

CO-HO-RT STUDY

(Concomitant Hormono-Radiotherapy Study)

A Phase II Randomized Study to compare acute and late skin toxicities of Concomitant Letrozole-Radiotherapy and Radiotherapy followed by Letrozole as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Receptor (ER and/or PgR) Positive Tumors

PROTOCOL

2-arm Option:

Postoperative radiotherapy and concomitant letrozole 2 years vs. postoperative radiotherapy followed by Letrozole 2 years

SPONSOR

CRLC Val d'Aurelle, Parc Euromédecine, 208, rue des Apothicaires - 34298 Montpellier CEDEX 5, FRANCE

Participating Centers

CRLC Val d'Aurelle, Montpellier, France

Principal Investigators

Dr David AZRIA, CRLC Val d'Aurelle, Montpellier, FRANCE

CO-HO-RT Study

A Phase II Randomized Study to compare acute and late skin toxicities of Concomitant Letrozole-Radiotherapy and Radiotherapy followed by Letrozole as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Receptor (ER and/or PgR) Positive Tumors

Coordinating Center

Dr. David Azria
Department of Radiation Oncology
INSERM EMI 0227
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
Montpellier, 34298 France

Tel: +33 4 67 61 85 79
Fax: +33 4 67 61 31 35
Email: azria@valdorel.fnclcc.fr

Laboratory Center

Dr. André Pèlegri
INSERM EMI 0227
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
Montpellier, 34298 France

Tel: +33 4 67 61 30 32
Tel: +33 4 67 61 85 79
Email: apelegri@valdorel.fnclcc.fr

Clinical Research Assistant

Mrs. Laurence Culine
URCOMER
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
Montpellier, 34298 FRANCE

Tel: +33 4 67 61 37 82
Fax: +33 4 67 61 37 91
Email: lculine@valdorel.fnclcc.fr

Statistical Center

Dr. Andrew Kramar
Biostatistics Unit
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
Montpellier, 34298 FRANCE

Tel: +33 4 67 61 31 61
Fax: +33 4 67 61 37 18
Email: akramar@valdorel.fnclcc.fr

Sophie Gourgou-Bourgade
Biostatistics Unit
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
Montpellier, 34298, FRANCE

Tel: +33 4 67 61 37 75
Fax: +33 4 67 61 37 18
Email: sgourgou@valdorel.fnclcc.fr

Principal Investigator

Dr. David Azria
Department of Radiation Oncology
INSERM EMI 0227
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
F-34298 Montpellier, France

Tel: +33 4 67 61 85 79
Fax: +33 4 67 61 31 35
Email: azria@valdorel.fnclcc.fr

Co-Investigators

Dr. Claire Lemanski
Department of Radiation Oncology
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
F-34298 Montpellier, France

Tel: +33 4 67 61 37 52
Fax: +33 4 67 61 31 35
Email: clemanski@valdorel.fnclcc.fr

Dr. Gilles Romieu
Department of Medical Oncology
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
F-34298 Montpellier, France

Tel: +33 4 67 61 85 79
Fax: +33 4 67 61 31 35
Email: gromieu@valdorel.fnclcc.fr

Dr. Marian Gutowski
Department of Surgical Oncology
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
F-34298 Montpellier, France

Tel: +33 4 67 61 36 06
Fax: +33 4 67 61 31 35
Email: gutowski@valdorel.fnclcc.fr

Dr. Philippe Rouanet
Department of Surgical Oncology
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
F-34298 Montpellier, France

Tel: +33 4 67 61 30 71
Fax: +33 4 67 61 85 01
Email: prouanet@valdorel.fnclcc.fr

Dr. Bernard Saint-Aubert
Department of Surgical Oncology
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
F-34298 Montpellier, France

Tel: +33 4 67 61 30 75
Fax: +33 4 67 61 37 03
Email: bsaintaubert@valdorel.fnclcc.fr

Dr. Francois Quenet
Department of Surgical Oncology
CRLC Val d'Aurelle
208 Rue des Apothicaires
F-34298 Montpellier, France

Tel: +33 4 67 61 30 15
Fax: +33 4 67 61 37 03
Email: fquenet@valdorel.fnclcc.fr

TABLE OF CONTENTS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| SYNOPSIS / CO-HO-RT STUDY | 9 |
| INTRODUCTION | 13 |
| 1.1 ADJUVANT HORMONOTHERAPY IN BREAST CANCER | 13 |
| 1.1.1 Tamoxifen | 14 |
| 1.1.2 Tamoxifen and radiotherapy..... | 14 |
| 1.1.3 Letrozole | 16 |
| 1.1.4 Letrozole and radiotherapy..... | 18 |
| 1.2 RADIATION-INDUCED LYMPHOCYTE APOPTOSIS FOR PREDICTION OF LATE SIDE EFFECTS | 18 |
| 1.3 SCREENING OF MUTATIONS IN THE ATM (MUTATED IN ATAXIA TELENLECTASIA) GENE AMONG WOMEN WITH BREAST CANCER..... | 19 |
| 1.4 STUDY RATIONAL..... | 22 |
| STUDY OBJECTIVES | 23 |
| 1.5 PRIMARY END-POINT | 23 |
| 1.6 SECONDARY END-POINTS | 23 |
| STUDY DESIGN | 24 |
| STUDY POPULATION..... | 25 |
| 1.7 ELIGIBILITY CRITERIA | 25 |
| 1.8 NON ELIGIBILITY CRITERIA..... | 26 |
| STUDY TREATMENT..... | 27 |
| 1.9 STUDY DRUG ADMINISTRATION | 27 |
| 1.9.1 Arm A..... | 27 |
| 1.9.2 Arm B..... | 27 |
| 1.10 RADIOTHERAPY..... | 27 |
| 1.10.1 Position of the patient | 27 |
| 1.10.2 Radiation protocol | 27 |
| TOXICITY OF TREATMENT | 29 |
| 1.11 LETROZOLE | 29 |
| 1.12 RADIOTHERAPY..... | 29 |
| 1.12.1 Acute side effects..... | 29 |
| 1.12.2 Late side effects..... | 29 |
| CONCOMITANT TREATMENTS..... | 31 |
| PLAN OF THE STUDY | 32 |
| 1.13 RANDOMIZATION | 32 |
| 1.13.1 If no adjuvant chemotherapy is planned..... | 32 |
| 1.13.2 If adjuvant chemotherapy is planned | 32 |
| 1.14 REGISTRATION PROCEDURES | 34 |
| 1.15 EVALUATIONS DURING THE TREATMENT PERIOD..... | 35 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------|
| 1.15.1 | At the study entry | 35 |
| 1.15.2 | Acute toxicity..... | 35 |
| 1.15.3 | Follow-up..... | 36 |
| 1.16 | PREMATURE DISCONTINUATION | 41 |
| MEASUREMENTS AND EVALUATIONS..... | | 42 |
| 1.17 | TRIAL END POINTS | 42 |
| 1.17.1 | Primary end point: | 42 |
| 1.17.2 | Secondary end points: | 42 |
| 1.18 | DIAGNOSIS OF TREATMENT FAILURE | 42 |
| 1.18.1 | Efficacy | 43 |
| 1.18.2 | Radiation-induced acute and late skin toxicities..... | 43 |
| 1.18.3 | Radiation-induced lung fibrosis | 43 |
| 1.19 | QUALITY OF LIFE (QOL) AND COSMETIC ASSESSMENTS | 43 |
| 1.20 | INDEPENDENT PANEL REVIEW | 44 |
| ADVERSE EVENTS AND SERIOUS ADVERSE EVENT (SAE) | | 45 |
| 1.21 | ADVERSE EVENT..... | 45 |
| 1.22 | SEVERE ADVERSE EVENT | 45 |
| CLINICAL PHARMACY | | 46 |
| STATISTICAL CONSIDERATIONS..... | | 47 |
| 1.23 | SAMPLE SIZE | 47 |
| 1.24 | STATISTICAL ANALYSIS | 47 |
| STUDY MONITORING AND DATA COLLECTION..... | | 49 |
| 1.25 | DATA COLLECTION | 49 |
| 1.26 | CRF | 49 |
| 1.27 | SOURCE DOCUMENT | 50 |
| 1.28 | STUDY MONITORING..... | 50 |
| DATA MANAGEMENT | | 52 |
| ETHICAL CONSIDERATION | | 53 |
| 1.29 | ETHICAL REVIEW BOARD/ETHICS | 53 |
| 1.30 | PATIENT INFORMATION AND CONSENT | 53 |
| 1.31 | CONFIDENTIALITY | 54 |
| 1.32 | INSURANCE POLICY | 54 |
| 1.33 | QUALITY ASSURANCE..... | 54 |
| 1.34 | DATA AND SAFETY MONITORING COMMITTEE | 55 |
| 1.35 | LIABILITY COVERAGE FOR CLINICAL TRIALS | 55 |
| INFORMATION ON SUB-STUDIES..... | | 56 |
| INVESTIGATOR COMMITMENT STATEMENTS..... | | 57 |
| ADMINISTRATIVE RESPONSIBILITIES | | 58 |

PUBLICATION POLICY59
REFERENCES60
APPENDICES66

TABLES OF APPENDICES

| | |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| APPENDIX 1 World Medical Association - Declaration of Helsinki..... | 67 |
| APPENDIX 2 INFORMED CONSENT DOCUMENTATION | 70 |
| APPENDIX 3 PERFORMANCE STATUS | 79 |
| APPENDIX 4 Staging system (TNM) | 80 |
| APPENDIX 5 NCI Common Toxicity Criteria, Version 3.0..... | 82 |
| APPENDIX 6 Randomization Form | 87 |
| APPENDIX 7 Serious Adverse Event Report Form | 88 |
| APPENDIX 8 Quality of life questionnaire (EORTC - QLQ-C30)..... | 91 |
| APPENDIX 9 Quality of life questionnaire (EORTC - QLQ-BR23) | 93 |
| APPENDIX 10 Letrozole | 95 |

Synopsis / CO-HO-RT Study

| | |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TITLE | A Phase II Randomized Study to compare acute and late toxicities of Concomitant Letrozole-Radiotherapy and Radiotherapy followed by Letrozole as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Receptor (ER and/or PgR) Positive Tumors. |
| CODE | CO-HO-RT |
| COORDINATORS | Dr David AZRIA, CRLC, Montpellier, FRANCE |
| SPONSOR | CRLC Val d'Aurelle, Montpellier |
| OBJECTIVES | <p><u>PRIMARY</u> To compare grade 2 or more acute and late skin toxicities according to CTC v3.0 grading scale between the two arms of the study.</p> <p><u>SECONDARY</u> To compare grade 2 or more lung side effect; quality of life and cosmetic results; local recurrence; Disease-Free Survival; Overall survival; the effect of radiation induced CD-8 lymphocyte apoptosis yield on the occurrence of grade 2 or more skin and lung fibrosis.</p> |
| ELIGIBILITY CRITERIA | <ol style="list-style-type: none"> 1) Compliant postmenopausal women 2) Conservative breast cancer surgery 3) Extension evaluation of disease will be proven negative. 4) Patients with tumor negative margins 5) Patients will be classified as T1, T2, T3; Nsentinel negative, N0, N1 or N2; M0. 6) Receptor positive tumors (ER and/or PgR = 10 fmol/mg cytosol protein; or = 10% of the tumor cells positive by immunocytochemical evaluation). 7) Adequate marrow function (Polynuclear Neutrophils \geq 1200.109/l, platelets \geq 100.109/l, and hemoglobin \geq 10 g/dl). 8) Hepatic function (bilirubin \leq 30 μmol/l, ALT (SGPT) or AST (SGOT) \leq 1.5 x upper limit of the institution) and cholesterol level $<$2 x upper limit of the institution. 9) Must be geographically accessible for follow-up. 10) Written and dated informed consent. |
| NON-ELIGIBILITY CRITERIA | <ol style="list-style-type: none"> 1) Patients with distant metastases. 2) Bilateral breast cancer (concomitant or prior) except in situ lesion, either ductal or lobular, of the controlateral breast. 3) Patients staged T4 or N3 or treated by not conservative surgery (radical mastectomy). 4) Patients with neoadjuvant chemotherapy or hormonal therapy. 5) Patients with previous or concomitant other (not breast cancer) malignancy within the past 5 years EXCEPT adequately treated basal or |

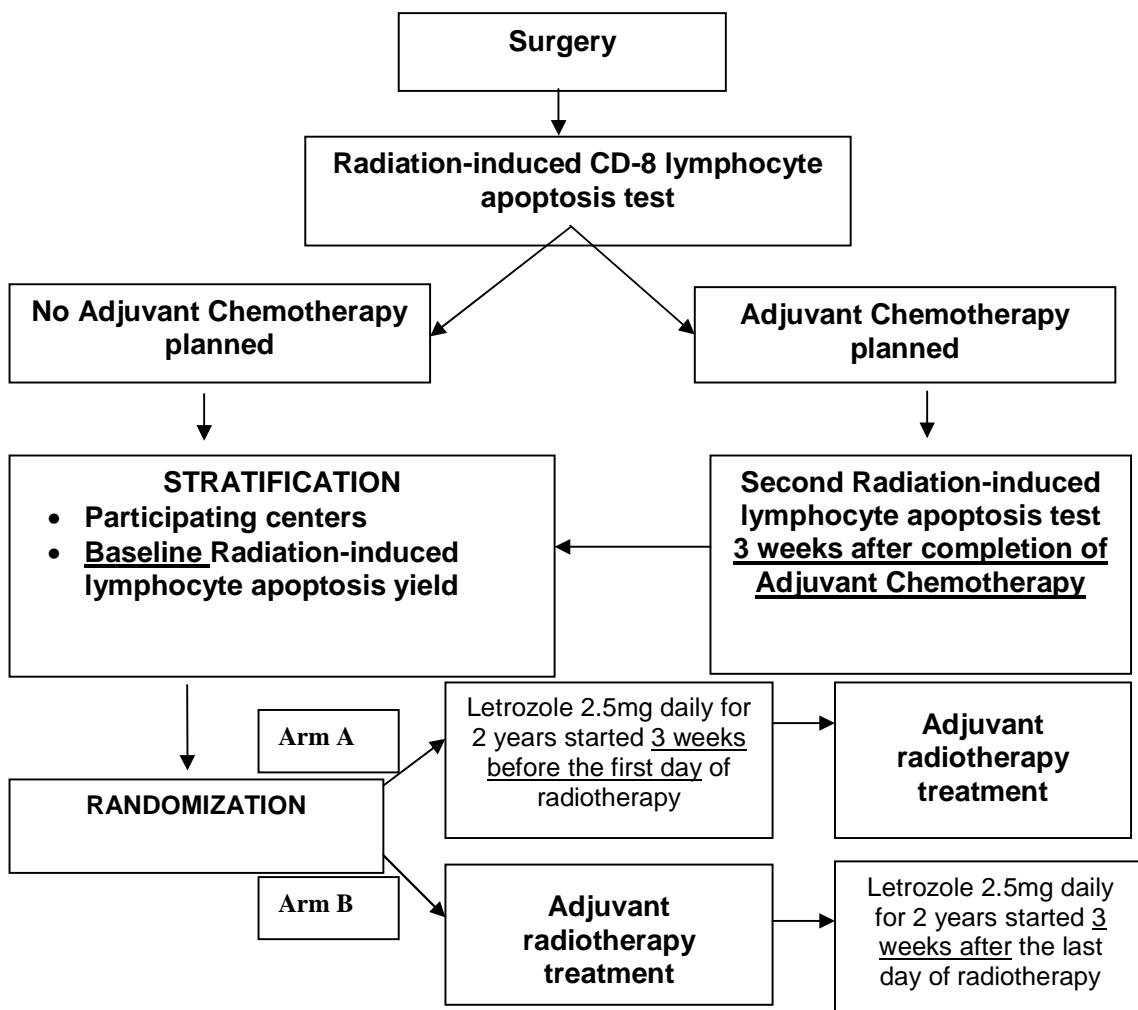
| | |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>squamous cell carcinoma of the skin or in situ carcinoma of the cervix. Patients who have had a previous other malignancy must have been disease free for at least five years.</p> <p>6) Patients with other non-malignant systemic diseases (cardiovascular, renal, hepatic, lung embolism, etc.) which would prevent prolonged follow-up.</p> <p>7) Patients treated with systemic investigational drugs within the past 30 days.</p> <p>8) Breast cancer chemoprevention with anti-estrogens</p> <p>9) HRT not stopped at least 4 weeks before randomization</p> <p>10) Patients known to be HIV positive (no specific tests are required to determine the eligibility).</p> |
| TREATMENTS AND ADMINISTRATION | <p>After surgery, patients will be randomised between :</p> <p>Arm A: Letrozole 2.5 mg daily for 2 years started three weeks before the first day of adjuvant radiotherapy.</p> <p>Arm B: Letrozole 2.5 mg daily for 2 years started three weeks after the last day of adjuvant radiotherapy.</p> <p>RT : 50 Gy given in 25 fractions over a period of 5 weeks. Patients ≤ 60 years : boost of 10-16 Gy according each center Patients > 60 years : no boost.</p> |
| EVALUATION CRITERIA | <p>A success is defined as no grade 2 or more skin toxicities. The minimal acceptable grade 2+ toxicity rate is 20% and the maximal acceptable grade 2+ toxicity rate is 35%.</p> |
| SAMPLE SIZE | <p>A total of 150 patients</p> |
| STATISTICAL ANALYSIS | <p>The results in terms of success will be presented with a 95% confidence interval.</p> |
| STRATIFICATION | <p>Stratification on :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Participating centers 2- Adjuvant Chemotherapy, 3- CD8 (3 groups: ≤ 16%; 16–24%; > 24%) |
| CHRONOLOGY | <p>Duration of study : 18 months Start of inclusions : December, 1st, 2004</p> |

COHORT TRIAL DESIGN: ER+ and/or PgR+, POSTMENOPAUSAL

Open label randomized phase II trial

Patient Population:

Postmenopausal patients with histologically proven breast cancer, who have had a breast conservative surgery procedure (quadrantectomy or lumpectomy), who are classified as T1a,b,c, T2, T3; negative Nsentinel, N0, N1, N2, M0, and have estrogen receptor and/or progesterone receptor positive tumors (ER and/or PgR = 10 fmol/mg cytosol protein; or = 10% of the tumor cells positive by immunocytochemical assay).



ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS

ALT Alanine aminotransferase
AE Adverse experience
AG Aminogluthetimide
AST Aspartate aminotransferase
BIG Breast International Group
CABG Coronary artery bypass graft
CR Clinical Research
CRF Case report form
CS & E Clinical Safety and Epidemiology
CSO Country sector organisation
CSU Cardiovascular, skeletal and urogenital events following discontinuation of therapy
CT Computerized tomography
CTC Common toxicity criteria
CVA Cerebrovascular accident
DBCCG Danish Breast Cancer Cooperative Group
DFS Disease free survival
DSMC Data safety monitoring committee
DVT Deep venous thrombosis
ECG Electrocardiogram
ED₅₀ Mean effective dose
ER Estrogen receptor
ERB Ethical review board
FNCLCC Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FSH Follicle stimulating hormone
GCP Good clinical practice
HIV Human immunodeficiency virus
HRT Hormone replacement therapy
IBCSG International Breast Cancer Study Group
IRB Institutional review board
LDL Low density lipoprotein
LH Luteinizing hormone
MRI Magnetic resonance imaging
NCI National Cancer Institute (Bethesda)
NEQAS National external quality assessment scheme
OS Overall survival
PgR Progesterone receptor
PTCA Percutaneous transluminal coronary angioplasty
QA Quality assurance
QL Quality of life
SAE Serious adverse event
SDFS Systemic disease free survival
SGOT Serum glutamic oxaloacetic oxidase
SGPT Serum glutamic pyruvic transaminase
SOP Standard operating procedure
TIA Transient ischemic attack
TTF Time to treatment failure
TTP Time to progression
WBC White blood cells

INTRODUCTION

The current study is designed to compare adjuvant concomitant radiotherapy and letrozole with radiotherapy followed by letrozole in terms of grade 2 or greater acute and late toxicities stratified by radiation-induced CD8 apoptosis yield in early breast cancer patients.

Letrozole, a highly selective aromatase inhibitor, has recently been registered and marketed under the trade name Femara® in many countries for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women who have previously been treated with anti-estrogens. Novartis has also investigated the effect of letrozole in first line treatment of advanced breast cancer. Letrozole has been shown to be safer, better tolerated and more effective than megestrol acetate and aminoglutethimide as a second line hormonal therapy for advanced breast cancer (Dombernowsky et al., 1998). Recently, Letrozole has been shown to be more effective than Tamoxifen as a first line hormonal therapy for metastatic breast cancer (Mouridsen et al., 2003; Mouridsen et al., 2001).

In adjuvant setting, letrozole has been compared to Tamoxifen in early breast cancer. This was a large four arms double blind, double dummy randomized study closed in March 2003.

In October 2003, preliminary results of MA-17 trial have been published (Goss et al., 2003). This study showed that letrozole therapy, as compared with placebo, and after the completion of standard tamoxifen treatment significantly improves disease-free survival.

In addition, we have recently published a radiosensitizing effect of letrozole in an aromatase-gene transfected breast cancer cell line (Azria et al., 2003b).

1.1 Adjuvant hormone therapy in breast cancer

Breast cancer is the most common malignant disease in women; it occurs more frequently in industrialized countries, where its incidence is about 60-80/100,000 women. At diagnosis 90% of the patients appear to have an operable breast cancer, that is, disease confined to the breast and to the ipsilateral axilla. More than 50% of these patients, however, die from metastatic disease. In fact, once metastases become overt, the disease is considered, with very few exceptions, incurable. Since the late forties randomized trials of adjuvant systemic therapy (either endocrine or cytotoxic) have been conducted in an effort to reduce the number of relapses and to prolong the survival of patients with operable disease.

1.1.1 Tamoxifen

The Oxford Overview summarizing the available results of all such trials indicated that adjuvant systemic Treatments with chemotherapy, endocrine therapy, and combinations of both improved prognosis of patients with breast cancer (Early et al., 1992). Tamoxifen has been shown to reduce the annual odds of recurrence by 30% and the annual odds of death by 19% in patients older than 50 years. In addition, it reduced the risk of developing a contralateral breast cancer by more than 30%. Both tamoxifen alone and the combination of tamoxifen and chemotherapy were more effective than chemotherapy alone in receptor positive patients. Thus, for the postmenopausal patient population with node positive a prolonged endocrine therapy with tamoxifen is considered as a standard treatment in case of receptor positive primary tumors (Early et al., 1998). Same results have been obtained in node-negative patients (Fisher et al., 1989). The optimal duration of treatment with tamoxifen in postmenopausal patients has been yet established and five years of tamoxifen is now considered as the standard of treatment. Tamoxifen is well tolerated, and its adverse effects are mild when compared to cytotoxic chemotherapy. The short term toxicity (particularly hot flushes, vaginal discharge) is related to the anti-estrogenic effect of the drug. Tamoxifen has been described to induce endometrial changes, and to significantly increase the incidence of endometrial cancer (Assikis & Jordan, 1995; Fisher et al., 1994; Fornander et al., 1989; van Leeuwen et al., 1994).

Aromatase inhibitors are still being evaluated in this setting and first results are promising (Baum et al., 2002; Baum et al., 2003; Goss et al., 2003).

1.1.2 Tamoxifen and radiotherapy

The efficacy of radiotherapy (RT) in the treatment of malignant disease is limited by the need to avoid severe and nonreversible late damage to normal tissues. Nevertheless, the positive impact of RT in several tumors such as breast cancer makes its use inevitable. Indeed, postoperative RT decreases the risk of locoregional recurrence and is associated with improved survival in high-risk premenopausal and postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant chemotherapy or tamoxifen (TAM), respectively (Overgaard et al., 1997; Overgaard et al., 1999).

The interaction of TAM and RT remains poorly defined. Although no clinical trials have been designed to address specifically the effect of concurrent TAM on response to conventional RT, results from clinical trials which included treatment arms with and without TAM suggest that no deleterious consequences accompanied TAM treatment. Results from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP)-B14 trial suggested that TAM and RT may have a synergistic interaction since patients receiving both therapies experienced a higher

probability of local control (Fisher et al., 1989). In the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c randomized trial, RT and TAM were associated with a lower risk of locoregional recurrence and improved survival in high-risk postmenopausal breast-cancer patients after mastectomy and limited axillary dissection, after only one year of adjuvant TAM treatment (Overgaard et al., 1999).

However, TAM has been reported to diminish the incidence of excellent cosmesis in women who underwent conservative surgery, RT, and received TAM (Wazer et al., 1992) but not in others (Fowble et al., 1996; Taylor et al., 1995). Wazer et al. (Wazer et al., 1997) found no adverse effect of tamoxifen on cosmesis in an updated analysis of their earlier study. We evaluated the relationship between the concomitant administration of TAM and adjuvant RT and the risk of developing subcutaneous fibrosis after conservative or radical surgery in breast cancer patients (Azria et al., 2003a). The analysis was based on patients participating in our larger prospective study of 399 patients evaluating the correlation of the level of radiation-induced apoptosis of CD4 and CD8 lymphocytes and late side effects (Ozsahin et al., 2003). Therefore, we analyzed 147 women with breast cancer treated with adjuvant RT after conservative or radical surgery, and who were included in the KFS 00539-9-1997/SKL 00778-2-1999 prospective study evaluating the predictive value of CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis on the development of radiation-induced late effects. Median age was 57 years (range: 26–82). RT consisted of 50-Gy whole-breast or thoracic wall irradiation in 2-Gy fractions using either Co⁶⁰ (n = 96) or 6-MV (n = 51) photons completed with a localized external electron boost up to 66 Gy. Adjuvant TAM concomitant with RT was prescribed at a dose of 20 mg/day for a period of five years in 90 hormonal receptor positive patients. Acute and late toxicities were assessed according to CTC 2.0 and RTOG/EORTC grading systems, respectively. Breast volume and skin dose was estimated using physical RT parameters. Median follow-up was 29.4 months (range: 23–73) and 142 patients are alive with (n = 5) or without disease. Five patients died from breast cancer without any grade 3 side effects (1, 13, 33, 38, and 41 months). Acute toxicity (skin CTC) was observed in all but 4 patients (97%). One hundred and four (71%), 34 (23%), and 5 (3%) patients experienced grade 1, 2, and 3 acute side effects, respectively. No statistically significant difference was observed between the TAM and no TAM groups in terms of acute toxicity (p = 0.61). Among the 143 patients evaluated at two years, 35 patients out of 87 (40.3%) in the TAM group and 15 out of 56 (26.8%) in the no TAM group experienced grade 2 or 3 late skin toxicity (p = 0.35). However, grade 2 or 3 subcutaneous fibrosis was significantly higher in patients treated with concomitant TAM (42 patients out of 87 [48.3%] in the TAM group vs. 10 out of 56 [17.9%] in the no TAM group; p = 0.002). Breast volume and skin dose did not interfere with subcutaneous fibrosis. However, grade 3 telangiectasia incidence was more frequent but not statistically significant in patients with high breast volume irradiated with Co⁶⁰ compared to 6-MV photons. No grade 3 fibrosis was observed for patients with radiation-induced CD8 apoptosis > 24%. A decreased percentage of grade ≥ 2 fibrosis was observed for increasing values of CD8 apoptosis. There was an inverse relationship between side effects and CD8 apoptosis. An

increased percentage of grade ≥ 2 fibrosis was observed for TAM patients ($p < 0.001$). The 2-year cumulative incidence rates for grade ≥ 2 fibrosis were 76.0%, 23.0%, and 8.0% for patients with change in the percent CD8 T-lymphocyte apoptosis ≤ 16 , 16–24, and > 24 , respectively. The relapse components of the complication-relapse-free survival rates were similarly distributed between the three categories with estimated cumulative incidences of 4.0%, 7.7%, and 2.2%, respectively. With regard to TAM, we observed a similar phenomenon. We concluded that the concomitant use of TAM with RT is significantly associated with an increased incidence of grade ≥ 2 subcutaneous fibrosis but not telangiectasia. In patients treated with adjuvant hormonal treatment, the adjunction of TAM concomitantly with RT may need to be avoided for radiosensitive patients.

With lung fibrosis as an endpoint, contradictory reports have indicated that TAM could result in potentiation of postradiation normal tissue reactions (Bentzen et al., 1996; Christensen, 2003; Huang et al., 2000; Koc et al., 2002; Mahler, 2002).

1.1.3 Letrozole

Letrozole (4,4'-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethylene)bis-benzonitrile) is a synthetic achiral benzydryl triazole derivative. It is an orally active highly selective, non-steroidal competitive inhibitor of the aromatase enzyme system (Bhatnagar et al., 1990). Aromatase inhibitors block the aromatase enzyme, consequently lowering estrogen levels and thereby depriving the tumor of its growth stimulus. Letrozole effectively inhibits the conversion of androgens to estrogens both in vitro and in vivo (Bhatnagar et al., 1990). This property makes it particularly suitable for postmenopausal women whose main source of estrogen is via peripheral aromatization of androgen precursors.

Phase III trial compared letrozole 2.5 mg versus tamoxifen 20 mg as first-line therapy in 939 postmenopausal women with advanced breast cancer (Mouridsen et al., 2003). The results of this study clearly showed letrozole to be more effective than the established first-line hormonal treatment, tamoxifen, in the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Letrozole was significantly statistically superior in the primary endpoint, time to progression (TTP), and the secondary endpoints TTF, overall objective tumor response rate and clinical benefit rate. Median TTP was prolonged by 57%, 9.4 months for letrozole and 6.0 months for tamoxifen. Since both treatments were relatively safe and TTF was closely correlated with TTP. Letrozole was significantly superior to tamoxifen in TTF (hazard ratio 0.71, $p = 0.0001$). Treatment failure occurred in 75% of patients in the letrozole group and 85% of patients in the tamoxifen group. Median TTF was 9.1 months for letrozole and 5.8 months for tamoxifen. Overall objective tumor response (CR + PR) rate was statistically superior for letrozole compared with tamoxifen (30% versus 20%, odds ratio 1.71, $p = 0.0006$). The rate of

clinical benefit (objective tumor response or NC lasting at least 24 weeks) was significantly higher for letrozole (49%) than for tamoxifen (38%) (Odds ratio 1.55, $p = 0.001$). Tolerability was comparable in both treatment arms, with both agents being well tolerated. AEs were suspected to be related in 38% of patients on letrozole and 37% on tamoxifen. The most frequent AEs, irrespective of study drug relationship, were bone pain, hot flashes, back pain, and nausea. SAEs were similar in both treatment groups (22% for letrozole and 23% for tamoxifen), with only 2% and 3%, respectively, considered to be related to study treatment.

In a large multicenter Phase IIb/III study (024) of once daily (o.d.) doses of letrozole 2.5 mg or tamoxifen 20 mg in 337 postmenopausal women with primary untreated breast cancer, the clinical tumor response rate (complete response + partial response) was statistically significantly higher for letrozole than for tamoxifen (55% versus 36%). The response rate, as assessed by ultrasound or mammography, was also statistically significantly higher for letrozole than for tamoxifen. Statistically significantly more patients underwent breast-conserving surgery after letrozole treatment than after tamoxifen treatment. In study 024, the incidence of AEs was the same (57%) for the letrozole and tamoxifen groups.

In hormone-dependent breast cancer, five years of postoperative tamoxifen therapy--but not tamoxifen therapy of longer duration--prolongs disease-free and overall survival. The aromatase inhibitor letrozole, by suppressing estrogen production, might improve the outcome after the discontinuation of tamoxifen therapy. A double-blind, placebo-controlled trial was conducted to test the effectiveness of five years of letrozole therapy in postmenopausal women with breast cancer who have completed five years of tamoxifen therapy. The primary end point was disease-free survival. A total of 5187 women were enrolled (median follow-up, 30 months). At the last analysis, there were 247 local or metastatic recurrences of breast cancer or new primary cancers in the contralateral breast--92 in the letrozole group and 155 in the placebo group--with estimated four-year disease-free survival rates of 94.7 percent and 89.8 percent, respectively, in the two groups ($P=0.00004$ for the comparison of disease-free survival). In addition, Femara decreased mortality by 39% in node-positive patients ($p=0.04$). Low-grade hot flashes, arthritis, arthralgia, and myalgia were more frequent in the letrozole group, but vaginal bleeding was less frequent. There were new diagnoses of osteoporosis in 5.8 percent of the women in the letrozole group and 4.5 percent of the women in the placebo group ($P = 0.07$); the rates of fracture were similar. After the first interim analysis, the independent data and safety monitoring committee recommended termination of the trial and prompt communication of the results to the participants. As compared with placebo, letrozole therapy after the completion of standard tamoxifen treatment significantly improves disease-free survival (Goss et al., 2003).

In adjuvant setting, letrozole has been directly compared to Tamoxifen in early breast cancer. This was a large four arms double blind, double dummy randomized study closed in March 2003. Preliminary results will be

communicated probably next year upon the disease-free survival as a primary end-point.

1.1.4 Letrozole and radiotherapy

We have recently reported the effects of the combination of radiation and letrozole in aromatase-expressing breast tumour cells *in vitro* (Azria et al., 2003b). The aromatase-expressing human mammary adenocarcinoma cell line MCF-7CA was cultured in DCC and phenol red-free medium. All irradiations were performed using a Cobalt-60 source with doses ranging from 2 to 4 Gy. Cells were incubated with letrozole and androstendione for seven days prior to irradiation. Effects of letrozole and radiotherapy used alone or in combination were evaluated using clonogenic, MTT and cell number determinations. In addition, cell cycle analyses were conducted using flow cytometry. Cell number and MTT determinations showed an inhibition of the growth of the MCF-7CA cells when incubated for more than 6 days with letrozole alone. When radiation therapy was used alone, the survival fraction decreased in a dose-dependent manner. The survival fraction at 2 Gy (SF2) was 0.65 with radiation alone and 0.53 for radiation plus letrozole ($p = 0.001$). At 4 Gy, survival fractions were also significantly higher when radiation was used alone (0.56) than with radiation plus letrozole (0.09) ($p < 0.0001$). Growth of MCF-7CA cells as measured by cell number was decreased by 76% six days after radiotherapy (2 and 4 Gy) and letrozole treatment as compared to radiotherapy alone. The growth inhibition of the MCF-7CA cells was increased after twelve days of the combination treatment assessed either by cell number or by the MTT assay. At this time, cell cycle analyses showed a G1 arrest and a decrease of the S phase as compared to control cells. As compared with radiation alone, the combination of radiation and letrozole produced a decrease in the radiation-induced G2 phase arrest, cell redistribution in the G1 phase, and a decrease of cells in the S phase. These radiobiological results were the first preclinical findings demonstrating the radiosensitization potential of letrozole, and thus may form the basis for the combined use of letrozole and radiation in the post-surgery phase of adjuvant therapy.

