

# AcSé Crizotinib

Accès sécurisé au crizotinib pour les patients souffrant d'une tumeur porteuse d'une altération génomique sur une des cibles biologiques de la molécule

## AcSé Crizotinib

« Accès sécurisé au crizotinib pour les patients souffrant d'une tumeur porteuse d'une altération génomique sur une des cibles biologiques de la molécule »

Le mot du Coordonnateur Gilles Vassal, Cancer Campus Gustave-Roussy, Villejuif

Après un an et demi d'ouverture de l'essai AcSé Crizotinib, l'étude a bénéficié d'une bonne dynamique avec la mise en place d'un screening sur toutes les plateformes de l'INCa et une ouverture aux inclusions de 163 établissements publics et privés sur le territoire français.

122 patients en échec thérapeutique ont pu avoir accès à un traitement adapté à l'anomalie retrouvée dans leur tumeur et cible du crizotinib.

Un réseau autour du patient s'est rapidement organisé afin de leur permettre un traitement par crizotinib de manière sécurisée et proche de leur domicile. Les plateformes de Génétique Moléculaires des Cancers ont pris en charge, avec le soutien

de l'INCa, un diagnostic moléculaire dans le cadre des essais du programme AcSé. En tant que promoteur de l'étude, UNICANCER a facilité la mise en route de l'essai.

Les centres se sont fortement mobilisés pour que tout patient pouvant bénéficier du crizotinib puisse être rapidement inclus dans l'étude.

Grâce aux données qui ont été colligées, des analyses intermédiaires ont été faites et ont permis la fermeture de certaines cohortes avec de très bons résultats notamment pour le cancer du poumon ROS1. Ces résultats ont été déposés à l'ANSM en vue d'une demande de RTU (Recommandation temporaire d'utilisation) pour les patients atteints d'un cancer du poumon avec translocation ROS1.

Pour les autres pathologies comme les glioblastomes, les carcinomes rénaux, les lymphomes anaplasiques ... il faut penser AcSé !! N'hésitez pas à demander des recherches d'anomalies aux plateformes avec lesquelles vous travaillez pour permettre à d'autres patients d'entrer dans l'essai et d'avoir accès à un traitement par crizotinib.

! SAVE THE DATE : !

La réunion investigateur des essais AcSé  
se tiendra à **Paris le 1<sup>er</sup> octobre 2015**

Pour connaître tous les détails de l'essai,  
nous vous invitons à lire la newsletter d'avril 2015

## Informations importantes

Les résultats encourageants de l'efficacité du crizotinib dans la cohorte poumon translocation ROS1 et dans la cohorte poumon amplification MET seront présentés à l'ASCO 2015 et ont été proposés au WCLC 2015.

### AcSé crizotinib à l'ASCO 2015



2 abstracts ont été acceptés en poster :

#### 1/ Cohorte poumon ROS1

**Authors :** D. Moro-Sibilot, L. Faivre, G. Zalcman, M. Pérol, F. Barlesi, J. Otto, I. Monnet, A-B. Cortot, M. Wislez, H. Léna, J. Mazières, X. Durando, S. Lantuejoul, I. Rouquette, A. McLeer Florin, G. Ferretti, N. Hoog-Labouret, F. Nowak, M. Jimenez, G. Vassal.

« Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial »

#### 2/ Toutes tumeurs avec amplification MET

**Authors :** G. Vassal, MC. Le Deley, C. Tournigand, T. Aparicio, I. Ray-Coquard, L. Taillandier, B. Escudier, B. You, A. Gonçalves, C. Lombard-Bohas, JF. Seitz, T. André, JP. Merlio, L. Arnould, G. Ferretti, Y. Menu, T. Mortier, E. Lonchamp, C. Mahier-Aït Oukhatar, D. Moro-Sibilot.

