE
- Personne qualifiée "Domaine social" : Dr. J. PIGNAL
- Personne qualifiée "Psychologue" : Mr. T. MICHEL
- Personne qualifiée "Juridique" : Me C. PICHON

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 4



Le Président de séance,

Dr Daniel ESPINOUSE

Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

Lyon - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

**Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire général : Dr. Joseph PIGNAL - Trésorier : Mme Liliane AVALLET**

**Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28, rue Laënnec
69373 LYON Cedex 08**

Lyon, le 26 août 2004

Réf. du présent avis ou délibération : A 04-139
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 16 août 2004 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 5 au projet de recherche, avec bénéficiaire individuel direct, intitulé "Etude de phase III randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à un an versus poursuite du traitement", dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et d'avis complémentaires pour 4 amendements les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003 et 18 mars 2004.

Cet amendement n° 5 vise à :

- Prolonger la durée d'inclusion de deux années supplémentaires.
- Fermer le Centre Paul Strauss à Strasbourg.
- Exclure le Docteur Alain LORTHOLARY qui a quitté le Centre Paul Papin d'Angers.
- Déclarer de nouveaux investigateurs :
 - Au Centre René Gauducheau à Saint Herblain : Professeur Gérard DABOUIS, Docteurs Stéphanie BORDENAVE-CAFFRE et Hélène SENELLART.
 - A l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille : Docteurs Anne MADROSZYK-FLANDIN, François BERTUCCI et Frédéric VIRET.
 - Au Centre Henri Becquerel de Rouen : Docteur Corinne VEYRET.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet d'amendement lors de sa séance du 24 août 2004.

Ont participé à la délibération :

- Dr. D. ESPINOUSE, Mme M. MONTANGE, Dr. D. PEROL : Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale"
- Mr. M. FOURNIER, Mme C. STAMM : Pharmaciens
- Mme L. AVALLET : Infirmière
- Mme G. ESCUDIE : Personne qualifiée "Ethique"
- Mme E. BROCHARD : Personne qualifiée "Psychologue"

Le Comité a adopté la délibération suivante :

**AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 5**

Le Président de séance,

Dr. Daniel ESPINOUSE

Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

Lyon - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire général : Dr. Joseph PIGNAL - Trésorier : Mme Liliane AVALLET

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 17 février 2005

Réf. du présent avis ou délibération : A 05-26
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi les 10 et 14 février 2005 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur les amendements n° 6 et 7 au projet de recherche, avec bénéfice individuel direct, intitulé "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®" – Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 – Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005,

dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et d'avis complémentaires pour cinq amendements les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, et 18 mars et 26 août 2004.

L'amendement n° 6 vise à :

- Décaler la randomisation après 3 ans de traitement par Glivec (⇒ modification du titre de l'étude, de l'intitulé de l'objectif principal et d'un des objectifs secondaires).
- Augmenter la durée d'inclusion pour chaque patient dans l'étude (5 ans au lieu de 2 ans) et la durée totale de l'étude (fin de l'étude en juin 2011) avec l'ajout de visites de suivi tous les 3 mois au delà des 24 mois initialement prévus, soit jusqu'au mois 60.
- Augmenter le nombre de patients à 284 (au lieu de 280).
- Modifier les trois notices d'information (notices pour l'étude principale, pour l'étude associée facultative et pour l'étude associée facultative simplifiée) en fonction du report de la randomisation et de l'ajout des données de tolérance chez l'animal.

L'amendement n° 7 vise à déclarer un nouvel investigateur, le Docteur Jérôme FAYETTE au Centre Léon Bérard et à l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 15 février 2005.

.../...

1/2

 Centre Léon Bérard - 28 Rue Laennec 69373 LYON CEDEX 08

 04 78 78 27 61 -  04 78 78 28 58 - E-mail : maritazo@lyon.fnclcc.fr

.../...

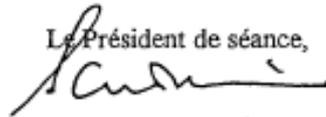
Ont participé à la délibération :

- Mme B. PIGNATELLI, Mme M. MONTANGE : Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale"
- Mme C. STAMM, Mme V. LE MARECHAL : Pharmaciens
- Mme L. AVALLET : Infirmière
- Mr. H. LAISNE : Personne qualifiée "Ethique"
- Dr. J. PIGNAL : Personne qualifiée "Domaine social"

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE
aux amendements n° 6 et 7

Le Président de séance,



M. Henri LAISNE

Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

Lyon - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire général : Dr. Joseph PIGNAL - Trésorier : Mme Liliane AVALLET

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 25 août 2005

Réf. du présent avis ou délibération : A 05-151
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 16 août 2005 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 8 au projet de recherche, avec bénéficiaire individuel direct, intitulé "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®" - Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 - Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005, dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et d'avis complémentaires pour sept amendements les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004 et le 17 février 2005.

Cet amendement n° 8 vise à déclarer un nouvel investigateur, le Docteur Cécile LEYRONNAS à la Clinique du Mail de Grenoble.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 23 août 2005.

Ont participé à la délibération :

- Mme B. PIGNATELLI, Dr. D. PEROL, Mme M. MONTANGE : Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale"
- Mr. M. FOURNIER, Mme C. STAMM : Pharmaciens
- Mme L. AVALLET : Infirmière
- Mme G. ESCUDIE : Personne qualifiée "Ethique"
- Mr. T. MICHEL : Personne qualifiée "Psychologue"
- Me Claire PICHON : Personne qualifiée "Juridique".

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 8

Le Président de séance,

Dr. David PEROL

Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

Lyon - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire général : Dr. Joseph PIGNAL - Trésorier : Mme Liliane AVALLET

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 12 janvier 2006

Réf. du présent avis ou délibération : A 06-11
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 5 janvier 2006 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 9 au projet de recherche, avec bénéfice individuel direct, intitulé "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®" - Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 - Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005, dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et d'avis complémentaires pour 8 amendements les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004, 17 février et 25 août 2005.

Cet amendement n° 9 vise à modifier les règles d'arrêt précoce d'essai dans la partie statistique du protocole.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 10 janvier 2006.

Ont participé à la délibération :

- Dr. D. PEROL, Mme M. MONTANGE : Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale"
- Mr. M. FOURNIER, Mme C. STAMM : Pharmaciens
- Mr. H. LAISNE : Personne qualifiée "Ethique"
- Dr. J. PIGNAL : Personne qualifiée "Domaine social"

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 9

M. Henri LAISNE,
Président de séance



 Centre Léon Bérard - 28 Rue Laennec 69373 LYON CEDEX 08

 04 78 78 27 61 -  04 78 78 28 58 - E-mail : maritazo@lyon.fnclcc.fr

Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

Lyon - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire général : Dr. Joseph PIGNAL - Trésorier : Mme Liliane AVALLET

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 23 mars 2006

Réf. du présent avis ou délibération : A 06-78
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 10 mars 2006 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 10 au projet de recherche, avec bénéfice individuel direct, intitulé "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®" - Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 - Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005, dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et d'avis complémentaires pour 9 amendements les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004, 17 février et 25 août 2005 et 12 janvier 2006.

Cet amendement n° 10 vise à déclarer quatre nouveaux investigateurs :

- > Docteurs Bruno CHAUFFERT et Nicolas ISAMBERT au Centre Georges-François Leclerc de Dijon
- > Docteur Isabelle TENNEVET au Centre Henri Becquerel d'Amiens
- > Docteur Emmanuelle BOMPAS au Centre René Gauducheau de Saint-Herblain.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 21 mars 2006.

Ont participé à la délibération :

- Mme B. PIGNATELLI, Dr. D. PEROL, Mme M. MONTANGE : Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale"
- Mme C. STAMM, Mme V. LE MARECHAL : Pharmaciens
- Mme L. AVALLET : Infirmière
- Mr. H. LAISNE : Personne qualifiée "Ethique"
- Dr. J. PIGNAL : Personne qualifiée "Domaine social"
- Me C. PICHON : Personne qualifiée "Juridique".

Le Comité a adopté la délibération suivante :

**AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 10**

M. Henri LAISNE,
Président de séance



 Centre Léon Bérard - 28 Rue Laennec 69373 LYON CEDEX 08

 04 78 78 27 61 -  04 78 78 28 58 - E-mail : maritazo@lyon.fnclcc.fr

Comité de Protection des Personnes

Lyon - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-Président : M. Henri LAISNE
Secrétaire général : Dr. Joseph PIGNAL - Trésorier : Mme Liliane AVALLET

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 11 mai 2006

Réf. du présent avis ou délibération : A 06-121
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 9 mai 2006 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 11 au projet de recherche, avec bénéfice individuel direct, intitulé "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®" - Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 - Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005, dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et d'avis complémentaires pour 10 amendements les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004, 17 février et 25 août 2005, 12 janvier et 23 mars 2006.

Cet amendement n° 11 vise à :

- Prolonger l'étude de 2 ans.
- Déclarer un nouveau centre : l'Institut de Cancérologie de la Loire avec les Docteurs Olivier COLLARD (investigateur) et Jean-Philippe JACQUIN (co-investigateur).

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 9 mai 2006.

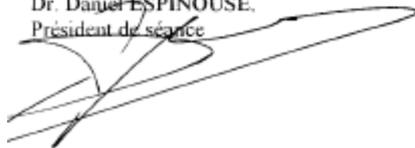
Ont participé à la délibération :

- Dr. D. ESPINOUSE : Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale"
- Mme C. STAMM, Mme V. LE MARECHAL : Pharmaciens
- Mme L. AVALLET : Infirmière
- Mme G. ESCUDIE : Personne qualifiée "Ethique"
- Dr. J. PIGNAL : Personne qualifiée "Domaine social"
- Me C. PICHON : Personne qualifiée "Juridique".

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 11

Dr. Daniel ESPINOUSE,
Président de séance



Comité de Protection des Personnes

SUD-EST IV

Président : Dr. David PEROL - Vice-président : Me Claire PICHON

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 17 novembre 2006

Réf. du présent avis ou délibération : A 06-246
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 10 novembre 2006 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 12 au projet de recherche, avec bénéficiaire individuel direct, intitulé "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®" - Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 - Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005, dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et d'avis complémentaires pour 11 amendements les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004, 17 février et 25 août 2005, 12 janvier, 23 mars et 11 mai 2006.

Cet amendement n° 12 vise à :

- Augmenter à 564 le nombre total de patients à inclure afin d'atteindre l'objectif de 152 patients randomisés après 3 ans de traitement par Glivec®.
- Prolonger la durée des inclusions de 3 ans au-delà de juin 2008.
- Déclarer deux nouveaux investigateurs :
 - Dr. Anthony GONCALVES à l'Institut Paoli Calmettes à Marseille
 - Dr. Aurore BLESIOUS à l'Hôpital de la Timone à Marseille.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 14 novembre 2006.

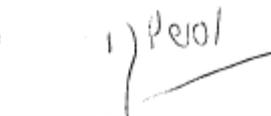
Ont participé à la délibération :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Mme B. PIGNATELLI (titulaire), Mme C. MALGRANGE (suppléante).
- Pharmacien : Mme C. STAMM (titulaire).
- Infirmier : Mr. G. DUYCK (titulaire).
- Personne qualifiée "Ethique" : Mr. H. LAISNE (titulaire).
- Personne qualifiée "Psychologue" : Mme P. COSTANZO (titulaire).
- Personnes qualifiées "Juridique" : Me C. PICHON (titulaire), Mr. F. BESSA (suppléant).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : Mr. D. BONZI (titulaire).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 12

Dr. David PEROL,
Président de séance



Comité de Protection des Personnes

SUD-EST IV

Président : Dr. David PEROL - Vice-président : Me Claire PICHON

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 11 janvier 2007

Réf. du présent avis ou délibération : A 07-04
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 22 décembre 2006 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 13 au projet de recherche intitulé "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®" - Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 - Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005,

dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard,

et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et de 12 avis complémentaires les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004, 17 février et 25 août 2005, 12 janvier, 23 mars, 11 mai et 17 novembre 2006.

Cet amendement n° 13 vise à déclarer les Docteurs Philippe CASSIER et Armelle DUFRESNE comme investigateurs à l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 9 janvier 2007.

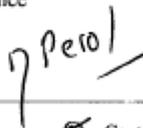
Ont participé à la délibération :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Mme B. PIGNATELLI (titulaire), Dr. D. ESPINOUSE (titulaire).
- Pharmacien : Mme C. STAMM (titulaire).
- Infirmier : Mr. G. DUYCK (titulaire).
- Personne qualifiée "Ethique" : Mr. H. LAISNE (titulaire).
- Personnes qualifiées "Juridique" : Mme B. CAMHI (titulaire), Me C. PICHON (titulaire).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : Mr. D. BONZI (titulaire), Mme B. DUPONT de DINECHIN (suppléante).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 13

Dr. David PEROL,
Président de séance



Centre Léon Bérard - 28 Rue Laennec 69373 LYON CEDEX 08

☎ 04 78 78 27 61 - ☎ 04 78 78 28 58 - E-mail : maritazo@lyon.fnclcc.fr

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-président : Me Claire FICHON
Trésorier : Dr. David FEROL

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 30 août 2007

Réf. du présent avis ou délibération : A 07-155
Projet de recherche enregistré sous le n° 02/022

Le Comité a été saisi le 27 août 2007 par le Professeur Jean-Yves Blay d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 14 au projet de recherche intitulé :

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®" - Protocole CSTI571BFR14, version 3 d'août 2007 ; Documents d'information et de consentement, version amendée du 28 août 2007,

dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et de treize avis complémentaires les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004, 17 février et 25 août 2005, 12 janvier, 23 mars, 11 mai et 17 novembre 2006, et le 11 janvier 2007.

Cet amendement n° 14 vise à :

- ▶ Modifier l'objectif principal de l'étude afin de décaler la randomisation après 5 ans de traitement par Glivec® et non plus après 3 ans de traitement par Glivec® (⇒ modification du titre de l'étude).
- ▶ Rajouter deux objectifs secondaires :
 - Un relatif à la pharmacocinétique du Glivec® impliquant l'ajout d'une série de prélèvements sanguins afin de déterminer les concentrations plasmatiques d'imatinib chez les patients.
 - Un relatif au séquençage de c-kit.
- ▶ Supprimer en conséquence les études biologiques optionnelles associées.
- ▶ Supprimer le recueil des données de qualité de vie pendant et après le traitement par Glivec®.
- ▶ Modifier les règles d'adaptation de doses de Glivec® en cas de survenue d'une première progression à la dose de 400mg/jour de Glivec®.
- ▶ Modifier en conséquence les documents d'information et de consentement.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 28 août 2007.

.../...

1/2

.../...

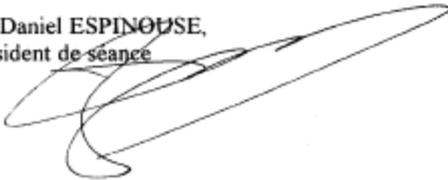
Ont participé à la délibération :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. M. LE GAL (suppléante, qualifiée en matière de biostatistique), Mme B. PIGNATELLI (titulaire), Dr. D. ESPINOUSE (titulaire).
- Pharmacien : Mme C. STAMM (titulaire).
- Personne qualifiée "Ethique" : Mme F. TOURAINE-MOULIN (suppléante).
- Personnes qualifiées "Juridique" : Mme B. CAMHI (titulaire), Me C. PICHON (titulaire).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : Mme M. ETIENNE (suppléante).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 14

Dr. Daniel ESPINOUSE,
Président de séance



Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-président : Me Claire PICHON
Trésorier : Dr. David PEROL

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 17 janvier 2008

N° CPP : 02/022

Réf. du présent avis ou délibération : A 08-07

Le Comité a été saisi le 20 décembre 2007 par le Professeur Jean-Yves BLAY d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 15 au projet de recherche intitulé : *"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®"* - Protocole CSTI571BFR14, version 3 d'août 2007 ; Documents d'information et de consentement, version amendée du 28 août 2007, dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, et ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et de quatorze avis complémentaires les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004, 17 février et 25 août 2005, 12 janvier, 23 mars, 11 mai et 17 novembre 2006, et les 11 janvier et 30 août 2007.

Cet amendement n° 15 vise à ouvrir un nouveau centre au sein de l'AP-HP : l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris avec le Docteur Thierry ANDRE.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 15 janvier 2008.

Ont participé à la délibération :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Mme B. PIGNATELLI (titulaire), Dr. D. ESPINOUSE (titulaire).
- Pharmacien : Mr. J.F. LATOUR (suppléant).
- Personne qualifiée "Ethique" : Mr. H. LAISNE (titulaire).
- Personne qualifiée "Psychologue" : Mme P. COSTANZO (titulaire).
- Personnes qualifiées "Juridique" : Me C. PICHON (titulaire), Mme C. DIVER (suppléante).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : Mme M. ETIENNE (titulaire).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

**AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 15**

Dr. Daniel ESPINOUSE
Président de séance



Secrétariat : Odette MARITAZ

☎ 04 78 78 27 61 - 📠 04 78 78 28 58 - E-mail : maritazo@lyon.fnclcc.fr

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-président : Me Claire PICHON

Trésorier : Dr. David PEROL

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 13 mars 2008

N° CPP : 02/022

Réf. du présent avis ou délibération : A 08-50

Le Comité a été saisi le 11 mars 2008 par le Professeur Jean-Yves BLAY d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 16 au projet de recherche intitulé :

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®" - Protocole CSTI571BFR14, version 3 d'août 2007 - Amendement n° 16 du 11 mars 2008 ; Documents d'information et de consentement, **version amendée du 11 mars 2008** ;

Le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard à Lyon (69) ;

Ce projet a précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et de quinze avis complémentaires les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004, 17 février et 25 août 2005, 12 janvier, 23 mars, 11 mai et 17 novembre 2006, et les 11 janvier et 30 août 2007, et le 17 janvier 2008.

Cet amendement n° 16 vise à :

- ▷ Déclarer trois nouveaux investigateurs.
- ▷ Rajouter un objectif secondaire (dans certains centres sélectionnés) afin d'évaluer la qualité de l'évaluation de la réponse tumorale par échographie de contraste avec quantification de la perfusion tumorale et d'évaluer l'utilisation de cette échographie pour déterminer la date la plus précoce permettant de prédire la réponse aux traitements ciblés.
- ▷ Modifier le document d'information en conséquence.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 11 mars 2008.

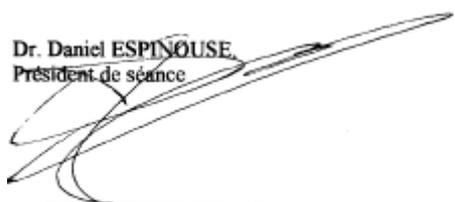
Ont participé à la délibération :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Mmc B. PIGNATELLI (titulaire), Dr. D. ESPINOUSE (titulaire).
- Pharmacien : Mme C. STAMM (titulaire).
- Personne qualifiée "Ethique" : Mme F. TOURAINE-MOULIN (suppléante).
- Personnes qualifiées "Juridique" : Me C. PICHON (titulaire).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : Mme M. ETIENNE (titulaire).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 16

Dr. Daniel ESPINOUSE
Président de séance



Secrétariat : Odette MARITAZ

☎ 04 78 78 27 61 - 📠 04 78 78 28 58 - E-mail : maritazo@lyon.fnclcc.fr

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-président : Me Claire PICHON
Trésorier : Dr. David PEROL

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 12 juin 2008

N° CPP : 02/022

Réf. du présent avis ou délibération : A 08-114

Le Comité a été saisi le 6 juin 2008 par le Professeur Jean-Yves BLAY d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 17 au projet de recherche intitulé :

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®" - Protocole CSTI571BFR14, version 3 d'août 2007 - **Amendement n° 17 du 6 juin 2008** ;

Documents d'information et de consentement, version amendée du 11 mars 2008 ;

Le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard à Lyon (69) ;

Ce projet a précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et de quinze avis complémentaires les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004, 17 février et 25 août 2005, 12 janvier, 23 mars, 11 mai et 17 novembre 2006, et les 11 janvier et 30 août 2007, et le 17 janvier 13 mars 2008

Cet amendement n° 17 vise à déclarer 14 nouveaux investigateurs.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 10 juin 2008.

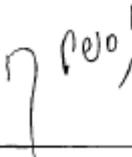
Ont participé à la délibération :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Dr. D. ESPINOUSE (titulaire).
- Pharmacien : Mr. J.F. LATOUR (suppléant).
- Personne qualifiée "Ethique" : Mr. H. LAISNE (titulaire).
- Personnes qualifiées "Juridique" : Mme C. DIVER (suppléante).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : Mme M. ETIENNE (titulaire).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

**AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 17**

Dr. David PEROL,
Président de séance



Secrétariat : Odette MARITAZ

☎ 04 78 78 27 61 - ☎ 04 78 78 28 58 - E-mail : maritazo@lyon.fnclcc.fr

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-président : Me Claire PICHON
Trésorier : Dr. David PEROL

Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69373 LYON Cedex 08

Lyon, le 26 mars 2009

N° CPP : 02/022

Réf. de la délibération : A 09-80

Le Comité a été saisi le 12 mars 2009 par le Professeur Jean-Yves BLAY d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 18 au projet de recherche intitulé :

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro-intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®" - Protocole CSTI571BFR14, version 3 d'août 2007 - Amendement n° 18 du 9 mars 2009 ;

Documents d'information et de consentement, version amendée du 11 mars 2008 ;

Le promoteur est le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard à Lyon (69) ;

Ce projet a précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 18 avril 2002 et de seize avis complémentaires les 6 juin et 22 août 2002, 6 février 2003, 18 mars et 26 août 2004, 17 février et 25 août 2005, 12 janvier, 23 mars, 11 mai et 17 novembre 2006, 11 janvier et 30 août 2007, 17 janvier, 13 mars et 12 juin 2008.

Cet amendement n° 18 vise à déclarer un nouvel investigateur, le Dr. Laura DUPUY-BROUSSEAU à l'Institut Daniel Hollard de Grenoble.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 24 mars 2009.