1.2 Radiation-induced lymphocyte apoptosis for prediction of late side effects

The concept that the inherent radiosensitivity of both normal cells and tumor cells varies from one individual to another is well established (Fertil & Malaise, 1981). This is clinically relevant because large patient-to-patient variation in radiation morbidity has been documented, even after RT with a fixed dose-fractionation schedule (Bentzen, 1997; Bentzen et al., 1993; Tucker et al., 1992). The data published so far about cellular and molecular factors underlying acute or late tissue reactions appeared to be contradictory, and suggest that there is no clear-cut relationship between the cellular radiosensitivity and the risk of acute or late reactions, and thus, no test could be recommended up to now for predicting the risk or the severity of late reactions in breast cancer

(Barber et al., 2000; Brock et al., 1995; Burnet et al., 1992; Johansen et al., 1996; Jones et al., 1995; Kiltie et al., 1999; Oppitz et al., 2001; Peacock et al., 2000; Russell et al., 1998). To confirm our first preclinical and retrospective works on the correlation of radiation-induced CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis (RTLTA) and late side effects after RT (Ozsahin et al., 1997), we assessed prospectively RTLTA in the prediction of individual intrinsic radiosensitivity in 399 consenting patients treated with curative RT for miscellaneous cancers (Ozsahin et al., 2003). RTLTA significantly predicted grade 2 and 3 late effects ($p < 0.0001$). Considering only grade 3 late toxicity, patients with late effects ($n=25$) showed CD4 or CD8 radiation-induced apoptosis below the median ($p < 0.0001$). The area under the curve of the receiver-operator characteristic curves of CD4 and CD8 apoptosis separately, or CD4 and CD8 analyzed together were 0.84, 0.89, and 0.92, respectively (Ozsahin et al., 2003). To our knowledge, this is the first rapid predictive test based on lymphocyte apoptosis confirmed prospectively in a large number of patients. We considered CD8 more sensitive and more specific than CD4 T-lymphocyte apoptosis.

1.3 Screening of Mutations in the ATM (Mutated in Ataxia Telengectasia) Gene among Women with Breast Cancer

A small but significant percentage of breast cancer patients treated with radiotherapy experience radiation-induced complications. It has been suggested that many of the patients who develop radiotherapy-associated late morbidity are carriers of a mutation in the ATM gene. In support of this hypothesis are the results of a pilot study performed by Iannuzzi et al. (Iannuzzi et al., 2002) involving early stage breast cancer patients receiving breast conservative management and the role of ATM mutation status in late radiation responses. It was discovered that 100% (3/3) of patients who developed an RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)/EORTC (European Organization for Research and Treatment) grade 3/4 subcutaneous late complication, manifested as either subcutaneous fibrosis or soft tissue necrosis, were carriers of ATM mutations. In contrast, only 7% (3/43) of the patients who did not exhibit these severe late responses possessed a mutation in this gene.

The hypothesis to be tested in this project is that a greater proportion of patients who develop radiation-induced RTOG/EORTC grade 3/4 subcutaneous late tissue morbidity possess a mutated ATM gene compared with patients who do not suffer these complications. An additional objective is to determine the functional impact upon the protein encoded by the ATM gene for each mutation identified and subsequent cellular radiosensitivity.

The specific aims of this project are to (1) screen all patients included in the CO-HO-RT study for ATM mutations (2) establish a control group and screen patients without evidence of this late radiation reaction and to (3) perform functional studies using cells from patients identified as ATM carriers to determine whether each ATM

mutation identified affects radiosensitivity and normal activity of the protein produced by the ATM gene.

The purpose of this study is to determine whether a higher percentage of breast cancer patients identified as carriers of an ATM mutation develop severe late morbidity compared with patients who do not possess an ATM mutation.

The target population and inclusion criteria will be breast cancer patients who exhibit either grade 3 or 4 level subcutaneous late tissue damage (cases) or did not display this form of enhanced radiotherapy reaction.

Individuals with diminished mental capacity will not be enrolled in this study due to the complexity of issues associated with genetic screening and this study will not be of benefit to the subjects. Economically or socially disadvantaged persons will not be specifically excluded from this study. Sample material will be accepted from anyone who meets the inclusion criteria and who shows a desire to participate in the study. The consent process takes into account a subject's educational level such that subjects will be questioned regarding their understanding of the information presented in the consent and has given answers indicating their full understanding. In addition, the consent delegates will emphasize to all subjects that their participation is totally voluntary and receiving standard care is not dependent upon participation in the study.

Strict confidentiality of patient data will be maintained at all times. Only a study number will identify genetic samples and genetic data in the database. Although DNA samples, frozen buffy coats and genetic data will be stored indefinitely, it will only be possible to identify these items with a study ID number. Confidential personal information (e.g., all names, addresses, phone numbers) will be encrypted and stored separately from other data. Patient records and computer files will be stored in securely locked cabinets when not in use. All blood samples and results of the molecular analyses will only be identified by study ID number. All statistical analyses and publication of study results will involve grouped data; it will not be possible to link any results to information concerning particular participants. Data will be obtained and stored with identifiers that can be indirectly linked back to the subjects.

It will not be possible to permanently de-identify the samples in this study as this would result in the loss of important information as to the course of the late radiation effects being investigated in this study. These data on long-term effects will be highly beneficial for this study as this will provide significant information as to the severity of the chronic radiation-induced damage produced by the radiotherapy treatment and the possible association with specific mutations in the *ATM* gene.

Confidential personal information as well as any information obtained from medical records, will be encrypted and stored separately from data obtained in this study. This information will be maintained until it is determined that the study is complete or that there is no further use for this information. At that point, all written information will be shredded while any information stored on a computer hard drive or storage media will be permanently deleted.

All study investigators will sign confidentiality agreements as required by the funding agency.

A series of three digit randomly generated numbers will be used to provide the subject identification numbers. Only the Dr Rosenstein from the Mount Sinai Hospital in New York (USA) will have access to information about the subjects once they are entered into the study with a subject ID number. However, other study investigators will have access to the medical records of the individuals to evaluate information regarding each patient. That is, only Dr Rosenstein will be able to link the medical record information with the genetic status of the patient. The medical review, which will take place both prior to and after obtaining the informed consent, is necessary to establish whether inclusion criteria in the study have been met and for data collection such as age, stage of disease, other medical conditions etc. For this purpose, Drs. Rosenstein (USA), and Azria (France) will require access to the record.

After informed consent and inclusion, the blood samples will be sent to Dr Rosentein at the following address:

Dr. Barry S. Rosenstein
Department of Radiation Oncology, Box 1236
Mount Sinai School of Medicine
One Gustave Levy Place
New York, Ny 10029
Phone Number: 212-241-9408
Email: barry.rosenstein@mssm.edu

The blood samples will be immediately processed following collection with half the samples used for DNA isolation and the other half used to freeze serum and buffy coat which will be cryopreserved for possible use to produced lymphoblastoid cell lines.

The consent forms will be copied and the patient will be given a copy, one copy will be put in her medical record and the original will be kept in the PI's study records.

Each subject will be required to sign her own consent. No surrogate may be used.

The consent process takes into account a subject's educational level such that subjects will be questioned regarding their understanding of the information presented in the consent and has given answers indicating their full understanding.

The co-investigators, fellows, research nurses, research coordinators, pharmaceutical company protocol monitors, etc.) who require access to the record will be:

| Title | Dept./Institution/Company |
|----------------------|---------------------------------------------------------------|
| Dr David Azria | Principal Investigator/ Radiation Oncology/Montpellier/France |
| Dr. Barry Rosenstein | Investigator/ Radiation Oncology/Mount Sinai/USA |

The blood drawing and its analysis are being performed entirely for research purposes and do not contribute in any way to clinical care.

The results of the CTC vs 3.0 grading system for determination of late subcutaneous skin and lung damage, which are routinely obtained as part of the patient's examination by the attending physician, will be used to determine whether the patient should be classified as either a case or a control for this study. These results will be reviewed only when the patient has agreed to participate in this study and signed the informed consent.

Approximately 16 ml of blood sample will then be drawn from each patient who consents to be included in this study. The DNA isolated from each blood sample will be screened for genetic alterations in the *ATM* gene while the buffy coat and serum from each sample will be cryopreserved in liquid nitrogen. If a significant genetic alteration is identified in the sample, then it will be EBV transformed to create a permanent cell line which will be used for functional studies. Through examination of the patient's medical record and asking the patient whether she has had blood drawn for any other purpose during the previous two months, there will be verification that the 16 ml of blood drawn as part of this research study will not exceed the maximum of 50 ml of blood that may be drawn during an 8 week time limit and that the collection is not more frequent than twice per week as stipulated by the regulations, considering the population to be non-healthy.

The cost for the blood drawing will be provided from grant funds. There will be no payment or compensation for participation in this study.

1.4 Study rationale

This trial will compare grade 2 or greater acute and late skin toxicities of concomitant letrozole-radiotherapy and radiotherapy followed by letrozole as adjuvant therapy for postmenopausal women with receptor (ER and/or PgR) positive tumors. Each drug will be prescribed for 2 years.

Treatment comparisons will be based upon the following endpoints.

STUDY OBJECTIVES

1.5 Primary end-point

The primary objective of the study is to compare grade 2 or more acute and late skin toxicities according to CTC v3.0 grading scale between the two arms of the study.

1.6 Secondary end-points

The secondary objectives are to compare:

- grade 2 or more lung side effect;
- quality of life and cosmetic results ;
- local recurrence;
- Disease-Free Survival;
- Overall survival;
- The effect of radiation induced CD-8 lymphocyte apoptosis yield on the occurrence of grade 2 or more skin and lung fibrosis.

STUDY DESIGN

This trial is an open-label randomized multicenter phase II study.

A ratio of 1 to 1 will be used for the randomization process between the two arms:

A. Letrozole 2.5 mg daily for 2 years started three weeks **before** the first day of adjuvant radiotherapy

B. Letrozole 2.5 mg daily for 2 years started three weeks **after** the last day of adjuvant radiotherapy

A stratification will be used on three factors:

- 1- Participating centers,
- 2- Adjuvant chemotherapy completed prior to start of protocol therapy,
- 3- Radiation-induced CD-8 lymphocyte apoptosis yield (three groups: $\leq 16\%$; 16–24%; $> 24\%$)

Allocated protocol treatment should continue for five years or until relapse, whichever is earlier.

All patients will be followed every 3 months for toxicities, disease status and for survival until death.

STUDY POPULATION

1.7 Eligibility criteria

- 1) Compliant postmenopausal women
- 2) Conservative breast cancer surgery
- 3) Extension evaluation of disease will be proven negative.
- 4) Patients with tumor negative margins
- 5) Patients will be classified as T1, T2, T3; N sentinel negative, N0, N1 or N2; M0.
- 6) Receptor positive tumors (ER and/or PgR = 10 fmol/mg cytosol protein; or = 10% of the tumor cells positive by immunocytochemical evaluation).
- 7) Adequate marrow function (Polynuclear Neutrophils $\geq 1200.10^9/l$, platelets $\geq 100.10^9/l$, and hemoglobin ≥ 10 g/dl).
- 8) Hepatic function (bilirubin ≤ 30 $\mu\text{mol/l}$, ALT (SGPT) or AST (SGOT) ≤ 1.5 x upper limit of the institution) and cholesterol level < 2 x upper limit of the institution.
- 9) Must be geographically accessible for follow-up.
- 10) Written and dated informed consent.

Definition of postmenopausal: [HRT=Hormone replacement therapy, received within three months of randomization. HRT received more than 3 months prior to randomization is considered "No HRT."]

Regardless of HRT or hysterectomy:

Surgical bilateral oophorectomy **and** any age

Not postmenopausal at the start of adjuvant chemotherapy **and** completed = 6 cycles FEC or = 4 cycles FAC

and age ≤ 45 AND FSH/LH/E2 postmenopausal levels

Note: Because the patients above (not postmenopausal at the start of adjuvant chemotherapy **and** completed = 6 cycles FEC or = 4 cycles FAC and age ≤ 45 and FSH/LH/E2 postmenopausal levels) might undergo a period of fertility before becoming postmenopausal, they should be advised to take proper barrier contraception methods while receiving chemotherapy, and until postmenopausal status has been confirmed.

No HRT:

Hysterectomy **and** age < 55 **and** FSH/LH/E2 postmenopausal levels prior to chemotherapy

Hysterectomy **and** age ≥ 55

No HRT and No Hysterectomy:

Amenorrhea > 1 year **and** age < 50

Amenorrhea > 6 months **and** age ≥ 50

HRT (Regardless of hysterectomy):

HRT stopped for = 1 month **and** age <55 **and** FSH/LH/E2 postmenopausal levels prior to chemotherapy

HRT stopped for = 1 month **and** age ≥55 FSH/LH/E2 postmenopausal levels prior to chemotherapy and not categorized above

1.8 Non eligibility criteria

- 1) Patients with distant metastases.
- 2) Bilateral breast cancer (concomitant or prior) except in situ lesion, either ductal or lobular, of the contralateral breast.
- 3) Patients staged T4 or N3 or treated by not conservative surgery (radical mastectomy).
- 4) Patients with neoadjuvant chemotherapy or hormonal therapy.
- 5) Patients with previous or concomitant other (not breast cancer) malignancy within the past 5 years EXCEPT adequately treated basal or squamous cell carcinoma of the skin or in situ carcinoma of the cervix. Patients who have had a previous other malignancy must have been disease free for at least five years.
- 6) Patients with other non-malignant systemic diseases (cardiovascular, renal, hepatic, lung embolism, etc.) which would prevent prolonged follow-up.
- 7) Patients treated with systemic investigational drugs within the past 30 days.
- 8) Breast cancer chemoprevention with anti-estrogens
- 9) HRT not stopped at least 4 weeks before randomization
- 10) Patients known to be HIV positive (no specific tests are required to determine the eligibility).

STUDY TREATMENT

1.9 Study drug administration

1.9.1 Arm A

Letrozole tablets will be administered orally at the dose of 2.5 mg/day. Patients will be randomized in this arm within 6 weeks after surgery. The drug will be delivered 3 weeks **before** the first day of radiotherapy for 2 years.

1.9.2 Arm B

Letrozole tablets will be administered orally at the dose of 2.5 mg/day. The drug will be delivered 3 weeks **after** the last day of radiotherapy for 2 years.

1.10 Radiotherapy

1.10.1 Position of the patient

The patient will be treated in the supine position. This position should be reproduced during simulation, acquirement of planning CT or contour and treatment. It is advised to assess the reproducibility by orthogonal laser beams.

1.10.2 Radiation protocol

Radiation therapy will be delivered to the whole breast, including the surgical scar and regional lymph nodes (i.e., supraclavicular, infraclavicular, and upper axillary nodes as well as internal mammary nodes in the three upper intercostal spaces) if indicated.

The planning target volume includes the whole breast (and regional lymph node if irradiated).

The field will be defined on the simulator. All shielding blocks will be indicated on a simulation film.

The use of photons to irradiate the whole breast is left to the discretion of the treating physicians, but treatments in each center are to be homogeneous and reproducible between patients. Investigational center will be one criteria of stratification.

Nevertheless, the intended dose may be the median absorbed dose in the target volume of 50 Gy given in 25 fractions over a period of 5 weeks according to report 62 of the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU, 2001). The recommended field arrangement may involve the use of an anterior photon field against the supraclavicular, infraclavicular, and upper axillary regions, and an anterior electron field (or a

mixture with photons) against the internal mammary nodes.

The dose distribution should be shown at least in the plane through the beam axes. The target area (PTV) in this plane should be outlined.

The dose will be delivered to two opposite parallel fields, with each field being treated every day. The dose will be calculated for each patient in three planes in the treatment position: in the central plane, the maximal dose will not to exceed 7% of the specified dose. To optimize the dose distribution, wedge filters will be used. In large patients, some of the radiation will be given with an 18-MV x-ray beam without a bolus. Dose distribution will also be analyzed in a superior and inferior plane 2 cm from the superior and inferior limits of the field; if the dose in either of these planes will exceed the specified dose by greater than 11%, the fields will be reduced for one or two fractions.

Patients younger than 60 years old will be given a boost of 16 Gy according to each local recommendation technique.

Patients older than 60 years old will not be given a radiation boost if they do not show risk factors for local recurrence.

At least one portal imaging film (or other recording when using on-line portal imaging systems) must be obtained during the course of treatment.

Portal films should be compared to the simulator film. Field adjustments should be made in case of clinically important difference and be repeated.

TOXICITY OF TREATMENT

1.11 Letrozole

Letrozole is well-tolerated in single doses up to 30 mg. After multiple daily administrations of doses of 0.5 mg or 2.5 mg letrozole, the most frequent signs/symptoms attributed to letrozole by investigator/patients are nausea, headache, hot flushes, fatigue, rash, vomiting, alopecia/hair thinning and constipation. The majority of all AEs are mild to moderate in severity, and rarely severe enough to require discontinuation of trial treatment. Many AEs can be attributed to estrogen deprivation (e.g., hot flushes, hair thinning/alopecia). Letrozole is equally well tolerated by patients of all observed age groups, including the elderly (≥ 70 years). Analyses of the incidence of AEs in subgroups, including the elderly, obese or renally- or hepatically-impaired patients, have resulted in no change in the AE profile of letrozole.

1.12 Radiotherapy

1.12.1 Acute side effects

- Skin: Erythema and afterwards dry skin desquamation are seen from the third week on. These skin reactions can be enhanced by previous adjuvant chemotherapy; however most desquamation is seldom seen. No specific therapy is required, and treatment is left to the discretion of the investigator. The reactions disappear in the weeks after treatment. Exposure to heavy sunlight has to be avoided during the same year.

- Mucosa: Part of the esophagus is included in the treatment volume (in case of internal mammary node irradiation) leading to dysphagia from the end of the second week on. Local anesthetics are sometimes useful to alleviate these symptoms, which equally disappear spontaneously after the irradiation.