« Activity of Crizotinib in relapsed MET amplified malignancies: Results of the French ACSé Program »

»» Les posters vous seront diffusés début juin 2015

### AcSé crizotinib à World Conference on Lung cancer



2 abstracts ont été proposés :

#### 1/ Activity of Crizotinib in MET amplified NSCLC: Preliminary results of the ACSé trial

**Authors :** D. Moro-Sibilot, MC. Le Deley, G. Zalcman, S. Bota, R. Sabatier, PJ. Souquet, L. Favier, M. Poudenx, P. Bombaron, C. Audigier-Valette, P. Bernard, P. Foucher, N. Girard, JP. Merlio, L. Arnould, G. Ferretti, T. Mortier, E. Lonchamp, C. Mahier - Aït-Oukhatar, G. Vassal

#### 2/ Crizotinib in patients with ROS1 NSCLC. Preliminary results of the ACSé trial

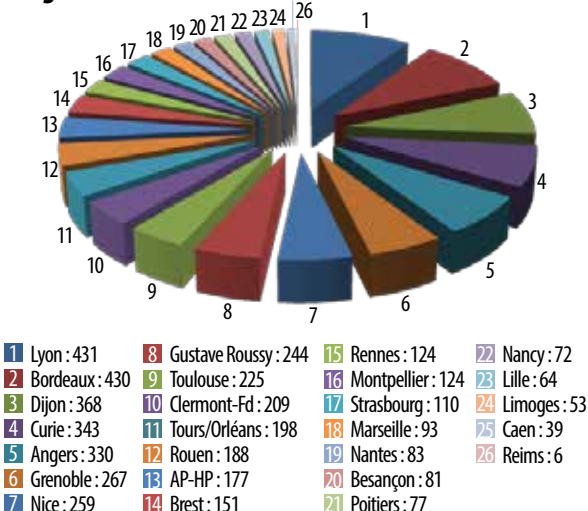
**Authors :** D. Moro-Sibilot, L. Faivre, G. Zalcman, M. Pérol, J. Mazières, F. Barlesi, J. Otto, I. Monnet, AB. Cortot, M. Wislez, H. Léna, PJ. Souquet, S. Lantuejoul, I. Rouquette, A. McLeer Florin, G. Ferretti, N. Hoog-Labouret, F. Nowak, M. Jimenez, G. Vassal

## Diagnostic moléculaire AcSé / Activité des plateformes



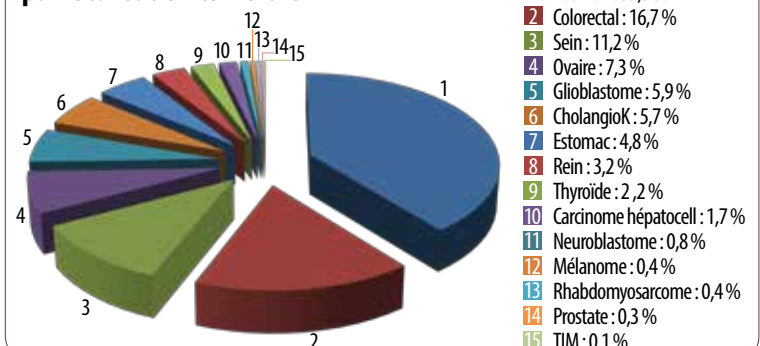
**Au 15 mars 2015 :**  
au total près de 11 500 tests environ pour 4 771 patients environ

#### Origine des CR



Nombre de tests patients	Nombre de tests	Nombre d'altérations moléculaires identifiées	% d'altérations moléculaires
4 771			
Translocation ALK	2 473	26	1,1 %
Amplification ALK	2 377	16	0,7 %
Translocation ROS1	2 025	44	2,2 %
Amplification MET	3 545	186	5,2 %
Mutation ALK	217	5	2,3 %
Mutation MET	859	20	2,3 %
<b>TOTAL</b>	<b>11 496</b>	<b>297</b>	<b>2,6 %</b>

#### Répartition des CR par localisation tumorale



**Arrêt du criblage des pathologies suivantes :**

- Cancer du poumon, **amplification** de ROS1,
- Cancer colorectal, amplification et translocation d'ALK, **suspension de l'amplification MET (décision SC 27/03/2015),**
- Cancer du sein, amplification et translocation d'ALK.