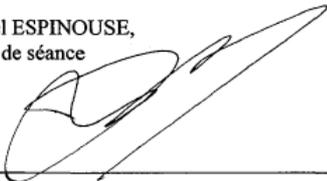
Ont participé à la délibération :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Mme B. PIGNATELLI (titulaire), Dr. D. ESPINOUSE (titulaire).
- Pharmacien : Mr. J.F. LATOUR (suppléant).
- Personne qualifiée "Ethique" : Mr. H. LAISNE (titulaire).
- Personnes qualifiées "Juridique" : Mme B. CAMHI (titulaire).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : Mr. M. VOIRIN (titulaire).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

**AVIS FAVORABLE
à l'amendement n° 18**

Dr. Daniel ESPINOUSE,
Président de séance



Secrétariat : Odette MARITAZ

☎ 04 78 78 27 61 - ☎ 04 78 78 28 58 - E-mail : maritazo@lyon.fnclcc.fr

Annexe 1

Suivi des amendements

Résumé des contenus des amendements

25-30

BFR14

SUIVI DES AMENDEMENTS

Projet de recherche enregistré au CPP SUD-EST IV (anc. CCPPRB) sous le n° 02/022

Protocole	date de soumission CR : 05/04/2002	séance CCPPRB du 16/04/2002	réf. de l'avis A02-51	→ Avis Favorable 18/04/02
------------------	--	---------------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------

Amendement 1	date de soumission FD : 03/06/2002	séance CCPPRB du 04/06/2002	réf. de l'avis A02/75	→ Avis Favorable 06/06/02
Inclus dans le protocole	Contenu : - Régulariser dans le protocole en anglais la liste des objectifs secondaires décrits dans le résumé français. - Modifier les critères d'exclusion 5 et 8 - Modifier le nombre de Questionnaires de Qualité de Vie à remplir : 4 au lieu de 12 - Modifier les statistiques et le nombre de sujets - Ajouter 1 paragraphe concernant la gestion des données - Corriger les notices d'information et les formulaires de consentement de l'étude principale et de l'étude associée optionnelle - Mettre à jour la liste des investigateurs			

Amendement 2	date de soumission FD : 16/08/2002	séance CCPPRB du 20/08/2002	réf. de l'avis A02-113	→ Avis Favorable 22/08/02
envoi aux investigateurs le : 06/09/02	Contenu : - Ajouter une précision sur 1 examen a effectué avant l'inclusion : l'examen de mesure de la tumeur peut être effectué 31 jours avant l'inclusion au lieu de 14 jours. - Ajout de 11 investigateurs dans des centres déjà ouverts : <ul style="list-style-type: none"> • A l'Institut Gustave Roussy : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dr Catherine DELBALDO • Au centre Paul Papin : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dr Sophie ABADIE-LACOURTOISIE ○ Dr Rémi DELVA ○ Dr Erick GAMELIN ○ Dr Véronique GUERIN MEYER ○ Dr Philippe MAILLART ○ Dr Patrick SOULIE • A l'Institut Bergonié : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dr Alain RAVAUD ○ Dr Nathalie TRUFFLANDIER ○ Dr Nadine TCHEN • Au Centre Eugène Marquis : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dr Jean-Luc RAOUL 			

Amendement 3	date de soumission FD : 27/01/03	séance CCPPRB du 04/02/03	réf. de l'avis A03-19	→ Avis Favorable 06/02/03
envoi aux investigateurs le : 04/03/03	<p>Contenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifier les notices d'information (3 notices et 3 consentements différents) - Préciser que la randomisation sera stratifiée (RC histologique après chirurgie) - Recommander un PET-scan pour les patients non opérés - Modifier la partie stat - Déclarer un nouveau centre : Clinique du Mail à Grenoble et 2 investigateurs <ul style="list-style-type: none"> • Dr David COEFFIC • Dr David ASSOULINE - Déclarer des investigateurs dans des centres déjà ouverts <ul style="list-style-type: none"> • Dr Eveline BOUCHER (Centre Eugène Marquis, Rennes) • Dr Thierry ANDRE (Hôpital Tenon, Paris) • Dr Sophie DOMINGUEZ (Centre Oscar Lambret, Lille) • Dr Jean-Pierre DELORD (Institut Claudius Régaud, Toulouse) - Enlever 2 investigateurs déclarés : <ul style="list-style-type: none"> • Pr. Alain RAVAUD (qui n'exerce plus à Bergonié) • Dr Catherine DELBALDO (IGR, qui est suisse et qui n'a pas le droit d'être déclarée sans des équivalences à fournir) 			

Amendement 4	date de soumission FD : 16/03/2004	séance CCPPRB du 16/03/04	réf. de l'avis A 04-57	→ Avis Favorable 18/03/04
envoi aux investigateurs le : 02/04/04	<p>Contenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recommander fortement un Pet-scan à M12 avant la randomisation • Ouvrir 2 nouveaux centres : <ul style="list-style-type: none"> - Hôpital de la Croix-Rousse (69) <ul style="list-style-type: none"> . Dr PERE-VERGE Denis . Dr MICHALLET Véronique - Hôpital André Mignot (78) <ul style="list-style-type: none"> . Dr Didier MAYEUR • Mettre à jour la liste des investigateurs <ul style="list-style-type: none"> - Centre Oscar Lambret <ul style="list-style-type: none"> . Le Dr Nathalie DELIGNY quitte le centre . Le Pr. Antoine ADENIS la remplace - Centre Henri Becquerel <ul style="list-style-type: none"> . Le Dr Marc DEBLED quitte le centre . Le Dr Cécile GUILLEMET le remplace • Continuer de recueillir les données après la progression : création d'une feuille de recueil des données des réponses après la progression, en plus du CRF, pour obtenir des informations sur la qualité de la réponse après réintroduction du Glivec®. 			

Amendement 5	date de soumission FD : 30/07/04	séance CCPPRB du 24/08/04	réf. de l'avis A 04-139	→ Avis Favorable 26/08/04
envoi aux investigateurs le : 07/09/04	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Prolonger la durée d'inclusion de 2 ans • Fermer le Centre Paul Strauss car il n'y a pas d'investigateur oncologue déclaré. • Exclure un investigateur : le Dr Alain LORTHOLARY au Centre Paul Papin (Angers) car il a quitté l'établissement • Déclarer 7 nouveaux investigateurs dans des centres déjà ouverts : <ul style="list-style-type: none"> ○ Au Centre René Gauducheau (Saint-Herblain) : <ul style="list-style-type: none"> - Professeur Gérard DABOUIS - Docteur Stéphanie BORDENAVE-CAFFRE - Docteur Hélène SENELLART ○ A l'Institut Paoli Calmettes (Marseille) : <ul style="list-style-type: none"> - Dr François BERTUCCI - Dr Anne MADROSZYK-FLANDIN - Dr Frédéric VIRET ○ Au Centre Henri Becquerel (Rouen) : <ul style="list-style-type: none"> - Docteur Corinne VEYRET 			

Amendement 6	date de soumission FD : 10 et 14/02/05	séance CCPPRB du 15/02/05	réf. de l'avis A 05-26	→ Avis Favorable 17/02/05
envoi aux investigateurs le : 02/03/05	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Décaler la randomisation après 3 ans de traitement par Glivec® (→ modification du titre de l'étude, de l'intitulé de l'objectif principal et d'un des objectifs secondaires). • Augmenter la durée d'inclusion pour chaque patient dans l'étude (5 ans au lieu de 2 ans) et la durée totale de l'étude (fin de l'étude en juin 2011) avec l'ajout de visites de suivi tous les 3 ans mois au-delà des 24 mois initialement prévus, soit jusqu'au mois 60. • Augmenter le nombre de patients à 284 (au lieu de 280). • Modifier les trois notices d'information (notices pour l'étude principale, pour l'étude associée facultative et pour l'étude associée facultative simplifiée) en fonction du report de la randomisation et de l'ajout des données de tolérance chez l'animal. 			

Amendement 7	date de soumission ST : 10 et 14/02/05	séance CCPPRB du 15/02/05	réf. de l'avis A 05-26	→ Avis Favorable 17/02/05
envoi aux investigateurs le : 02/03/05	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Déclarer un nouvel investigateur, le Dr Jérôme FAYETTE au Centre Léon Bérard et à l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon. 			

Amendement 8	date de soumission ST : 16/08/05	séance CCPPRB du 23/08/05	réf. de l'avis A 05-151	→ Avis Favorable 25/08/05
envoi aux investigateurs le : 21/09/05	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Déclarer un nouvel investigateur, le Dr Cécile LEYRONNAS au Centre de la Clinique du Mail de Grenoble. 			

Amendement 9	date de soumission VBB : 05/01/06	séance CCPPRB du 10/01/06	réf. de l'avis A 06-11	→ Avis Favorable 12/01/06
envoi aux investigateurs le : 20/01/06	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Modifier la partie statistique du protocole et en particulier les règles d'arrêt précoce d'essai : « Un comité de surveillance, indépendant des investigateurs, sera créé afin de décider d'un arrêt précoce d'essai pour efficacité ou toxicité. Deux analyses intermédiaires sont prévues, respectivement après que le 50^{ème} et que le 100^{ème} patients, randomisés à 3 ans, aient atteint 3 mois de suivi (mois 39). Les règles d'arrêt prématuré utilisées pour l'efficacité sont définies selon la méthode de Pétó [...]. Concernant la tolérance, aucune règle n'est prédéfinie. Les conclusions du comité de surveillance seront basées sur l'évaluation du ratio bénéfice/risque. » 			

Amendement 10	date de soumission VBB : 10/03/06	séance CCPPRB du 21/03/06	réf. de l'avis A 06-78	→ Avis Favorable 23/03/06
envoi aux investigateurs le : 31/03/06	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Déclarer 4 nouveaux investigateurs dans des centres déjà ouverts : <ul style="list-style-type: none"> ○ Au Centre Georges-François Leclerc (Dijon) : <ul style="list-style-type: none"> - Dr Bruno CHAUFFERT - Dr Nicolas ISAMBERT ○ Au Centre Henri Becquerel (Rouen) : <ul style="list-style-type: none"> - Docteur Isabelle TENNEVET ○ Au Centre René Gauducheau (Saint-Herblain) : <ul style="list-style-type: none"> - Docteur Emmanuelle BOMPAS (changement d'affectation) 			

Amendement 11	date de soumission VBB : 09/05/06	séance CCPPRB du 09/05/06	réf. de l'avis A 06-121	→ Avis Favorable 11/05/06
envoi aux investigateurs le : 23/05/06	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Prolonger l'étude de 2 ans afin d'atteindre l'objectif de 152 patients randomisés (Fin des Inclusions : 1^{er} juin 2008 - Fin d'étude : 1^{er} juin 2013) • Ouvrir 1 nouveau centre investigateur et déclarer les investigateurs associés : <ul style="list-style-type: none"> ○ Institut de Cancérologie de la Loire (42 Saint-Priest-en-Jarez) : <ul style="list-style-type: none"> - Investigateur principal : Dr Olivier COLLARD - Co-investigateur : Dr Jean-Philippe JACQUIN 			

Amendement 12	date de soumission VBB : 10/11/06	séance CPP du 14/11/06	réf. de l'avis A 06-246	→ Avis Favorable 17/11/06
envoi aux investigateurs le : 29/11/06	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Augmenter à 564 le nombre total de patients à inclure afin d'atteindre notre objectif de 152 patients randomisés après 3 ans de traitement par Glivec® • Prolonger l'étude de 3 ans au-delà de juin 2008 afin d'atteindre notre objectif de 564 patients inclus et de 152 patients randomisés après 3 ans de traitement par Glivec® • Déclarer 2 nouveaux investigateurs dans des centres déjà ouverts : <ul style="list-style-type: none"> ○ A l'Institut Paoli Calmettes (Marseille) : <ul style="list-style-type: none"> - Dr Anthony GONCALVES ○ A l'Hôpital de la Timone (Marseille) : <ul style="list-style-type: none"> - Dr Aurore BLESIOUS 			

Amendement 13	date de soumission VBB : 22/12/06	séance CPP du 09/01/07	réf. de l'avis A 07-04	→ Avis Favorable 11/01/07
envoi aux investigateurs le : 23/01/07	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Déclarer 2 nouveaux investigateurs dans un centre déjà ouvert : <ul style="list-style-type: none"> ○ A l'Hôpital Edouard Herriot (Lyon) : <ul style="list-style-type: none"> - Dr Philippe CASSIER - Dr Armelle DUFRESNE 			

Amendement 14	date de soumission VBB : 27/08/07	séance CPP du 28/07/08	réf. de l'avis A 07-155	→ Avis Favorable 30/08/07
envoi aux investigateurs le : 17/09/07	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Modifier l'objectif principal de l'étude, afin de décaler la randomisation après 5 ans de traitement par Glivec® et non plus après 3 ans de traitement par Glivec®. • Inclure un nouvel objectif secondaire à l'étude relatif à la pharmacocinétique du Glivec®, en ajoutant une série de prélèvements sanguins afin de déterminer les concentrations plasmatiques d'imatinib chez les patients de l'étude traités par Glivec®. • Inclure un nouvel objectif secondaire à l'étude relatif au séquençage de c-KIT. • Supprimer les études biologiques optionnelles associées au protocole • Supprimer l'objectif secondaire relatif au recueil des données de qualité de vie pendant et après interruption du traitement par Glivec®. • Modifier les règles de modifications de doses de Glivec® en cas de survenue d'une première progression à la dose de 400 mg/jour de Glivec®. • Modifier en conséquence le document d'information et le consentement éclairé de l'étude BFR14. 			

Amendement 15	date de soumission CD : 20/12/07	séance CPP du 15/01/08	réf. de l'avis A 08-07	→ Avis Favorable 17/01/08
envoi aux investigateurs le : 13/05/08	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Déclarer un nouvel investigateur, le Dr Thierry ANDRE à l'Hôpital Salpêtrière. 			

Amendement 16	date de soumission CD : 11/03/08	séance CPP du 13/03/08	réf. de l'avis A 08-50	→ Avis Favorable 13/03/08
envoi aux investigateurs le : 13/05/08	Contenu : <ul style="list-style-type: none"> • Déclarer trois nouveaux investigateurs : <ul style="list-style-type: none"> - le Dr Angéla CIOFFI et le Dr Julien DOMONT à l'Institut Gustave Roussy, - le Dr Fabienne WATELLE PICHON au Centre Oscar Lambret. • Rajouter un objectif secondaire dans certains centres sélectionnés afin d'évaluer la qualité de l'évaluation de la réponse tumorale par échographie de contraste avec quantification de la perfusion tumorale et d'évaluer l'utilisation de cette échographie pour déterminer la date la plus précoce permettant de prédire la réponse au traitement ciblés. • Modifier le document d'information en conséquence. • Fermer le centre François Baclesse, 14, Caen (centre 06). 			

Amendement 17	date de soumission CD : 06/06/08	séance CPP du 12/06/08	réf. de l'avis A 08-114	→ Avis Favorable 10/06/08
envoi aux investigateurs le : juin/08	Contenu : <i>Déclarer des nouveaux investigateurs :</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dr Lionel UWER Au Centre Alexis Vautrin, ➤ Dr Isabelle ROQUE et Dr Marion DESLANDRES-CRUCHANT à l'Institut Claudius Régaud, ➤ Dr Touraj MANSOURBAKHT à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière, ➤ Dr Fawzia MEFTI-LACHERAF, Dr Rosana Maria JARCAU, DR Maria GUTIRREZ-BONNAIRE et Dr Etienne BRAIN au Centre René Huguenin, ➤ Dr Claire GARNIER à l'Institut Privé de Cancérologie, ➤ Dr Annie CHEVRIER et Dr Marianne LEHEURTEUR au Centre Henri Becquerel, ➤ Dr Marie VANHUYSE au Centre Oscar Lambret, ➤ Dr Yves BECOUARN et Dr René BRUNET à l'Institut Bergonié. 			

Amendement 18	date de soumission CD : 09/03/09	séance CPP SUD-EST 12/03/09	réf. de l'avis A 09-80	→ Avis Favorable 26/03/2009
envoi aux investigateurs le :	Contenu : <i>Déclarer un nouvel investigateur :</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dr Laura DUPUY-BROUSSEAU, à l'Institut Daniel Hollard, à Grenoble 			

Annexe 2

Amendement n° 3

Contenu de l'amendement

32-33

BFR14

Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à un an versus poursuite du Glivec®

AMENDEMENT n° 3

Cet amendement consiste à :

1) **Modifier les notices d'information aux patients :**

Il existe 2 études dans ce protocole :

- une étude principale, à laquelle participent tous les patients inclus,
- et une étude dite associée, de recherche de transferts, qui est optionnelle. Cette étude associée ne sera en fait réalisée que dans un seul centre : l'Institut Gustave Roussy, pour des raisons de coûts de transports. En effet, c'est l'IGR qui réalise toutes les analyses, et cela coûterait trop cher de faire transporter tous les prélèvements, au fur et à mesure, des autres centres vers l'IGR.

Par contre, une 3^{ème} étude, dite "simplifiée", va être proposée aux autres centres (hors IGR). Le but est de doser les cytokines et de rechercher d'éventuels marqueurs sériques de réponse à l'issue de l'étude. Cette étude simplifiée consistera à prélever et stocker du sérum à J0, J29, J60 et 1 an (10 cc aliquotés en 500 µL et congelés à -20°C ou -80°C dans une sérothèque). Ces prélèvements stockés seront collectés en bloc, dans chaque centre qui a souhaité y participer, à la fin de l'étude.

Une notice d'information et un consentement de participation ont donc été prévus, spécifiquement pour cette étude simplifiée.

Donc, en ce qui concerne les modifications :

1.1. *Pour l'étude principale* : pas de modification de la notice d'information

1.2. *Pour l'étude associée (proposée uniquement à l'IGR)* : nous rajoutons, dans la notice d'information, une phrase concernant la conservation d'un fragment tumoral si une intervention chirurgicale est proposée au patient. Ce prélèvement tumoral était prévu dans le protocole (paragraphe 7.1. Tumor bank) mais insuffisamment expliqué dans la notice d'information.

1.3. *Pour l'étude simplifiée* : création d'une notice d'information et d'un consentement spécifique.

2) **Préciser dans le protocole que la randomisation sera stratifiée :**

La randomisation sera stratifiée sur l'obtention ou non d'une rémission complète histologique après chirurgie (2 strates).

Rajout paragraphe 3.9. de la phrase suivante :

Randomisation will be stratified on the basis of post-surgery histological remission: complete histological remission versus none or incomplete.

3) **Recommander un PET-scan pour les patients non opérés :**

Pour les patients non opérés, il sera recommandé dans le protocole que l'existence d'une rémission complète soit objectivée par la réalisation d'un PET-scan.

Rajout paragraphe 3.12 avant le dernier paragraphe de la phrase suivante :

In patients without surgery, complete radiological remission will be assessed by PET-scan examination.

4) **Modifier la partie statistique :**

Paragraphe 4 Statistical hypothesis/Number of patients :

Il faut lire : "With a one-sided test size of 10% ($\alpha=0.10$), a power $(1-\beta)=0.90$ (et non 0.95)....".

5) **Déclarer un nouveau centre :**

La Clinique du Mail à Grenoble, avec 2 investigateurs : les Docteurs David COEFFIC et David ASSOULINE.

6) **Déclarer de nouveaux investigateurs dans des centres déjà ouverts :**

- Le Docteur Eveline BOUCHER (Centre Eugène Marquis, Rennes)
- Le Docteur Thierry ANDRE (Hôpital Tenon, Paris)
- Le Docteur Sophie DOMINGUEZ (Centre Oscar Lambret, Lille)
- Le Docteur Jean-Pierre DELORD (Institut Claudius Régaud, Toulouse)

7) **Enlever deux investigateurs déclarés :**

- Le Professeur Alain RAVAUD, qui n'exerce plus à l'Institut Bergonié (Bordeaux)
- Le Docteur Catherine DELBALDO (Institut Gustave Roussy).

Annexe 3

Amendement n° 6

1. Contenu de l'amendement	35-40
2. Abstract ESMO 2004	41
3. Résumé français, version amendée du 08 février 2005	42-44
4. Nouveau schéma des visites, version amendée du 08/02/2005	45-46
5. Note d'information au patient et Fiche de Consentement éclairé, <u>Etude principale</u> , version amendée du 08/02/2005	47-50
6. Note d'information au patient et Fiche de Consentement éclairé, <u>Etude associée</u> , version amendée du 08/02/2005	51-53
7. Note d'information au patient et Fiche de Consentement éclairé, <u>Etude associée simplifiée</u> , version amendée du 08/02/2005	54-56
8. Questionnaire de qualité de vie, QLQ-C30	57-58

BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 – Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005

AMENDEMENT n° 6

RATIONNEL

Nous vous rappelons que la version actuelle du protocole prévoyait une randomisation après 1 an de traitement par imatinib (Glivec®) entre poursuite du Glivec® ou arrêt du Glivec®. A ce jour, 229 patients ont été inclus dans le protocole depuis le 11/06/2002, parmi lesquels 58 ont été randomisés après un an de traitement par Glivec® (32 patients dans le bras « Arrêt du Glivec® », 26 patients dans le bras « Poursuite du Glivec® ». Comme nous vous l'avons signalé (courrier du 03/05/04), un excès de progression a été constaté dans le bras « Arrêt du Glivec® », et les randomisations ont été suspendues. Ces résultats ont été présentés au congrès annuel de l'European Society of Medical Oncology en novembre 2004 (cf. abstract ESMO 2004).

Le protocole BFR14 pose la question de la durée optimale du traitement par Glivec® pour un GIST avancé, durée qui n'est actuellement pas connue. L'étude BFR14, sur son analyse intermédiaire, a ainsi montré qu'il n'était pas souhaitable d'interrompre ce traitement après 12 mois.

Dès lors, deux attitudes pouvaient être envisagées :

1^{ère} attitude : considérer que tous les patients pourront être traités à vie ou jusqu'à progression ou intolérance,

2^{nde} attitude : tenter d'évaluer l'arrêt du traitement à une date plus tardive.

Une conférence de consensus consacrée au GIST rassemblant des experts américains, européens, japonais et australiens s'est tenue les 20 et 21 mars 2004 à Lugano (Suisse). Une de ses conclusions est que la question de l'arrêt du traitement reste une question importante à évaluer de manière prospective dans un contexte d'essai clinique.

La date optimale à laquelle on pourrait tester l'arrêt reste l'objet d'un débat. Une proposition d'une durée de traitement de 3 ans a été discutée et validée en réunion plénière du Groupe Sarcomes Français lors de la réunion des 11 et 12 juin 2004.

Par ailleurs, la durée d'inclusion initialement prévue sur 2 ans (de juin 2002 à juin 2004), a été prolongée de 2 ans lors d'un précédent amendement (amendement n°5, avis favorable du 24/08/04). La durée d'inclusion est donc maintenant de 4 ans, et couvre la période juin 2002 à juin 2006.

CET AMENDEMENT VISE A :

1/ Décaler la randomisation après 3 ans de traitement par Glivec®.

Au lieu de la proposer après 1 an de traitement par Glivec®, la randomisation serait proposée 3 ans après le début du traitement par Glivec®, aux patients en réponse complète ou réponse partielle ou maladie stable, entre 1) arrêt du Glivec® jusqu'à progression et reprise du Glivec® versus 2) poursuite du Glivec® ».

PATIENTS INCLUS APRES L'AMENDEMENT N° 6

Après amendement du protocole, tous les patients **nouvellement inclus** recevant trois ans de traitement par Glivec® et en réponse complète, réponse partielle ou maladie stable à cette date se verront proposer la randomisation entre 1) arrêt du Glivec® et reprise uniquement en cas de progression tumorale versus 2) poursuite du Glivec®.

PATIENTS DEJA INCLUS AVANT L'AMENDEMENT N° 6

Concernant les patients **déjà inclus dans l'étude**, ils ont tous été informés individuellement des conclusions de l'analyse intermédiaire. Trois cas de figure se présentent pour ces patients :

- Patients **non encore randomisés à ce jour** : ils se verront proposer de poursuivre l'essai avec une randomisation entre « Poursuite du Glivec® » et « Arrêt du Glivec® » programmée non plus 1 an après leur inclusion comme cela était prévu initialement mais 3 ans après leur inclusion.
- Patients **déjà randomisés dans le bras « Poursuite du Glivec® »** : ils se verront également proposer de poursuivre l'essai avec une nouvelle randomisation entre « Poursuite du Glivec® » et « Arrêt du Glivec® » 3 ans après leur inclusion (et donc 2 ans après la première randomisation).
- Patients **déjà randomisés dans le bras « arrêt du Glivec® »** : ils ne sont bien entendu pas directement concernés par l'amendement du protocole.
 - Tous les patients ayant progressé ont d'ores et déjà été remis sous Glivec®. Plusieurs réponses ont déjà été observées après reprise du Glivec®.
 - Les autres patients ont soit choisi de reprendre le Glivec® soit, au vu de leur excellent état général, préféré continuer sans Glivec®.

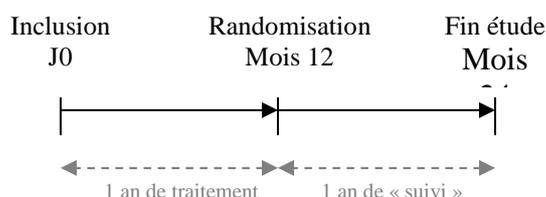
2/ Augmenter la durée d'inclusion d'un patient dans l'étude ainsi que la durée totale de l'étude.