- Lung and Heart: Dependent on the volume of lung tissue irradiated, some degree of radiation pneumonitis can develop, in most patients without symptoms. In an exceptional patient clinical radiation pneumonitis is seen with coughing; if surinfected a treatment with antibiotics should be done. Steroids as treatment of pneumonitis are not routinely required in these patients.

There are no known acute side effects of the heart irradiation.

1.12.2 Late side effects

On the skin, only discrete changes (atrophy) develop with this treatment. In the area of high dose to the skin, telengectasia can occur. Subcutaneous fibrosis due to radiation can occur and is to be strongly evaluated.

With this dose schedule and field arrangement, no late damage on the brachial plexus is to be expected.

Chest scan evidence of some degree of radiation fibrosis is seen as paramediastinal densification and also densification of the lung tops and lateral intersection with the medial border.

In some patients bronchial infections develop more frequently, and in patients irradiated on (part of) the heart, a higher incidence of mortality due to heart diseases is reported than in the general population (Rutqvist et al., 1989).

Ejection fraction studies to evaluate the heart function are optional.

CONCOMITANT TREATMENTS

- 1) The following concomitant treatments are NOT ALLOWED during the trial:
 - Raloxifene.
 - Systemic hormone replacement therapy (HRT) with or without progestins.
- 2) Topical estrogens are DISCOURAGED during the trial.
- 3) Concomitant treatment with bisphosphonates ARE ALLOWED and should be recorded during the trial.

PLAN OF THE STUDY

Written informed consent will be obtained from the patient before any study specific procedure is undertaken. After pathological results, the blood samples will be taken for the randomization sending.

1.13 Randomization

In principle, patients should be enrolled in the study and randomized as close to the time of starting protocol treatment as possible. The following guidelines describe the timing of randomization for various situations.

1.13.1 If no adjuvant chemotherapy is planned

The blood sample for test of lymphocyte radiation-induced apoptosis will be sent with a copy of randomization form and a blood sample will be taken for ATM mutations test and will be sent to Dr Rosenstein at the Mount Sinai Hospital in New York, USA.

The considering patient will be stratified on radiation-induced lymphocyte apoptosis yield, and institution. Randomization will be made to one of the two monotherapy arms:

- A. Letrozole 2.5 mg daily for 2 years started three weeks **before** the first day of adjuvant radiotherapy
- B. Letrozole 2.5 mg daily for 2 years started three weeks **after** the last day of adjuvant radiotherapy

1.13.2 If adjuvant chemotherapy is planned

The blood sample for test of lymphocyte radiation-induced apoptosis will be sent with a copy of randomization form and a blood sample will be taken for ATM mutations test and will be sent to Dr Rosenstein at the Mount Sinai Hospital in New York, USA.

Adjuvant chemotherapy may be start **within 4 to 6 weeks after surgery**. The total duration of chemotherapy should not be more than 6 months.

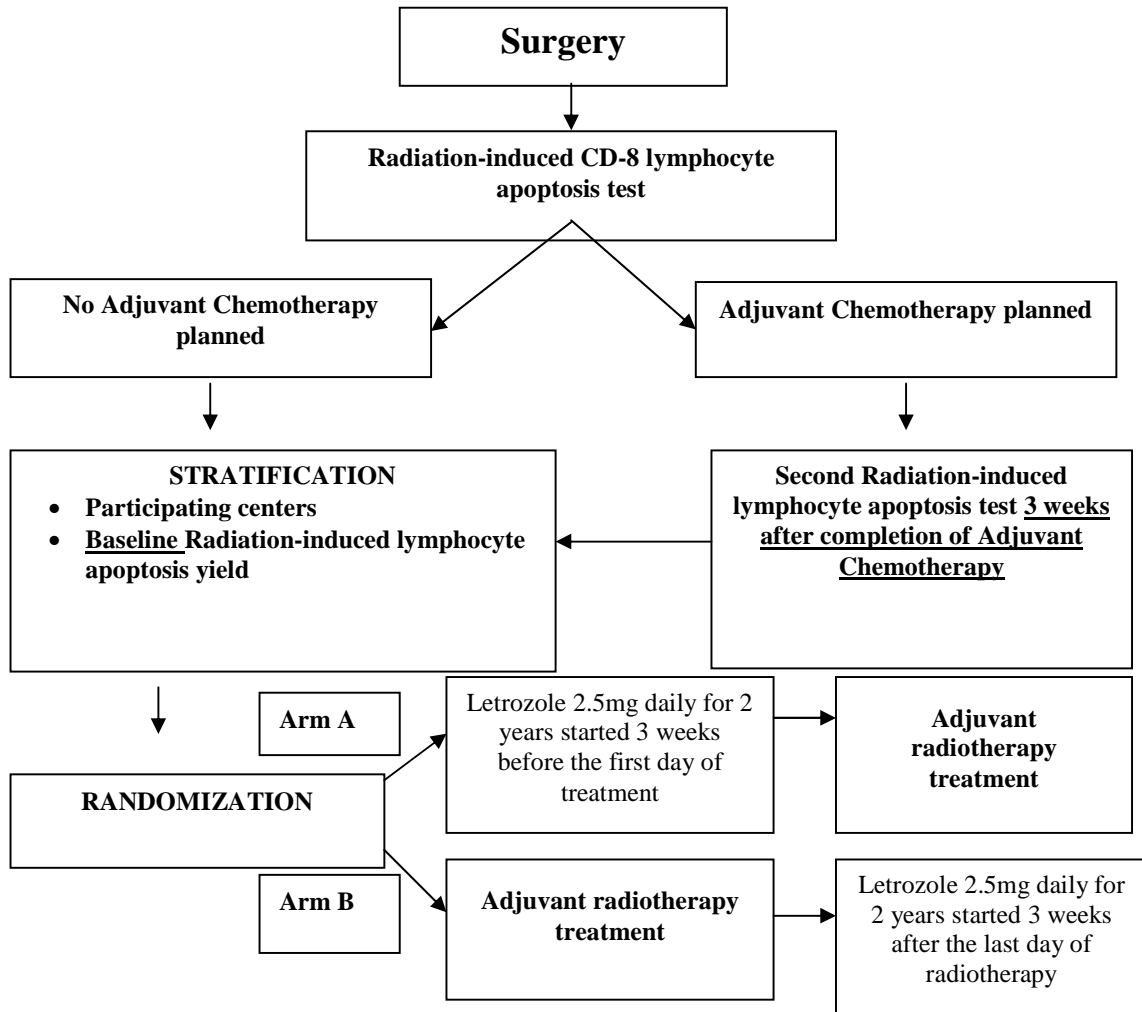
A second test of radiation-induced lymphocyte apoptosis will be determined three weeks after completion adjuvant chemotherapy.

The considering patient will be stratified on radiation-induced lymphocyte apoptosis yield, and institution. Randomization will be made to one of the two monotherapy arms:

- A. Letrozole 2.5 mg daily for 2 years started three weeks **before** the first day of adjuvant radiotherapy
- B. Letrozole 2.5 mg daily for 2 years started three weeks **after** the last day of adjuvant radiotherapy

Patients should not have relapsed on adjuvant chemotherapy or prior radiation therapy and hematological/biochemical values should be at values of inclusion criteria before randomization.

If a patient underwent a second resection because of tumor positive margins of the resected specimen, then the second resection should be considered the date of definitive surgery for purposes of timing of the randomization. If axillary dissection is done after “definitive surgery”, then the date of surgery should be noted as the date of axillary dissection.



1.14 Registration procedures

Complete the following steps to register a patient on this trial.

Verify eligibility and obtain informed consent and complete Registration Form and fax to the Randomization Center to register a new patient at following number of FAX : **+33 4 67 61 37 18**.

| IF NO ADJUVANT CHEMOTHERAPY | IF ADJUVANT CHEMOTHERAPY |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Take on MONDAY MORNING *a blood sample for leukocyte radiation-induced apoptosis assay (5 ml for in a heparinized tube) *a blood sample for ATM mutations (10 ml)</p> | <p>Take on MONDAY MORNING *a blood sample for leukocyte radiation-induced apoptosis assay (5 ml for in a heparinized tube) *a blood sample for ATM mutations (10 ml)</p> |
| <p>Mail <u>one blood sample</u> (apoptosis sample) with the copy of the Registration Form to the coordinating center :</p> <p style="text-align: center;">CRLC Val d'Aurelle –Paul Lamarque Laboratoire d'immunociblage des tumeurs - EMI0227 Centre de recherche (1^{er} étage) Christel Larbouret / André Pelegrin 208 rue des apothicaires 34298 Montpellier cedex 05, FRANCE</p> | <p>Mail <u>one blood sample</u> (apoptosis sample) with the copy of the Registration Form to the coordinating center :</p> <p style="text-align: center;">CRLC Val d'Aurelle –Paul Lamarque Laboratoire d'immunociblage des tumeurs - EMI0227 Centre de recherche (1^{er} étage) Christel Larbouret / André Pelegrin 208 rue des apothicaires 34298 Montpellier cedex 05, FRANCE</p> |
| <p>Mail <u>the other blood sample</u> (ATM sample) with the copy of the Registration Form to :</p> <p style="text-align: center;">Dr. Barry S. Rosenstein Department of Radiation Oncology, Box 1236 Mount Sinai School of Medicine One Gustave Levy Place New York, Ny 10029, USA</p> | <p>Mail <u>the other blood sample</u> (ATM sample) with the copy of the Registration Form to :</p> <p style="text-align: center;">Dr. Barry S. Rosenstein Department of Radiation Oncology, Box 1236 Mount Sinai School of Medicine One Gustave Levy Place New York, Ny 10029, USA</p> |
| <p>Randomization Center will randomize the patient after the results of Apoptosis test on THURSDAY or FRIDAY</p> | <p style="text-align: center;">***** 3 weeks after completion of adjuvant CT</p> <p>Take on MONDAY MORNING a blood sample for leukocyte radiation-induced apoptosis assay (5 ml for in a heparinized tube)</p> <p>Mail <u>the blood sample</u> (apoptosis sample) with the initial copy of the Registration Form completed for 2nd sending (check '2^{ème} envoi' and complete date of end of chemotherapy) to the coordinating center: CRLC Val d'Aurelle –Paul Lamarque Laboratoire d'immunociblage des tumeurs - EMI0227</p> <p>Randomization Center will randomize the patient after the results of Apoptosis test on THURSDAY or FRIDAY</p> |

Emergency Numbers

In the event of an emergency, contact promptly by telephone the Coordinating center:

Laurence Culine or **Dr David Azria** : Phone: Business Hours Number: +33 4 67 61 37 82 or + 33 4 67 61 85 79

After Business Hours Number: + 33 6 62 75 03 71 Fax: + 33 4 67 61 37 91

1.15 Evaluations during the treatment period

1.15.1 At the study entry

Clinical evaluation:

- TNM
- Clinical examination
- Breast Skin evaluation (using CTC v3.0 scale : induration/ fibrosis)
- Height, Weight

Imaging examinations:

- Mammography +/- breast ultrasound (within 3 months prior to surgery)
- Helicoidal Chest CT-scan
- Liver ultrasound
- Bone scan

Hematological and biochemical tests:

- Red and white blood cell count
- Alkaline phosphatase, Transaminase levels and Gamma GT
- Fasting Cholesterol value (Total, LDL, HDL)
- Calcium
- Albumin
- Tumor markers (ACE, CA 15.3)

Specific Tests:

- Radiation-induced CD-8 lymphocyte apoptosis yield
- Pulmonary functional tests: carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}) and vital capacity
- QOL questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-BR23)
- Cosmetic evaluation
- **Left ventricle ejection fraction in case of adjuvant chemotherapy**
- Osteodensitometry by photonic

1.15.2 Acute toxicity

Arm A :

First day of Letrozole starts 3 weeks before the 1st day of radiotherapy.

Acute toxicities will be assessed at D1, D21, every week during radiation treatment, and every 3 weeks after the last day of radiation therapy to week 15.

Arm B :

First day of Letrozole treatment starts 3 weeks after the last of day of radiotherapy.

Acute toxicities will be assessed at D1 (1st day of radiotherapy), every week during radiation treatment, 3 weeks after the last day of radiation therapy (1st day of Letrozole), and every 3 weeks to week 15.

| * | W1 | W2 | W3 | W4 | W5 | W6 | W7 | W8 | W9 | W10 | W11 | W12 | W13 | W14 | W15 |
|----------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|---------------|-----|-----|-------|
| A | D1 L | | | RT | RT | RT | RT | RT | RT | | | Visit | | | Visit |
| B | | | | RT | RT | RT | RT | RT | RT | | | Visit D1 L | | | Visit |

* W=week, D=day, L=Letrozole, RT=Radiotherapy

1.15.3 Follow-up

The follow-up is calculated from the last day of radiotherapy.

Patients have to be followed at least for two years after randomization for statistical analysis and five years for ethical reasons.

After completion of radiotherapy, follow-up should be as detailed above:

At 3 months

Clinical evaluation:

- General examination and breast palpation with grading of breast subcutaneous fibrosis by two different physicians at different time (the same day is allowed)
- Clinical respiratory symptoms
- Weight

Hematological and biochemical tests:

- Red and white blood cell count
- Alkaline phosphatase, Transaminase levels and Gamma GT
- Fasting Cholesterol value (Total, LDL, HDL)
- Calcium
- Albumin

Specific test:

- QOL questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-BR23)
- Cosmetic evaluation

At 6 months

Clinical evaluation:

- General examination and breast palpation with grading of breast subcutaneous fibrosis by two different physicians at different time (the same day is allowed)
- Clinical respiratory symptoms
- Weight

Imaging examinations:

- Helicoidal Chest CT-scan

Hematological and biochemical tests:

- Red and white blood cell count
- Alkaline phosphatase, Transaminase levels and Gamma GT
- Fasting Cholesterol value (Total, LDL, HDL)
- Calcium
- Albumin

Specific Tests:

- Pulmonary functional tests: carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}) and vital capacity
- QOL questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-BR23)

At 12 months**Clinical evaluation:**

- General examination and breast palpation with grading of breast subcutaneous fibrosis by two different physicians at different time (the same day is allowed)
- Clinical respiratory symptoms
- Weight

Imaging examinations:

- Bilateral Mammography (or unilateral if mastectomy)
- Helicoidal Chest CT-scan

Hematological and biochemical tests:

- Red and white blood cell count
- Alkaline phosphatase, Transaminase levels and Gamma GT
- Fasting Cholesterol value (Total, LDL, HDL)
- Calcium
- Albumin

Specific Tests:

- Pulmonary functional tests: carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}) and vital capacity
- QOL questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-BR23)
- Cosmetic evaluation

At 15 months**Clinical evaluation:**

- General examination and breast palpation with grading of breast subcutaneous fibrosis by two different physicians at different time (the same day is allowed)
- Clinical respiratory symptoms
- Weight

Hematological and biochemical tests:

- Red and white blood cell count
- Alkaline phosphatase, Transaminase levels and Gamma GT
- Fasting Cholesterol value (Total, LDL, HDL)
- Calcium
- Albumin

Specific test:

- QOL questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-BR23)

At 18 months**Clinical evaluation:**

- General examination and breast palpation with grading of breast subcutaneous fibrosis by two different physicians at different time (the same day is allowed)
- Clinical respiratory symptoms
- Weight

Imaging examinations:

- Helicoidal Chest CT-scan

Hematological and biochemical tests:

- Red and white blood cell count
- Alkaline phosphatase, Transaminase levels and Gamma GT
- Fasting Cholesterol value (Total, LDL, HDL)
- Calcium
- Albumin

Specific Tests:

- Pulmonary functional tests: carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}) and vital capacity
- QOL questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-BR23)

At 21 months**Clinical evaluation:**

- General examination and breast palpation with grading of breast subcutaneous fibrosis by two different physicians at different time (the same day is allowed)
- Clinical respiratory symptoms
- Weight

Hematological and biochemical tests:

- Red and white blood cell count
- Alkaline phosphatase, Transaminase levels and Gamma GT
- Fasting Cholesterol value (Total, LDL, HDL)
- Calcium
- Albumin

Specific test:

- QOL questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-BR23)

| |
|---------------------|
| At 24 months |
|---------------------|

Clinical evaluation:

- General examination and breast palpation with grading of breast subcutaneous fibrosis by two different physicians at different time (The same day is allowed)
- Clinical respiratory symptoms
- Weight

Imaging examinations:

- Mammography
- Helicoidal Chest CT-scan

Hematological and biochemical tests:

- Red and white blood cell count
- Alkaline phosphatase, Transaminase levels and Gamma GT
- Fasting Cholesterol value (Total, LDL, HDL)
- Calcium
- Albumin

Specific Tests:

- Pulmonary functional tests: carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}) and vital capacity
- QOL questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-BR23)
- Cosmetic evaluation
- Osteodensitometry by photonic

After the first two years, the follow-up period in this study extends up to 5 years left at the discretion of the investigator.