Pathologie	Anomalie	Décision
Poumon	Amplification ROS1	Arrêt
	Amplification ALK	Maintenu
	Translocation ROS1	Maintenu
	Amplification MET	Maintenu
Colorectal	Amplification ALK	Arrêt
	Translocation ALK	Arrêt
	Amplification MET	Suspendu
	Mutation MET	Maintenu
Sein	Amplification ALK	Arrêt
	Translocation ALK	Arrêt

## Informations sur les plateformes

**L'équipe de l'INCa se tient à votre disposition pour répondre à toute question relative au diagnostic moléculaire des patients.**



**Arnaud DE LA FOUCHARDIÈRE**

Département de Biopathologie,  
Centre Léon Bérard, Lyon

Le mélanome spitzoïde correspond à un sous-type exceptionnel de tumeur maligne mélanocytaire cutanée. Il n'est pas porteur des mutations habituellement observées dans les mélanomes (BRAF et NRAS). Des translocations impliquant des domaines Tyrosine-Kinase fonctionnels des gènes ALK, ROS1, NTRK1, RET, MET et BRAF ont été récemment identifiées. Les formes métastatiques, en particulier pédiatriques, sont rares mais pourraient bénéficier de traitements spécifiques dans le cadre du programme AcSé Crizotinib pour les cas impliquant ROS1 et ALK. La recherche de ces anomalies est encouragée dans les mélanomes métastatiques, de cytologie spitzoïde, avec un statut sauvage des gènes BRAF et NRAS.



**Etienne ROULEAU et Ivan BIÈCHE**

Plateforme de l'Institut Curie,  
Paris/St.-Cloud

**Pourquoi avoir mis en place une relecture centralisée des mutations ?**

Les technologies utilisées pour détecter les mutations dans le programme AcSé sont très variées et plusieurs types de mutations peuvent être identifiées. Cependant, la détection d'une mutation sur le gène ALK, MET, ou BRAF ne signifie pas systématiquement une sensibilité vis-à-vis du médicament. Nous avons établi une première liste des principales mutations rapportées dans la littérature (voir le document de l'INCa « Modalités pratiques pour la réalisation des tests dans le programme AcSé »). Cependant, certaines mutations sont plus ambiguës telles que celles localisées en dehors des domaines protéiques où se lie le médicament. D'autres altérations sont des polymorphismes génétiques, c'est-à-dire que l'on peut les retrouver en dehors de toutes maladies tumorales (polymorphismes constitutionnels). Le but d'AcSé étant d'identifier des tumeurs ayant des caractéristiques moléculaires suggérant une sensibilité au médicament, cette évaluation doit augmenter les chances d'inclure les patients montrant les altérations les plus sensibilisantes.

**En quoi consiste l'évaluation « in silico » des mutations ?**

Nous avons mis en place une revue systématique de plusieurs éléments de classification. Le variant doit être dans le domaine d'activité de la protéine, domaine tyrosine kinase pour les gènes MET et ALK. Il doit aussi avoir un impact sur des algorithmes prédisant l'effet fonctionnel du variant sur la protéine. Il est aussi vérifié l'absence d'effet sur l'épissage de l'ARN. En effet, il est décrit pour certains oncogènes des délétions d'exons ne modifiant pas la phase de lecture et entraînant une activation de la protéine. Le variant est aussi étudié dans les bases de données de polymorphismes génétiques (1 000 génomes, ...). S'il est présent à plus de 0.1% dans la population, il sera exclu. Enfin, nous procédons à des alignements de séquence pour voir si la région est conservée à la fois entre les espèces, mais aussi entre les protéines humaines ayant le même domaine fonctionnel. À titre exploratoire, nous avons également la possibilité de positionner la mutation dans une simulation tridimensionnelle de la protéine. Cette dernière possibilité permet de localiser des variants d'intérêts théranostiques situés à distance du domaine fonctionnel cible du médicament.

**Comment est organisée la relecture des mutations ?**

Les plateformes hospitalières soumettent une mutation à l'INCa qui transmet à un groupe d'experts (Rennes, Paris-Curie, Paris-HEGP) qui donne alors un avis concerté sur l'inclusion ou non du variant dans le programme AcSé. Une réponse de l'INCa est ensuite donnée sous 8 jours aux plateformes.