Dans le schéma initial de l'étude, un patient était inclus pour une durée de 2 ans. Dans le nouveau schéma, le patient est inclus pour une durée de 5 ans :

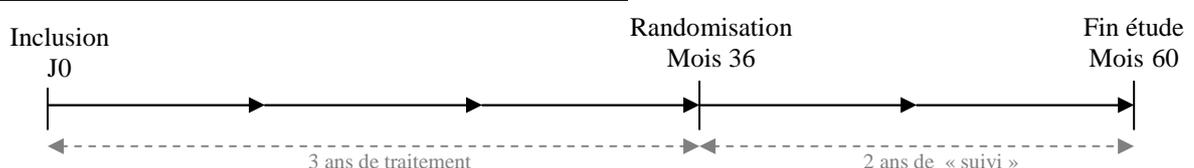
- Les visites de suivi initiales entre Mois 0 et Mois 24 sont conservées
- Des visites de suivi tous les 3 mois du Mois 27 au Mois 60 sont ajoutées

(cf paragraphe « Modifications du protocole suite à l'amendement n° 6 » ci-dessous).

Schéma initial de l'étude avant amendement n° 6 :



Nouveau schéma de l'étude après amendement n° 6 :



Nouveau calendrier de l'étude :

Début de l'étude : juin 2002
Période d'inclusion : juin 2002 à juin 2006
Période de randomisation : juin 2005 à juin 2009
Période de « suivi » : juin 2005 à juin 2011
Fin de l'étude : juin 2011

3/ Augmenter à 284 le nombre total de patients à inclure, afin d'obtenir le nombre de patients randomisés nécessaires après 3 ans de traitement.

Les hypothèses statistiques du protocole initial sont conservées. Le nombre de patients à randomiser dans l'étude reste donc identique. Pour mémoire, après randomisation, sous l'hypothèse d'un taux de survie sans progression à un an de 90% dans le bras « poursuite du Glivec® », il s'agit d'exclure la possibilité que le taux de survie sans progression soit inférieur à 75% dans le bras « arrêt du Glivec® » ; dans ces conditions, avec un test unilatéral, un risque alpha de 10%, une puissance de 90%, il est nécessaire de randomiser au minimum 152 patients.

Cependant, afin de randomiser ces 152 patients, il est prévu d'inclure au total 284 patients (et non plus 280 patients comme initialement prévu). En effet, il est supposé que 40% des patients inclus ne seront pas éligibles pour la randomisation après 3 ans de traitement par Glivec® (décès, progression, toxicité, non compliance au traitement) - contre 30% non éligibles pour la randomisation après 1 an de Glivec dans la version initiale du protocole - et que 10% des patients éligibles refuseront la randomisation - contre 20% dans la version initiale du protocole. Le taux de patients non éligibles pour la randomisation ou refusant la randomisation sera évalué durant l'étude, et le nombre total de patients à inclure sera modifié si nécessaire.

4/ Modifier les notices d'information aux patients et les consentement éclairés en tenant compte :

- Du report de la randomisation après 3 ans de Glivec®.
- Des données de tolérance chez l'animal transmises par le Laboratoire Novartis, concernant une étude préclinique chez le rat évaluant les effets d'une exposition de longue durée au Glivec® (annexe 2), que nous vous avons transmise précédemment.

Depuis l'amendement n° 1, il existe 3 notices d'information au patient et 3 consentements :

Etude principale

La nouvelle version de la notice d'information au patient et du consentement éclairé concernant l'étude principale BFR14 sont présentés en annexe n° 3 (version amendée du 8 février 2005).

Etude associée facultative (Institut Gustave Roussy)

La nouvelle version de la notice d'information au patient et du consentement éclairé concernant l'étude associée facultative uniquement réalisée à l'Institut Gustave Roussy sont présentés en annexe n° 4 (version amendée du 8 février 2005).

Etude associée facultative simplifiée (tous les autres centres)

La nouvelle version de la notice d'information au patient et du consentement éclairé concernant l'étude associée simplifiée sont présentés en annexe n° 5 (version amendée du 8 février 2005).

MODIFICATIONS DU POTOCOLE SUITE A L'AMENDEMENT N° 6 :

(Les paragraphes non cités ci-dessous restent identiques).

Titre de l'étude

Le titre de l'étude est modifié : la phrase « arrêt à un an » est remplacée par « arrêt à 3 ans ». Le nouveau titre de l'étude est donc :

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Résumé en français

Un nouveau résumé du protocole en français a été rédigé, qui annule et remplace l'ancien (cf annexe ci-après : BFR14 - Résumé en français - Version amendée).

Paragraphe 2.1. : Objectif principal

L'objectif principal devient :

« Comparer la survie sans progression à 1 an chez les patients en Réponse Complète, Réponse Partielle ou Maladie Stable après 3 ans de traitement par Glivec®. Les patients seront randomisés entre 1) arrêt du Glivec® jusqu'à progression (critères RECIST) puis reprise (bras 1) versus 2) poursuite du Glivec® (bras 2) ».

Paragraphe 2.2. : Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires restent identiques, à l'exception du second, qui devient :

« Déterminer la survie sans progression à 1 an chez les patients en Réponse Complète, Réponse Partielle ou Maladie Stable après 3 ans (et non plus 1 an) de traitement par Glivec® refusant la randomisation et qui 1) choisissent l'arrêt du Glivec® ou 2) choisissent la poursuite du Glivec® ».

Paragraphe 3.3. : Fourniture du traitement

Le Glivec® a été fourni par le laboratoire Novartis jusqu'à obtention de l'AMM dans les GIST en France. Au delà de l'obtention de l'AMM, le Glivec® n'est plus fourni par le laboratoire Novartis et les patients inclus dans l'étude suivent le protocole avec le médicament commercialisé, le promoteur (Centre Léon Bérard) ne fournissant ni ne remboursant le Glivec®.

Paragraphe 3.4. : Administration du traitement

Les patients inclus dans l'étude recevront du Glivec® à la dose de 400 mg/jour pendant une période de 36 mois. Les patients pourront prendre, au choix, 1 comprimé de 400 mg de Glivec®, ou 4 comprimés de 100 mg de Glivec®. A la fin de ces 36 mois de traitement, les patients seront randomisés entre « arrêt du Glivec® » versus « poursuite du Glivec® ». Les patients refusant la randomisation à cette date seront suivis de façon identique, et se verront proposer les 2 options (arrêt ou poursuite). (Le reste du paragraphe reste identique)

Paragraphe 3.5. : Attribution du traitement

La phrase « La randomisation sera effectuée un an après... » devient « La randomisation sera effectuée trois ans après... ».

Un nouveau consentement prenant en compte la randomisation à 3 ans a été rédigé (cf. le paragraphe 8.3.2 « Consentement éclairé »).

Paragraphe 3.8. : Compliance au traitement

Le Glivec® n'étant plus distribué par les établissements incluant les patients, ce paragraphe devient « non applicable ». Si les patients ont rapporté des flacons de Glivec® fournis au début de l'étude par le laboratoire Novartis aux pharmacies des centres participant à l'étude, ces pharmacies doivent les détruire et envoyer un certificat de destruction au Centre de gestion des données (adresse : Projet BFR14 - UBET - Centre Léon Bérard - 28 rue Laënnec - 69373 LYON cedex 08).

Paragraphe 3.9. : Randomisation

Il sera proposé aux patients en réponse complète, réponse partielle ou maladie stable après 3 ans de Glivec® une randomisation entre le bras « Arrêt du Glivec® » (bras 1) et le bras « Poursuite du Glivec® » (bras 2).

Paragraphe 3.10. : Schéma des visites (pendant les 3 premières années de traitement avant randomisation)

Les patients seront suivis tous les 3 mois après 6 mois de traitement par Glivec® :

- les visites du Mois 0 au Mois 12 restent identiques,
- les visites des Mois 13 et Mois 14 sont supprimées,
- Les visites des Mois 15, Mois 18, Mois 21 et Mois 24 sont identiques,
- Les visites des Mois 27, Mois 30, Mois 33 et Mois 36 sont rajoutées.

(cf. annexe 7, nouveau schéma des visites de suivi).

Durant ces visites sont réalisés : examen clinique et signes vitaux, poids, PS, mesure de la tumeur, biochimie et hématologie, évaluation chirurgicale. Un questionnaire de qualité de vie est rempli à l'inclusion et aux Mois 12, 18 et 36.

Paragraphe 3.15. : Evaluation chirurgicale

Tous les patients inclus seront évalués après 4, 6, 9 et 12 mois de traitement par Glivec® puis tous les 3 mois jusqu'à 36 mois de Glivec® (randomisation), pour apprécier l'opérabilité des lésions résiduelles, tout patient rendu opérable devant être opéré après l'obtention d'une réponse maximale (après deux évaluations tumorales successives ne montrant plus de réduction de la masse tumorale). Après l'intervention chirurgicale, le Glivec® sera repris et poursuivi jusqu'à trois ans de traitement effectif. Ces patients opérés seront également randomisés entre arrêt et poursuite du Glivec®. La randomisation sera stratifiée sur le caractère opérable (réalisation d'une chirurgie ou patient en Réponse complète) ou non opérable (absence de chirurgie ou de Réponse Compète) des patients.

Paragraphe 4. Hypothèse statistique - Nombre de patients

Après randomisation, sous l'hypothèse d'un taux de survie sans progression à un an de 90% dans le bras 2 (poursuite du Glivec®), il s'agit d'exclure la possibilité que le taux de survie sans progression soit inférieur à 75% dans le bras 1 (arrêt du Glivec®). Dans ces conditions, avec un test unilatéral, un risque alpha de 10%, une puissance de 90%, il est nécessaire et de randomiser 152 patients (76 patients par bras thérapeutique).

Afin de randomiser ces 152 patients, il est prévu d'inclure au total 284 patients. En effet, il est supposé que 40% des patients inclus ne seront pas éligibles pour la randomisation après 3 ans de traitement par Glivec® (décès, progression, toxicité, non compliance au traitement) et que 10% des sujets éligibles refuseront la randomisation.

Les règles d'arrêt précoces destinées à arrêter l'étude 3 mois après la randomisation si le taux de progression dépasse 20% dans le bras expérimental (bras 1) restent identiques, mais seront applicables au Mois 39 après l'inclusion et non plus au Mois 15, la randomisation étant réalisé au Mois 36 et non plus au Mois 12.

Paragraphe 5. : Schéma des visites (après randomisation)

Les patients seront suivis tous les 3 mois durant 2 ans, après la randomisation (Mois 36). Sont donc rajoutées les visites des Mois 39, Mois 42, Mois 45, Mois 48, Mois 51, Mois 54, Mois 57 et Mois 60 (cf. annexe 7, nouveau schéma des visites de suivi).

Durant ces visites sont réalisés : examen clinique et signes vitaux, poids, PS, mesure de la tumeur, biochimie et hématologie. Un questionnaire de qualité de vie sera rempli aux Mois 42, 48, 54 et 60.

Paragraphe 8.3.2. : Consentement éclairé.

Le paragraphe initial du protocole est conservé. Est rajouté le paragraphe :

Une nouvelle version de la notice d'information au patient et du consentement éclairé a été rédigée (version amendée du 8 février 2005), prenant en compte la randomisation après 3 ans de Glivec®. Cette nouvelle version (randomisation à 3 ans) remplace la notice d'information et le consentement antérieurs (randomisation à 1 an).

- **PATIENTS DEJA INCLUS DANS L'ETUDE** (avant amendement n° 6)

Tous les patients déjà inclus dans l'étude ont signé un consentement éclairé avant leur entrée dans l'étude (version antérieure à l'amendement n° 6, avec une randomisation proposée après 1 an de Glivec®). Tous ces patients participant toujours à l'étude à la date du 15/02/05 devront signer le consentement nouvelle version, après avoir pris connaissance de la nouvelle version de la notice d'information (randomisation proposée après 3 ans de Glivec®).

Les patients qui participaient uniquement à l'étude principale devront signer uniquement le consentement nouvelle version de l'étude principale.

Les patients qui participaient à la fois à l'étude principale et à l'étude associée devront signer à la fois le consentement nouvelle version de l'étude principale et le consentement nouvelle version de l'étude associée.

- **PATIENTS NOUVELLEMENT INCLUS** (après amendement n° 6)

Tous les patients nouvellement inclus signeront le consentement nouvelle version de l'étude principale, avant leur entrée dans l'étude, après avoir pris connaissance de la notice d'information au patient nouvelle version (randomisation à 3 ans). Ils signeront également le consentement nouvelle version de l'étude associée s'ils ont accepté d'y participer.

Paragraphe 9.1. : Procédure d'inclusion des patients

La procédure d'inclusion reste identique. La Technicienne de Recherche Clinique qui réalisera les inclusions est à présent **Valérie BOURNE-BRANCHU** - Tél : 04 78 78 26 58 - Fax : 04 78 78 27 15 - e-mail : bournebr@lyon.fnclcc.fr

Paragraphe 9.2. : Procédure de randomisation des patients

Trois ans après leur inclusion dans l'étude, les patients traités par Glivec® en réponse complète ou réponse partielle ou maladie stable se verront proposer la randomisation entre 1) arrêt du Glivec® et reprise en cas de progression (bras 1) versus 2) poursuite du Glivec® (bras 2).

Trois mois avant la date théorique de randomisation, le Technicien de Recherche Clinique enverra un courrier à l'investigateur, pour lui rappeler la randomisation. Une fiche de randomisation sera complétée, afin de vérifier l'éligibilité du patient à la randomisation.

La randomisation sera effectuée par téléphone ou fax :

- Par téléphone : l'investigateur doit appeler la Technicienne de Recherche Clinique : **Valérie BOURNE-BRANCHU, Tél : 04 78 78 26 58.**
- Par fax : l'investigateur complète et signe la feuille de randomisation et l'envoie par fax au centre de gestion des données : **Valérie BOURNE-BRANCHU - UBET - fax : 04 78 78 27 15.**

A la fin de la procédure de randomisation, le bras de traitement sera communiqué à l'investigateur.

ESMO 2004 (Vienne)

Abstract 743O: Survival and quality of life (QoL) in patients with advanced GIST receiving intermittent or continuous imatinib. A prospective randomized phase III trial (BFR14) of the French Sarcoma Group

Citation: Annals of Oncology, Volume 15, Supplement 3, 2004

Jean-Yves Blay¹, Patrice Berthaud², Isabelle Ray-Coquard³, Emmanuelle Bompas¹, David Perol^{4*}, Binh Bui⁵, Florence Duffaud⁶, Anne Chantal Braud⁷, Maria Rios⁸, Axel Le Cesne⁹

* Speaker

1H. Ed. Herriot & U590 Centre Leon Berard, Medecine, Lyon, France

2Novartis Pharma, Medical Affairs, Rueil Malmaison, France

3Centre Leon Berard, Medecine, Lyon, France

4Centre Leon Berard, Ubet, Lyon, France

5Institut Bergonie, Medecine, Bordeaux, France

6Hopital de La Timone, Medecine Oncologie, Marseilles, France

7Institut Paoli Calmettes, Medecine Oncologie, Marseilles, France

8Centre Léon Bérard, Medecine, Nancy, France

9Institut Gustave Roussy, Medecine, Villejuif, France

Rationale: Imatinib (Im) is usually given until progression in pts with advanced GIST. The impact of intermittent administration of Im on the emergence of resistance, survival, side effects and QoL is unknown.

Methods : In the BFR14 trial, pts with advanced GIST were randomized after 12 months of Im between 1) continuous (CONT) or 2) interruption (STOP) of Im treatment until progression and re-start. Primary endpoint was progression-free survival (PFS); Secondary endpoints included overall survival (OS) and QoL. QoL was evaluated using the QLQ C30 scale of EORTC at baseline (month 0), m12, m13, and m18.

Results: As of May 2004, 192 pts were included: (M: 57%, F: 43%) with mainly gastric (25%) and small bowel (34%) primaries. Metastatic sites were liver (56%), peritoneum (37%), lungs (11%). After 12 months of Im, 21% of pts had undetectable disease on CT scan, 35% had a PR, 33% a SD . 58 of the 109 pts with a follow-up>1 year were randomized, 32 and 26 in the STOP and CONT arms respectively. For others, randomization was declined because of refusal, progression or unrelated medical conditions. So far, 0 and 14 patients have a documented re-progression at 3 months in the CONT and STOP arms respectively (p=0.0001), with similar PFS in CR and PR/SD patients. No difference in OS was observed in the 2 arms; in 8 of the 9 evaluable patient, tumor control was achieved after Im reintroduction. Since the early stopping rule was reached, randomization was suspended from March 04 and pts in the STOP arm were proposed for Im reintroduction. QoL scales were available in 36 pts at m0 and m12, and in 22 randomized pts at m13 and/or m18 respectively. Within the 1st year of treatment, QoL increased for the Global Health status, physical and social function although not significantly with currently available data. At m13, no significant improvement in QoL was observed in the STOP arm: updated QoL data and comparison at m13 and m18 in both arms will be presented.

Conclusions: In GIST patients in whom tumor control is achieved after 1 year, imatinib interruption is associated with a high risk of rapid progression and no early improvement in QoL. Updated results will be presented.

Topics:

gist

imatinib

phase iii study

quality of life

Session: MELANOMA AND SARCOMA

CSTI571BFR14 : "ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE MULTICENTRIQUE, FRANÇAISE, TESTANT L'EFFICACITE ANTITUMORALE DU GLIVEC® DANS LES TUMEURS GASTRO INTESTINALES STROMALES LOCALEMENT AVANCEES ET/OU METASTATIQUES ET POSANT LA QUESTION DE LA DUREE OPTIMALE DU TRAITEMENT : ARRET A TROIS ANS VERSUS POURSUITE DU GLIVEC®".

Résumé de l'étude

Promoteur :

Centre Léon Bérard, 28, Rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08,

Investigateur principal : Pr Jean-Yves BLAY

Hopital Edouard Herriot, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03
& INSERM U453, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon cedex 08

Investigateur Principal Associé : Dr Axel LE CESNE,

Institut Gustave Roussy, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif

Centre de gestion des données :

UBET - Centre Léon Bérard - 28, Rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08

Chef de projet : Dr David PEROL

Technicien de Recherche Clinique : Valérie BOURNE-BRANCHU - Tél : 04 78 78 26 58 ; Fax : 04 78 78 27 15

Attachée de Recherche Clinique : Séverine GUILLEMAUT – Tél : 04 78 78 29 68 ; Fax : 04 78 78 27 15

Le Glivec® est un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant la kinase abl et bcr-abl, les récepteurs du PDGF et c-kit. Depuis 2 ans, le Glivec® a totalement modifié le pronostic et le traitement des tumeurs stromales gastrointestinales (GIST pour Gastro Intestinal Stromal Tumor), une tumeur pour laquelle les chimiothérapies standard sont inopérantes, et qui exprime c-kit (CD117) sous une forme activée.

Les études de phase I, II et III évaluant le Glivec® dans cette affection viennent de se terminer. Plus de 2000 patients présentant une GIST localement avancé et/ou métastatique ont été inclus dans ces essais. L'AMM a été obtenue dans cette indication aux Etats-Unis. Plus de 85% des patients bénéficient de ce traitement (en terme de réponse objective, mineure et maladie stabilisée et en terme de réponse subjective : amélioration de l'état général, reprise d'une activité sociale, sportive et professionnelle). La dose quotidienne retenue est de 400 mg par jour (Avril 2002). A cette dose les toxicités sont minimales, avec cependant 5% de toxicité de grade 3 ou 4 du NCIC CTC, qui nécessitent l'arrêt transitoire du Glivec®.

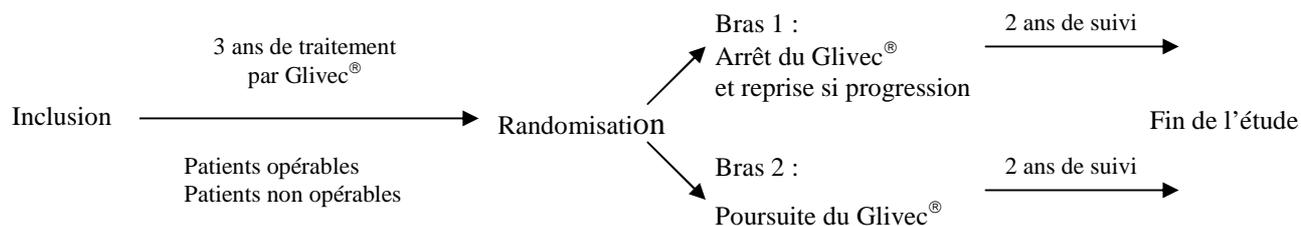
Deux questions fondamentales ont été soulevées par les résultats de ces études :

- 1) la durée optimale du traitement après l'obtention d'une réponse objective
- 2) la place de la chirurgie sur ces tumeurs initialement inopérables mais qui le deviennent occasionnellement après réponse au Glivec®.

La présente étude vise 1) à répondre à la première de ces deux questions, et 2) à fournir des données recueillies de manière prospective pour approcher la deuxième question.

Les résultats de cette étude auront des conséquences potentielles majeures à l'échelle du patient mais aussi en terme de santé publique, dans la mesure où une réduction de la durée du traitement (actuellement « à vie » ou jusqu'à une progression éventuelle) permettrait d'éviter des effets secondaires gênants au long cours, mais aussi d'effectuer des économies substantielles (2500 euros par mois de traitement).

Schéma de l'étude :



Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude de phase III est de **comparer la survie sans progression de la maladie** chez des patients présentant un GIST localement avancé inopérable ou métastatique exprimant le c-kit (CD117) non progressifs après trois ans de traitement par Glivec® **chez qui le traitement sera 1) arrêté et repris à une éventuelle progression, ou 2) poursuivi.**

Les objectifs secondaires sont 1) de comparer la survie globale dans les deux groupes de patients randomisés en sachant que le Glivec® sera réintroduit chez tout patient reprogressant après l'arrêt du Glivec®; 2) de déterminer la survie sans progression et la survie globale des patients en RC,RP ou MS au bout de trois ans, qui refusent la randomisation et qui choisissent soit d'interrompre le Glivec®, soit de le poursuivre; 3) de déterminer le taux de réponse après reprise du Glivec® à la rechute, dans le groupe 1; 4) d'évaluer le nombre de patients pouvant bénéficier d'un geste chirurgical radical sur les lésions résiduelles après l'obtention d'une réponse objective maximale; 5) de comparer la qualité de vie dans ces deux groupes; 6) de réaliser une étude pharmaco-économique en évaluant les coûts directs et indirects; 7) d'évaluer la pharmacocinétique du Glivec®; 8) d'évaluer des paramètres immunologiques potentiellement corrélés à la réponse chez ces patients; 9) de collecter du matériel tumoral pour une analyse moléculaire des facteurs prédictifs de réponse.

Fourniture du médicament

Le médicament a été fourni par le laboratoire Novartis jusqu'à obtention de l'AMM dans les GIST en France. Au delà de l'obtention de l'AMM, le traitement n'est plus fourni par le laboratoire Novartis et les patients poursuivent le traitement selon le protocole avec le médicament commercialisé. Le promoteur (Centre Léon Bérard) ne fournit pas le traitement et ne le rembourse pas dans ces deux périodes de l'étude, c'est à dire ni avant ni après l'obtention de l'AMM dans les GIST.

Critères d'inclusion

Les patients doivent être âgés de plus de 18 ans, avec un indice d'activité ECOG (PS) de 0 à 3, sans atteinte des organes vitaux. La tumeur GIST doit exprimer CD117+ en immunohistochimie en utilisant l'Ac DAKO avant d'être inclus dans l'étude (étude immunohistochimique). Les patients doivent présenter une maladie localement avancée ou métastatique avec lésions résiduelles en place, mesurables (critères de réponses RECIST), évaluable, ou non.

Traitement et randomisation

Les patients recevront Glivec® à la dose de 400 mg/j (AMM aux Etats-Unis, efficacité identique entre 400, 600 et 800 mg/jour). Il s'agit d'un produit administré oralement que l'on prend le matin au petit déjeuner (1 comprimé de 400 mg ou 4 comprimés de 100 mg).