Flow chart:

| | Baseline | ARM A | Radiotherapy (RT) | Every 3 weeks after end of RT until Week 15 | Follow-up (from end of radiotherapy) | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------|----------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 3 weeks before RT | | | 3 months | 6 months | 12 months | 15 months | 18 months | 21 months | 24 months |
| Weight | + | | | | + | + | + | + | + | + | + |
| Height | + | | | | | | | | | | |
| Clinical evaluation | + | | | | + | + | + | + | + | + | + |
| Breast Skin evaluation (using CTC v3.0 scale : induration/ fibrosis) | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + |
| Mammography | + | | | | | | + | | | | + |
| Breast Ultrasound | + | | | | | | | | | | |
| Chest CT-scan | + | | | | | + | + | | + | | + |
| Liver ultrasound | + | | | | | | | | | | |
| Bone scan | + | | | | | | | | | | |
| Osteodensitometry by photonic | + | | | | | | | | | | + |
| FEV* | + | | | | | | | | | | |
| Red and white blood cells count | + | | | | + | + | + | + | + | + | + |
| Biochemistry** | + | | | | + | + | + | + | + | + | + |
| ACE, Ca15-3 | + | | | | + | + | + | + | + | + | + |
| Fasting Cholesterol value (total, LDL, HDL) | + | | | | + | + | + | + | + | + | + |
| Test CD8 | + | | | | | | | | | | |
| Pulmonary function tests : DL C0 | + | | | | | + | + | | + | | + |
| QLQC30 | + | | | | + | + | + | + | + | + | + |
| QLQBR23 | + | | | | + | + | + | + | + | + | + |
| TOXICITY (CTC v3.0) | | + | D1+ every week | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Cosmetic evaluation | + | | | | + | | + | | | | + |

* for patients with adjuvant chemotherapy

** Ca, Albumin, Alk P, SGOT, SGPT, GGT

1.16 Premature discontinuation

Patients may voluntarily discontinue study treatment at any time.

If the investigator feels an **emergency break** is required the following steps should be taken:

1. The investigator should consult the Coordinating Center unless the delay would endanger the patient.
2. If a delay would endanger the patient, the investigator should call the emergency phone number of the coordinator of the study mentioned in the registration procedure page 5.
3. Regardless of whether the Coordinating Center was consulted before the break, the investigator must record the reason for the break and fax it to the Coordinating Center within 1 working day. If the emergency break is due to a Serious Adverse Event, the SAE should be detailed and faxed to the coordinating center. The patient will then be withdrawn from the trial drug unless the investigator considers the patient might still benefit from treatment, in which case trial treatment can be continued. Independent of whether the patient continues trial treatment or not, these patients will be followed every six months for five years from randomization, and yearly thereafter.

For a **non-emergency break**, the investigator should not call the emergency phone number, but should obtain the treatment information over the fax from the Coordinating Center. If the investigator feels a non-emergency break is required the following steps should be taken:

1. Complete a form detailing the reason of the break, and fax it to the Coordinating Center. The break may be because of a recurrence or due to a Serious Adverse Event
2. If the clinical team at the Coordinating Center feels a break is justified, they will inform the investigator of the treatment and record the break. The Coordinating Center will fax the completed Break Form back to the investigator.
3. The investigator will be instructed to keep the information transmitted strictly confidential.
4. The Breaking Form will become part of the database for the patient.

MEASUREMENTS AND EVALUATIONS

1.17 Trial end points

1.17.1 Primary end point:

Acute and late skin toxicities stratified by radiation-induced CD8 apoptosis yield. Acute side effects will be assessed every week during radiotherapy, three weeks after RT until week 15, and every three months after the end of radiotherapy. 24 months of follow-up will assess grade 2 or more late skin, lung and other toxicities.

1.17.2 Secondary end points:

- Definitive cosmetic results will be assessed by two physicians (oncologist and dermatologist) according to the CTC v3.0 scale, QLQ-C30, QLQ-BR23. Pictures will be taken before starting the treatment, after three months, 12 and 24 months.
- Local recurrence will be considered in term of invasive tumor within the treated breast or regional ipsilateral nodes. An *in situ* recurrence (DCIS, LCIS) either in the ipsilateral or in the contralateral breast will not be considered as a recurrence, but must be reported on the Follow-Up Form.
- Disease-free survival: Disease-free survival (DFS) is defined as the time from randomization to recurrence (including recurrence restricted to the breast after breast conserving treatment), metastasis, appearance of a second primary tumor, or death from any cause, whichever occurs first. Disease-free survival (DFS) will be used as a surrogate for overall survival for the purpose of possible early stopping of some or all treatment options.
- Overall survival: Overall survival (OS) is defined as the time from randomization to death from any cause.
- Systemic relapse is defined as any recurrent or metastatic disease in sites other than the local mastectomy scar, the ipsilateral breast in case of breast conservation, or the contralateral breast.

1.18 Diagnosis of treatment failure

Acceptable evidence of treatment failure according to site is defined below. Any evidence not included as “acceptable” in the following lists should not be used to diagnose treatment failure. The time of treatment failure will be designated as date of first appearance of a proven failure based on acceptable evidence at the medical visit.

1.18.1 Efficacy

Efficacy failure will be proven by histological biopsy or radiological images.

1.18.2 Radiation-induced acute and late skin toxicities

Radiation-induced acute and late skin toxicities are defined as CTCAE v 3.0 classification.

No technical (objective) medical evaluation of skin toxicities has been described at present time. The use of complex methods is still under experimental evaluation. Clinical evaluation by two different physicians at each visit seems to be appropriate in daily practice. At each visit, each patient will be clinically examined by two physicians at separate time and in a different room to evaluate the grade of radiation-induced skin toxicities (Trotti et al., 2003) (see annexe). The worst grade of the two physicians will be mentioned in the report form. The two physicians could be one of the investigators and either a dermatologist, or a medical oncologist, or a radiation oncologist, or a surgeon.

1.18.3 Radiation-induced lung fibrosis

Radiation-induced lung fibrosis is defined as CTCAE v 3.0 classification (Trotti et al., 2003) (see annexe).

At each visit, each patient will be clinically pulmonary examined, will have functional pulmonary tests as carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}) and vital capacity. Alteration of these tests will be graded using CTCAE v 3.0 classification. Because the apical lung fibrosis is frequently without pulmonary symptoms due to relatively small portion of the total lung volume affected and most subtle changes can be underestimated by chest X-ray, we prefer to use axial computed tomography (CT) sections with better contrast resolution. Chest CT will be used before randomization and at 6, 12, 18, and 24 months after completion of radiotherapy.

1.19 Quality of life (QOL) and cosmetic assessments

The questionnaires used in this study will consist of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life questionnaire (QLQ-C30, version 2.0) (Aaronson et al., 1993), and the EORTC breast cancer module (QLQ-BR23) (Sprangers et al., 1996). QLQ-C30 is composed of 30 questions organized into 5 functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social), three symptom scales (fatigue, nausea and vomiting, and pain), a global health/QOL scale, and a number of single items assessing additional symptoms (dyspnea, sleep disturbance, anorexia, constipation, diarrhea, and financial difficulties). The QLQ-BR23 consists of 23 questions organized into four functional scales (body image, sexual functioning, sexual

enjoyment, and future perspective) and four symptom scales (systemic side effects, breast symptoms, arm symptoms, and upset by hair loss). With the exception of the physical functional scale, which uses a dichotomous response choice, all the functional and symptom scales use a 4-point response scale. For a global health status/QOL scale, a 7-point range is used. All scores were linearly converted to a 0-100 scale. For the functional and global health status/QOL scales, higher scores represent a better level of functioning. For the symptom scales, higher scores represent a greater degree of symptoms. The reliability and validity of QLQ-C30 and QLQ-BR23 have been confirmed in international studies (Aronson et al., 1993; Osoba et al., 1997; Sprangers et al., 1996). Patients will be asked to complete the questionnaires within one week of randomization (baseline), and again at 3, 6, 12, 18, and 24 months in their native language.

Pictures will be taken for cosmetic evaluation before treatment and at 3, 12, and 24 months.

1.20 Independent PANEL review

Breast skin toxicities will be evaluated by two physicians at different time.

Grade 2 and more lung fibrosis will be evaluated by an independent panel review.

ADVERSE EVENTS AND SERIOUS ADVERSE EVENT (SAE)

1.21 Adverse event

The main criterion for tolerability is the occurrence of adverse experiences. The severity will be classified according to the NCI Common Toxicity Criteria (CTC). The CTC is labeled: CTC Version 3.0. The CTC is available for downloading on the internet at (<http://ctep.info.nih.gov/CTC3/>)

The adverse events listed in annexe have been abstracted from the CTC in the following table (Trotti et al., 2003).

Any adverse or intercurrent event will be recorded in case report form

1.22 Severe adverse event

A serious adverse event (SAE) includes, but is not necessarily restricted to any event which:

- Results in death (whatever may be the cause);
- Is life-threatening;
- Results in persistent or significant disability/incapacity;
- Requires patient hospitalization or prolongation of existing hospitalisation;
- Is a congenital anomaly or birth defect;
- Other events including cancer, over-dosage, pregnancy and any additional adverse experience or abnormal laboratory values occurring during the study period defined by the protocol as serious or which the investigators consider significant enough or that suggest a significant hazard, contraindications, side effect or precaution will be handled as a serious adverse event.

CLINICAL PHARMACY

Novartis laboratories will supply Letrozole to each investigational center for all the 150 patients included during the 18 month of the study period inclusion, and for two years. . Since patients will be followed-up more than 2 years, local investigators will be free to continue letrozole for 3 years more or to deliver another hormonal therapy depending on updated results of randomized studies in this area.

All details of this agent are described in annexe 10.

STATISTICAL CONSIDERATIONS

1.23 Sample size

Since the primary endpoint is a grade 2 or more acute or late skin toxicity, success is defined as no grade 2 or more skin toxicity.

We consider an overall minimal acceptable grade 2+ toxicity rate of 20% and an overall maximal acceptable grade 2+ toxicity rate of 35%. A one-stage Fleming design, to test the null hypothesis $p_0 \leq 65\%$ versus the alternative hypothesis $p_1 \geq 80\%$ requires the inclusion of 75 patients in each treatment arm ($\alpha=0.05$ et $\beta=0.10$), for a total of 150 patients.

At the end of accrual :

If we observe $\leq 20/75$ grade 2 or more toxicities (≥ 55 successes) (26.6%) in any treatment arm, we shall consider that the toxicity rate is acceptable for that particular treatment arm, and conclude that the toxicity rate is significantly inferior to 35%.

If we observe $\geq 21/75$ grade 2 or more toxicities (≤ 56 successes) (28%) in any treatment arm, we shall consider that the toxicity rate is unacceptable for that particular treatment arm, and conclude that the toxicity rate is significantly superior to 20%.

1.24 Statistical analysis

The analysis of data will be performed on STATA 7.0.

Data was summarized by frequency and percentage for categorical variables and by means, standard deviations, median and range for continuous variables.

The two treatments will be compared for initial patient and disease characteristics in order to verify group comparability. Discrete variable will be compared by chi-squared test or Fisher's exact test in the case of small expected frequencies. Continuous variables will be compared by the Wilcoxon test. Toxicity grades will be compared with the Kruskal-Wallis test between the two treatment groups. The results in terms of success will be presented with a 95% confidence interval.

Analysis of quality of life and cosmetic results will be assessed according to QLQ-C30 and QLQ-BR23, and will be analyzed according to EORTC recommendations. Survival rates were estimated according to the Kaplan-Meier method. The treatment groups will be compared by the stratified log-rank test.

Survival time will be calculated from the date of randomization to date of death. Patients alive at last follow-up

will be considered censored.

Prognostic variables for survival, disease-free-survival, local recurrence and time to first grade 2 or more skin toxicity will be evaluated by the Cox proportional hazard model. Interaction term between radiation induced CD8 lymphocyte apoptosis yield and treatment group will be assessed by the Cox regression model.

Differences are considered significant if the p value is less than 0.05.

Final statistical analysis will be made 2 years after the inclusion of last patient (estimated in June 2006).

Final Statistical Report will be given 6 months after the final statistical analysis (about December 2008).

STUDY MONITORING AND DATA COLLECTION

1.25 Data collection

Data collected in this trial will be sent to the Coordinating Center in Montpellier for primary evaluation and follow-up.

1.26 CRF

All data obtained in the study describe in the protocol will be recorded on CRF. The CRF for each subject will be presented in a folder. The CRF will be completed chronologically and updated regularly in order to reflect the most recent data on the patient included in the study.

Each CRF must be neatly filled in with a black-inked pen. For each page on which information is entered the subject number must be recorded. The registration form, the end treatment form, the follow up status form and the death report form must be dated and signed by an authorized Investigator.

Error must be corrected by drawing a single line through the incorrect entry and by writing the new value as close as possible to the original. The correction must then be initialed and dated by an authorized person.

Although subjects may be interviewed by a CRA, the Investigator must verify that all data entries are accurate and correct, including verification that the subject fulfils the criteria for entrance into the study before study medication is dispensed. Physical examinations have to be performed by a registered medical practitioner.

The End of Treatment Form must be completed for each patient either finishing the study or dropping out from it.

The Investigator will add to the subject trial file, after completion of the study, any relevant post-trial information brought to his attention. This information will be sent to the Sponsor within one year after ending the trial or more if the need arises.

Original forms and the first two copies of these forms are the property of the Sponsor.

1.27 Source document

Definition :

Source Data : All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies).

Source Documents : Original documents, data, and records (e.g. hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate copies, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trial.)

1.28 Study monitoring

A Clinical Research Associate (CRA) will be appointed by the Sponsor to monitor this study and periodically contact the site, including conducting on site visits.

CRA activities include:

Site initiation visit to collect and distribute essential prestudy documents; to instruct the investigator and site personnel about the protocol, study procedures and expectations; to obtain investigator's assurance to comply with study requirements and GCP guidelines and to inform the investigator and appropriate study staff about study materials.

Monitoring visits :according to Good Clinical Guidelines, the study CRAs involved in the present study are fully instructed concerning confidentiality and able to perform any necessary control on informed consent and CRFs, including cross-checking clinical and laboratory data with the patient's file. All observations and findings should be verifiable. During monitoring visits, the Sponsor CRAs will :

- check and assess the progress of the study;
- review study data collected;
- conduct Source Document Verification (hospital files);
- identify any issue and address its resolution;

This will be done in order to verify that the :

- Data are authentic, accurate, and complete.
- Safety and rights of subjects are being protected;
- Study is conducted in accordance with the currently approved protocol (and any amendments), GCP and all applicable regulatory requirements.

The investigator agrees to allow the CRA direct access to all relevant documents and to allocate his/her time and the time of his/her staff to the CRA to discuss findings and any relevant issues.

DATA MANAGEMENT

The Data Management Center will enter into a database in an ongoing basis.

Consistency checks will be performed on the data and will generate queries and forms requests. Answers to these queries will be integrated into the database.

After corrections and modifications will be performed, the data base will be locked. The data will be extracted from the data base into the data files for statistical analysis.

ETHICAL CONSIDERATION

1.29 Ethical Review Board/Ethics

All protocols and the patient informed consent forms must have the approval of a properly constituted committee or committees responsible for approving clinical trials. The ERB/IRB written, signed approval letter/form must contain approval of the designated investigator, the protocol (identifying protocol title and version number), and of the patient informed consent. Additionally, advertisements used to recruit patients should be reviewed by such committee(s). Documentation of ethical committee approval should be sent to Coordinating Center prior to enrollment of the first patient.

1.30 Patient Information and consent

Informed consent for each patient will be obtained prior to initiating any trial procedures in accordance with the statement entitled "Requirements for Informed Consent." (see annexe). One copy of the informed consent must be given to each patient and one signed original copy must be retained in the investigator's trial records. The informed consent form must be available in the case of data audits.

The "Declaration of Helsinki" (see annexe) recommends that consent be obtained from each potential patient in biomedical research trials after the aims, methods, anticipated benefits, and potential hazards of the trial, and discomfort it may entail, are explained to the individual by the physician. The potential patient should also be informed of his or her right to not participate or to withdraw from the trial at any time. The patient should be told that material from her tumor will be stored and potentially used for additional studies not described in this protocol.

If the patient is in a dependent relationship to the physician or gives consent under duress, the informed consent should be obtained by an independent physician. If the patient is legally incompetent (i.e., a minor, or mentally incompetent), informed consent must be obtained from the parent, legal guardian, or legal representative in accordance with the law of the country in which the trial is to take place. By signing this protocol, the investigator agrees to conduct the trial in accordance with the "Declaration of Helsinki."

1.31 Confidentiality

The present materials (protocol, CRF, investigator's brochure) contain confidential information. Except as may otherwise be agreed to in writing with the study monitor, the investigator agrees to hold such information in confidence, and not to disclose it to others (except where required by applicable law).

All information from this study (excluding data from informed consent) will be entered into a computer by the sponsor in accordance with the French law, "Loi Informatique et Libertés" (art. 40, January 6, 1978) and with the European Directive 95/46/CE.

1.32 Insurance policy

Our insurance program covers all patients entered in this study within the European Union. This insurance program covers the sponsor, the investigators and all local hospital staff.

Outside the European Union, our insurance covers the sponsor in its role of coordinator of the research and not the investigators and local hospital staff.

1.33 Quality assurance

Prior to the enrollment of any patient at a site, the investigator will review the protocol, investigator brochure, the procedure for obtaining informed consent, and procedures for reporting adverse experiences. Official audits will be performed according to standard audit procedures. The monitoring report will first be submitted to the Coordinating Center. The Coordinating Center will review the results. A statement will be obtained from each patient participating in the trial permitting the release of his/her medical records as necessary for inspection by authorized personnel for Regulatory Health Authorities.

The investigator is required to retain patient identification codes for a minimum of 15 years after completion or discontinuation of the trial. The investigator is required to retain all patient files and source documents for the maximum period of time permitted by the hospital, institution, or private practice, but for not less than 10 years in order to meet international registration requirements.

1.34 Data and safety monitoring committee

An independent Data and Safety Monitoring Committee will serve with the purpose of reviewing patient safety, assessing interim analysis results, and monitoring accrual goals.

1.35 Liability coverage for clinical trials

CRLC Val d'Aurelle-Paul Lamarque in Montpellier has liability coverage for clinical trials. Information on coverage can be provided on request.

INFORMATION ON SUB-STUDIES

The coordinating center is free to check and conserve all the serum of the radiation-induced apoptosis test for sub-studies.