## \_\_\_\_ Récapitulatif de l'état des recherches d'anomalies et des inclusions au 15/03/2015

Cohorte	Descriptif	Recherche d'anomalies moléculaires par les plateformes INCa	État des inclusions à UNICANCER
Cohorte 1	Lymphome anaplasique à grandes cellules - enfants et adultes – Translocation ALK	En cours	En cours
Cohorte 2	Cancer colorectal - adultes – Translocation ALK	Arrêt	En cours
Cohorte 3	Cancer colorectal - adultes – Translocation MET	Suspendues	Suspendues
Cohorte 4	Cancer colorectal - adultes – Mutation ALK	En cours	En cours
Cohorte 5	Cancer du poumon non à petites cellules - adultes – Amplification MET	En cours	Suspendues
Cohorte 6	Cancer du poumon non à petites cellules - adultes – Translocation ROS1	En cours (sauf carcinome épidermoïde)	Suspendues
Cohorte 7	Cancer du sein - adultes – Translocation ALK	Suspendues	En cours
Cohorte 8	Cancer gastrique - adultes – Amplification MET	En cours	En cours
Cohorte 9	Carcinome des voies biliaires - adultes – translocation ROS1	En cours	En cours
Cohorte 10	Cancer de l'ovaire - adultes – Amplification MET	En cours	En cours
Cohorte 11	Carcinome rénal à cellules claires - adultes – Translocation ALK	En cours	En cours
Cohorte 12	Carcinome rénal à cellules claires - adultes – Amplification ALK	En cours	En cours
Cohorte 13	Carcinome rénal papillaire - adultes – Mutation MET ou Amplification MET	En cours	En cours
Cohorte 14	Carcinome hépatique - adultes – Amplification MET	En cours	En cours
Cohorte 15	Neuroblastome - enfants et adultes – Amplification ALK ou Mutation ALK	En cours	En cours
Cohorte 16	Tumeur inflammatoire myofibroblastique - enfants et adultes – Translocation ALK	En cours	En cours
Cohorte 17	Rhabdomyosarcome (alvéolaire et embryonnaire) - enfants et adultes – Amplification ALK	En cours	En cours
Cohorte 18	Glioblastome - adultes – Amplification MET	En cours	En cours
Cohorte 19	Cancer anaplasique de la thyroïde - adultes – Mutation ALK + Translocation ALK	En cours	En cours
Cohorte 20	Cancer de la thyroïde (folliculaire + médullaire + papillaire) - adulte – Mutation MET	En cours	En cours
Cohorte 21	Maladie pédiatriques diverses rares (dont hépatocarcinome) associées à une altération d'une des cibles du crizotinib	En cours	En cours
Cohorte 24	Pathologies diverses adultes associées à une altération du crizotinib par programme pangénomique	Programme pangénomique	En cours

## AcSé Crizotinib : l'essai clinique

### \_\_\_\_ Avancement de l'étude

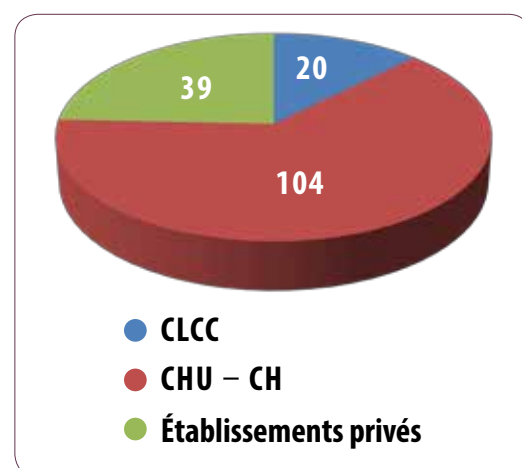
183 sites **déclarés**

163 sites **ouverts** à ce jour

#### LA REPARTITION DES CENTRES OUVERTS ET EN COURS D'OUVERTURE

SE TROUVE SUR LA CARTE accessible *via* le site « UNICANCER > programme AcSé »

<http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/le-programme-acse/essai-acse-crizotinib>