Le traitement sera continué jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale (observée entre 4 et 12 mois). Dans ce délai, 15% à 30% de progressions sous Glivec® sont attendues dans cette cohorte (proportion attendue de patients ne bénéficiant pas du traitement). Ces patients pourront recevoir du Glivec® à la dose de 600 mg/j jusqu'à nouvelle progression tumorale.

Tous les patients recevant trois ans de traitement et en maladie stable, réponse partielle, ou réponse complète à cette date se verront proposer la randomisation entre 1) arrêt du Glivec® et reprise uniquement en cas de progression tumorale versus 2) poursuite du Glivec®.

En cas de vomissements au décours d'une prise de Glivec®, le produit ne sera pas remplacé. Le fractionnement des prises peut être autorisé en cas de troubles digestifs (nausées, vomissements).

En cas d'arrêt du traitement en l'absence de progression tumorale, les patients ne doivent pas recevoir un autre traitement spécifique sauf si leur état le nécessite.

Evaluation et chirurgie

Tous les patients inclus dans cette étude (enregistrement au début de l'étude) seront évalués après 4, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 et 36 mois de Glivec® pour apprécier l'opérabilité des lésions résiduelles, tout patient rendu opérable devant être opéré après l'obtention d'une réponse maximale (après deux évaluations tumorales successives ne montrant plus de réduction de la masse tumorale). Après l'intervention chirurgicale, le Glivec® sera repris et poursuivi jusqu'à trois ans de traitement effectif. Ces patients opérés seront également randomisés entre arrêt et poursuite du Glivec®. La randomisation sera stratifiée sur la chirurgie.

Modification des doses

Toute toxicité extrahématologique de grade 2 impose l'arrêt du traitement jusqu'au retour à un grade 1. Le traitement est alors repris aux mêmes doses. Une nouvelle toxicité de grade 2 imposera une diminution de la dose à 300 mg/j si les patients reçoivent 400 mg/j et 400 mg/j si les patients reçoivent 600 mg/j (en cas de progression tumorale). Cette diminution s'imposera d'emblée en cas de toxicité extrahématologique de grade 3-4. En cas de toxicité hématologique

de grade ½, pas de réduction des doses. En cas de toxicité de grade ¾, arrêt transitoire du traitement jusqu'au retour à un grade 1 et reprise du Glivec® aux mêmes doses. En cas de nouvelle toxicité hématologique de grade ¾ une diminution des doses s'effectuera comme lors des toxicités extrahématologiques.

Traitements concomitants

Les antiémétiques ne sont pas obligatoires et ne seront prescrits qu'en cas d'apparition de nausées de grade I. Les dérivés coumariniques ne sont pas autorisés. Si l'indication d'une anticoagulation devait être retenue, les patients recevront des héparines de bas poids moléculaire.

Tous les médicaments métabolisés par le cytochrome p450 peuvent être autorisés moyennant une surveillance particulière. Bien entendu, pendant toute la durée de l'étude, aucun autre traitement spécifique ne pourra être utilisé. L'administration concomitante d'érythropoïétine est autorisée.

Surveillance

Tous les patients inclus dans cette étude devront être vus toutes les semaines (examen clinique et PS) pendant le premier mois de traitement, puis deux fois par mois le 2ème mois, puis une fois par mois pendant les 4 mois suivants et au delà tous les trois mois jusqu'au 36^{ème} mois. Après randomisation, les patients seront vus tous les trois mois jusqu'au 60^{ème} mois et ensuite deux fois par an. A chaque visite seront effectués un examen clinique avec poids et PS, NFS-plaquettes, un ionogramme comprenant créatinine, bilirubine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, LDH et recueil des toxicités. Les patients seront évalués radiologiquement (avec imagerie conventionnelle) aux 1^{er}, 2, 4, 6, 9, 12, 18, 21, 24, 27, 30, 33 et 36^{ème} mois de traitement puis aux 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57 et 60^{ème} mois et enfin tous les six mois.

Etudes associées (facultatives)

Pour l'Institut Gustave Roussy (optionnel) un suivi immunologique et pharmacocinétique sera proposé aux patients dont l'objectif principal sera de mieux comprendre pourquoi 15% environ des patients progressent initialement sous Glivec®. Ces prélèvements seront effectués au J1 de l'étude puis aux 1^{er} (J29) et 2^{ème} mois (J60) de traitement (identification précoce éventuelle des répondeurs des non répondeurs) puis aux 6, 9 et 12^{ème} mois de traitement.

Pour les autres centres participants, une étude associée simplifiée (optionnelle) sera proposée, consistant uniquement en des prélèvements de sérum. Ces prélèvements auront lieu à J0, J29, J60, M12, M36 (avant randomisation), M42 et M60. Les prélèvements resteront stockés dans chaque centre et seront collectés en bloc à la fin de l'étude (procédure de prélèvement et stockage disponible à l'UBET).

Des **notices d'information au patient et consentements éclairés** sont prévus spécifiquement pour ces études associées.

Qualité de vie

Un questionnaire sur la qualité de vie devra être rempli par tous les patients 8 fois dans l'étude : à l'inclusion (J0) puis à M12, M18, M36 (avant randomisation), M42, M48, M54 et M60.

Nombre de patients

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est basé sur le taux de survie sans progression. Il suppose que 60% des patients seront toujours traités par Glivec® 3 ans après l'inclusion, et que 10% d'entre eux refuseront la randomisation. Après randomisation, sous l'hypothèse que 10% des patients du bras 2 (poursuite du Glivec®) vont progresser pendant les douze mois suivants (entre le 36^{ème} et le 48^{ème} mois après leur inclusion initiale), il s'agit d'exclure la possibilité que plus de 25% des patients du bras 1 (arrêt du Glivec®) progressent. Dans ces conditions, il est nécessaire d'inclure 284 patients dans cette étude et de randomiser 152 patients (76 patients par bras thérapeutique).

Organisation et responsabilités administratives

L'étude est coordonnée par Jean-Yves Blay, Axel Le Cesne et le Groupe Sarcome Français. Le Promoteur est le Centre Léon Bérard. La gestion des données sera effectuée par l'UBET au Centre Léon Bérard. 30 centres participent à cette étude.

L'étude a été soumise le 18 avril 2002 au CCPPRB de Lyon et a reçu un avis favorable.

Calendrier de l'étude

1 ^{ère} inclusion :	11 juin 2002
Période d'inclusion :	juin 2002 à juin 2006
Période de randomisation :	juin 2005 à juin 2009
Période de « suivi » :	juin 2005 à juin 2011
Fin de l'étude :	juin 2011

BFR14

Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®.

Nouveau schéma des visites (randomisation après 3 ans de traitement par Glivec®)

Mois Jour	1ère année													2ème année				3ème année				RANDOMISATION	
	0	1	1	1	1	2	2	3	4	5	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36		
Critères d'inclusion et d'exclusion	●																						
Test de grossesse (si applicable)	●																						
Données démographiques et médicales	●																						
Traitements antérieurs (médicamenteux, chirurgie, radiothérapie)	●																						
Histoire de la maladie	●																						
Symptômes relatifs au cancer	●																						
Examen physique / Signes vitaux	●					●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Poids	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ECOG performance status	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mesure de la tumeur	●						●		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hématologie	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Biochimie	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Qualité de vie	●												●		●								●
Evaluation chirurgicale									●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Immunomonitoring + pharmacocinétique *	●					●		●			●	●	●										
prélèvements sérum**	● (J0)					● (J29)		● (J60)					● (M12)										● (M36)



Les visites M13 et M14 sont supprimées

Le questionnaire QLQ-C30 de M13 est supprimé. (Le QLQ-C30 M33 n'est finalement pas demandé)

* étude associée facultative (Institut Gustave Roussy uniquement)

** étude associée simplifiée facultative (tous les centres sauf IGR)

Nouveau schéma des visites (2 ans de "suivi" après randomisation)

Mois Jour	RANDOMISATION	4ème année				5ème année			
		39	42	45	48	51	54	57	60
Critères d'inclusion et d'exclusion									
Test de grossesse (si applicable)									
Données démographiques et médicales									
Traitements antérieurs (médicamenteux, chirurgie, radiothérapie)									
Histoire de la maladie									
Symptômes relatifs au cancer									
Examen physique / Signes vitaux		●	●	●	●	●	●	●	●
Poids		●	●	●	●	●	●	●	●
ECOG performance status		●	●	●	●	●	●	●	●
Mesure de la tumeur		●	●	●	●	●	●	●	●
Hématologie		●	●	●	●	●	●	●	●
Biochimie		●	●	●	●	●	●	●	●
Qualité de vie			●		●		●		●
Evaluation chirurgicale									
Immunomonitoring + pharmacocinétique *									
prélèvement sérum**			● (M42)						● (M60)

* étude associée facultative (Institut Gustave Roussy uniquement)

** étude associée simplifiée facultative (tous les centres sauf IGR)

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude clinique conduite à des fins de recherche. Cette étude, dite « Protocole CSTI571BFR14 », a pour but d'évaluer la durée optimale (trois ans ou plus) de traitement par le Glivec® (ou imatinib), qui constitue actuellement le traitement optimal de votre maladie.

Introduction

Le Glivec® est un nouveau produit dont l'efficacité antitumorale a déjà été démontrée dans plusieurs études rassemblant plus de 2000 patients présentant la même maladie que la vôtre depuis deux ans. Le Glivec® est un médicament inhibiteur d'une enzyme appelée KIT, qui est anormale dans vos cellules tumorales et leur permet de proliférer. Un traitement par Glivec® permet d'inhiber leur croissance dans plus de 80% des tumeurs.

La durée optimale du traitement par Glivec® n'est pas connue. Des régressions tumorales peuvent s'observer jusqu'à 9 mois après le début du traitement. Il a été précédemment montré que le traitement devait être prolongé au-delà de 1 an. Cependant, au-delà de 1 an de traitement, la durée optimale de traitement n'est pas connue. Les lésions résiduelles ne semblent plus évolutives après trois ans de traitement, et pourraient ne plus nécessiter la poursuite de la prise de Glivec®, ce qui permettrait d'éviter les effets secondaires de ce médicament.

C'est pourquoi nous vous proposons de participer à une étude visant à répondre à cette question : doit-on poursuivre indéfiniment le traitement par Glivec® une fois la maladie disparue ou stabilisée ? Ou bien est-il possible d'arrêter le Glivec® après 3 ans de traitement ?

Si vous acceptez de participer à cette étude, il vous sera ainsi proposé, après trois ans de traitement par Glivec®, soit un arrêt du traitement avec reprise en cas de progression tumorale soit une poursuite du Glivec®. Le choix de ces deux options sera effectué par tirage au sort. Il s'agit de déterminer l'efficacité à long terme de ces deux options.

Votre participation à l'étude est volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser le choix de traitement qui vous sera proposé. Si vous acceptez, vous serez libre de changer d'avis à tout moment sans aucun préjudice pour la prise en charge de votre maladie.

Déroulement de l'étude

L'administration du Glivec® ne nécessite pas d'hospitalisation puisqu'il se prend par voie orale le matin pendant un repas (1 comprimé de 400 mg ou 4 comprimés de 100 mg). L'étude durera au total 5 ans, et comportera 3 étapes :

- **Les 3 premières années :** afin d'évaluer au mieux la toxicité de ce produit relativement nouveau, vous verrez votre médecin une fois par semaine pendant le premier mois de traitement puis deux fois par mois le 2^{ème} mois puis une fois par mois pendant les 4 mois suivant et enfin une fois les trois mois jusqu'au 36^{ème} mois de traitement.
- **A la fin de la 3^{ème} année de traitement,** et si l'évolution de votre maladie le permet, **un tirage au sort** sera effectué. En fonction du résultat du tirage au sort, soit vous arrêterez le Glivec®, soit vous poursuivrez le traitement.
- **Les 4^{ème} et 5^{ème} années :** une fois que le tirage au sort sera effectué, vous verrez votre médecin une fois tous les trois mois pendant 24 mois puis une fois tous les six mois. Une évaluation radiologique de votre maladie sera effectuée tous les trois mois après le tirage au sort afin d'être certain que votre maladie ne ré-évolue pas.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Examens pratiqués au cours de l'étude :

Avant de débiter le traitement, votre médecin vous examinera et effectuera des examens complémentaires (prises de sang, radiographies et/ou scanner). Un bilan sanguin hebdomadaire simple sera réalisé pour permettre de juger de la tolérance au traitement pendant le premier mois de traitement puis tous les mois pendant les quatre mois suivants et ensuite une fois tous les trois mois. En fonction des toxicités rencontrées vous pourrez être amené à arrêter de façon transitoire la prise quotidienne du produit.

A la fin du 1^{er}, du 2^{ème}, du 4^{ème} et du 6^{ème} mois puis tous les trois mois, et en particulier à trois ans, un bilan radiologique vous sera demandé pour apprécier l'efficacité du produit pendant les trois premières années de traitement. Si les lésions tumorales ont suffisamment régressé sous Glivec® il pourra vous être proposé une intervention chirurgicale visant à retirer les lésions résiduelles. Le traitement par Glivec® sera ensuite poursuivi jusqu'à trois ans de traitement effectif et le même tirage au sort vous sera proposé (arrêt du Glivec® ou poursuite du Glivec®).

Un questionnaire de qualité de vie vous sera remis avant le début de l'étude et en cours de réalisation de l'étude. Ce questionnaire sera à remplir par vos soins (8 fois en tout durant l'étude). Il nous permettra de mieux connaître votre qualité de vie en cours de traitement.

Que devez vous faire pendant l'étude ?

Pendant la prise du Glivec® il est nécessaire, pour les femmes en âge de procréer, et pour tous les hommes, de prendre des mesures de contraception efficaces.

Quels sont les risques et inconvénients possibles ?

Le risque théorique de l'arrêt du Glivec® serait la progression de la maladie ; ce risque existe au demeurant également chez les patients qui poursuivent le traitement. Bien entendu tout signe de re-progression de votre maladie à l'arrêt du Glivec® imposerait la reprise de ce produit.

A la dose qui vous est proposée (400mg/jour), le Glivec® donne des effets secondaires multiples le plus souvent modérés : un œdème autour des yeux et dans d'autres parties du corps, une fatigue, une prise de poids, une pesanteur gastrique, des crampes, quelques éruptions cutanées, une accélération de votre transit et parfois des nausées (bien contrôlées par les médicaments habituels). Plus rarement le Glivec® peut causer des épanchements pleuraux, péritonéaux, une baisse des globules blancs et des plaquettes. D'autres effets secondaires ont été rapportés mais semblent beaucoup moins fréquents. Quelques cas de saignements digestifs ont été rapportés en rapport avec la diminution rapide de la tumeur qui s'est développée initialement à partir de votre tube digestif. Vous devez donc surveiller particulièrement vos selles et prévenir votre médecin si des saignements devaient survenir.

Par ailleurs, une étude préclinique d'une durée de 2 ans a été menée chez le rat pour évaluer les effets d'une exposition de longue durée par Glivec®. Les résultats préliminaires de cette étude ont montré l'apparition de tumeurs dans le rein, la vessie ou les glandes sexuelles chez les animaux des 2 sexes. Cependant, une analyse récente des données de tolérance issues des études cliniques menées chez plus de 9000 patients, et des effets indésirables rapportés spontanément portant sur des milliers de patients traités par Glivec®, ne met pas en évidence d'augmentation globale de l'incidence des tumeurs dans ces organes, comparée à la population générale.

Vous serez informé(e) de toutes nouvelles découvertes faites durant l'étude qui seraient susceptibles de modifier votre accord de participation à l'étude. Votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement après en avoir discuté avec vous s'il juge que votre état de santé le justifie.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Etude associée facultative

Une **étude associée** à l'étude «Protocole CSTI571BFR14» est prévue, qui nécessitera des prélèvements supplémentaires. Une notice d'information spécifique vous sera remise pour cette étude associée. Votre participation à cette deuxième étude est **optionnelle**. Elle ne remet pas en cause votre participation à la première étude qui peut se poursuivre même si vous ne souhaitez pas participer à cette deuxième étude facultative.

Législation

Le promoteur de cette étude, le Centre Léon Bérard, a pris toutes les dispositions prévues par la loi pour la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (loi Huriet du 20/12/1988, modifiée). Le promoteur a contracté une assurance couvrant la présente étude, conformément aux dispositions de la loi, auprès de la compagnie SHAM, 74 rue Louis Blanc 69006 Lyon, sous le numéro 101998, le 11 Avril 2002.

Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité Consultatif de Protection des Personnes (CCPPRB) de LYON Centre Léon Bérard, lequel a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits ont été prises en considération. Le CCPPRB de LYON Centre Léon Bérard a rendu un avis favorable le 18 Avril 2002.

De plus, selon les dispositions de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informé des résultats globaux de l'étude par l'investigateur.

Le traitement automatisé des informations médicales vous concernant s'effectue conformément à la Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 (article 40) modifiée le 1^{er} juillet 1994. Cependant, vous pouvez vous opposer au traitement de vos données médicales personnelles pour une recherche, en exprimant votre refus ; bien entendu, vous n'avez pas à expliquer les raisons de ce choix. Si vous exprimez votre refus, vos données ne seront jamais utilisées pour analyses dans aucune recherche. Ce droit pourra s'exercer auprès du Dr.....

Votre dossier médical restera naturellement confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de vous, par les autorités de santé et par les personnes dûment mandatées par l'organisateur de la recherche. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Pour toutes questions concernant cette étude ou votre participation à cette recherche clinique, n'hésitez pas à en parler au Dr Tél :
ou à un membre de son équipe soignante.

FICHE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Je soussigné(e)
Nom Prénom

Adresse
Rue
Code Postal Commune

Le Docteur
Nom Prénom

m'a proposé de participer à une étude intitulée **"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®"**.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser, cela ne changera pas nos relations, ne nuira pas à la qualité de mes soins, et je recevrai le traitement habituel proposé dans l'institution.

J'ai reçu la feuille d'information concernant les buts de cette étude, les modalités du protocole, et ses contraintes éventuelles.

On m'a averti qu'avec mon consentement certaines données me concernant, recueillies dans le cadre de l'étude, sont susceptibles d'être traitées sur informatique dans le respect le plus strict de la confidentialité et de la déontologie médicale.

Enfin, j'ai pris note que le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du Centre Léon Bérard de LYON a donné un avis favorable à ce projet le 18 Avril 2002, sous le numéro A02-51. Le promoteur de l'étude est le Centre Léon Bérard. Une assurance pour cette étude a été contractée auprès de la compagnie SHAM, 74 rue Louis Blanc 69006 Lyon, sous le numéro 101998, le 11 Avril 2002.

J'ACCEPTÉ DE PARTICIPER À CETTE ETUDE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors le Dr
Il me proposera une autre prise en charge.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles et je sais que je pourrai accéder à ces données en m'adressant à tout médecin de mon choix qui sera l'intermédiaire auprès du médecin responsable de l'étude.

Je pourrai à tout moment demander toute information supplémentaire sur cette étude au
Dr Téléphone

Fait à : Le : Signature du Malade :	Fait à : Le : Signature du Médecin :
---	--

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

Etude associée de recherche de transfert du protocole CSTI571BFR14 "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une **étude associée** à l'étude « Protocole CSTI571BFR14 : "Etude de phase III randomisée évaluant la durée optimale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales de l'adulte : randomisation après trois ans de traitement entre arrêt et poursuite du Glivec® » à laquelle vous avez accepté de participer.

Votre participation à cette deuxième étude est **optionnelle**. Elle ne remet pas en cause votre participation à la première étude qui peut se poursuivre même si vous ne souhaitez pas participer à cette deuxième étude.

Cette deuxième étude est appelée :

Etude associée de recherche de transfert du protocole CSTI571BFR14 : "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Objectif

L'objectif de cette deuxième étude est d'analyser les modes d'actions du Glivec®, son élimination, et les mécanismes de ses effets secondaires. Cette étude est destinée à améliorer nos connaissances sur ce médicament. Elle n'aura pas de retentissement pour votre traitement et ne le modifiera pas. Elle n'est pas indispensable pour la mise en place ni pour le suivi de votre traitement.

Votre participation

Pour vous, votre participation se traduira par **des prises de sang supplémentaires**, qui seront effectuées pour étudier le devenir du médicament dans votre corps :

- 4 prises de sang de 5 ml chacune seront effectuées au premier cycle :
 - Une prise de sang avant l'administration du Glivec®,
 - Une prise de sang entre 1 et 3 heures après l'administration du Glivec®,
 - Une prise de sang entre 6 et 9 heures après l'administration du Glivec®,
 - Une prise de sang avant la dose suivante.
- Au J₂₉ une prise de sang supplémentaire sera effectuée avant la dose suivante.
- Au J₆₀ une prise de sang supplémentaire sera effectuée avant la dose suivante.
- A chaque changement de dose du Glivec® et lors d'effets secondaires sévères, une nouvelle prise de sang sera effectuée avant la dose suivante.

Trois prélèvements de 50 ml de sang seront également effectués pour analyse de la fonction de votre système immunitaire :

- Un prélèvement avant la première prise de Glivec®,
- Un prélèvement après deux mois de traitement,
- Un prélèvement après un an de traitement.

Par ailleurs, si une intervention chirurgicale visant à retirer les lésions résiduelles vous est proposée, **un fragment tumoral** sera conservé à des fins d'analyse moléculaire et de recherche, qui seront effectuées ultérieurement.

Votre participation à l'étude est volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser ces prélèvements. Si vous acceptez, vous serez libre de changer d'avis à tout moment sans aucun préjudice pour la prise en charge de votre maladie.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

Etude associée de recherche de transfert du protocole CSTI571BFR14 "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Vous serez informé(e) de toutes nouvelles découvertes faites durant l'étude qui seraient susceptibles de modifier votre accord de participation à l'étude. Votre médecin pourra décider d'arrêter les prélèvements après en avoir discuté avec vous s'il juge que votre état de santé le justifie.

Législation

Le promoteur de cette étude, le Centre Léon Bérard, a pris toutes les dispositions prévues par la loi pour la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (loi Huriet du 20/12/1988, modifiée). Le promoteur a contracté une assurance couvrant la présente étude, conformément aux dispositions de la loi, auprès de la compagnie SHAM, 74 rue Louis Blanc 69006 Lyon, sous le numéro 101998, le 11 Avril 2002.

Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité Consultatif de Protection des Personnes (CCPPRB) de LYON Centre Léon Bérard, lequel a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits ont été prises en considération. Le CCPPRB de LYON Centre Léon Bérard a rendu un avis favorable le 18 Avril 2002.

De plus selon les dispositions de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informé des résultats globaux de l'étude par l'investigateur.

Le traitement automatisé des informations médicales vous concernant s'effectue conformément à la Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 (article 40) modifiée le 1^{er} juillet 1994. Cependant, vous pouvez vous opposer au traitement de vos données médicales personnelles pour une recherche, en exprimant votre refus ; bien entendu, vous n'avez pas à expliquer les raisons de ce choix. Si vous exprimez votre refus, vos données ne seront jamais utilisées pour analyses dans aucune recherche. Ce droit pourra s'exercer auprès du Dr.....

Votre dossier médical restera naturellement confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de vous, par les autorités de santé et par les personnes dûment mandatées par l'organisateur de la recherche. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Pour toutes questions concernant cette étude ou votre participation à cette recherche clinique, n'hésitez pas à en parler au Dr Tél :
ou à un membre de son équipe soignante.

FICHE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Etude associée de recherche de transfert du protocole CSTI571BFR14 "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Je soussigné(e)
Nom Prénom

Adresse
Rue
Code Postal Commune

Le Docteur
Nom Prénom

m'a proposé de participer à une étude intitulée *Etude associée de recherche de transfert du protocole CSTI571BFR14 : "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".*

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser, cela ne changera pas nos relations et ne nuira pas à la qualité de mes soins.