INVESTIGATOR COMMITMENT STATEMENTS

Investigators will only be authorized to register patients in this trial when they have returned to the Data Center:

- A commitment statement, indicating that they will fully comply with the protocol, and including an estimation of their accrual
- Their updated Curriculum Vitae
- A copy of the letter of acceptance of the protocol by their local ethical committee
- A conflict of interest disclosure form.

ADMINISTRATIVE RESPONSIBILITIES

The sponsor of the study is the Cancer Institute of Montpellier. Sponsoring will be asked to Novartis Pharma.

The study coordinators will be responsible for writing the protocol, reviewing all case report forms and documenting their review on evaluation forms, discussing the contents of the reports with the Data Manager and/or the Statistician, and publishing the study results.

They will also be generally responsible for answering all clinical questions concerning eligibility, treatment, and evaluation of the patients.

The Data Center will be responsible for reviewing the protocol, collecting case report forms, controlling the quality of the reported data, and generating reports and analyses in cooperation with the study coordinator.

All methodological questions should be addressed to the Data Center.

PUBLICATION POLICY

The authors of the publications will be the persons who write the article (coordinators) and the statistician working on the study, a member of each center, having including at least 10% of the evaluable patients for the abstracts and at least 5% for the complete articles. No information can be used for the publication or oral presentation without the written agreement of the trial coordinators.

REFERENCES

- Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., de Haes, J.C. & et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85, 365-76.
- Assikis, V.J. & Jordan, V.C. (1995). Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*, 49, 241-57.
- Azria, D., Gourgou, S., Jeanneret Sozzi, W., Zouhair, A., Mirimanoff, R.-O., Kramar, A., Dubois, J.-B., Romieu, G. & Ozsahin, M. (2003a). Potentiation of Radiation-Induced Subcutaneous Fibrosis by Concomitant Use of Tamoxifen in Breast Cancer Treatment. *Br J Cancer*, 91, 1251-60.
- Azria, D., Larbouret, C., Cunat, S., Romieu, G., Evans, D., Bastie, A., Pujol, P., Dubois, J. & Pelegrin, A. (2003b). Letrozole (Femara(R)) sensitises breast cancer cells to gamma irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57, 255-6.
- Barber, J.B., Burrill, W., Spreadborough, A.R., Levine, E., Warren, C., Kiltie, A.E., Roberts, S.A. & Scott, D. (2000). Relationship between in vitro chromosomal radiosensitivity of peripheral blood lymphocytes and the expression of normal tissue damage following radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol*, 55, 179-86.
- Baum, M., Budzar, A.U., Cuzick, J., Forbes, J., Houghton, J.H., Klijn, J.G. & Sahmoud, T. (2002). Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*, 359, 2131-9.
- Baum, M., Buzdar, A., Cuzick, J., Forbes, J., Houghton, J., Howell, A. & Sahmoud, T. (2003). Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*, 98, 1802-10.
- Bentzen, S.M. (1997). Potential clinical impact of normal-tissue intrinsic radiosensitivity testing. *Radiother Oncol*, 43, 121-31.
- Bentzen, S.M., Overgaard, M. & Overgaard, J. (1993). Clinical correlations between late normal tissue endpoints after radiotherapy: implications for predictive assays of radiosensitivity. *Eur J Cancer*, 29A, 1373-6.

- Bentzen, S.M., Skoczylas, J.Z., Overgaard, M. & Overgaard, J. (1996). Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst*, 88, 918-22.
- Bhatnagar, A.S., Hausler, A., Schieweck, K., Lang, M. & Bowman, R. (1990). Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 37, 1021-7.
- Brock, W.A., Tucker, S.L., Geara, F.B., Turesson, I., Wike, J., Nyman, J. & Peters, L.J. (1995). Fibroblast radiosensitivity versus acute and late normal skin responses in patients treated for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32, 1371-9.
- Burnet, N.G., Nyman, J., Turesson, I., Wurm, R., Yarnold, J.R. & Peacock, J.H. (1992). Prediction of normal-tissue tolerance to radiotherapy from in-vitro cellular radiation sensitivity. *Lancet*, 339, 1570-1.
- Christensen, V.J. (2003). The impact of concurrent versus sequential tamoxifen and radiation therapy in breast cancer patients undergoing breast conservation therapy. In *Proc ASCO*, Vol. 22.
- Dombernowsky, P., Smith, I., Falkson, G., Leonard, R., Panasci, L., Bellmunt, J., Bezwoda, W., Gardin, G., Gudgeon, A., Morgan, M., Fornasiero, A., Hoffmann, W., Michel, J., Hatschek, T., Tjabbes, T., Chaudri, H.A., Hornberger, U. & Trunet, P.F. (1998). Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 16, 453-61.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (1992). Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 339, 1-15.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (1998). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 351, 1451-67.
- Fertil, B. & Malaise, E.P. (1981). Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 7, 621-9.
- Fisher, B., Costantino, J., Redmond, C., Poisson, R., Bowman, D., Couture, J., Dimitrov, N.V., Wolmark, N., Wickerham, D.L., Fisher, E.R. & et al. (1989). A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*, 320, 479-84.
- Fisher, B., Costantino, J.P., Redmond, C.K., Fisher, E.R., Wickerham, D.L. & Cronin, W.M. (1994).

- Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*, 86, 527-37.
- Fornander, T., Rutqvist, L.E., Cedermark, B., Glas, U., Mattsson, A., Silfversward, C., Skoog, L., Somell, A., Theve, T., Wilking, N. & et al. (1989). Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet*, 1, 117-20.
- Fowble, B., Fein, D.A., Hanlon, A.L., Eisenberg, B.L., Hoffman, J.P., Sigurdson, E.R., Daly, M.B. & Goldstein, L.J. (1996). The impact of tamoxifen on breast recurrence, cosmesis, complications, and survival in estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35, 669-77.
- Goss, P.E., Ingle, J.N., Martino, S., Robert, N.J., Muss, H.B., Piccart, M.J., Castiglione, M., Tu, D., Shepherd, L.E., Pritchard, K.I., Livingston, R.B., Davidson, N.E., Norton, L., Perez, E.A., Abrams, J.S., Therasse, P., Palmer, M.J. & Pater, J.L. (2003). A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 349, 1793-802.
- Huang, E.Y., Wang, C.J., Chen, H.C., Sun, L.M., Fang, F.M., Yeh, S.A., Hsu, H.C., Hsiung, C.Y. & Wu, J.M. (2000). Multivariate analysis of pulmonary fibrosis after electron beam irradiation for postmastectomy chest wall and regional lymphatics: evidence for non-dosimetric factors. *Radiother Oncol*, 57, 91-6.
- Iannuzzi, C.M., Atencio, D.P., Green, S., Stock, R.G. & Rosenstein, B.S. (2002). ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52, 606-13.
- ICRU (2001). Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU report 62: Bethesda, Maryland.
- Johansen, J., Bentzen, S.M., Overgaard, J. & Overgaard, M. (1996). Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy. *Radiother Oncol*, 40, 101-9.
- Jones, L.A., Scott, D., Cowan, R. & Roberts, S.A. (1995). Abnormal radiosensitivity of lymphocytes from breast cancer patients with excessive normal tissue damage after radiotherapy: chromosome aberrations after low dose-rate irradiation. *Int J Radiat Biol*, 67, 519-28.
- Kiltie, A.E., Ryan, A.J., Swindell, R., Barber, J.B., West, C.M., Magee, B. & Hendry, J.H. (1999). A correlation between residual radiation-induced DNA double-strand breaks in cultured fibroblasts

- and late radiotherapy reactions in breast cancer patients. *Radiother Oncol*, 51, 55-65.
- Koc, M., Polat, P. & Suma, S. (2002). Effects of tamoxifen on pulmonary fibrosis after cobalt-60 radiotherapy in breast cancer patients. *Radiother Oncol*, 64, 171-5.
- Mahler, P. (2002). Radiation, tamoxifen and pulmonary fibrosis. In *Proc ESTRO*, Vol. 64 (1). pp. 583: Praha.
- Mouridsen, H., Gershanovich, M., Sun, Y., Perez-Carrion, R., Boni, C., Monnier, A., Apffelstaedt, J., Smith, R., Sleeboom, H.P., Jaenicke, F., Pluzanska, A., Dank, M., Becquart, D., Bapsy, P.P., Salminen, E., Snyder, R., Chaudri-Ross, H., Lang, R., Wyld, P. & Bhatnagar, A. (2003). Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 21, 2101-9.
- Mouridsen, H., Gershanovich, M., Sun, Y., Perez-Carrion, R., Boni, C., Monnier, A., Apffelstaedt, J., Smith, R., Sleeboom, H.P., Janicke, F., Pluzanska, A., Dank, M., Becquart, D., Bapsy, P.P., Salminen, E., Snyder, R., Lassus, M., Verbeek, J.A., Staffler, B., Chaudri-Ross, H.A. & Dugan, M. (2001). Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 19, 2596-606.
- Oppitz, U., Baier, K., Wulf, J., Schakowski, R. & Flentje, M. (2001). The in vitro colony assay: a predictor of clinical outcome. *Int J Radiat Biol*, 77, 105-10.
- Osoba, D., Aaronson, N., Zee, B., Sprangers, M. & te Velde, A. (1997). Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*, 6, 103-8.
- Overgaard, M., Hansen, P.S., Overgaard, J., Rose, C., Andersson, M., Bach, F., Kjaer, M., Gadeberg, C.C., Mouridsen, H.T., Jensen, M.B. & Zedeler, K. (1997). Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*, 337, 949-55.
- Overgaard, M., Jensen, M.B., Overgaard, J., Hansen, P.S., Rose, C., Andersson, M., Kamby, C., Kjaer, M., Gadeberg, C.C., Rasmussen, B.B., Blichert-Toft, M. & Mouridsen, H.T. (1999). Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*, 353, 1641-8.
- Ozsahin, M., Li, L., Crompton, N.E., Shi, Y., Zouhair, A., Coucke, P.A., Mirimanoff, R.O. & Azria, D. (2003).

- Radiation-induced late toxicity can be predicted by CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis: results of a prospective study in 399 individual consenting patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57, S203-4.
- Ozsahin, M., Ozsahin, H., Shi, Y., Larsson, B., Wurgler, F.E. & Crompton, N.E. (1997). Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 38, 429-40.
- Peacock, J., Ashton, A., Bliss, J., Bush, C., Eady, J., Jackson, C., Owen, R., Regan, J. & Yarnold, J. (2000). Cellular radiosensitivity and complication risk after curative radiotherapy. *Radiother Oncol*, 55, 173-8.
- Russell, N.S., Grummels, A., Hart, A.A., Smolders, I.J., Borger, J., Bartelink, H. & Begg, A.C. (1998). Low predictive value of intrinsic fibroblast radiosensitivity for fibrosis development following radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Biol*, 73, 661-70.
- Rutqvist, L.E., Cedermark, B., Glas, U., Johansson, H., Rotstein, S., Skoog, L., Somell, A., Theve, T., Askergren, J., Friberg, S. & et al. (1989). Radiotherapy, chemotherapy, and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer: a summary of three randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16, 629-39.
- Sprangers, M.A., Groenvold, M., Arraras, J.I., Franklin, J., te Velde, A., Muller, M., Franzini, L., Williams, A., de Haes, H.C., Hopwood, P., Cull, A. & Aaronson, N.K. (1996). The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol*, 14, 2756-68.
- Taylor, M.E., Perez, C.A., Halverson, K.J., Kuske, R.R., Philpott, G.W., Garcia, D.M., Mortimer, J.E., Myerson, R.J., Radford, D. & Rush, C. (1995). Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31, 753-64.
- Trotti, A., Colevas, A.D., Setser, A., Rusch, V., Jaques, D., Budach, V., Langer, C., Murphy, B., Cumberlin, R., Coleman, C.N. & Rubin, P. (2003). CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*, 13, 176-81.
- Tucker, S.L., Turesson, I. & Thames, H.D. (1992). Evidence for individual differences in the radiosensitivity of human skin. *Eur J Cancer*, 28A, 1783-91.
- van Leeuwen, F.E., Benraadt, J., Coebergh, J.W., Kiemeneij, L.A., Gimbrere, C.H., Otter, R., Schouten, L.J., Damhuis, R.A., Bontenbal, M., Diepenhorst, F.W. & et al. (1994). Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet*, 343, 448-52.

- Wazer, D.E., DiPetrillo, T., Schmidt-Ullrich, R., Weld, L., Smith, T.J., Marchant, D.J. & Robert, N.J. (1992). Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 10, 356-63.
- Wazer, D.E., Morr, J., Erban, J.K., Schmid, C.H., Ruthazer, R. & Schmidt-Ullrich, R.K. (1997). The effects of postradiation treatment with tamoxifen on local control and cosmetic outcome in the conservatively treated breast. *Cancer*, 80, 732-40.

APPENDICES

LIST OF APPENDICES

| | |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| APPENDIX 1 World Medical Association - Declaration of Helsinki..... | 67 |
| APPENDIX 2 INFORMED CONSENT DOCUMENTATION | 70 |
| APPENDIX 3 PERFORMANCE STATUS | 79 |
| APPENDIX 4 Staging system (TNM) | 80 |
| APPENDIX 5 NCI Common Toxicity Criteria, Version 3.0..... | 82 |
| APPENDIX 6 Randomization Form | 87 |
| APPENDIX 7 Serious Adverse Event Report Form | 88 |
| APPENDIX 8 Quality of life questionnaire (EORTC - QLQ-C30)..... | 91 |
| APPENDIX 9 Quality of life questionnaire (EORTC - QLQ-BR23) | 93 |
| APPENDIX 10 Letrozole | 95 |

APPENDIX 1 World Medical Association - Declaration of Helsinki**DECLARATION D'HELSINKI****Recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales impliquant l'homme**

Adoptée par la 18^{ème} Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki, Finlande, Juin 1964)
et amendée par l'Assemblée Médicale Mondiale (Tokyo, Japon, Octobre 1975)
par la 35^{ème} Assemblée Médicale Mondiale (Venise, Italie, Octobre 1983)
par la 41^{ème} Assemblée Médicale Mondiale (Hong Kong, Septembre 1989)
et par la 48^{ème} Assemblée Générale (Somerset West, République d'Afrique du Sud, Octobre 1996)

INTRODUCTION

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'homme. il (elle) doit exercer cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le Serment de Genève, élaboré par l'Association Médicale Mondiale, oblige le médecin dans les termes suivants : « La santé de mon patient sera mon premier souci » et le Code International d'Ethique Médical stipule que « le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt du patient, lorsqu'il procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale ».

L'objectif de la recherche biomédicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques et la compréhension de l'étiologie et de la pathogénie de la maladie en cause.

Dans la pratique médicale courante, la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou prophylactiques comportent des risques. Cela s'applique en particulier à la recherche biomédicale.

Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer entre autre sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Dans le domaine de la recherche biomédicale, il convient d'établir une distinction fondamentale entre, d'une part, une recherche à but essentiellement diagnostique ou thérapeutique à l'égard du patient et, d'autre part, une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du sujet soumis à la recherche.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite des recherches qui pourraient porter atteinte à l'environnement. Le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'avère indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante, d'appliquer les résultats des expériences de laboratoire à l'homme, l'Association Médicale Mondiale a rédigé les recommandations suivantes en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales portant sur des êtres humains. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il convient de souligner que ces règles telles qu'elles sont rédigées servent uniquement de guide pour les médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile, et déontologique à l'égard des lois et des règles internes de leur propre pays.

PRINCIPES DE BASE

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit se baser sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, de manière adéquate, ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.
2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doit être clairement formulée dans un protocole expérimental qui doit être transmis à un comité spécial, indépendant de l'investigateur et du promoteur de l'étude et nommé tout spécialement pour cette examen, commentaires et conseils, à condition que ce comité soit avec les lois et réglementations du pays dans lequel la recherche expérimentale est menée.
3. La recherche biomédicale impliquant des êtres humains doit être menée par des personnes qualifiées sur le plan scientifique et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de la recherche toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne jamais incomber au sujet lui-même, même si il ou elle a donné son consentement.
4. La recherche biomédicale impliquant les êtres humains ne peut être menée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.
5. Tout projet de recherche biomédicale sur l'être humain devra être précédé par une évaluation soigneuse des risques prévisibles par rapport aux bénéfices escomptés pour le sujet et pour des tiers. Le souci des intérêts du sujet doit toujours prévaloir sur les intérêts de la science et de la société.
6. Le droit du sujet d'une recherche à sauvegarder son intégrité doit toujours être respecté. Toutes les précautions devront être prises pour respecter la vie privée du sujet et pour réduire au minimum les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique ou mentale du sujet ou sur sa personnalité.
7. Les médecins ne doivent entreprendre un projet de recherche sur l'être humain que s'ils estiment être en mesure de prévoir les risques potentiels. Ils doivent arrêter l'expérience si les risques s'avèrent l'emporter sur les bénéfices escomptés.
8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porter atteinte à l'exactitude des résultats. Les comptes rendus d'une expérimentation non conformes aux principes énoncés dans la précédente déclaration ne doivent pas être acceptés pour publication.
9. Lors de toute recherche sur les êtres humains, le sujet pressenti sera informé de manière adéquate des objectifs, des méthodes, des bénéfices escomptés, des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra être informé(e) qu'il(elle) est libre de ne pas participer à l'étude et qu'il(elle) libre de se retirer son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.
10. Lorsqu'il obtient le consentement éclairé du sujet sur un projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières, si le sujet se trouve vis à vis de lui dans une situation de dépendance ou s'il donne son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement sera sollicité par un médecin non engagé dans l'étude et totalement étranger à la relation médecin-sujet.
11. En cas d'incapacité légale, le consentement éclairé devra être sollicité auprès du représentant légal, en conformité avec les législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé ou lorsque le sujet est un enfant mineur, l'autorisation du patient responsable remplace celle du sujet, en conformité avec des législations nationales. Lorsque l'enfant mineur est en fait capable de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en complément de celui de son représentant légal.