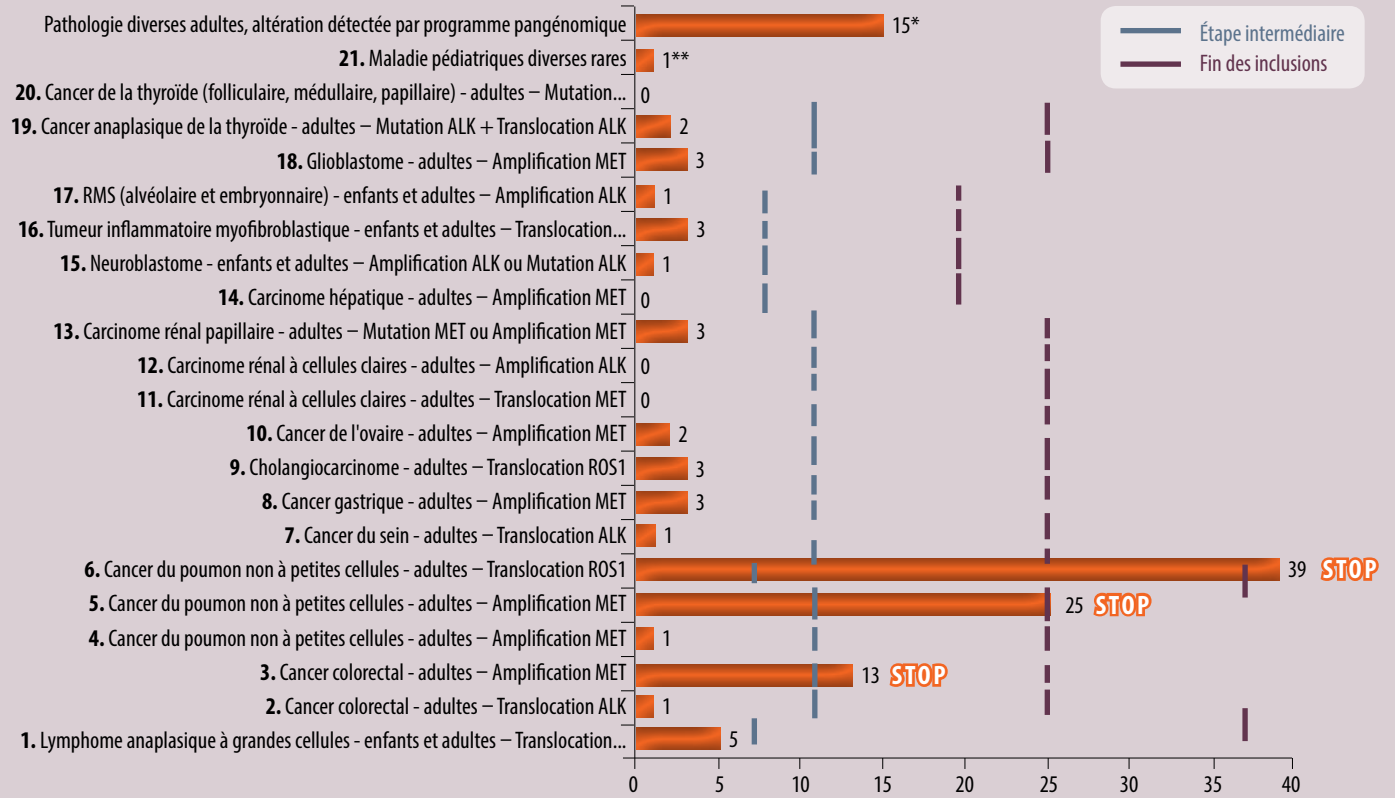


**! PENSEZ à demander les tests moléculaires dès la rechute !**

Uniquement pour les patients atteints de **GLIOBLASTOME** il a été décidé lors du dernier steering committee qui s'est tenu le 27 mars 2015, de faire les recherches d'anomalies moléculaires **DÈS LA PREMIÈRE RÉCIDIVE**.

Il ne faut pas attendre la première progression, le patient doit bénéficier d'un screening moléculaire dès la fin de la radio-chimiothérapie concomitante.

## INCLUSIONS PAR COHORTE



\* : Un léiomyosarcome utérin – translocation ALK, un cancer du pancréas – mutation ROS 1, un neuroblastome – mutation ROS 1, un cancer du rein – amplification ROS1, deux poumons – mutation MET, un poumon – mutation ALK, un poumon – amplification ALK, un adénoca.ouaque – amplification MET, un cholangiocarcinome – amplification MET, une vésicule biliaire – amplification MET, un lymphome B à grandes cellules – translocation ALK, un carcinome de l'œsophage – amplification MET, un carcinome sarcomatoïde du grêle et un CAPI – translocation ALK.

\*\* : Un mésothéliome – translocation ALK.