J'ai reçu la feuille d'information concernant les buts de cette étude, les modalités du protocole, et ses contraintes éventuelles.

On m'a averti qu'avec mon consentement certaines données me concernant, recueillies dans le cadre de l'étude, sont susceptibles d'être traitées sur informatique dans le respect le plus strict de la confidentialité et de la déontologie médicale.

Enfin, j'ai pris note que le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du Centre Léon Bérard de LYON a donné un avis favorable à ce projet le 18 Avril 2002, sous le numéro A02-51. Le promoteur de l'étude est le Centre Léon Bérard. Une assurance pour cette étude a été contractée auprès de la compagnie SHAM, 74 rue Louis Blanc 69006 Lyon, sous le numéro 101998, le 11 Avril 2002.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER À CETTE ETUDE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation.
J'en informerai alors le Dr

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles et je sais que je pourrai accéder à ces données en m'adressant à tout médecin de mon choix qui sera l'intermédiaire auprès du médecin responsable de l'étude.

Je pourrai à tout moment demander toute information supplémentaire sur cette étude au
Dr Téléphone

Fait à : Le : Signature du Malade :	Fait à : Le : Signature du Médecin :
---	--

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

Etude associée simplifiée de recherche de transfert du protocole CSTI571BFR14 : "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une **étude associée** à l'étude « Protocole CSTI571BFR14 : "Etude de phase III randomisée évaluant la durée optimale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales de l'adulte : randomisation après trois ans de traitement entre arrêt et poursuite du Glivec® » à laquelle vous avez accepté de participer.

Votre participation à cette deuxième étude est **optionnelle**. Elle ne remet pas en cause votre participation à la première étude qui peut se poursuivre même si vous ne souhaitez pas participer à cette deuxième étude.

Cette deuxième étude est appelée :

Etude associée de recherche de transfert du protocole CSTI571BFR14 : "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Objectif

L'objectif de cette deuxième étude est d'analyser les modes d'actions du Glivec®, son élimination, et les mécanismes de ses effets secondaires. Cette étude est destinée à améliorer nos connaissances sur ce médicament. Elle n'aura pas de retentissement pour votre traitement et ne le modifiera pas. Elle n'est pas indispensable pour la mise en place ni pour le suivi de votre traitement.

Votre participation

Pour vous, votre participation se traduira par **7 prises de sang supplémentaires**, qui seront effectuées :

- A J₀ (premier jour de traitement par Glivec®),
- A J₂₉ (après 1 mois de traitement),
- A J₆₀ (après 2 mois de traitement),
- Au Mois 12 (au bout d'un an de traitement par Glivec®),
- Au Mois 36 (avant le tirage au sort),
- Au Mois 42,
- Au Mois 60 (à la fin de l'étude).

Par ailleurs, si une intervention chirurgicale visant à retirer les lésions résiduelles vous est proposée, un fragment tumoral sera conservé à des fins d'analyse moléculaire et de recherche, qui seront effectuées ultérieurement.

Votre participation à l'étude est volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser ces prélèvements. Si vous acceptez, vous serez libre de changer d'avis à tout moment sans aucun préjudice pour la prise en charge de votre maladie.

Vous serez informé(e) de toutes nouvelles découvertes faites durant l'étude qui seraient susceptibles de modifier votre accord de participation à l'étude. Votre médecin pourra décider d'arrêter les prélèvements après en avoir discuté avec vous s'il juge que votre état de santé le justifie.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

Etude associée simplifiée de recherche de transfert du protocole CSTI571BFR14 : "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Législation

Le promoteur de cette étude, le Centre Léon Bérard, a pris toutes les dispositions prévues par la loi pour la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (loi Huriet du 20/12/1988, modifiée). Le promoteur a contracté une assurance couvrant la présente étude, conformément aux dispositions de la loi, auprès de la compagnie SHAM, 74 rue Louis Blanc 69006 Lyon, sous le numéro 101998, le 11 Avril 2002.

Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité Consultatif de Protection des Personnes (CCPPRB) de LYON Centre Léon Bérard, lequel a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits ont été prises en considération. Le CCPPRB de LYON Centre Léon Bérard a rendu un avis favorable le 18 Avril 2002.

De plus selon les dispositions de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informé des résultats globaux de l'étude par l'investigateur.

Le traitement automatisé des informations médicales vous concernant s'effectue conformément à la Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 (article 40) modifiée le 1^{er} juillet 1994. Cependant, vous pouvez vous opposer au traitement de vos données médicales personnelles pour une recherche, en exprimant votre refus ; bien entendu, vous n'avez pas à expliquer les raisons de ce choix. Si vous exprimez votre refus, vos données ne seront jamais utilisées pour analyses dans aucune recherche. Ce droit pourra s'exercer auprès du Dr.....

Votre dossier médical restera naturellement confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de vous, par les autorités de santé et par les personnes dûment mandatées par l'organisateur de la recherche. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Pour toutes questions concernant cette étude ou votre participation à cette recherche clinique, n'hésitez pas à en parler au Dr Tél :
ou à un membre de son équipe soignante.

FICHE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Etude associée simplifiée de recherche de transfert du protocole CSTI571BFR14 : "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Je soussigné(e)
Nom Prénom

Adresse
Rue
Code Postal Commune

Le Docteur
Nom Prénom

m'a proposé de participer à une étude intitulée *Etude associée de recherche de transfert du protocole CSTI571BFR14 : "Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".*

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser, cela ne changera pas nos relations et ne nuira pas à la qualité de mes soins.

J'ai reçu la feuille d'information concernant les buts de cette étude, les modalités du protocole, et ses contraintes éventuelles.

On m'a averti qu'avec mon consentement certaines données me concernant, recueillies dans le cadre de l'étude, sont susceptibles d'être traitées sur informatique dans le respect le plus strict de la confidentialité et de la déontologie médicale.

Enfin, j'ai pris note que le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du Centre Léon Bérard de LYON a donné un avis favorable à ce projet le 18 Avril 2002, sous le numéro A02-51. Le promoteur de l'étude est le Centre Léon Bérard. Une assurance pour cette étude a été contractée auprès de la compagnie SHAM, 74 rue Louis Blanc 69006 Lyon, sous le numéro 101998, le 11 Avril 2002.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER A CETTE ETUDE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation.
J'en informerai alors le Dr

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles et je sais que je pourrai accéder à ces données en m'adressant à tout médecin de mon choix qui sera l'intermédiaire auprès du médecin responsable de l'étude.

Je pourrai à tout moment demander toute information supplémentaire sur cette étude au
Dr Téléphone

Fait à : Le : Signature du Malade :	Fait à : Le : Signature du Médecin :
---	--

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

A remplir par le médecin responsable :

NOM DU CENTRE			PERIODE				N°ORDRE
_____			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Case réservée UBET
N°CENTRE	N°PATIENT	INITIALES	M0	M12	M18	M36	
_ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ 3 premières lettres du nom 2 premières lettres du prénom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_
			M42	M48	M54	M60	

A remplir par le patient :

Nous nous intéressons à vous et à votre santé.

Répondez vous-même à toutes les questions en cochant la case se trouvant en dessous de la réponse qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.

Ces données sont strictement confidentielles.

Date de remplissage |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

	pas du tout	un peu	assez	beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux WC ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AU COURS DE LA SEMAINE PASSEE,

	pas du tout	un peu	assez	beaucoup
6. Avez-vous été gêné pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Avez-vous été gêné dans vos activités de loisirs ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Avez-vous eu le souffle court ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous eu mal ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

	pas du tout	un peu	assez	beaucoup
12. Vous êtes-vous senti faible ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Avez-vous vomé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Avez-vous été constipé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Avez-vous eu la diarrhée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Etiez-vous fatigué ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Des douleurs ont-elles perturbées vos activités quotidiennes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple : lire le journal ou regarder la télévision ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Vous êtes-vous senti tendu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Vous êtes-vous senti irritable ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Vous êtes-vous senti déprimé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans votre vie <u>familiale</u> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont gêné dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
très mauvais						excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
très mauvais						excellent

Annexe 4

Amendement n° 9

Contenu de l'amendement

BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 – Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005

AMENDEMENT n° 9

Cet amendement vise à modifier la partie statistique du protocole, et en particulier, les règles d'arrêt précoce d'essai :

Paragraphe 4. Hypothèse statistique – Nombre de patients

« Les règles d'arrêt précoces destinées à arrêter l'étude 3 mois après randomisation si le taux de progression dépasse 20% dans le bras expérimental (bras 1) restent identiques, mais seront applicables au Mois 39 après l'inclusion et non plus au Mois 15, la randomisation étant réalisée au Mois 36 et non plus au Mois 12. »,

devient :

« Un comité de surveillance, indépendant des investigateurs, sera créé afin de décider d'un arrêt précoce d'essai pour efficacité ou toxicité. Deux analyses intermédiaires sont prévues, respectivement après que le 50^{ème} et que le 100^{ème} patients, randomisés à 3 ans, aient atteint 3 mois de suivi (mois 39). Les règles d'arrêt prématuré utilisées pour l'efficacité sont définies selon la méthode de Péto ($p < 0.001$ pour conclure précocement l'étude) afin de conserver un risque $\alpha = 0.05$ lors de l'analyse finale. Concernant la tolérance, aucune règle d'arrêt n'est prédéfinie. Les conclusions du comité de surveillance seront basées sur l'évaluation du ratio bénéfice/risque. »

Annexe 5

Amendement n° 12

Contenu de l'amendement

62-63

BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à trois ans versus poursuite du Glivec®".

Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 - Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005

AMENDEMENT n° 12

Cet amendement vise à :

- 1. Augmenter à 564 le nombre total de patients à inclure, afin d'atteindre notre objectif de 152 patients randomisés après 3 ans de traitement par Glivec®**

Nous vous rappelons que ce protocole a été conçu pour permettre de déterminer quelle doit être la durée optimale de traitement des patients traités par Glivec®. Il s'agit d'une question essentielle pour ces patients : dans l'état actuel des choses, ils doivent recevoir le traitement jusqu'à progression ou intolérance, avec des effets secondaires souvent non négligeables, pouvant affecter leur qualité de vie. D'autre part, la dimension médico-économique de l'étude est importante : en effet, dans l'hypothèse où la poursuite du Glivec® après trois ans de traitement ne serait plus nécessaire, l'économie pour la collectivité serait importante (actuellement 2 500 euros par mois de traitement, soit 30 000 euros/an/patient). La question de l'arrêt du traitement par Glivec® reste **une question importante à évaluer de manière prospective dans un contexte d'essai clinique.**

Au 8 novembre 2006, 277 patients, sur les 284 prévus, ont été inclus depuis 2002 (depuis l'amendement n° 6 de février 2005, ont été exclus du décompte, les 32 patients randomisés à 1 an dans le bras « arrêt du Glivec® »).

A ce jour, 33 patients ont été randomisés après 3 ans de traitement par GLIVEC® dont 18 dans le bras « arrêt du Glivec® » et 15 dans le bras « poursuite du Glivec® ».

Pour rappel, nos hypothèses prévoyaient dans l'amendement n° 6, un taux d'éligibilité à la randomisation à 3 ans de 60 % et un taux de refus de la randomisation chez les patients éligibles de 10 %.

D'après les éléments récoltés sur l'année 2005 et sur les premiers mois de 2006, seuls 30 % des patients inclus en 2002 et 2003 ont été randomisés à 3 ans. Ainsi, il est maintenant supposé que 70 % des patients inclus ne seront pas éligibles pour la randomisation après 3 ans de traitement par GLIVEC® (décès, progression, toxicité, non compliance au traitement) - contre 40 % dans l'amendement n° 6) et que 10 % des patients éligibles refuseront la randomisation (hypothèse identique à l'amendement n° 6).

Il serait donc nécessaire d'inclure, afin de randomiser les 152 patients nécessaires, 564 patients au total (et non plus 284 patients comme prévu dans l'amendement n° 6, soit 280 patients supplémentaires).

Le protocole est ainsi modifié :

Paragraphe 4. Hypothèse statistique – Nombre de patients

« Afin de randomiser ces 152 patients, il est prévu d'inclure au total 284 patients. En effet, il est supposé que 40 % des patients inclus ne seront pas éligibles pour la randomisation après 3 ans de traitement par Glivec® (décès, progression, toxicité, non compliance au traitement) et que 10 % des sujets éligibles refuseront la randomisation. »,

devient :

« Afin de randomiser ces 152 patients, il est prévu d'inclure au total 564 patients, sans compter les 32 patients randomisés à 1 an dans le bras « arrêt du Glivec® ». En effet, il est supposé que 70 % des patients inclus ne seront pas éligibles pour la randomisation après 3 ans de traitement par Glivec® (décès, progression, toxicité, non compliance au traitement) et que 10 % des sujets éligibles refuseront la randomisation. »

2. Prolonger la durée de l'étude de 3 ans, au-delà de juin 2008, afin d'atteindre notre objectif de 564 patients inclus et de 152 patients randomisés après 3 ans de traitement par Glivec®

Pour rappel, la période d'inclusion a été prolongée jusqu'en juin 2008 lors de l'amendement n° 11 de mai 2006.

Au 8 novembre 2006, 277 patients, sur les 564 prévus dans cet amendement n° 12, ont été inclus depuis 2002 (depuis l'amendement n° 6 de février 2005, ont été exclus du décompte, les 32 patients randomisés à 1 an dans le bras « arrêt du Glivec® »). A ce jour, il reste donc à inclure 287 patients.

Sur une base moyenne de 55 inclusions annuelles, la période d'inclusion doit être prolongée de 3 ans, au-delà de juin 2008, soit jusqu'au 31 mai 2011 inclus.

3. Déclarer 2 nouveaux investigateurs

3.1. Co-Investigateur : **Dr Anthony GONCALVES**

A l'Institut Paoli Calmettes, 13 Marseille (Centre N° 20)

3.2. Co-Investigateur : **Dr Aurore BLESIOUS**

A l'Hôpital de la Timone, 13 Marseille (Centre N° 27)

Annexe 6

Amendement n° 14

1. Contenu de l'amendement	65-74
2. Résumé français, version amendée du 30/08/07	75-78
3. Nouveau schéma des visites, version amendée du 30/08/07	79-82
4. Note d'information au patient et Fiche de Consentement éclairé, version amendée du 30/08/07	83

BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version amendée du 8 février 2005 - Documents d'information et de consentement, version amendée du 8 février 2005

Protocole CSTI571BFR14, résumé français, version 3 amendée d'août 2007 - Documents d'information et de consentement, version amendée du 28 août 2007

AMENDEMENT n° 14

Cet amendement vise à :

1. Modifier l'objectif principal de l'étude, afin de décaler la randomisation après 5 ans de traitement par Glivec® et non plus après 3 ans de traitement par Glivec®.
2. Inclure un nouvel objectif secondaire à l'étude relatif à la pharmacocinétique du Glivec®, en ajoutant une série de prélèvements sanguins afin de déterminer les concentrations plasmatiques d'imatinib chez les patients de l'étude traités par Glivec®.
3. Inclure un nouvel objectif secondaire à l'étude relatif au séquençage de c-KIT.
4. Supprimer les études biologiques optionnelles associées au protocole.
5. Supprimer l'objectif secondaire relatif au recueil des données de qualité de vie pendant et après interruption du traitement par Glivec®.
6. Modifier les règles de modifications de doses de Glivec® en cas de survenue d'une première progression à la dose de 400 mg/jour de Glivec®.
7. Modifier en conséquence le document d'information et le consentement éclairé de l'étude BFR 14.

RATIONNEL

1. Modifier l'objectif principal de l'étude, afin de décaler la randomisation après 5 ans de traitement par Glivec® et non plus après 3 ans de traitement par Glivec®.

L'imatinib est le traitement de première ligne des tumeurs stromales digestives disséminées (GIST) et son efficacité est reconnue. Nous vous rappelons que le protocole BFR14 pose la question de la durée optimale du traitement par Glivec® pour un GIST avancé, durée qui n'est actuellement pas connue.

Pour rappel, la version initiale du protocole prévoyait de randomiser 152 patients après 1 an de traitement par imatinib (Glivec®) entre poursuite du Glivec® ou arrêt du Glivec®. En mai 2004, les randomisations à 1 an ont été stoppées prématurément suite à une analyse intermédiaire montrant un excès de progression constaté dans le bras arrêt, après que 58 patients aient été randomisés (32 patients dans le bras « Arrêt du Glivec® », 26 patients dans le bras « Poursuite du Glivec® »). Ces résultats ont été publiés dans le *Journal of Clinical Oncology* sous la référence suivante :

Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, Adenis A, Viens P, Rios M, Bompas E, Cupissol D, Guillemet C, Kerbrat P, Fayette J, Chabaud S, Berthaud P, Pérol D. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. J Clin Oncol 2007 ; 25:1107-13.

Le 12 mai 2005, suite à l'amendement n°6 (avis favorable du CCPPRB de Lyon - Centre Léon Bérard rendu le 17/02/2005) l'étude s'est poursuivie avec décalage de la randomisation à 3 ans après le début du traitement par Glivec®.

A nouveau, en juin 2007, après randomisation de 50 patients à 3 ans (25 patients dans le bras « Arrêt du Glivec® », 25 patients dans le bras « Poursuite du Glivec® »), un excès de progression après arrêt du Glivec® a été constaté et les randomisations à nouveau suspendues. Ces résultats ont été présentés oralement au dernier congrès de l'ASCO (A. Le Cesne, I. Ray-Coquard, B. Bui, M. Rios, A. Adenis, F. Bertucci, F. Duffaud, V. Bourne Branchu, D. Pérol, JY. Blay. *Continuous versus interruption of imatinib (IM) in responding patients with advanced GIST after three years of treatment: a prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007: 10005*).

La date optimale à laquelle on pourrait tester l'arrêt reste l'objet d'un débat. Une proposition d'une durée de traitement de 5 ans sur un nombre restreint de patient semble pouvoir répondre à la question.

Le point 1 du présent amendement vise donc à décaler la randomisation après 5 ans de traitement par Glivec®.

Au lieu de la proposer après 3 ans de traitement par Glivec®, la randomisation serait proposée 5 ans après le début du traitement par Glivec®, aux patients en réponse complète ou réponse partielle ou maladie stable, entre 1) arrêt du Glivec® jusqu'à progression et reprise du Glivec® versus 2) poursuite du Glivec®.

Au vu des résultats déjà obtenus après randomisation à 1 et 3 ans, il semble important de mettre en place une procédure de surveillance et d'analyse séquentielle des données afin de pouvoir arrêter le plus précocement possible l'étude en cas d'excès de rechute dans le bras arrêt du Glivec®. En conséquence, une approche bayésienne sera utilisée. Celle-ci consiste à considérer la fonction de hasard (λ) de progression ou décès (survie sans progression) comme une variable aléatoire, de densité *a priori* centrée sur le taux attendu, et qui sera actualisée au fur et à mesure des observations en une loi dite *a posteriori*.

Pour des raisons de faisabilité, au vu du rythme des randomisations et du délai de mise à jour des données, le rythme d'une analyse tous les 3 mois peut être envisagé. Cependant, aucune analyse ne

sera réalisée avant que 10 patients aient atteints 3 mois de suivi après randomisation, ceci afin d'éviter un arrêt précoce d'étude basé sur un résultat trop imprécis. Enfin, un maximum de 50 patients sera randomisé à 5 ans, soit une fin des randomisations estimée au plus tard à début 2010.

Sur un plan pratique, deux cas de figure peuvent se présenter :

PATIENTS INCLUS APRES L'AMENDEMENT N° 14

Après amendement du protocole, tous les patients **nouvellement inclus** recevant cinq ans de traitement par Glivec® et en réponse complète, réponse partielle ou maladie stable à cette date se verront proposer la randomisation entre 1) arrêt du Glivec® et reprise uniquement en cas de progression tumorale versus 2) poursuite du Glivec®.

PATIENTS DEJA INCLUS AVANT L'AMENDEMENT N° 14

Concernant les patients **déjà inclus dans l'étude**, ils seront tous informés individuellement des conclusions de l'analyse intermédiaire. Trois cas de figure se présentent pour ces patients :

- Patients **non encore randomisés à ce jour** : ils se verront proposer de poursuivre l'essai avec une randomisation entre « Poursuite du Glivec® » et « Arrêt du Glivec® » programmée non plus 3 ans après leur inclusion comme cela était prévu initialement mais 5 ans après leur inclusion.
- Patients **déjà randomisés dans le bras « Poursuite du Glivec® »** : ils se verront également proposer de poursuivre l'essai avec une nouvelle randomisation entre « Poursuite du Glivec® » et « Arrêt du Glivec® » 5 ans après leur inclusion (et donc 2 ans après la randomisation à 3 ans).
- Patients **déjà randomisés dans le bras « arrêt du Glivec® »** : ils ne sont bien entendu pas directement concernés par l'amendement du protocole.
 - Tous les patients ayant progressé ont d'ores et déjà été remis sous Glivec®. Plusieurs réponses ont déjà été observées après reprise du Glivec®.
 - Les autres patients peuvent choisir soit de reprendre le Glivec®, soit, au vu de leur excellent état général, de continuer sans Glivec®.

2. **Inclure un nouvel objectif secondaire à l'étude relatif à la pharmacocinétique du Glivec®, en ajoutant une série de prélèvements sanguins afin de déterminer les concentrations plasmatiques d'imatinib chez les patients de l'étude traités par Glivec®.**

La dose d'imatinib minimale et standard de 400 mg/j retenue dans les essais cliniques pour les GIST est considérée suffisante pour obtenir la CMI. Une seule étude de pharmacocinétique est publiée à ce jour sur un nombre restreint de malades atteints d'un GIST et traités par Glivec®. Ces résultats vont dans le sens d'une augmentation de la clairance du médicament avec le temps. La non-observance du traitement par Glivec® ainsi que des interactions médicamenteuses voire alimentaires peuvent entraîner de fortes variations inter-individuelles.

Les données disponibles aujourd'hui sont celles des concentrations plasmatiques d'imatinib chez des patients atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) et traités par Glivec® 400 mg/j (*Titier K, Picard S, Ducint D, Teilhet E, Moore N, Berthaud P, Mahon FX, Molimard M. Quantification of imatinib in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Ther Drug Monit 2005; 27:634-40*). Ces données montrent une différence dans les taux plasmatiques d'imatinib entre les groupes répondeurs et non-répondeurs. Il semble donc intéressant de déterminer si ces résultats sont également observés chez les patients atteints de GIST et traités par Glivec® à la dose de 400 mg/j.

Le but de ce nouvel objectif secondaire du protocole, point 2 du présent amendement, est d'évaluer la corrélation entre les taux sériques d'imatinib et la réponse (critères RECIST) au traitement, chez des patients au diagnostic de GIST et traités par Glivec® à la dose de 400 mg/j,

et ce jusqu'à progression, arrêt du traitement ou sortie de l'étude. Il s'agira en d'autre terme de définir les valeurs seuils de la concentration plasmatique d'imatinib corrélées à un risque accru de rechute chez ces patients.

En conséquence, un protocole de prélèvements sanguins supplémentaires sera ajouté à l'essai. Ce protocole concerne tous les patients de l'essai même ceux déjà inclus. Rappelons que dans sa version actuelle, le protocole BFR14 prévoyait la possibilité de réaliser une étude pharmacocinétique uniquement dans certains centres, dans le cadre d'une étude biologique associée spécifique (signature d'un consentement spécifique).