Le protocole de recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE A DES SOINS MEDICAUX (Recherche clinique)

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique et thérapeutique, s'il(elle) juge que celle-ci offre un espoir pour sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.
2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et les désagréments potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux meilleures méthodes diagnostiques et thérapeutiques en usage.
3. Dans toutes les études cliniques, y compris celles comportant un groupe témoin, tout patient devra bénéficier des méthodes diagnostiques et thérapeutiques avérées les meilleures. Cette nécessité ne doit pas exclure l'utilisation d'un placebo inerte dans des études dans lesquelles il n'existe aucune méthode diagnostique et thérapeutique avérée.
4. Le refus du patient de participer à une étude ne doit en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et le patient.
5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être précisées dans le protocole de l'expérimentation envisagée pour être transmis au comité indépendant (1.2).
6. Le médecin ne peut associer une recherche médicale en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles avec des soins médicaux que dans la mesure où cette recherche médicale est justifiée par un intérêt diagnostique ou thérapeutique essentiel pour le patient.

RECHERCHE BIOMEDICALE NON THERAPEUTIQUE IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS (Recherche Biomédicale non Clinique)

1. Dans des expériences purement scientifiques, entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet sur lequel est réalisée cette recherche biomédicale.
2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des patients pour lesquels le protocole expérimental n'est pas lié à l'affection de ce patient.
3. L'investigateur ou l'équipe d'investigateurs devra arrêter la recherche si, à son (leur) avis, la poursuite de la recherche peut être préjudiciable pour le sujet.
4. Dans la recherche médicale chez l'homme, les intérêts de la science et de la société ne devront jamais prévaloir sur les considérations liées au bien-être du sujet.

APPENDIX 2 INFORMED CONSENT DOCUMENTATION

Etude CO-HO-RT
Etude de Phase II randomisée évaluant les toxicités cutanée d'un traitement par Radiothérapie-Létrozole concomitant ou Radiothérapie suivie par Létrozole en situation adjuvante de cancer du sein chez les femmes ménopausées RH+

Document constitué en application de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes participants à la recherche biomédicale (Loi Huriet) et ses amendements ainsi qu'à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, au « Fichiers et aux Libertés » et ses amendements.

Ce document ne peut faire l'objet d'aucun traitement informatique.

NOTICE D'INFORMATION

Avant de participer à cette recherche biomédicale, il est important que vous preniez connaissance de ce document qui fournit les informations relatives au déroulement de cette recherche et que vous le compreniez.

La participation à cette étude est entièrement volontaire ; vous pouvez donc refuser de participer à l'étude ou vous en retirer à tout moment sans que cela ait de conséquence sur votre traitement médical à venir.

Cette étude est sous la responsabilité du Dr David AZRIA, Oncologue-Radiothérapeute au Centre Régional de Lutte contre le Cancer Val d'Aurelle - Paul Lamarque Montpellier, France.

Vous pourrez donner votre consentement après un délai de réflexion.

Toutes les pages doivent être paraphées par l'investigateur/co-investigateur et patient

Notice d'information au patient**Etude CO-HO-RT****Etude de Phase II randomisée évaluant les toxicités cutanées d'un traitement par Radiothérapie-Létrozole concomitant ou Radiothérapie suivie par Létrozole en situation adjuvante de cancer du sein chez les femmes ménopausées RH+.**

Promoteur : Centre Régional de Lutte contre le Cancer Val d'Aurelle
208, rue des Apothicaires - Parc Euromédecine, 34298 Montpellier cedex 5, France

Investigateurs: Dr. David Azria ; Dr. Marian Gutowski ; Dr. Claire Lemanski ;
Dr. Francois Quenet ; Dr. Gilles Romieu ; Pr. Philippe Rouanet ; Dr. Bernard Saint-Aubert.

Madame, Mademoiselle,

Votre médecin vous propose de participer à une étude clinique. Cette note est destinée à vous donner les éléments d'information sur cette étude et à vous aider à décider de votre participation à cette étude. Si vous ne comprenez pas certains mots ou éléments, n'hésitez pas à demander des explications à votre médecin.

Vous présentez à ce jour une tumeur du sein hormono-dépendante nécessitant un traitement par chirurgie conservatrice suivi d'une chimiothérapie selon l'atteinte des ganglions lymphatiques axillaires, d'une radiothérapie et enfin d'une hormonothérapie.

Cette étude vise le traitement hormonal. Il vous est proposé deux schémas thérapeutiques associant hormonothérapie et radiothérapie.

PRINCIPES DE L'ETUDE

Votre médecin a jugé que, dans votre cas, le meilleur traitement est une radiothérapie et une hormonothérapie adjuvantes qui sont prescrites après le traitement chirurgical de votre tumeur du sein.

Ce traitement est destiné à prévenir une éventuelle récurrence. L'hormonothérapie adjuvante est habituellement prescrite pour une durée de 5 ans. Ce traitement ne vous empêche pas d'être traitée par une chimiothérapie si cela est nécessaire.

Le type d'hormonothérapie actuellement disponible correspond à des anti-oestrogènes (Tamoxifène) et des inhibiteurs de l'aromatase (Fémara®). Ces deux molécules ont pour action principale respectivement d'entrer en compétition avec les oestrogènes circulants au niveau de leurs récepteurs et de diminuer le taux d'oestrogène circulant et donc de diminuer la croissance cellulaire sensible à ces oestrogènes.

Actuellement, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du Fémara® est disponible lorsque les patientes sont traitées pour la première fois en situation métastatique avec une efficacité supérieure au Tamoxifène.

Dans votre situation (adjuvante post-opératoire sans métastase), l'AMM du Fémara® est en cours d'étude après la prise de 5 ans de Tamoxifène. Cette étude (MA-17) a montré une amélioration de la survie sans récurrence et globale (pour les patients qui présentaient une atteinte ganglionnaire) par la prise d'au moins 2 ans et demi de Fémara® par rapport à un placebo.

L'utilisation de cet inhibiteur de l'aromatase est en cours d'étude dès le post-opératoire sans prise de Tamoxifène (Etude BIG-01) et n'a donc pas encore reçu l'AMM.

De plus, nous avons récemment rapporté que l'administration du Fémara® pourrait améliorer les effets de la radiothérapie par action synergique locale, c'est-à-dire que l'administration concomitante de ces deux traitements serait supérieure à une administration consécutive.

Pour cela, l'hormonothérapie est débutée avant la radiothérapie afin que les deux traitements soient délivrés ensemble.

Toutes les pages doivent être paraphées par l'investigateur/co-investigateur et patient

OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est **d'évaluer la différence de toxicité** entre deux schémas d'administration du Letrozole (Fémara®), associé à la radiothérapie.

Pour éviter les biais de sélection dans cette étude, un tirage au sort est réalisé entre les deux schémas. Celui-ci a été établi selon les bonnes pratiques statistiques requises.

1^{er} schéma :

Létrozole 2,5 mg/j pendant 2 ans débutant 3 semaines **avant le début de la radiothérapie**

2^{ème} schéma :

Létrozole 2,5 mg/j pendant 2 ans débutant 3 semaines **après la fin de la radiothérapie**

L'avantage que vous pouvez attendre en participant à cette étude est un effet anti-tumoral local de la radiothérapie amélioré par l'administration du Fémara®. Les toxicités de ces deux traitements administrés séparément sont maintenant bien connues et cette étude permettra de répertorier et d'analyser s'il existe une majoration de ces effets secondaires lorsque ces traitements sont administrés ensemble.

En parallèle, des études de recherche biologiques sont associées à cet essai.

Un prélèvement de sang est destiné à étudier un test prédictif de toxicité tardive après radiothérapie.

Un autre prélèvement de sang (en collaboration avec le Dr Rosenstein, New York, USA) permettra de rechercher si des facteurs génétiques sont à l'origine des toxicités liées à la radiothérapie.

PRESENTATION ET EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS

Le Létrozole (Fémara®) est une molécule permettant de s'opposer à la sécrétion et à l'action des oestrogènes (antiaromatase). La radiothérapie du sein est délivrée tous les jours, 5 jours par semaine pendant 5 à 6 semaines. Les séances de traitement durent 3 minutes.

Les effets indésirables aigus possibles pour la radiothérapie sont essentiellement une fatigue modérée, une rougeur voire un « coup de soleil » plus important au niveau du sein irradié.

Les effets indésirables tardifs possibles pour la radiothérapie sont essentiellement des fibroses cutanées et pulmonaires ce qui correspond à une dureté du sein et des radiographies du poumon (Scanner) modifiées.

Les effets indésirables possibles sont pour le Fémara® : des céphalées, des nausées, des oedèmes périphériques, de la fatigue, des bouffées de chaleur, une alopecie, des éruptions cutanées, des vomissements, des difficultés de digestion, une prise de poids modérée, des douleurs osseuses, une sécheresse vaginale (surtout secondaire à la ménopause).

Ces effets secondaires décrits de façon détaillée ne sont pas systématiques et sont le plus souvent bien tolérés. Vous êtes invitées à informer votre médecin de la survenue d'un de ces effets ou tout autres problèmes intercurrents.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Cette étude se déroule dans l'établissement de votre cancérologue.

Si vous remplissez toutes les conditions et si vous acceptez de participer à cette étude clinique le calendrier de l'étude sera le suivant :

Toutes les pages doivent être paraphées par l'investigateur/co-investigateur et patient

A l'entrée :

- un examen clinique
- des clichés radiologiques : scanner thoracique, échographie abdominale, scintigraphie osseuse, Fraction d'Ejection Ventriculaire (évaluant la force d'éjection du sang par le cœur en cas de chimiothérapie programmée)
- des examens sanguins courants (numération formule sanguine, bilans hépatique et ionique)
- des examens sanguins spécifiques (2^{ème} consentement éclairé nécessaire)
 - un tube hépariné de 5 ml destiné au laboratoire de recherche du CRLC Val d'Aurelle Montpellier (1^{er} étage, Dr Pèlerin) dans le but d'étudier le taux de mortalité des lymphocytes irradiés. Ce tube sera conservé 24 heures avant l'analyse.
 - un tube de 10 ml destiné à un laboratoire de recherche de New-York - USA (Dr Rosenstein) dans le but d'étudier les mutations génétiques d'un gène qui seraient corrélées aux risques de toxicités tardives. **Ce tube sera conservé 48 heures après l'analyse et détruit par les services d'hygiène du laboratoire du Dr. Rosenstein à New York. Votre prélèvement sera envoyé de manière anonyme.**
- un test de la fonction pulmonaire (évaluant la capacité respiratoire totale et le transfert des gaz O₂ et CO₂ dans la circulation sanguine). Ce test est simple et indolore et est réalisé couramment dans un service de pneumologie.
- deux questionnaires de qualité de vie
- une évaluation cosmétique (photographie)

Votre traitement selon le schéma attribué vous sera donné pour une période de 2 ans et pour la radiothérapie 5 à 6 semaines. Au-delà de la deuxième année, votre médecin continuera une hormonothérapie selon des modalités propres à chaque centre de traitement et en fonction des données scientifiques du moment.

A 3 mois

- un examen clinique
- des examens sanguins courants
- 2 questionnaires de qualité de vie
- évaluation cosmétique (photographie)
- toxicité

A 6 mois

- un examen clinique
- des clichés radiologiques (scanner thoracique, mammographie de contrôle)
- des examens sanguins courants
- test de la fonction pulmonaire
- 2 questionnaires de qualité de vie
- toxicité

A 12 mois

- un examen clinique
- des examens sanguins courants
- test de la fonction pulmonaire
- 2 questionnaires de qualité de vie
- évaluation cosmétique (photographie)
- toxicité

A 15 mois

- un examen clinique
- des examens sanguins courants
- 2 questionnaires de qualité de vie
- toxicité

A 18 mois

- un examen clinique
- des clichés radiologiques (scanner thoracique)
- des examens sanguins courants
- test de la fonction pulmonaire
- 2 questionnaires de qualité de vie
- toxicité

A 21 mois

- un examen clinique
- des examens sanguins courants
- 2 questionnaires de qualité de vie
- toxicité

A 24 mois

- un examen clinique
- des clichés radiologiques (scanner thoracique, mammographie de contrôle)
- des examens sanguins courants
- test de la fonction pulmonaire
- 2 questionnaires de qualité de vie
- évaluation cosmétique (photographie)
- toxicité

A tout moment votre médecin est disponible pour répondre à vos questions tout au long de l'étude.

Toutes les pages doivent être paraphées par l'investigateur/co-investigateur et patient

CONFIDENTIALITE

Toutes les données, recueillies durant cette étude, vous concernant seront traitées et analysées confidentiellement. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°94-548 du 1^{er} juillet 1994, vous pouvez exercer un droit d'accès et de rectification sur les données informatisées en contactant le médecin responsable de l'étude. Les informations recueillies pourront être contrôlées selon la réglementation en vigueur. Votre dossier médical restera naturellement confidentiel et pourra être consulté sous la responsabilité de l'investigateur seulement par les autorités de santé afin de s'assurer de la validité des informations recueillies, ceci dans le respect dans la confidentialité et de la législation.

LEGISLATION POUR LA PROTECTION DES PATIENTS

Cette étude se déroule conformément à la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée le 25 juillet 1994 dite loi Huriot, visant à protéger les personnes se soumettant à une étude biomédicale, ainsi qu'à la déclaration d'Helsinki et aux Bonnes Pratiques Cliniques CPMP/ICH/135/95.

Le promoteur a pris toutes les dispositions prévues par la loi pour la protection des participants et a souscrit une assurance pour la durée de cette étude (Biomedicinsure, Adhésion 200400216, 19 Août 2004).

Le fichier informatique pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL en application de la loi « Informatique & Libertés » du 6 janvier 1978, modifiée par les lois n°94-548 du 1^{er} juillet 1994 et n°2002-303 du 4 mars 2002. Les données médicales vous concernant nécessaires compte tenu de l'objet de la recherche font l'objet d'un traitement informatique et ne seront transmises qu'au promoteur ainsi que le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées dans les conditions garantissant leur confidentialité. Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification auprès du Dr conformément aux articles 34, 40 modifié et 36.

Ce protocole a été soumis à l'examen du Comité consultatif de Protection de Personnes se prêtant à des recherches biomédicales (CCPPRB) de Montpellier – St Eloi qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droit sont tenus. Ce comité a donné le un avis favorable à la mise en œuvre de cette étude.

VOS DROITS

Vous êtes libre d'accepter ou non de participer à cette étude. Si vous acceptez, vous pourrez retirer votre participation quand vous le souhaitez sans avoir à vous justifier. Votre refus de participer ou votre sortie de l'étude n'auront aucun effet sur vos relations avec votre médecin en charge de cette étude qui continuera à vous traiter de la meilleure façon possible. De même, vos relations avec l'équipe médicale ne seront aucunement affectée quelle que soit votre décision. L'investigateur et le promoteur pourront également arrêté l'étude à tout moment s'ils pensent cette décision justifiée.

Si des informations importantes sont disponibles en cours d'étude, vous et le médecin en charge de l'étude en serez informés.

Quelle que soit votre décision, nous vous remercions de l'attention que vous avez portée à cette notice d'information.

Si vous avez des questions concernant cette étude, n'hésitez pas à les poser au médecin en charge de l'étude.

La ou les personnes de l'équipe de recherche clinique à contacter durant l'étude en cas de questions ou de problèmes sont :

| | | | |
|--------------|--|--|--|
| Prénom, Nom | | | |
| N° téléphone | | | |
| N° FAX | | | |

Toutes les pages doivent être paraphées par l'investigateur/co-investigateur et patient

Notice d'information au patient
destinée à l'utilisation à la recherche de facteurs génétiques dans le cadre du protocole CO-HO-RT

Etude CO-HO-RT

Etude de Phase II randomisée évaluant les toxicités cutanées d'un traitement par Radiothérapie-Létrozole concomitant ou Radiothérapie suivie par Létrozole en situation adjuvante de cancer du sein chez les femmes ménopausées RH+.

Promoteur : Centre Régional de Lutte contre le Cancer Val d'Aurelle
208, rue des Apothicaires - Parc Euromédecine, 34298 Montpellier cedex 5, France

Investigateurs: Dr. David Azria ; Dr. Marian Gutowski ; Dr. Claire Lemanski ;
Dr. Francois Quenet ; Dr. Gilles Romieu ; Pr. Philippe Rouanet ; Dr. Bernard Saint-Aubert.

Madame, Mademoiselle,

Votre médecin vous propose de participer à une étude clinique. Cette deuxième notice d'information est destinée à vous donner les éléments d'information sur l'étude génétique menée en parallèle du protocole CO-HO-RT. Si vous ne comprenez pas certains mots ou éléments, n'hésitez pas à demander des explications à votre médecin.

Dans le cadre de ce protocole, un prélèvement sanguin spécifique sera prescrit à l'entrée, pour effectuer une recherche génétique. Il s'agit d'un tube de 10 ml destiné à un laboratoire de recherche de New-York - USA (Dr Rosenstein) dans le but d'étudier les mutations d'un gène qui seraient corrélées aux risques de toxicités tardives liées à la radiothérapie. Ce tube sera conservé 36 heures avant d'être analysé.

Nous souhaiterions, avec votre accord, pouvoir utiliser ce prélèvement dans cette finalité de recherche ; l'utilisation de vos prélèvements dans cette finalité n'a pas la moindre conséquence sur les soins qui vous sont donnés dans un but diagnostique ou thérapeutique.