## Point Cohortes

### Les cohortes suspendues aux inclusions :

Cohorte n° 3	Cohorte n° 5	Cohorte n° 6
<p><b>Cancer colorectal amplification de MET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>13 patients ont été inclus dans cette cohorte et aucune réponse n'a été observée à ce jour.</li> </ul> <p>À l'issue de la relecture, une décision définitive sera prise sur la poursuite de la cohorte.</p>	<p><b>Cancer du poumon amplification de MET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le total de 25 patients évaluable dans la cohorte a été rapidement atteint grâce au travail de tous les centres participants !!</li> <li>Les relectures radiologiques sont en cours. L'analyse intermédiaire a montré des résultats encourageants qui seront présentés à l'ASCO 2015 et qui ont été proposés pour le Congrès WCLC de septembre 2015.</li> </ul>	<p><b>Cancer du poumon translocation ROS1</b></p> <p>→ RTU EN COURS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>39 patients ont rapidement été inclus dans la cohorte pour un total de 37 patients évaluable (2 patients n'ont pas débuté le traitement et ont été remplacés).</li> </ul> <p>Les résultats très prometteurs qui viennent confirmer les données déjà existantes dans cette situation seront présentés à l'ASCO et ont été proposés au Congrès WCLC de septembre 2015. Ces résultats ont également permis à l'INCa de déposer à l'ANSM une demande de RTU.</p>

### Pensez-y, ces cohortes sont en cours d'inclusion :

Cohorte n° 8	Cohorte n° 9	Cohortes n° 11, 12, 13
<p><b>Cancer gastrique amplification de MET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 patients inclus.</li> </ul>	<p><b>Cancer des voies biliaires translocation ROS1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 patients inclus.</li> </ul>	<p><b>Cancer rénal translocation et amplification de ALK – Mutation ou Amplification de MET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun patient n'a été inclus dans les cohortes 11 et 12.</li> <li>3 patients inclus dans la cohorte 13.</li> </ul>

## Interview de deux médecins participant à l'essai

Centre d'Oncologie et  
Radiothérapie du parc  
Avenue - Palais sur Saône - Dijon

**Dr Genevieve JOLYMOY,**  
Centre oncologique du Parc,  
Établissement privé, Dijon

Nous participons au programme AcSé Crizotinib depuis son lancement. 5 de nos patients ont été screenés et un seul présentait la mutation rendant possible le traitement par crizotinib. Ce patient bénéficie du traitement depuis novembre 2014.

Dès le résultat moléculaire connu, l'historique de la pathologie retracée et l'échappement thérapeutique documenté selon les critères RECIST, la réponse d'Unicancer pour l'inclusion est rapide.

La mise en route des surveillances hématologique et notamment cardiaque est un peu lourde et nécessite à la fois une bonne organisation et l'implication de tous.

Nous avons par chance un cardiologue concerné et très réactif. Sans oublier le patient qui se doit aussi d'être très appliqué et compliant dans le suivi du traitement (prises à heures fixes, remplissage du carnet...).

Ces programmes (nous avons aussi ouvert AcSé Vemurafenib) sont une chance pour les patients et nous continuerons à participer avec enthousiasme à ces protocoles.



Hôpital européen Georges-Pompidou

**Dr Nicolas PECUCHET**  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
AP-HP, Paris

Je suis très heureux de participer à un essai thérapeutique dont la conception est innovante tant d'un point de vue biologique que méthodologique. Une des clés de la réussite de ce programme a été de confier le criblage des nouveaux biomarqueurs aux plateformes labellisées par l'INCa. Les pathologistes et les biologistes moléculaires ont su s'adapter immédiatement pour réaliser à grande échelle les tests prescrits par les cliniciens chez un nombre élevé de patients atteints de cancer. Les cliniciens ont eu la démarche de prescrire les examens de criblages moléculaires et les plateformes ont su répondre à l'afflux de nos demandes. Par exemple, la plateforme de biologie moléculaire de l'HEGP a mis en place une technique de séquençage à haut débit dédiée au programme AcSé testant l'ensemble des anomalies moléculaires susceptibles d'être prédictives de l'efficacité du crizotinib. On l'aura compris, cet essai a été l'occasion de renforcer les interactions entre cliniciens, pathologistes et biologistes moléculaires.

L'investigateur est amené à proposer cet essai thérapeutique qu'aux seuls patients porteurs d'un biomarqueur. Ainsi, le patient perçoit qu'il s'agit d'une proposition thérapeutique personnalisée, et je remarque combien cette information le guide dans sa réflexion en amont de fournir son consentement. Il faut noter que la découverte du biomarqueur peut être confiée au patient dès que celui-ci est identifiée, et anticiper ainsi la proposition de participer à un essai thérapeutique. Ainsi, le patient a le temps de se familiariser avec ces notions parfois complexes, alors qu'il est en cours de traitement de première ligne, en dehors de toute situation d'urgence thérapeutique et d'instabilité émotionnelle. Enfin, la prise en charge du patient dans le cadre de l'étude est rendue souple grâce à l'administration orale du crizotinib, et de l'absence d'examen biologiques ou paracliniques inhabituels.