Un premier prélèvement sera réalisé au moment d'une consultation de surveillance pour les patients déjà inclus ou à M_0 pour les nouveaux patients, puis un prélèvement à chaque visite (tous les 3 mois ou en cas de rechute de la maladie). Ces prélèvements seront réalisés pendant toute la durée de l'étude jusqu'à progression, arrêt du traitement, ou la sortie d'étude du patient (pour fin d'étude à M84 ou pour arrêt prématuré). Les prélèvements seront réalisés juste avant la prise de Glivec®. **Aucune visite supplémentaire par rapport à l'étude principale n'est rendue nécessaire par ce point 2 de l'amendement.**

3. Inclure un nouvel objectif secondaire à l'étude relatif au séquençage de c-KIT.

Sur le plan phénotypique, les cellules tumorales de GIST sont caractérisées par l'expression du récepteur tyrosine kinase Kit (CD117) sous une forme mutée et/ou activée. Ces mutations sont de survenue précoce et constituent possiblement l'événement oncogénétique initial de la maladie. Le gène KIT est situé sur le bras long du chromosome 4. Les mutations sont le plus souvent situées dans l'exon 11, plus rarement dans l'exon 9 et encore plus rarement dans les exons 12, 13, 17 et 18. On sait maintenant que la nature des mutations influe le devenir des GIST. En effet, l'imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase, possède une forte action inhibitrice vis-à-vis de certaines formes mutantes de c-KIT.

Ces données expliquent que le séquençage à visée diagnostique de c-KIT à partir d'un échantillon tumoral portant sur les exons 9 - 11 - 12 - 13 - 17 - 18 et sur le PDG FR 14 est devenu systématique pour les patients porteurs de GIST.

Dans sa version actuelle, le protocole BFR14 prévoyait la possibilité de réaliser le séquençage à visée diagnostique de c-KIT uniquement dans certains centres, dans le cadre d'une étude biologique associée spécifique (signature d'un consentement spécifique).

Le point 3 du présent amendement a pour but de réaliser chaque fois que possible le séquençage à visée diagnostique de c-KIT pour tous les patients de l'essai BFR14, y compris pour les patients déjà inclus ne participant pas à l'étude associée. Il s'agit d'évaluer les corrélations existant entre la réponse/ou l'absence de réponse au Glivec® et le type de mutation de c-KIT.

Ce séquençage ne rajoutera pas de visite supplémentaire, il sera fait dès lors que du matériel tumoral sera disponible suite à une biopsie ou une chirurgie effectuée dans le cadre du suivi médical du patient. Aucun prélèvement supplémentaire n'est rendu nécessaire par ce point 3 de l'amendement.

En pratique :

- Les patients **nouvellement inclus dans l'étude** se verront proposer l'utilisation de leur matériel tumoral (si disponible) pour le séquençage de c-KIT. Ils devront signer le nouveau consentement (version amendée du 28 août 2007) et obtiendront toutes les informations sur le séquençage à l'aide de la notice d'information (version amendée du 28 août 2007) prévue à cet effet.
- Les patients **déjà inclus et n'ayant pas signé de consentement spécifique dans le cadre de l'étude biologique associée prévoyant le séquençage** se verront également proposer l'utilisation de leur matériel tumoral (si disponible) pour le séquençage de c-KIT. Ils devront

signer le nouveau consentement (version amendée du 28 août 2007) et obtiendront toutes les informations sur le séquençage à l'aide de la notice d'information (version amendée du 28 août 2007) prévue à cet effet.

- Les patients **déjà inclus et ayant signé le consentement pour l'étude biologique associée prévoyant le séquençage** ne seront pas directement concernés par cette partie de l'amendement du protocole.

4. Supprimer les études biologiques optionnelles associées au protocole.

Ce point découle des points 2 et 3 du présent amendement, à savoir la modification des objectifs secondaires de l'étude, qui rend systématique l'étude pharmacocinétique et le séquençage à visée diagnostique de c-KIT.

5. Supprimer l'objectif secondaire relatif au recueil des données de qualité de vie pendant et après interruption du traitement par Glivec®.

La compliance des patients vis-à-vis du recueil des données de qualité de vie par le questionnaire QLQ-C30 s'est avérée très médiocre, et insuffisante pour réaliser l'analyse de la qualité de vie des patients pendant et après interruption du traitement par Glivec®. Cet objectif secondaire est donc supprimé du protocole.

6. Modifier les règles de modifications de doses Glivec® en cas de survenue d'une première progression à la dose de 400 mg/jour de Glivec®.

En cas de progression documentée (critères RECIST) chez un patient survenant à la dose de 400 mg/jour de Glivec®, les recommandations thérapeutiques (cf. AMM) permettent maintenant d'augmenter la dose de Glivec® non seulement à 600 mg/jour comme prévu dans la version actuelle du protocole, mais également à 800 mg/jour, à la discrétion de l'investigateur. En cas de re-progression survenant après l'augmentation de la dose de Glivec® à 600 mg/jour ou 800 mg/jour, le patient sera alors sorti de l'étude.

7. Modifier en conséquence le document d'information et le consentement éclairé de l'étude BFR 14.

Le document d'information et le consentement éclairé modifiés sont joints au texte de l'amendement.

MODIFICATIONS DU PROTOCOLE SUITE A L'AMENDEMENT N° 14 :

(Les paragraphes non cités ci-dessous restent identiques).

Titre de l'étude

Le titre de l'étude est modifié : la phrase « arrêt à 3 ans » est remplacée par « arrêt à 5 ans ». Le nouveau titre de l'étude est donc :

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

Résumé en français

Un nouveau résumé du protocole en français a été rédigé, qui annule et remplace l'ancien (cf. *version 3 amendée*).

Paragraphe 2.1. : Objectif principal

L'objectif principal devient :

« Comparer la survie sans progression à 1 an chez les patients en Réponse Complète, Réponse Partielle ou Maladie Stable après 5 ans de traitement par Glivec®. Les patients seront randomisés entre 1) arrêt du Glivec® jusqu'à progression (critères RECIST) puis reprise (bras 1) versus 2) poursuite du Glivec® (bras 2) ».

Paragraphe 2.2. : Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires du protocole deviennent :

1. Comparer la survie globale entre les deux groupes de patients randomisés en sachant que le Glivec® sera réintroduit chez tout patient reprogressant après l'arrêt du Glivec® (*objectif inchangé*)

2. Déterminer la survie sans progression à 1 an chez les patients en Réponse Complète, Réponse Partielle ou Maladie Stable après 5 ans de traitement par Glivec® refusant la randomisation et qui 1) choisissent l'arrêt du Glivec® ou 2) choisissent la poursuite du Glivec® (*objectif modifié par l'amendement*)

3. Déterminer le taux de réponse après reprise du Glivec® à la rechute, dans le groupe « arrêt du Glivec® » (*objectif inchangé*)

4. Evaluer le nombre de patients pouvant bénéficier d'un geste chirurgical radical sur les lésions résiduelles après l'obtention d'une réponse objective maximale (*objectif inchangé*)

5. Réaliser une étude pharmaco-économique en évaluant les coûts directs et indirects
(*objectif inchangé*)

6. Evaluer la corrélation entre les taux sériques d'imatinib et la réponse (critères RECIST) au traitement, chez des patients au diagnostic de GIST et traités par Glivec® à la dose de 400 mg/j, et ce jusqu'à progression, arrêt du traitement ou sortie de l'étude. Il s'agit de définir les valeurs seuils de la concentration plasmatique d'imatinib corrélées à un risque accru de rechute chez ces patients (*objectif modifié par l'amendement*)

7. Evaluer des paramètres immunologiques potentiellement corrélés à la réponse chez ces patients
(*objectif inchangé*)

8. Réaliser chaque fois que possible le séquençage à visée diagnostique de c-KIT, afin d'évaluer les corrélations existant entre la réponse/ou l'absence de réponse au Glivec® et le type de mutation de c-KIT (*objectif modifié par l'amendement*)

L'objectif secondaire relatif au recueil des données de qualité de vie pendant et après interruption du traitement par Glivec® par le questionnaire QLQ-C30 est supprimé.

Paragraphe 3.4. : Administration du traitement

Les patients inclus dans l'étude recevront du Glivec® à la dose de 400 mg/jour pendant une période de 60 mois. Les patients pourront prendre, au choix, 1 comprimé de 400 mg de Glivec®, ou 4 comprimés de 100 mg de Glivec®. A la fin de ces 60 mois de traitement, les patients seront randomisés entre « arrêt du Glivec® » versus « poursuite du Glivec® ». Les patients refusant la randomisation à cette date seront suivis de façon identique, et se verront proposer les 2 options (arrêt ou poursuite). (*Le reste du paragraphe reste identique*)

Paragraphe 3.5. : Attribution du traitement

La phrase « La randomisation sera effectuée *trois ans* après... » devient « La randomisation sera effectuée *cinq ans* après... ».

Un nouveau consentement prenant en compte la randomisation à 5 ans a été rédigé (cf. le paragraphe 8.3.2 « Consentement éclairé »).

Paragraphe 3.6. : Interruptions, modifications ou arrêt du traitement

Le paragraphe « Modification de doses pour raisons autres » devient : « En cas de progression documentée (critères RECIST) survenant à la dose de 400 mg/jour de Glivec®, il est possible d'augmenter la dose de Glivec®, à 600 mg/jour ou 800 mg/jour, à la discrétion de l'investigateur. En cas de re-progression survenant après l'augmentation de la dose de Glivec®, le patient sera sorti de l'étude. En cas de vomissements, la dose de Glivec® ne sera pas remplacée. »

Paragraphe 3.9. : Randomisation

Il sera proposé aux patients en réponse complète, réponse partielle ou maladie stable après 5 ans de Glivec® une randomisation entre le bras « Arrêt du Glivec® » (bras 1) et le bras « Poursuite du Glivec® » (bras 2).

Paragraphe 3.10. : Schéma des visites (pendant les 5 premières années de traitement avant randomisation)

Les patients seront suivis tous les 3 mois après 6 mois de traitement par Glivec® :

- les visites du Mois 0 au Mois 36 restent identiques,
- Les visites des Mois 39, Mois 42, Mois 45, Mois 48, Mois 51, Mois 54, Mois 57 et Mois 60 sont ajoutées.

(cf. nouveau schéma des visites de suivi)

Durant ces visites sont réalisés : examen clinique et signes vitaux, poids, PS, mesure de la tumeur, biochimie et hématologie, évaluation chirurgicale, prélèvement sanguin pour étude pharmacocinétique.

Paragraphe 3.15. : Evaluation chirurgicale

Tous les patients inclus seront évalués après 4, 6, 9 et 12 mois de traitement par Glivec® puis tous les 3 mois jusqu'à 60 mois de Glivec® (randomisation), pour apprécier l'opérabilité des lésions résiduelles, tout patient rendu opérable devant être opéré après l'obtention d'une réponse maximale (après deux évaluations tumorales successives ne montrant plus de réduction de la masse tumorale). Après l'intervention chirurgicale, le Glivec® sera repris et poursuivi jusqu'à cinq ans de traitement effectif. Ces patients opérés seront également randomisés entre arrêt et poursuite du Glivec®. La randomisation sera stratifiée sur le caractère opérable (réalisation d'une chirurgie ou patient en Réponse complète) ou non opérable (absence de chirurgie et absence de Réponse Complète) des patients.

Ajout du Paragraphe 3.16. : Evaluation pharmacocinétique

A chaque visite (inclusion puis tous les 3 mois) un prélèvement sanguin sera effectué. Les prélèvements seront réalisés juste avant la prise de Glivec®, soit généralement 24 h (± 3 h) suivant la dernière prise, sur tube hépariné de 5 mL. Les tubes pourront être conservés à température ambiante (inférieure à 30°C) pendant 7 jours maximum (incluant l'acheminement vers le centre responsable). Le dosage des échantillons prélevés s'effectue de façon centralisée au laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie du CHU de Bordeaux (Pr. M. Molimard). Les dosages seront faits en utilisant la technique de l'HPLC couplée à une analyse en spectrométrie de masse MS/MS.

Ajout du Paragraphe 3.17. : Séquençage de C-KIT

Le séquençage de C-KIT portant sur les exons 9 - 11 - 12 - 13 - 17 - 18 et sur le PDG FR 14 à partir d'un échantillon tumoral sera effectué chaque fois que possible pour tous les patients de l'étude BFR14.

Ce séquençage ne rajoute ni prélèvement ni visite supplémentaire, il sera réalisé dès lors que du matériel tumoral sera disponible suite à une biopsie ou une chirurgie effectuée dans le cadre du suivi médical du patient.

Le centre Léon Bérard qui coordonne l'étude contactera les centres investigateurs et les laboratoires anatomo-cyto-pathologiques afin de leur indiquer la procédure à suivre pour le rapatriement des échantillons tumoraux sous forme de blocs de paraffine ou de lames blanches sèches anonymisés identifiables par numéro et initiales patient. L'ensemble du matériel nécessaire

à l'envoi de lames ou blocs sera fourni par le centre Léon Bérard aux différents centres investigateurs ou laboratoires d'anatomo-cyto-pathologie.

Les centres responsables du séquençage (Institut Gustave Roussy à Villejuif, Hôpital Edouard Herriot à Lyon, Institut Bergonié à Bordeaux) réceptionneront, analyseront les séquences et transmettront les données anonymisées au Centre de coordination de l'étude (UBET - Centre Léon Bérard) qui compilera ces données.

Paragraphe 4. : Hypothèse statistique - Nombre de patients

Après randomisation, sous l'hypothèse d'un taux de survie sans progression à un an de 90% dans le bras 2 (poursuite du Glivec®), il s'agit d'exclure la possibilité que le taux de survie sans progression soit inférieur dans le bras 1 (arrêt du Glivec®). Au vu des résultats déjà obtenus après randomisation à 1 et 3 ans, il semble important de mettre en place une procédure de surveillance et d'analyse séquentielle des données afin de pouvoir arrêter le plus précocement possible l'étude en cas d'excès de rechute dans le bras arrêt du Glivec®. En conséquence, une approche bayésienne sera utilisée. Celle-ci consiste à considérer la fonction de hasard (λ) de progression ou décès (survie sans progression) comme une variable aléatoire, de densité *a priori* centrée sur le taux attendu, et qui sera actualisée au fur et à mesure des observations en une loi dite *a posteriori*.

Pour des raisons de faisabilité, au vu du rythme des randomisations et du délai de mise à jour des données, le rythme d'une analyse tous les 3 mois peut être envisagé. Cependant, aucune analyse ne sera réalisée avant que 10 patients aient atteints 3 mois de suivi après randomisation, ceci afin d'éviter un arrêt précoce d'étude basé sur un résultat trop imprécis. Enfin, un maximum de 50 patients sera randomisé à 5 ans, ce qui représente environ une fin des randomisations estimée à début 2010.

Paragraphe 5. : Schéma des visites (après randomisation)

Les patients seront suivis tous les 3 mois durant 2 ans, après la randomisation (Mois 60). Sont donc rajoutées les visites des Mois 63, Mois 66, Mois 69, Mois 72, Mois 75, Mois 78, Mois 81 et Mois 84 (cf. *nouveau schéma des visites de suivi*).

Durant ces visites sont réalisés : examen clinique et signes vitaux, poids, PS, mesure de la tumeur, biochimie et hématologie, prélèvement plasmatique pour mesure PK.

Paragraphe 6. : Qualité de vie

Ce paragraphe est supprimé.

Paragraphe 7. : Etudes associées* : tumorothèque, analyse pharmacocinétique et immunomonitoring

*** Optionnelles et réalisées dans des centres sélectionnés**

Ce paragraphe est supprimé. En effet, les études associées, facultatives avec signature d'un consentement spécifique, sont annulées :

- ▶ La collecte du matériel tumoral devient systématique pour tous les patients participant à l'étude, dès lors que le matériel tumoral est disponible (cf. ajout § 3.17.).
- ▶ L'analyse pharmacocinétique ainsi que l'immunomonitoring, initialement proposés uniquement aux patients inclus à l'Institut Gustave Roussy à Villejuif, dans le cadre d'une étude associée spécifique, sont abandonnées au profit d'une analyse relative à la pharmacocinétique du

Glivec® réalisée tous les 3 mois, chez tous les patients participant à l'étude (cf. ajout § 3.16.). Les sérums et/ou les données de pharmacocinétique et immunomonitoring seront récupérés afin d'être analysés.

- ▶ L'étude associée simplifiée proposée à tous les patients inclus dans l'étude hormis ceux inclus à l'Institut Gustave Roussy, est abandonnée. Les sérothèques réalisées dans le cadre de cette étude seront comme prévu collectées : les dosages de cytokines et la recherche d'éventuels marqueurs sériques de réponse seront réalisés sur les sérums disponibles.

Paragraphe 8.3.2. : Consentement éclairé.

Le paragraphe initial du protocole est conservé. Est rajouté le paragraphe :

Une nouvelle version de la notice d'information au patient et du consentement éclairé a été rédigée, prenant en compte la randomisation après 5 ans de Glivec®. Cette nouvelle version (randomisation à 5 ans) remplace la notice d'information et le consentement antérieurs (randomisation à 3 ans).

En pratique :

- **PATIENTS DEJA INCLUS DANS L'ETUDE** (avant amendement n° 14)

Tous les patients déjà inclus dans l'étude ont signé un consentement éclairé avant leur entrée dans l'étude (version antérieure à l'amendement n° 14, avec une randomisation proposée après 3 ans de Glivec®). Tous ces patients participant toujours à l'étude à la date du 01/09/07 devront signer le consentement nouvelle version, après avoir pris connaissance de la nouvelle version de la notice d'information (randomisation proposée après 5 ans de Glivec®).

- **PATIENTS NOUVELLEMENT INCLUS** (après amendement n° 14)

Tous les patients nouvellement inclus signeront le consentement nouvelle version de l'étude principale, avant leur entrée dans l'étude, après avoir pris connaissance de la notice d'information au patient nouvelle version (randomisation à 5 ans).

Paragraphe 9.2. : Procédure de randomisation des patients

Cinq ans après leur inclusion dans l'étude, les patients traités par Glivec® en réponse complète ou réponse partielle ou maladie stable se verront proposer la randomisation entre 1) arrêt du Glivec® et reprise en cas de progression (bras 1) versus 2) poursuite du Glivec® (bras 2).

Trois mois avant la date théorique de randomisation, le Technicien de Recherche Clinique enverra un courrier à l'investigateur, pour lui rappeler la randomisation. Une fiche de randomisation sera complétée, afin de vérifier l'éligibilité du patient à la randomisation.

BFR14

Version amendée (randomisation à 5 ans)

CSTI571BFR14 : "ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE MULTICENTRIQUE, FRANÇAISE, TESTANT L'EFFICACITE ANTITUMORALE DU GLIVEC® DANS LES TUMEURS GASTRO INTESTINALES STROMALES LOCALEMENT AVANCEES ET/OU METASTATIQUES ET POSANT LA QUESTION DE LA DUREE OPTIMALE DU TRAITEMENT : ARRET A CINQ ANS VERSUS POURSUITE DU GLIVEC®".

Résumé de l'étude

Promoteur :

Centre Léon Bérard, 28, Rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08,

Investigateur principal : Pr Jean-Yves BLAY

Hopital Edouard Herriot, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03
& INSERM U453, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon cedex 08

Investigateur Principal Associé : Dr Axel LE CESNE,

Institut Gustave Roussy, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif

Centre de gestion des données :

UBET - Centre Léon Bérard - 28, Rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08

Chef de projet : Dr David PEROL

Technicienne de Recherche Clinique : Valérie BOURNE-BRANCHU – Tél : 04 78 78 26 58 ; Fax : 04 78 78 27 15

Attachés de Recherche Clinique : Sophie DARNIS – Tél : 04 78 78 29 19 ; Fax : 04 78 78 27 15
Christophe MONERON – Tél : 04 78 78 28 59 ; Fax : 04 78 78 27 15

Le Glivec® est un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant la kinase abl et bcr-abl, les récepteurs du PDGF et c-kit. Le Glivec® a totalement modifié le pronostic et le traitement des tumeurs stromales gastrointestinales (GIST pour Gastro Intestinal Stromal Tumor), une tumeur pour laquelle les chimiothérapies standard sont inopérantes, et qui exprime c-kit (CD117) sous une forme activée.

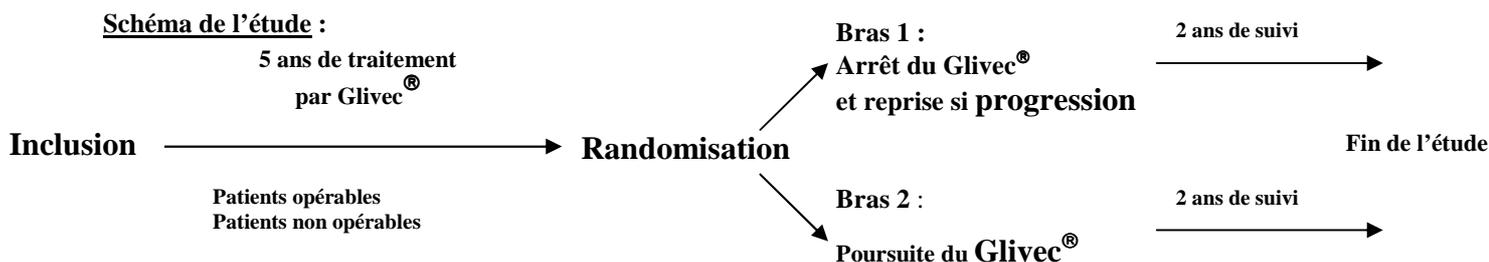
Plus de 2000 patients présentant une GIST localement avancé et/ou métastatique ont été inclus dans des essais de phase I, II et III évaluant le Glivec. L'AMM a été obtenue dans cette indication aux Etats-Unis et en Europe. Plus de 85% des patients bénéficient de ce traitement (en terme de réponse objective, mineure et maladie stabilisée et en terme de réponse subjective : amélioration de l'état général, reprise d'une activité sociale, sportive et professionnelle). La dose quotidienne retenue est de 400 mg par jour (Avril 2002). A cette dose les toxicités sont minimales, avec cependant 5% de toxicité de grade 3 ou 4 du NCIC CTC, qui nécessitent l'arrêt transitoire du Glivec®.

Deux questions fondamentales ont été soulevées par les résultats de ces études :

- 3) la durée optimale du traitement après l'obtention d'une réponse objective
- 4) la place de la chirurgie sur ces tumeurs initialement inopérables mais qui le deviennent occasionnellement après réponse au Glivec®.

La présente étude vise 1) à répondre à la première de ces deux questions, et 2) à fournir des données recueillies de manière prospective pour approcher la deuxième question.

Les résultats de cette étude auront des conséquences potentielles majeures à l'échelle du patient mais aussi en terme de santé publique, dans la mesure où une réduction de la durée du traitement (actuellement « à vie » ou jusqu'à une progression éventuelle) permettrait d'éviter des effets secondaires gênants au long cours, mais aussi d'effectuer des économies substantielles (2500 euros par mois de traitement).



Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude de phase III est de comparer la survie sans progression de la maladie chez des patients présentant un GIST localement avancé inopérable ou métastatique exprimant le c-kit (CD117) non progressifs après cinq ans de traitement par Glivec® chez qui le traitement sera 1) arrêté et repris à une éventuelle progression, ou 2) poursuivi.

Les objectifs secondaires sont 1) de comparer la survie globale dans les deux groupes de patients randomisés en sachant que le Glivec® sera réintroduit chez tout patient reprogressant après l'arrêt du Glivec®; 2) de déterminer la survie sans progression à 1 an chez les patients en Réponse Complète, Réponse Partielle ou Maladie Stable après 5 ans de traitement par Glivec® refusant la randomisation et qui 1) choisissent l'arrêt du Glivec® ou 2) choisissent la poursuite du Glivec®; 3) de déterminer le taux de réponse après reprise du Glivec® à la rechute, dans le groupe 1; 4) d'évaluer le nombre de patients pouvant bénéficier d'un geste chirurgical radical sur les lésions résiduelles après l'obtention d'une réponse objective maximale; 5) de réaliser une étude pharmaco-économique en évaluant les coûts directs et indirects; 6) d'évaluer la corrélation entre les taux sériques d'imatinib et la réponse (critères RECIST) au traitement, chez des patients au diagnostic de GIST et traités par Glivec® à la dose de 400 mg/j, et ce jusqu'à progression, arrêt du traitement ou sortie d'étude. Il s'agit de définir les valeurs seuils de la concentration plasmatique d'imatinib corrélées à un risque accru de rechute chez ces patients; 7) d'évaluer des paramètres immunologiques potentiellement corrélés à la réponse chez ces patients; 8) de réaliser chaque fois que possible le séquençage à visée diagnostique de c-KIT, afin d'évaluer les corrélations existant entre la réponse/ou l'absence de réponse au Glivec® et le type de mutation de c-KIT

Fourniture du médicament

Le médicament a été fourni par le laboratoire Novartis jusqu'à obtention de l'AMM dans les GIST en France. Au delà de l'obtention de l'AMM, le traitement n'est plus fourni par le laboratoire Novartis et les patients poursuivent le traitement selon le protocole avec le médicament commercialisé. Le promoteur (Centre Léon Bérard) ne fournit pas le traitement et ne le rembourse pas dans ces deux périodes de l'étude, c'est à dire ni avant ni après l'obtention de l'AMM dans les GIST.

Critères d'inclusion

Les patients doivent être âgés de plus de 18 ans, avec un indice d'activité ECOG (PS) de 0 à 3, sans atteinte des organes vitaux. La tumeur GIST doit exprimer CD117+ en immunohistochimie en utilisant l'Ac DAKO avant d'être inclus dans l'étude (étude immunohistochimique). Les patients doivent présenter une maladie localement avancée ou métastatique avec lésions résiduelles en place, mesurables (critères de réponses RECIST), évaluable, ou non.

Traitement et randomisation

Les patients recevront Glivec® à la dose de 400 mg/j (AMM, efficacité identique entre 400, 600 et 800 mg/jour). Il s'agit d'un produit administré oralement que l'on prend le matin au petit déjeuner (1 comprimé de 400 mg ou 4 comprimés de 100 mg).

Le traitement sera continué jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale (observée entre 4 et 12 mois). Dans ce délai, 15% à 30% de progressions sous Glivec® sont attendues dans cette cohorte (proportion attendue de patients ne bénéficiant pas du traitement).

En cas de progression documentée (critères RECIST) chez un patient survenant à la dose de 400 mg/jour de Glivec®, les recommandations thérapeutiques (cf. AMM) permettent maintenant d'augmenter la dose de Glivec® non seulement à 600 mg/jour comme prévu dans la version actuelle du protocole, mais

également à 800 mg/jour, à la discrétion de l'investigateur. En cas de re-progression survenant après l'augmentation de la dose de Glivec® à 600 mg/jour ou 800 mg/jour, le patient sera alors sorti de l'étude. Tous les patients recevant cinq ans de traitement et en maladie stable, réponse partielle, ou réponse complète à cette date se verront proposer la randomisation entre 1) arrêt du Glivec® et reprise uniquement en cas de progression tumorale versus 2) poursuite du Glivec®.

En cas de vomissements au décours d'une prise de Glivec®, le produit ne sera pas remplacé. Le fractionnement des prises peut être autorisé en cas de troubles digestifs (nausées, vomissements).

En cas d'arrêt du traitement en l'absence de progression tumorale, les patients ne doivent pas recevoir un autre traitement spécifique sauf si leur état le nécessite.

Evaluation et chirurgie

Tous les patients inclus dans cette étude (enregistrement au début de l'étude) seront évalués après 4, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57 et 60 mois de Glivec® pour apprécier l'opérabilité des lésions résiduelles, tout patient rendu opérable devant être opéré après l'obtention d'une réponse maximale (après deux évaluations tumorales successives ne montrant plus de réduction de la masse tumorale). Après l'intervention chirurgicale, le Glivec® sera repris et poursuivi jusqu'à cinq ans de traitement effectif. Ces patients opérés seront également randomisés entre arrêt et poursuite du Glivec®. La randomisation sera stratifiée sur la chirurgie.

Modification des doses

Toute toxicité extrahématologique de grade 2 impose l'arrêt du traitement jusqu'au retour à un grade 1. Le traitement est alors repris aux mêmes doses. Une nouvelle toxicité de grade 2 imposera une diminution de la dose à 300 mg/j si les patients reçoivent 400 mg/j et 400 mg/j si les patients reçoivent 600 mg/j (en cas de progression tumorale). Cette diminution s'imposera d'emblée en cas de toxicité extrahématologique de grade 3-4. En cas de toxicité hématologique de grade 1/2, pas de réduction des doses. En cas de toxicité de grade 3/4, arrêt transitoire du traitement jusqu'au retour à un grade 1 et reprise du Glivec® aux mêmes doses. En cas de nouvelle toxicité hématologique de grade 3/4 une diminution des doses s'effectuera comme lors des toxicités extrahématologiques.

Traitements concomitants

Les antiémétiques ne sont pas obligatoires et ne seront prescrits qu'en cas d'apparition de nausées de grade I. Les dérivés coumariniques ne sont pas autorisés. Si l'indication d'une anticoagulation devait être retenue, les patients recevront des héparines de bas poids moléculaire.

Tous les médicaments métabolisés par le cytochrome p450 peuvent être autorisés moyennant une surveillance particulière. Bien entendu, pendant toute la durée de l'étude, aucun autre traitement spécifique ne pourra être utilisé. L'administration concomitante d'érythropoïétine est autorisée.

Surveillance

Tous les patients inclus dans cette étude devront être vus toutes les semaines (examen clinique et PS) pendant le premier mois de traitement, puis deux fois par mois le 2^{ème} mois, puis une fois par mois pendant les 4 mois suivants et au delà tous les trois mois jusqu'au 60^{ème} mois. Après randomisation, les patients seront vus tous les trois mois jusqu'au 84^{ème} mois. A chaque visite seront effectués un examen clinique avec poids et PS, NFS-plaquettes, un ionogramme comprenant créatinine, bilirubine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, LDH et recueil des toxicités.

Les patients seront évalués radiologiquement (avec imagerie conventionnelle) aux 1^{er}, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57 et 60^{ème} mois de traitement puis aux 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, et 84^{ème} mois.

Evaluation pharmacocinétique

A chaque visite (inclusion puis tous les 3 mois) un prélèvement sanguin sera effectué. Les prélèvements seront réalisés juste avant la prise de Glivec®, soit généralement 24 h (+3 h) suivant la dernière prise, sur tube hépariné de 5 mL. Les tubes pourront être conservés à température ambiante (inférieure à 30°C) pendant 7 jours maximum (incluant l'acheminement vers le centre responsable). Le dosage des échantillons prélevés s'effectue de façon centralisée au laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie du CHU de Bordeaux (Pr. M. Molimard). Les dosages seront faits en utilisant la technique de l'HPLC couplée à une analyse en spectrométrie de masse MS/MS.

Séquençage de C-KIT

Le séquençage de C-KIT portant sur les exons 9 – 11 – 12 – 13 – 17 – 18 et sur le PDG FR 14 à partir d'un échantillon tumoral sera effectué chaque fois que possible pour tous les patients de l'étude BFR14.

Ce séquençage ne rajoute ni prélèvement ni visite supplémentaire, il sera réalisé dès lors que du matériel tumoral sera disponible suite à une biopsie ou une chirurgie effectuée dans le cadre du suivi médical du patient.

Le centre Léon Bérard se chargera de prendre contact avec les centres investigateurs et les laboratoires anatomo-cyto-pathologiques afin de leur indiquer la procédure à suivre pour le rapatriement des échantillons tumoraux vers les centres responsables du séquençage.

Les centres responsables de la réalisation du séquençage (Institut Gustave Roussy à Villejuif, Hôpital Edouard Herriot à Lyon, Institut Bergonié à Bordeaux) transmettront les données anonymisées au Centre de coordination de l'étude (UBET - Centre Léon Bérard) qui compilera ces données.

Nombre de patients

Après randomisation, sous l'hypothèse d'un taux de survie sans progression à un an de 90% dans le bras 2 (poursuite du Glivec®), il s'agit d'exclure la possibilité que le taux de survie sans progression soit inférieur dans le bras 1 (arrêt du Glivec®). Au vu des résultats déjà obtenus après randomisation à 1 et 3 ans, il semble important de mettre en place une procédure de surveillance et d'analyse séquentielle des données afin de pouvoir arrêter le plus précocement possible l'étude en cas d'excès de rechute dans le bras arrêt du Glivec®. En conséquence, une approche bayésienne sera utilisée. Celle-ci consiste à considérer la fonction de hasard (λ) de progression ou décès (survie sans progression) comme une variable aléatoire, de densité a priori centrée sur le taux attendu, et qui sera actualisée au fur et à mesure des observations en une loi dite a posteriori.

Pour des raisons de faisabilité, au vu du rythme des randomisations et du délai de mise à jour des données, le rythme d'une analyse tous les 3 mois peut être envisagé. Cependant, aucune analyse ne sera réalisée avant que 10 patients aient atteints 3 mois de suivi après randomisation, ceci afin d'éviter un arrêt précoce d'étude basé sur un résultat trop imprécis. Enfin, un maximum de 50 patients sera randomisé à 5 ans, ce qui représente environ une fin des randomisations estimée à début 2010.

Organisation et responsabilités administratives

L'étude est coordonnée par Jean-Yves Blay, Axel Le Cesne et le Groupe Sarcome Français. Le Promoteur est le Centre Léon Bérard. La gestion des données sera effectuée par l'UBET au Centre Léon Bérard. 30 centres participent à cette étude.

L'étude a été soumise le 18 avril 2002 au CCPPRB de Lyon et a reçu un avis favorable.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude clinique conduite à des fins de recherche. Cette étude, dite « Protocole CSTI571BFR14 », a pour but d'évaluer la durée optimale (cinq ans ou plus) de traitement par le Glivec® (ou imatinib), qui constitue actuellement le traitement optimal de votre maladie.

Introduction

Le Glivec® est un médicament dont l'efficacité antitumorale a déjà été démontrée dans plusieurs études rassemblant plus de 2000 patients présentant la même maladie que la vôtre. Le Glivec® est un médicament inhibiteur d'une enzyme appelée KIT, qui est anormale dans vos cellules tumorales et leur permet de proliférer. Un traitement par Glivec® permet d'inhiber leur croissance dans plus de 80% des tumeurs.

La durée optimale du traitement par Glivec® n'est pas connue. Des régressions tumorales peuvent s'observer jusqu'à 9 mois après le début du traitement. Il a été précédemment montré que le traitement devait être prolongé au-delà de 3 ans. Cependant, au-delà de 5 ans de traitement, la durée optimale de traitement n'est pas connue. Les lésions résiduelles ne semblent plus évolutives après cinq ans de traitement, et pourraient ne plus nécessiter la poursuite de la prise de Glivec®, ce qui permettrait d'éviter les effets secondaires de ce médicament.

C'est pourquoi nous vous proposons de participer à une étude visant à répondre à cette question : doit-on poursuivre indéfiniment le traitement par Glivec® une fois la maladie disparue ou stabilisée ? Ou bien est-il possible d'arrêter le Glivec® après 5 ans de traitement ?

Si vous acceptez de participer à cette étude, il vous sera ainsi proposé, après cinq ans de traitement par Glivec®, soit un arrêt du traitement avec reprise en cas de progression tumorale soit une poursuite du Glivec®. Le choix de ces deux options sera effectué par tirage au sort. Il s'agit de déterminer l'efficacité à long terme de ces deux options.

Votre participation à l'étude est volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser le choix de traitement qui vous sera proposé. Si vous acceptez, vous serez libre de changer d'avis à tout moment sans aucun préjudice pour la prise en charge de votre maladie.

Déroulement de l'étude

L'administration du Glivec® ne nécessite pas d'hospitalisation puisqu'il se prend par voie orale le matin pendant un repas (1 comprimé de 400 mg ou 4 comprimés de 100 mg). L'étude durera au total 7 ans, et comportera 3 étapes :

- **Les 5 premières années :** afin d'évaluer au mieux la toxicité de ce produit relativement nouveau, vous verrez votre médecin une fois par semaine pendant le premier mois de traitement, puis deux fois par mois le 2^{ème} mois, puis une fois par mois pendant les 4 mois suivants et enfin une fois tous les trois mois jusqu'au 60^{ème} mois de traitement.
- **A la fin de la 5^{ème} année de traitement,** et si l'évolution de votre maladie le permet, **un tirage au sort** sera effectué. En fonction du résultat du tirage au sort, soit vous arrêterez le Glivec®, soit vous poursuivrez le traitement.
- **Les 5^{ème} et 6^{ème} années :** une fois que le tirage au sort sera effectué, vous verrez votre médecin une fois tous les trois mois pendant 24 mois. Une évaluation radiologique de votre maladie sera effectuée tous les trois mois après le tirage au sort afin d'être certain que votre maladie ne ré-évolue pas.

Examens pratiqués au cours de l'étude :

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

Avant de débiter le traitement, votre médecin vous examinera et effectuera des examens complémentaires (prises de sang, radiographies et/ou scanner). Un bilan sanguin hebdomadaire simple sera réalisé pour permettre de juger de la tolérance au traitement pendant le premier mois de traitement puis tous les mois pendant les quatre mois suivants et ensuite une fois tous les trois mois. En fonction des toxicités rencontrées vous pourrez être amené à arrêter de façon transitoire la prise quotidienne du produit.

A la fin du 1^{er}, du 2^{ème}, du 4^{ème} et du 6^{ème} mois puis tous les trois mois, et en particulier à cinq ans, un bilan radiologique vous sera demandé pour apprécier l'efficacité du produit pendant les cinq premières années de traitement. Si les lésions tumorales ont suffisamment régressé sous Glivec® il pourra vous être proposé une intervention chirurgicale visant à retirer les lésions résiduelles. Le traitement par Glivec® sera ensuite poursuivi jusqu'à cinq ans de traitement effectif et le même tirage au sort vous sera proposé (arrêt du Glivec® ou poursuite du Glivec®).

Un prélèvement complémentaire de 5 mL de sang sera également réalisé tous les 3 mois à partir de la mise en place du traitement, lors des visites de contrôle. Ces prélèvements devront être effectués avant la prise du Glivec®. Il s'agit d'analyser les modes d'actions du Glivec®, son élimination, et les mécanismes de ses effets secondaires, pour améliorer nos connaissances sur ce médicament. Ces prélèvements seront réalisés tant que vous serez traité par Glivec® à la dose prescrite au début de votre traitement, c'est-à-dire 400 mg/jour. Si votre médecin juge nécessaire d'augmenter la dose de Glivec® ou d'interrompre le traitement, il ne sera plus nécessaire de réaliser ces prélèvements.

Par ailleurs, l'étude s'intéresse également au lien existant entre des marqueurs de la tumeur présents dans les tissus tumoraux, et l'efficacité du Glivec®. En effet, cette efficacité peut être différente en fonction des personnes. Il est ainsi prévu de collecter et d'analyser les tissus tumoraux qui ont pu être prélevés par chirurgie lors du diagnostic de votre maladie, ou lors d'une intervention chirurgicale visant à retirer les lésions résiduelles. Cette analyse permettra d'étudier l'éventuelle influence de vos gènes sur la réponse au Glivec®. Aucun prélèvement supplémentaire de tissu tumoral ne sera réalisé au cours de l'étude. Seuls les prélèvements déjà réalisés pourront être collectés et analysés.

Que devez vous faire pendant l'étude ?

Pendant la prise du Glivec® il est nécessaire, pour les femmes en âge de procréer, et pour tous les hommes, de prendre des mesures de contraception efficaces.

Quels sont les risques et inconvénients possibles ?

Le risque théorique de l'arrêt du Glivec® serait la progression de la maladie ; ce risque existe au demeurant également chez les patients qui poursuivent le traitement. Bien entendu tout signe de re-progression de votre maladie à l'arrêt du Glivec® imposerait la reprise de ce produit.

A la dose qui vous est proposée (400 mg/jour), le Glivec® donne des effets secondaires multiples le plus souvent modérés : un œdème autour des yeux et dans d'autres parties du corps, une fatigue, une prise de poids, une pesanteur gastrique, des crampes, quelques éruptions cutanées, une accélération de votre transit et parfois des nausées (bien contrôlées par les médicaments habituels). Plus rarement le Glivec® peut causer des épanchements pleuraux, péritonéaux, une baisse des globules blancs et des plaquettes. D'autres effets secondaires ont été rapportés mais semblent beaucoup moins fréquents. Quelques cas de saignements digestifs ont été rapportés en rapport avec la diminution rapide de la tumeur qui s'est développée initialement à partir de votre tube digestif. Vous devez donc surveiller particulièrement vos selles et prévenir votre médecin si des saignements devaient survenir.

Par ailleurs, une étude préclinique d'une durée de 2 ans a été menée chez le rat pour évaluer les effets d'une exposition de longue durée par Glivec®. Les résultats préliminaires de cette étude ont montré l'apparition de tumeurs dans le rein, la vessie ou les glandes sexuelles chez les animaux des 2 sexes. Cependant, une analyse récente des données de tolérance issues des études cliniques menées chez plus de 9000 patients, et des effets

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

indésirables rapportés spontanément portant sur des milliers de patients traités par Glivec®, ne met pas en évidence d'augmentation globale de l'incidence des tumeurs dans ces organes, comparée à la population générale.

Vous serez informé(e) de toutes nouvelles découvertes faites durant l'étude qui seraient susceptibles de modifier votre accord de participation à l'étude. Votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement après en avoir discuté avec vous s'il juge que votre état de santé le justifie.

Législation

Le promoteur de cette étude, le Centre Léon Bérard, a pris toutes les dispositions prévues par la loi pour la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (loi Huriet du 20/12/1988, modifiée). Le promoteur a contracté une assurance couvrant la présente étude, conformément aux dispositions de la loi, auprès de la compagnie SHAM, 74 rue Louis Blanc 69006 Lyon, sous le numéro 101998, le 11 Avril 2002.

Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité Consultatif de Protection des Personnes (CCPPRB) de LYON Centre Léon Bérard, lequel a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits ont été prises en considération. Le CCPPRB de LYON Centre Léon Bérard a rendu un avis favorable le 18 Avril 2002.

De plus, selon les dispositions de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informé des résultats globaux de l'étude par l'investigateur.

Le traitement automatisé des informations médicales vous concernant s'effectue conformément à la Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 (article 40) modifiée le 1^{er} juillet 1994. Cependant, vous pouvez vous opposer au traitement de vos données médicales personnelles pour une recherche, en exprimant votre refus ; bien entendu, vous n'avez pas à expliquer les raisons de ce choix. Si vous exprimez votre refus, vos données ne seront jamais utilisées pour analyses dans aucune recherche. Ce droit pourra s'exercer auprès du Dr.....

Votre dossier médical restera naturellement confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de vous, par les autorités de santé et par les personnes dûment mandatées par l'organisateur de la recherche. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Pour toutes questions concernant cette étude ou votre participation à cette recherche clinique, n'hésitez pas à en parler au Dr Tél :
ou à un membre de son équipe soignante.

Je soussigné(e)

Nom Prénom

Adresse

Rue

Code Postal Commune

Le Docteur

Nom Prénom

m'a proposé de participer à une étude intitulée **"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".**

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser, cela ne changera pas nos relations, ne nuira pas à la qualité de mes soins, et je recevrai le traitement habituel proposé dans l'institution.

J'ai reçu la feuille d'information concernant les buts de cette étude, les modalités du protocole, et ses contraintes éventuelles.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

On m'a averti qu'avec mon consentement certaines données me concernant, recueillies dans le cadre de l'étude, sont susceptibles d'être traitées sur informatique dans le respect le plus strict de la confidentialité et de la déontologie médicale.

Enfin, j'ai pris note que le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du Centre Léon Bérard de LYON a donné un avis favorable à ce projet le 18 Avril 2002, sous le numéro A02-51. Le promoteur de l'étude est le Centre Léon Bérard. Une assurance pour cette étude a été contractée auprès de la compagnie SHAM, 74 rue Louis Blanc 69006 Lyon, sous le numéro 101998, le 11 Avril 2002.

J'ACCEPTÉ DE PARTICIPER À CETTE ETUDE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors le Dr
Il me proposera une autre prise en charge.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles et je sais que je pourrai accéder à ces données en m'adressant à tout médecin de mon choix qui sera l'intermédiaire auprès du médecin responsable de l'étude.

Je pourrai à tout moment demander toute information supplémentaire sur cette étude au

Dr Téléphone

Fait à : Le : Signature du Malade :	Fait à : Le : Signature du Médecin :
---	--

Annexe 7

Amendement n° 16

1. Contenu de l'amendement

85-89

2. Note d'information au patient et Fiche de Consentement éclairé,
version amendée du 11/03/2008

90-94

BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

Documents d'information et de consentement, version amendée du 11 Mars 2008

AMENDEMENT n° 16

Cet amendement vise à :

- 1- Déclarer 3 nouveaux investigateurs
 - Co-Investigateur : Dr Fabienne Watelle Pichon
 - Au centre Oscar Lambret, 59, Lille (Centre N° 10)
 - Co-Investigateur : Dr Angela Cioffi
 - A l'Institut Gustave Roussy, 94, Villejuif (Centre N° 02)
 - Co-Investigateur : Dr Julien Domont
 - A l'Institut Gustave Roussy, 94, Villejuif (Centre N° 02)
- 2- Fermer le centre François Baclesse, 14, Caen (centre 06)
- 3- Inclure un nouvel objectif secondaire à l'étude (*uniquement dans certains centres sélectionnés*) afin de :
 - a. Evaluer la qualité de l'évaluation de la réponse tumorale déterminée par échographie de contraste avec quantification de la perfusion tumorale
 - b. Evaluer l'utilisation de cette échographie de contraste pour déterminer la date la plus précoce permettant de prédire la réponse aux traitements ciblés
- 4- Modifier en conséquence le document d'information et le consentement éclairé de l'étude BFR14

Rationnel

Il est désormais reconnu que les techniques classiques basées sur l'imagerie morphologique sont mal adaptées à l'évaluation de l'efficacité des traitements anti-angiogéniques. Les critères RECIST et OMS qui sont actuellement les plus utilisés pour l'évaluation des thérapeutiques, sont basés sur des mesures morphologiques de chaque lésion cible. Jusqu'à présent, la réponse tumorale ou réponse objective est basée sur les changements du nombre et de la taille des lésions cibles mesurables, primaires ou secondaires [1]. Ces paramètres sont obtenus plus rapidement que la survie globale, mais leur fiabilité est hautement dépendante de la qualité des comparaisons cliniques et spécialement des mesures radiologiques. Ces évaluations morphologiques sont remises en question par l'arrivée des nouvelles technologies proposant d'évaluer de façon fonctionnelle les modifications de la vascularisation avant qu'une diminution du volume tumoral ne soit détectée [2 et 3]. Comme ces traitements induisent très souvent une nécrose des lésions sans modification de la taille tumorale initiale, les nouvelles technologies d'imagerie fonctionnelle sont particulièrement adaptées à une évaluation précoce de la réponse au traitement [4 et 5]. Cette évaluation précoce peut et doit servir à améliorer la prise en charge des patients. Pour cela, il est nécessaire d'étudier son impact aux travers d'études contrôlées

Etat actuel du sujet

L'évaluation précoce par échographie de contraste a déjà été appliquée avec succès aux GISTs (tumeurs gastro-intestinales stromales) et tumeurs du rein. Elle permet une prédiction de la réponse au traitement caractérisée par une diminution de la prise de contraste de 20% après une semaine de traitement dans les GIST [6] et quinze jours dans le cancer du rein. Il a été montré que ces critères de réponse s'accompagnaient d'une différence significative de la survie sans progression [7 et 8]. Cette précocité d'évaluation offre un avantage par rapport aux évaluations classiques basées sur la scanographie et aux évaluations en cours d'expérimentation non encore validées. Elle pourrait permettre à terme une adaptation rapide des traitements. La méthode ayant fait ses preuves pour des types de tumeurs différents, nous proposons d'étendre son utilisation à l'ensemble des tumeurs éligibles pour des traitements anti-angiogéniques.