## Information prescription



Nouvelle fiche de prescription  
→ Commune aux essais du programme AcSé

Téléchargeable sur le site de l'INCa, programme AcSé et sur le lien suivant :

<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/le-programme-acse/lessentiel-sur-le-programme-acse>

PRESCRIPTION DE RECHERCHE D'ANOMALIES MOLECULAIRES  
POUR LE PROGRAMME ACSE  
TUMEURS SOLIDES

Le programme AcSé s'adresse à des patients en situation d'échec thérapeutique à compléter par le médecin prescripteur et à transmettre au pathologiste

Identification MEDECIN PRESCRIPTEUR (ou clinicien)	Identification PATIENT (ou étiquette)
Nom et coordonnées :	Nom :
Prénom :	Nom de jeune fille :
Prénom :	Prénom :
Signature :	Date de naissance :
	Age : <input type="checkbox"/> < 18 ans
	Sexe : <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme

Localisation tumorale :

- Cancer colorectal
- Cancer de l'estomac
- Cholangiocarcinome
- Cancer du foie
- Cancer du rein
- Cancer de la vessie
- Cancer de la prostate

- Cancer de l'ovaire
- Cancer de la thyroïde
- Tumeur splénique
- Cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde
- Sarcomes
- GIST

- cohorte ouverte dans AcSé crizotinib
- cohorte ouverte dans AcSé vemurafenib

Patient au stade avancé ou métastatique

Date de la prescription :

A compléter par le pathologiste et à transmettre à la plateforme de génétique moléculaire

Identification du Laboratoire d'anatomie pathologie (Nom et coordonnées)	Date du prélèvement :
	Type histologique :
	Matériau envoyé : <input type="checkbox"/> Tumeur primitive <input type="checkbox"/> Métastase (préciser) :
	Type de prélèvement : <input type="checkbox"/> Pièce opératoire <input type="checkbox"/> Biopsie <input type="checkbox"/> Autre (préciser) :
	Type de fixateur utilisé : <input type="checkbox"/> Formol <input type="checkbox"/> Autre, préciser :
	Référence du bloc envoyé :
	Date d'envoi à la plateforme :

Version 7 - 12 janvier 2015

Toujours le double du CR anapath, le bloc et la lame HES

## Rappel safety

**Surveillance de la fonction hépatique :** Une révision de la Brochure Investigateur a été effectuée à la suite de la déclaration d'insuffisances hépatiques ayant conduit au décès (chez moins de 1 % de patients traités par crizotinib, inclus dans des essais cliniques autres qu'AcSé Crizotinib), L'impact de cette mise à jour conduit à réaliser dorénavant, un bilan de la fonction hépatique (incluant ALAT, ASAT et bilirubine totale) une fois par semaine au cours des 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois si cliniquement indiqué, et plus fréquemment en cas d'augmentation de grade 2, 3 ou 4. Un amendement fera suite pour intégration de ces modifications au protocole.

Toute valeur anormale des ASAT et/ou ALAT avec augmentation anormale de la bilirubine totale, en l'absence d'autres causes de toxicités hépatiques, doit être considérée comme évènement médicalement significatif et doit être déclarée en SAE.

**Rappel des adaptations de doses :** Les adaptations de doses du crizotinib suivantes sont à appliquer en cas d'apparition :

- de pneumopathie interstitielle liée au traitement,
- d'élévation des ASAT ou ALAT associée à une augmentation de la bilirubine totale,
- d'allongement de l'intervalle QTc ou de bradycardie symptomatiques.

### Grade CTCAE

### Traitement par crizotinib

Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) de grade 3 ou 4 avec bilirubine totale de grade  $\leq 1$

Interrompre jusqu'à résolution à un grade  $\leq 1$  ou à la valeur initiale, puis reprendre à la posologie de 250 mg 1 fois par jour **et augmenter à 200 mg 2 fois par jour si le traitement est bien toléré d'un point de vue clinique**

Augmentation des ALAT ou ASAT de grade 2, 3 ou 4 avec augmentation concomitante de la bilirubine totale de grade 2, 3 ou 4 (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)