L'échographie de contraste avec analyse qualitative existe depuis plus de 5 ans en clinique.

Elle est maintenant couplée avec l'utilisation de produit de contraste de deuxième génération associée à des logiciels de perfusion. Il est maintenant, possible d'acquérir les données brutes proportionnelles à la réponse réelle des micro-bulles générées par les produits de contraste (données brutes linéaires ou raw data) interrogées par le faisceau ultrasonore. Ces données linéaires permettent d'appréhender avec précision la perfusion réelle des tumeurs et de calculer des paramètres caractérisant la perfusion donnant ainsi accès à une analyse quantitative.

1. Objectif principal de l'amendement

- a- Evaluer la qualité de l'évaluation de la réponse tumorale déterminée par échographie de contraste avec quantification.
- b- Evaluer l'utilisation de l'échographie de contraste avec quantification pour déterminer la date la plus précoce permettant de prédire la réponse aux traitements ciblés.

Les examens échographiques seront pratiqués lors du bilan d'inclusion entre **J-14 et J0**, (idéalement à J-1), à **J1 (24h après)**, **J8, J15, J29, J60** puis tous les 3 mois.

La prise en charge des patients ne sera pas modifiée par les résultats des examens d'échographie. Chaque examen échographique sera précédé d'une injection de SonoVue®, (produit de contraste ayant l'AMM depuis mars 2001) et comprendra une étude morphologique et une étude fonctionnelle de la perfusion tumorale. L'étude morphologique consistera en un repérage de la lésion tumorale, une évaluation du volume (longueur, largeur, hauteur), une évaluation de la nécrose. L'étude d'imagerie fonctionnelle commencera par la définition d'une région d'intérêt (ROI) délimitant la lésion tumorale cible. Les données concernant cette ROI seront enregistrées pendant 3 minutes. Les

données issues de l'enregistrement seront ensuite traitées par informatique de manière à extraire les paramètres modélisant la courbe de perfusion.

Des évaluations de la réponse au traitement seront effectuées tous les 3 mois, basées sur l'imagerie morphologique en coupe (critères RECIST).

Nous évaluerons la concordance entre les évaluations cliniques obtenues à partir du 3^{ème} mois et les évaluations d'échographie de contraste obtenues entre J1 et J60. Enfin, pour chaque temps d'étude (du bilan d'inclusion entre J-14 et J0 -idéalement J-1-, à J60), nous chercherons quels paramètres, parmi ceux utilisés pour modéliser la courbe de perfusion, sont corrélés à la réponse tumorale clinique.

2. Population concernée

Tous les patients inclus dans le protocole BFR14, traités par Glivec®

3. Calendrier

Les examens échographiques seront pratiqués lors du bilan d'inclusion entre J-14 et J0 (idéalement à J-1), à J+1(24h après), J8, J15, J29, J60 puis tous les 3 mois.

4. Description de la procédure d'évaluation testée :

En plus d'un examen d'échographie classique (mode B), l'examen comprend :

- Définition de la ROI incluant la tumeur :

Il s'agit d'un simple contourage de la tumeur sur l'image obtenue par échographie. A partir de ce contourage, le logiciel de quantification de la perfusion est censé suivre la tumeur de manière semi-automatique, par interpolations successives (cf. infra : Calcul de l'intensité ultrasonore rétro-diffusée par les micro-bulles dans la ROI).

Ce contourage est réalisé après enregistrement des données sur une station de travail dédiée.

- Injection de produit de contraste :

Le produit de contraste (SonoVue®) a l'AMM depuis Mars 2001.

Pour avoir la meilleure reproductibilité, le produit est injecté en bolus par voie intra-veineuse (4.8ml) après une pose de voie veineuse périphérique sur l'avant bras et mise en place à moins de 10 cm de celle-ci d'un robinet 3 voies. Après reconstitution du produit selon les recommandations de Bracco, celui-ci est injecté selon l'axe du cathlon immédiatement suivi de 5 cc de sérum physiologique injecté dans l'autre robinet situé perpendiculairement.

- Enregistrement d'une séquence de 3 minutes :

L'enregistrement centré sur la ROI commence exactement en même temps que le début de l'injection de Sonovue et dure 3 minutes. L'enregistrement (30 Go pour 3 minutes) est stocké sur disque dur externe puis envoyé pour traitement centralisé à l'IGR (cf. infra : modélisation de la courbe de perfusion avec calcul de 7 paramètres).

Cette procédure intègre les quatre contraintes méthodologiques suivantes :

1. Accès aux données linéaires brutes :

Ces données proviennent d'une transformation linéaire du signal radiofréquence reçu par l'échographe.

2. Détermination de la région d'intérêt (ROI) et suivi sur plusieurs minutes :

La durée de l'acquisition (3 minutes) nécessite la mise en place d'une procédure de suivi de la région d'intérêt en fonction de la respiration du patient. Cette procédure est semi-automatique et se fait par interpolation.

3. Calcul de l'intensité ultrasonore rétro-diffusée par les micro-bulles dans la ROI :

Ce calcul est réalisé en sommant l'intensité des différents pixels de la ROI. L'évolution de la somme des intensités de pixels au cours du temps (3 minutes d'acquisition) constitue la courbe de perfusion.

4. Modélisation de la courbe de perfusion avec calcul de 7 paramètres :

La courbe de perfusion est modélisée à l'aide d'un algorithme fournissant des paramètres caractéristiques :

- L'intensité du pic maximum,
- Le temps de transit moyen,
- Le temps du wash-in,
- Le coefficient de la courbe du wash-in,
- L'aire totale sous la courbe,
- L'aire sous le wash-in,
- L'aire sous le wash-out.

5. Bilan des risques et bénéfices potentiels connus

Il n'existe pas de risque lié à l'échographie.

Mise en garde et précautions d'administration du produit de contraste et contre-indications au produit de contraste (SonoVue®) (cf. annexe)

SonoVue ne doit pas être administré chez les patients présentant une hypersensibilité à l'hexafluorure de soufre ou à l'un des autres composants de SonoVue.

L'emploi de SonoVue est contre-indiqué chez les patients, ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu ou atteints d'une cardiopathie ischémique instable notamment : infarctus du myocarde en phase de constitution ou en évolution, angor typique de repos dans les 7 jours précédents, aggravation significative de la symptomatologie cardiaque dans les 7 jours précédents, intervention récente sur les artères coronaires ou tout autre facteur suggérant une instabilité clinique (par exemple, altération récente de l'ECG, modification des paramètres cliniques ou biologiques), d'une insuffisance cardiaque aiguë, d'une insuffisance cardiaque stade III ou IV, ou de troubles du rythme sévères.

SonoVue est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un shunt droit-gauche, d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire > 90 mm Hg), d'une hypertension systémique non contrôlée ainsi que chez les patients adultes atteints d'un syndrome de détresse respiratoire.

- Justification des différents temps d'examen par imagerie morphologique (IRM / Scanner)

Ces examens, effectués juste avant le début du traitement et puis tous les 3 mois durant la première année font partie de la pratique courante.

- Justification des différents temps d'examen par échographie de contraste avec quantification :

Les évaluations de la réponse reposent sur une comparaison entre des caractéristiques de la tumeur à un temps T et celles mesurées juste avant tout traitement. La mesure avant tout traitement lors du bilan d'inclusion entre J-14 et J-1, (idéalement à J-1) sert de référence et est indispensable.

Les études préliminaires montrent que l'échographie de contraste permet une évaluation précoce de la réponse dès 7 jours et 14 jours dans le cas des GISTS traités par Glivec. Il n'est pas possible de déterminer si une date d'examen unique permettrait de manière générale (quelle que soit la

molécule ou le type de cancer) une évaluation satisfaisante de la réponse. Il n'est pas possible à l'heure actuelle de préciser laquelle de ces dates (J7 et J15) est la plus pertinente.

Nous avons prévu des examens plus tardifs, à J30 et J60 pour compléter le suivi des patients et mettre en évidence d'éventuelles modifications plus tardives.

Références bibliographiques

1. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, Van Osterom AT, Christian MC, Gwyther SG.

New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.

European Organization for Research and treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.

J Natl Cancer Inst. 2000 Feb 2;92(3) :205-16.

2. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, Van Glabbeke M, Van Oosterom A, Demetri GD.

Gist consensus meeting panellists.

Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors.

Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO.

Ann Oncol. 2005 Apr;16(4) :566-78.

3. Blay JY, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F, Bui NB, Bugat R, Chayvialle JA, Rougier P, Bouche O, Bonichon F, Lassau N, Vanel D, Nordlinger B, Stoeckle E, Meeus P, Coindre JM, Scoazec JY, Emile JF, Ranchere D, Le Cesne A.

Recommendations for the management of GIST patients.

Bull Cancer. 2005 Oct 1;92(10) :907-18.

4. Lassau N, Lamuraglia M, Leclere J, Rouffiac V.

Functional and early evaluation of treatments in oncology :interest of ultrasonographic contrast agents.

J Radiol. 2004 May;85 (5 Pt 2) :704-12.

5. Lassau N, Chami L, Peronneau P.

Current events about echography in 2006 : position of the ultrasound functional imaging for the early evaluation of targeted therapeutics.

Bull Cancer. 2006 Dec 1;93(12) :1207-11.

6. Lassau N, Lamuraglia M, Chami L, Leclere J, Bonvalot S, Terrier P, Roche A, Le Cesne A.

Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib : monitoring response with contrast-enhanced sonography.

AJR Am J Roentgenol. 2006 Nov;187(5) :1267-73.

7. Lamuraglia M, Escudier B, Vhami L, Schwartz B, Leclere J, Roche A, Lassau N.

To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib : pilot study using contrast-enhanced Doppler ultrasound.

Eur J Cancer. 2006 Oct ;42(15) :2472-9.

8. Escudier B, Lassau N, Angevin E, Soria JC, Chami L, Lamuraglia M, Zafrana E, Landreau V, Schwatrz B, Brendel E, Armand JP, Robert C.

Phase I trial of sorafenib in combination with IFN aplha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma.

Clin Cancer Res. 2007 Mar 15; 13(6) :1801-9.

9. Lassau N, Chami L, Benatsou B, Peronneau P, Roche A.

Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion : a new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment.

Eur Radiol Suppl 2007 ;17(6) : F89-98.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude clinique conduite à des fins de recherche. Cette étude, dite « Protocole CSTI571BFR14 », a pour but d'évaluer la durée optimale (cinq ans ou plus) de traitement par le Glivec® (ou imatinib), qui constitue actuellement le traitement optimal de votre maladie.

Introduction

Le Glivec® est un médicament dont l'efficacité antitumorale a déjà été démontrée dans plusieurs études rassemblant plus de 2000 patients présentant la même maladie que la vôtre. Le Glivec® est un médicament inhibiteur d'une enzyme appelée KIT, qui est anormale dans vos cellules tumorales et leur permet de proliférer. Un traitement par Glivec® permet d'inhiber leur croissance dans plus de 80% des tumeurs.

La durée optimale du traitement par Glivec® n'est pas connue. Des régressions tumorales peuvent s'observer jusqu'à 9 mois après le début du traitement. Il a été précédemment montré que le traitement devait être prolongé au-delà de 3 ans. Cependant, au-delà de 5 ans de traitement, la durée optimale de traitement n'est pas connue. Les lésions résiduelles ne semblent plus évolutives après cinq ans de traitement, et pourraient ne plus nécessiter la poursuite de la prise de Glivec®, ce qui permettrait d'éviter les effets secondaires de ce médicament.

C'est pourquoi nous vous proposons de participer à une étude visant à répondre à cette question : doit-on poursuivre indéfiniment le traitement par Glivec® une fois la maladie disparue ou stabilisée ? Ou bien est-il possible d'arrêter le Glivec® après 5 ans de traitement ?

Si vous acceptez de participer à cette étude, il vous sera ainsi proposé, après cinq ans de traitement par Glivec®, soit un arrêt du traitement avec reprise en cas de progression tumorale soit une poursuite du Glivec®. Le choix de ces deux options sera effectué par tirage au sort. Il s'agit de déterminer l'efficacité à long terme de ces deux options.

Votre participation à l'étude est volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser le choix de traitement qui vous sera proposé. Si vous acceptez, vous serez libre de changer d'avis à tout moment sans aucun préjudice pour la prise en charge de votre maladie.

Déroulement de l'étude

L'administration du Glivec® ne nécessite pas d'hospitalisation puisqu'il se prend par voie orale le matin pendant un repas (1 comprimé de 400 mg ou 4 comprimés de 100 mg). L'étude durera au total 7 ans, et comportera 3 étapes :

- **Les 5 premières années :** afin d'évaluer au mieux la toxicité de ce produit relativement nouveau, vous verrez votre médecin une fois par semaine pendant le premier mois de traitement, puis deux fois par mois le 2^{ème} mois, puis une fois par mois pendant les 4 mois suivants et enfin une fois tous les trois mois jusqu'au 60^{ème} mois de traitement.
- **A la fin de la 5^{ème} année de traitement,** et si l'évolution de votre maladie le permet, **un tirage au sort** sera effectué. En fonction du résultat du tirage au sort, soit vous arrêterez le Glivec®, soit vous poursuivrez le traitement.
- **Les 5^{ème} et 6^{ème} années :** une fois que le tirage au sort sera effectué, vous verrez votre médecin une fois tous les trois mois pendant 24 mois. Une évaluation radiologique de votre maladie sera effectuée tous les trois mois après le tirage au sort afin d'être certain que votre maladie ne ré-évolue pas.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

Examens pratiqués au cours de l'étude :

Avant de débiter le traitement, votre médecin vous examinera et effectuera des examens complémentaires (prises de sang, radiographies et/ou scanner et/ou échographie de contraste). Un bilan sanguin hebdomadaire simple sera réalisé pour permettre de juger de la tolérance au traitement pendant le premier mois de traitement puis tous les mois pendant les quatre mois suivants et ensuite une fois tous les trois mois. En fonction des toxicités rencontrées vous pourrez être amené à arrêter de façon transitoire la prise quotidienne du produit.

Le bilan initial pourra être complété par une échographie de contraste si l'hôpital où vous êtes suivi dispose de cet appareillage. Cet examen permet de mesurer de façon précoce l'évolution des lésions tumorales. Il nécessite l'injection d'un produit de contraste dans une veine du bras. Ce produit permet de visualiser la perfusion des lésions. Des évaluations sur la vascularisation de votre tumeur par l'écho-Doppler, pourront être réalisées lors du bilan d'inclusion entre J-14 et J0, (idéalement à **J-1**), à **J1, J8, J15, J29, J60** après la première prise du traitement.

A la fin du 1^{er}, du 2^{ème}, du 4^{ème} et du 6^{ème} mois puis tous les trois mois, et en particulier à cinq ans, un bilan radiologique vous sera demandé pour apprécier l'efficacité du produit pendant les cinq premières années de traitement. Si les lésions tumorales ont suffisamment régressé sous Glivec® il pourra vous être proposé une intervention chirurgicale visant à retirer les lésions résiduelles. Le traitement par Glivec® sera ensuite poursuivi jusqu'à cinq ans de traitement effectif et le même tirage au sort vous sera proposé (arrêt du Glivec® ou poursuite du Glivec®).

Un prélèvement complémentaire de 5 mL de sang sera également réalisé tous les 3 mois à partir de la mise en place du traitement, lors des visites de contrôle. Ces prélèvements devront être effectués avant la prise du Glivec®. Il s'agit d'analyser les modes d'actions du Glivec®, son élimination, et les mécanismes de ses effets secondaires, pour améliorer nos connaissances sur ce médicament. Ces prélèvements seront réalisés tant que vous serez traité par Glivec® à la dose prescrite au début de votre traitement, c'est-à-dire 400 mg/jour. Si votre médecin juge nécessaire d'augmenter la dose de Glivec® ou d'interrompre le traitement, il ne sera plus nécessaire de réaliser ces prélèvements.

Par ailleurs, l'étude s'intéresse également au lien existant entre des marqueurs de la tumeur présents dans les tissus tumoraux, et l'efficacité du Glivec®. En effet, cette efficacité peut être différente en fonction des personnes. Il est ainsi prévu de collecter et d'analyser les tissus tumoraux qui ont pu être prélevés par chirurgie lors du diagnostic de votre maladie, ou lors d'une intervention chirurgicale visant à retirer les lésions résiduelles. Cette analyse permettra d'étudier l'éventuelle influence de vos gènes sur la réponse au Glivec®. Aucun prélèvement supplémentaire de tissu tumoral ne sera réalisé au cours de l'étude. Seuls les prélèvements déjà réalisés pourront être collectés et analysés.

Que devez vous faire pendant l'étude ?

Pendant la prise du Glivec® il est nécessaire, pour les femmes en âge de procréer, et pour tous les hommes, de prendre des mesures de contraception efficaces.

Quels sont les risques et inconvénients possibles ?

Le risque théorique de l'arrêt du Glivec® serait la progression de la maladie ; ce risque existe au demeurant également chez les patients qui poursuivent le traitement. Bien entendu tout signe de re-progression de votre maladie à l'arrêt du Glivec® imposerait la reprise de ce produit.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

A la dose qui vous est proposée (400 mg/jour), le Glivec® donne des effets secondaires multiples le plus souvent modérés : un œdème autour des yeux et dans d'autres parties du corps, une fatigue, une prise de poids, une pesanteur gastrique, des crampes, quelques éruptions cutanées, une accélération de votre transit et parfois des nausées (bien contrôlées par les médicaments habituels). Plus rarement le Glivec® peut causer des épanchements pleuraux, péritonéaux, une baisse des globules blancs et des plaquettes. D'autres effets secondaires ont été rapportés mais semblent beaucoup moins fréquents. Quelques cas de saignements digestifs ont été rapportés en rapport avec la diminution rapide de la tumeur qui s'est développée initialement à partir de votre tube digestif. Vous devez donc surveiller particulièrement vos selles et prévenir votre médecin si des saignements devaient survenir.

Effets indésirables dus à l'échographie de contraste :

Les effets indésirables rapportés ont été, en général, sans gravité, transitoires et ont régressé spontanément sans séquelle.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, des réactions au point d'injection à type de douleur, d'hématomes, de sensation de brûlures et de paresthésies.

De rares cas suggérant : une hypersensibilité, pouvant inclure : un érythème cutané, une bradycardie, une hypotension ou un choc anaphylactique suite à l'injection du produit de contraste.

Le produit de contraste est contre- indiqué :

- Si vous avez présenté, dans les 7 jours précédents l'échographie de contraste, un syndrome coronarien aigu.
- Si vous étiez atteints d'une cardiopathie ischémique ou atteints d'une cardiopathie ischémique instable, dans les 7 jours précédents l'échographie de contraste.
- Si vous avez eu une intervention récente sur les artères coronaires.
- Si vous avez eu récemment une insuffisance cardiaque aiguë.
- Si vous avez eu une hypertension artérielle pulmonaire sévère ou une hypertension systémique non contrôlée.

Par ailleurs, une étude préclinique d'une durée de 2 ans a été menée chez le rat pour évaluer les effets d'une exposition de longue durée par Glivec®. Les résultats préliminaires de cette étude ont montré l'apparition de tumeurs dans le rein, la vessie ou les glandes sexuelles chez les animaux des 2 sexes. Cependant, une analyse récente des données de tolérance issues des études cliniques menées chez plus de 9000 patients, et des effets indésirables rapportés spontanément portant sur des milliers de patients traités par Glivec®, ne met pas en évidence d'augmentation globale de l'incidence des tumeurs dans ces organes, comparée à la population générale.

Vous serez informé(e) de toutes nouvelles découvertes faites durant l'étude qui seraient susceptibles de modifier votre accord de participation à l'étude. Votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement après en avoir discuté avec vous s'il juge que votre état de santé le justifie.

Législation

Le promoteur de cette étude, le Centre Léon Bérard, a pris toutes les dispositions prévues par la loi pour la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (loi Huriet du 20/12/1988, modifiée). Le promoteur a contracté une assurance couvrant la présente étude, conformément aux dispositions de la loi, auprès de la compagnie SHAM, 74 rue Louis Blanc 69006 Lyon, sous le numéro 101998, le 11 Avril 2002.

Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité Consultatif de Protection des Personnes (CCPPRB) de LYON Centre Léon Bérard, lequel a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits ont été prises en considération. Le CCPPRB de LYON Centre Léon Bérard a rendu un avis favorable le 18 Avril 2002.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

Les données recueillies à partir des échographies de contraste font parties d'un ensemble plus large qui représente un rationnel préliminaire pour l'implantation d'un projet « l'échographie de contraste avec quantification de la perfusion tumorale pour l'évaluation précoce des traitements anti-angiogéniques. Evaluation médicale et économique.» dont le responsable est le Docteur Nathalie LASSAU de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) .

De plus, selon les dispositions de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informé des résultats globaux de l'étude par l'investigateur.

Le traitement automatisé des informations médicales vous concernant s'effectue conformément à la Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 (article 40) modifiée le 1^{er} juillet 1994. Cependant, vous pouvez vous opposer au traitement de vos données médicales personnelles pour une recherche, en exprimant votre refus ; bien entendu, vous n'avez pas à expliquer les raisons de ce choix. Si vous exprimez votre refus, vos données ne seront jamais utilisées pour analyses dans aucune recherche. Ce droit pourra s'exercer auprès du Dr.....

Votre dossier médical restera naturellement confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de vous, par les autorités de santé et par les personnes dûment mandatées par l'organisateur de la recherche. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Pour toutes questions concernant cette étude ou votre participation à cette recherche clinique, n'hésitez pas à en parler au Dr Tél :
ou à un membre de son équipe soignante.

FICHE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

PROTOCOLE CSTI571BFR14

"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®".

Je soussigné(e)
Nom Prénom

Adresse
Rue
Code Postal Commune

reconnait que le Docteur
Nom Prénom

m'a proposé de participer à une étude intitulée **"Etude prospective randomisée multicentrique, française, testant l'efficacité antitumorale du Glivec® dans les tumeurs gastro intestinales stromales localement avancées et/ou métastatiques et posant la question de la durée optimale du traitement : arrêt à cinq ans versus poursuite du Glivec®"**.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser, cela ne changera pas nos relations, ne nuira pas à la qualité de mes soins, et je recevrai le traitement habituel proposé dans l'institution.

J'ai reçu la feuille d'information concernant les buts de cette étude, les modalités du protocole, et ses contraintes éventuelles.

On m'a averti qu'avec mon consentement certaines données me concernant, recueillies dans le cadre de l'étude, sont susceptibles d'être traitées sur informatique dans le respect le plus strict de la confidentialité et de la déontologie médicale.

Enfin, j'ai pris note que le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du Centre Léon Bérard de LYON a donné un avis favorable à ce projet le 18 Avril 2002, sous le numéro A02-51. Le promoteur de l'étude est le Centre Léon Bérard. Une assurance pour cette étude a été contractée auprès de la compagnie SHAM, 74 rue Louis Blanc 69006 Lyon, sous le numéro 101998, le 11 Avril 2002.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER À CETTE ETUDE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors le Dr
Il me proposera une autre prise en charge.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles et je sais que je pourrai accéder à ces données en m'adressant à tout médecin de mon choix qui sera l'intermédiaire auprès du médecin responsable de l'étude.

Je pourrai à tout moment demander toute information supplémentaire sur cette étude au
Dr Téléphone

Fait à : Le : Signature du Malade :	Fait à : Le : Signature du Médecin :
---	--