Arrêter définitivement

Pneumopathie interstitielle (PID) de tout grade

**Interrompre en cas de suspicion de PID et arrêter définitivement si une PID liée au traitement est diagnostiquée**

Allongement de l'intervalle QTc de grade 3

Interrompre jusqu'à résolution à un grade  $\leq 1$ , **contrôler et si nécessaire corriger les taux d'électrolytes**, puis reprendre à la posologie de 200 mg 2 fois par jour

Allongement de l'intervalle QTc de grade 4

Arrêter définitivement

## Hypogonadisme :

Le crizotinib peut favoriser la diminution des fonctions gonadiques chez les patients traités. Lors des consultations, l'interrogatoire doit être élargi aux manifestations liées à l'hypogonadisme qui ne sont pas toujours abordées spontanément par le patient, mais qui peuvent conduire à une prise en charge adaptée. Les signes d'hypogonadisme sont à reporter dans la section toxicité de l'e-CRF.

## Information pharmacie

### N'oubliez pas !

L'envoi INITIAL est automatique après l'inclusion du premier patient dans l'essai.

**Le réapprovisionnement en traitement incombe au pharmacien.** Lorsque la dernière boîte ou le dernier flacon est remis au patient, le pharmacien doit se connecter à l'e-CRF avec ses codes d'accès. Le pharmacien sélectionne le patient concerné et complète la partie « Commande de traitement ». Le réapprovisionnement est validé par UNICANCER pour 4 mois de traitement.



4 boîtes de gélules =  
4 cycles de traitement

**Pour rappel,** la solution buvable est prescrite uniquement aux enfants et aux patients incapables d'avaler des gélules.

Elle est à conserver entre 2 et 8 °C.



6 flacons de solution buvable =  
4 cycles de traitement

## Informations ARCs



Avant le passage de l'ARC promoteur sur site, nous vous rappelons de :

- saisir les données disponibles dans l'e-CRF,
- préparer une copie de tous les cycles complétés du carnet patient,
- préparer une copie anonymisée du CD de toutes les évaluations tumorales.

En complément des visites de monitoring classique, les ARCs promoteurs, Mme Laetitia JOHNSON et M. Guillaume GARY-BOBO, contacteront les centres pour planifier des « monitoring » téléphoniques. Ces contacts auront pour objectif de vérifier le bon remplissage des données et leur cohérence. Pour ce travail de recoupement, l'ARC du centre devra pouvoir consulter le dossier du patient pour le maximum de points en ligne.

Grâce au Pr MENU (radiologue à l'hôpital Saint-Antoine, Paris) et au Pr FERRETTI (radiologue au CHU de Grenoble) une relecture de l'imagerie des patients inclus dans l'essai AcSé Crizotinib est régulièrement faite. Ce travail permet des analyses de qualité et des résultats robustes et homogènes.

Nous remercions tous ceux qui nous adressent régulièrement les examens anonymisés des patients inclus dans l'essai.

C'est la raison pour laquelle il vous est demandé de compléter régulièrement l'e-CRF, et si possible après chaque fin de cycle.

Il est important que les saisies soient régulièrement mises à jour afin de présenter des données de qualité au steering committee se réunissant tous les 2 mois. Ce comité décisionnaire a pour objectifs de :

- superviser le projet,
- surveiller la safety,
- piloter les cohortes,
- assurer une veille scientifique (lien avec les intergroupes, émergence de nouvelles données, création de nouvelles cohortes si nécessaire, identification de nouvelles cibles).

● **Merci à toutes les personnes impliquées dans l'étude, pour leurs efforts et le travail de qualité qui bénéficient aux patients** ●

### POUR TOUTE QUESTION >>>

<b>Guyline GUIBERT</b>	Assistante de Projets	01.73.79.73.04
<b>Vincent LARROCHE</b>	ARC Stagiaire	01.73.79.77.55
<b>Laëtitia JOHNSON</b>	ARC	07.76.94.59.90
<b>Guillaume GARY-BOBO</b>	ARC	01.71.93.67.08
<b>Véronique PEZZELLA</b>	ARC Coordinatrice	01.44.23.04.77
<b>Céline MAHIER-AIT OUKHATAR</b>	Chargée de projets	01 44.23.55.84
<b>Marta JIMENEZ</b>	Responsable du Pôle Médecine Personnalisée	01.44.23.55.58

ou, nous adresser un mail à l'adresse suivante : [acse-crizo@unicancer.fr](mailto:acse-crizo@unicancer.fr)