Si vous acceptez de nous donner votre accord pour réaliser ces analyses génétiques à partir de ce prélèvement sanguin, nous vous demandons de bien vouloir exprimer votre consentement, en complétant le formulaire de consentement ci-après.

Vous êtes libre d'accepter ou non de participer à cette étude. Si vous acceptez, vous pourrez retirer votre participation quand vous le souhaitez sans avoir à vous justifier. Votre refus de participer ou votre sortie de l'étude n'auront aucun effet sur vos relations avec votre médecin en charge de cette étude qui continuera à vous traiter de la meilleure façon possible. De même, vos relations avec l'équipe médicale ne seront aucunement affectée quelle que soit votre décision.

Ces données génétiques seront également gérées conformément à la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée le 25 juillet 1994 dite loi Huriot, visant à protéger les personnes se soumettant à une étude biomédicale, ainsi qu'à la déclaration d'Helsinki et aux Bonnes Pratiques Cliniques CPMP/ICH/135/95. Elles font également l'objet d'une autorisation de la CNIL en application de la loi « Informatique & Libertés » du 6 janvier 1978, modifiée par les lois n°94-548 du 1^{er} juillet 1994 et n°2002-303 du 4 mars 2002. Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification auprès du Dr conformément aux articles 34, 40 modifié et 36.

Quelle que soit votre décision, nous vous remercions de l'attention que vous avez portée à cette notice d'information.

CONSENTEMENT ECLAIRE
Participation au protocole CO-HO-RT

Je soussignée

Prénom et Nom :

Adresse :

accepte par la présente de participer à la recherche intitulée : "CO-HO-RT STUDY (Concomitant Hormono-Radiotherapy Study) : A Phase II Randomized Study to compare acute and late skin toxicities of Concomitant Letrozole-Radiotherapy and Radiotherapy followed by Letrozole as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Receptor (ER and/or PgR) Positive Tumors » - « Etude CO-HO-RT, Etude de Phase II randomisée évaluant les toxicités cutanées d'un traitement par Radiothérapie-Létrozole concomitant ou Radiothérapie suivie par Létrozole en situation adjuvante de cancer du sein chez les femmes ménopausées RH+ »

dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte contre le Cancer Val d'Aurelle - Montpellier

conduite par le Docteur

J'ai lu ce jour la notice d'information réservée au patient et j'ai bien pris connaissance de l'objectif de l'étude, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles et les conditions de sa réalisation m'ont été clairement indiqués par le médecin cité plus haut.

Je connais la possibilité qui m'est réservée à tout moment d'interrompre ma participation sans en fournir la raison et sans que cela ne me porte préjudice, ni que cela porte atteinte aux soins qui continueront à m'être prodigués.

Les données de cette étude resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'investigateur. En application de la loi « Informatique & Libertés » du 6 janvier 1978, modifiée par les lois n°94-548 du 1^{er} juillet 1994 et n°2002-303 du 4 mars 2002, j'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès (articles 34 et 40 modifié) et de rectification (article 36), que m'ouvrent les textes susvisés, pourra s'exercer à tout moment auprès du Docteur et que les données me concernant pourront m'être communiquées directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.

Selon les dispositions de la loi du 4 mars 2002, je serai informé des résultats globaux de l'étude par l'investigateur.

J'ai lu et reçu un exemplaire de ce formulaire et j'accepte de participer au présent protocole.

Fait à, le

Signature de la patiente

Signature du médecin – investigateur

CONSENTEMENT ECLAIRE
Participation à la recherche de facteurs génétiques dans le cadre du protocole CO-HO-RT

Je soussignée

Prénom et Nom :

Adresse :

accepte par la présente de participer à la recherche intitulée : "CO-HO-RT STUDY (Concomitant Hormono-Radiotherapy Study) A Phase II Randomized Study to compare acute and late skin toxicities of Concomitant Letrozole-Radiotherapy and Radiotherapy followed by Letrozole as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Receptor (ER and/or PgR) Positive Tumors » - « Etude CO-HO-RT, Etude de Phase II randomisée évaluant les toxicités cutanées d'un traitement par Radiothérapie-Létrozole concomitant ou Radiothérapie suivie par Létrozole en situation adjuvante de cancer du sein chez les femmes ménopausées RH+ » et qui fait l'objet d'un prélèvement sanguin pour la recherche de facteurs génétiques prédisposant à des toxicités tardives.

dont le promoteur est le Centre Régional de Lutte contre le Cancer Val d'Aurelle – Montpellier

conduite par le Docteur

J'ai lu ce jour la notice d'information réservée au patient et j'ai bien pris connaissance de l'objectif de l'étude, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles et les conditions de sa réalisation m'ont été clairement indiqués par le médecin cité plus haut.

Je connais la possibilité qui m'est réservée à tout moment d'interrompre ma participation sans en fournir la raison et sans que cela ne me porte préjudice, ni que cela porte atteinte aux soins qui continueront à m'être prodigués.

Les données de cette étude resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'investigateur. En application de la loi « Informatique & Libertés » du 6 janvier 1978, modifiée par les lois n°94-548 du 1^{er} juillet 1994 et n°2002-303 du 4 mars 2002, j'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès (articles 34 et 40 modifié) et de rectification (article 36), que m'ouvrent les textes susvisés, pourra s'exercer à tout moment auprès du Docteur et que les données me concernant pourront m'être communiquées directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.

Selon les dispositions de la loi du 4 mars 2002, je serai informé des résultats globaux de l'étude par l'investigateur.

J'ai lu et reçu un exemplaire de ce formulaire et j'accepte de participer au présent protocole.

Fait à, le

Signature de la patiente

Signature du médecin – investigateur

APPENDIX 3 PERFORMANCE STATUS**Performance status grading KARNOFSKY and WHO Classification**

| KARNOFSKY (%) | | WHO PS | |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 | Normal, no complaints, no evidence of disease | 0 | Able to carry out all normal activity without restriction |
| 90 | Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms of disease | | |
| 80 | Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease | 1 | Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out light work. |
| 70 | Cares for self, unable to carry on normal activity or to do active works. | 2 | Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work; up about more than 50% of waking hours. |
| 60 | Requires occasional assistance but is able to care for most needs. | 3 | Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours. |
| 50 | Requires considerable assistance and frequent medical care. | | |
| 40 | Disabled, requires special care and assistance | 4 | Completely disabled; cannot carry out any self-care; totally confined to bed or chair. |
| 30 | Severely disabled, hospitalization is indicated although death not imminent | | |
| 20 | Very sick, hospitalization necessary, active supportive treatment necessary | | |
| 10 | Moribund, fatal processes progressing rapidly | | |
| 0 | Dead | | |

APPENDIX 4 Staging system (TNM)**Staging system (TNM), UICC 2002**

| | | |
|----------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T | TX | Primary tumor cannot be assessed |
| | T0 | No evidence of primary tumor |
| | Tis | Carcinoma <i>in situ</i> |
| | T1 | Tumor 2 cm or less in greatest dimension |
| | T1a | Tumor more than 0.1 cm but not more than 0.5 cm in greatest dimension |
| | T1b | Tumor more than 0.5 cm but not more than 1 cm in greatest dimension |
| | T1c | Tumor more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension |
| | T2 | Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension |
| | T3 | Tumor more than 5 cm in greatest dimension |
| | T4 | Tumor of any size with direct extension to: |
| | T4a | Chest wall (not including pectoralis muscle) |
| | T4b | Skin (edema including “peau d’orange”, ulceration or satellite skin nodules) |
| | T4c | Both T4a and T4b |
| | T4d | Inflammatory carcinoma |
| N | | |
| | NX | Regional lymph nodes cannot be assessed |
| | N0 | No regional lymph node metastasis |
| | N1 | Metastasis to movable ipsilateral axillary lymph node(s) |
| | N2 | Metastasis in ipsilateral axillary lymph nodes fixed or matted (a), or in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis (b) |
| | N3 | Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s) with or without (a) axillary lymph node involvement, or in clinically apparent ipsilateral internal mammary lymph node(s) and in the presence of clinically evident axillary lymph node metastasis (b); or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) (c) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement |

| | | |
|----------|-----------|----------------------------------------------|
| M | MX | Distant metastasis cannot be assessed |
| | M0 | No distant metastasis |
| | M1 | Distant metastasis |

Stades:

| | |
|-------------------|-----------------------|
| Stade 0 | TisN0M0 |
| Stade I | T1N0M0 |
| Stade IIA | T0N1M0 |
| | T1N1M0 |
| | T2N0M0 |
| Stade IIB | T2N1M0 |
| | T3N0M0 |
| Stade IIIA | T0N2M0 |
| | T1N2M0 |
| | T2N2M0 |
| | T3N1M0 |
| | T3N2M0 |
| Stade IIIB | T4N0M0 |
| | T4N1M0 |
| | T4N2M0 |
| Stade IIIC | Any T N3 M0 |
| Stade IV | Any T Any N M1 |

| |
|--------------------------------------------------|
| NCI Common Toxicity Criteria, Version 3.0 |
|--------------------------------------------------|

APPENDIX 5 NCI Common Toxicity Criteria, Version 3.0

| DERMATOLOGY/SKIN | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| | | | | | | Page 1 of 3 |
| Adverse Event | Short Name | Grade | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Atrophy, skin | Atrophy, skin | Detectable | Marked | — | — | — |
| Atrophy, subcutaneous fat | Atrophy, subcutaneous fat | Detectable | Marked | — | — | — |
| ALSO CONSIDER: Induration/fibrosis (skin and subcutaneous tissue). | | | | | | |
| Bruising (in absence of Grade 3 or 4 thrombocytopenia) | Bruising | Localized or in a dependent area | Generalized | — | — | — |
| Burn | Burn | Minimal symptoms; intervention not indicated | Medical intervention; minimal debridement indicated | Moderate to major debridement or reconstruction indicated | Life-threatening consequences | Death |
| REMARK: Burn refers to all burns including radiation, chemical, etc. | | | | | | |
| Chelitis | Chelitis | Asymptomatic | Symptomatic, not interfering with ADL | Symptomatic, interfering with ADL | — | — |
| Dry skin | Dry skin | Asymptomatic | Symptomatic, not interfering with ADL | Interfering with ADL | — | — |
| Flushing | Flushing | Asymptomatic | Symptomatic | — | — | — |
| Hair loss/alopecia (scalp or body) | Alopecia | Thinning or patchy | Complete | — | — | — |
| Hyperpigmentation | Hyperpigmentation | Slight or localized | Marked or generalized | — | — | — |
| Hypopigmentation | Hypopigmentation | Slight or localized | Marked or generalized | — | — | — |
| Induration/fibrosis (skin and subcutaneous tissue) | Induration | Increased density on palpation | Moderate impairment of function not interfering with ADL; marked increase in density and firmness on palpation with or without minimal retraction | Dysfunction interfering with ADL; very marked density, retraction or fixation | — | — |
| ALSO CONSIDER: Fibrosis-cosmesis; Fibrosis-deep connective tissue. | | | | | | |
| Injection site reaction/extravasation changes | Injection site reaction | Pain; itching; erythema | Pain or swelling, with inflammation or phlebitis | Ulceration or necrosis that is severe; operative intervention indicated | — | Death |
| ALSO CONSIDER: Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever); Ulceration. | | | | | | |

| DERMATOLOGY/SKIN | | | | | | | Page 2 of 3 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|
| Adverse Event | Short Name | Grade | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Nail changes | Nail changes | Discoloration; ridging (koilonychias); pitting | Partial or complete loss of nail(s); pain in nailbed(s) | Interfering with ADL | — | — | |
| NAVIGATION NOTE: Petechiae is graded as Petechiae/purpura (hemorrhage/bleeding into skin or mucosa) in the HEMORRHAGE/BLEEDING CATEGORY. | | | | | | | |
| Photosensitivity | Photosensitivity | Painless erythema | Painful erythema | Erythema with desquamation | Life-threatening; disabling | Death | |
| Pruritus/itching | Pruritus | Mild or localized | Intense or widespread | Intense or widespread and interfering with ADL | — | — | |
| ALSO CONSIDER: Rash/desquamation. | | | | | | | |
| Rash/desquamation | Rash | Macular or papular eruption or erythema without associated symptoms | Macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms; localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area (BSA) | Severe, generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption; desquamation covering ≥50% BSA | Generalized exfoliative, ulcerative, or bullous dermatitis | Death | |
| REMARK: Rash/desquamation may be used for GVHD. | | | | | | | |
| Rash: acne/acneiform | Acne | Intervention not indicated | Intervention indicated | Associated with pain, disfigurement, ulceration, or desquamation | — | Death | |
| Rash: dermatitis associated with radiation – <i>Select</i> : – Chemoradiation – Radiation | Dermatitis – <i>Select</i> | Faint erythema or dry desquamation | Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema | Moist desquamation other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion | Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site | Death | |
| Rash: erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis) | Erythema multiforme | — | Scattered, but not generalized eruption | Severe (e.g., generalized rash or painful stomatitis); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated | Life-threatening; disabling | Death | |
| Rash: hand-foot skin reaction | Hand-foot | Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema) without pain | Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema) or pain, not interfering with function | Ulcerative dermatitis or skin changes with pain interfering with function | — | Death | |

| DERMATOLOGY/SKIN | | | | | | | Page 3 of 3 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|
| Adverse Event | Short Name | Grade | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Skin breakdown/ decubitus ulcer | Decubitus | — | Local wound care; medical intervention indicated | Operative debridement or other invasive intervention indicated (e.g., hyperbaric oxygen) | Life-threatening consequences; major invasive intervention indicated (e.g., tissue reconstruction, flap, or grafting) | Death | |
| REMARK: Skin breakdown/decubitus ulcer is to be used for loss of skin integrity or decubitus ulcer from pressure or as the result of operative or medical intervention. | | | | | | | |
| Striae | Striae | Mild | Cosmetically significant | — | — | — | |
| Telangiectasia | Telangiectasia | Few | Moderate number | Many and confluent | — | — | |
| Ulceration | Ulceration | — | Superficial ulceration <2 cm size; local wound care; medical intervention indicated | Ulceration ≥2 cm size; operative debridement, primary closure or other invasive intervention indicated (e.g., hyperbaric oxygen) | Life-threatening consequences; major invasive intervention indicated (e.g., complete resection, tissue reconstruction, flap, or grafting) | Death | |
| Urticaria (hives, welts, wheals) | Urticaria | Intervention not indicated | Intervention indicated for <24 hrs | Intervention indicated for ≥24 hrs | — | Death | |
| ALSO CONSIDER: Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever). | | | | | | | |
| Wound complication, non-infectious | Wound complication, non-infectious | Incisional separation of ≤25% of wound, no deeper than superficial fascia | Incisional separation >25% of wound with local care; asymptomatic hernia | Symptomatic hernia without evidence of strangulation; fascial disruption/dehiscence without evisceration; primary wound closure or revision by operative intervention indicated; hospitalization or hyperbaric oxygen indicated | Symptomatic hernia with evidence of strangulation; fascial disruption with evisceration; major reconstruction flap, grafting, resection, or amputation indicated | Death | |
| REMARK: Wound complication, non-infectious is to be used for separation of incision, hernia, dehiscence, evisceration, or second surgery for wound revision. | | | | | | | |
| Dermatology/Skin – Other (Specify, ___) | Dermatology – Other (Specify) | Mild | Moderate | Severe | Life-threatening, disabling | Death | |

| | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Pulmonary fibrosis (radiographic changes) | Pulmonary fibrosis (radiographic changes) | Minimal radiographic findings (or patchy or bi- basilar changes) with estimated radiographic proportion of total lung volume that is fibrotic of <25% | Patchy or bi-basilar changes with estimated radiographic proportion of total lung volume that is fibrotic of 25 – <50% | Dense or widespread infiltrates/consolidation with estimated radiographic proportion of total lung volume that is fibrotic of 50 – <75% | Estimated radiographic proportion of total lung volume that is fibrotic is ≥75%; honeycombing | Death |
| REMARK: Fibrosis is usually a "late effect" seen >3 months after radiation or combined modality therapy (including surgery). It is thought to represent scar/fibrotic lung tissue. It may be difficult to distinguish from pneumonitis that is generally seen within 3 months of radiation or combined modality therapy. | | | | | | |
| ALSO CONSIDER: Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS); Cough; Dyspnea (shortness of breath); Hypoxia; Infection (documented clinically or microbiologically) with Grade 3 or 4 neutrophils (ANC <1.0 x 10 ⁹ /L) – <i>Select</i> ; Infection with normal ANC or Grade 1 or 2 neutrophils – <i>Select</i> ; Infection with unknown ANC – <i>Select</i> . | | | | | | |

| BLOOD/BONE MARROW | | | | | | | Page 1 of 1 |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|
| Adverse Event | Short Name | Grade | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Bone marrow cellularity | Bone marrow cellularity | Mildly hypocellular or $\leq 25\%$ reduction from normal cellularity for age | Moderately hypocellular or $>25 - \leq 50\%$ reduction from normal cellularity for age | Severely hypocellular or $>50 - \leq 75\%$ reduction cellularity from normal for age | — | Death | |
| CD4 count | CD4 count | $<LLN - 500/mm^3$ $<LLN - 0.5 \times 10^9/L$ | $<500 - 200/mm^3$ $<0.5 - 0.2 \times 10^9/L$ | $<200 - 50/mm^3$ $<0.2 \times 0.05 - 10^9/L$ | $<50/mm^3$ $<0.05 \times 10^9/L$ | Death | |
| Haptoglobin | Haptoglobin | $<LLN$ | — | Absent | — | Death | |
| Hemoglobin | Hemoglobin | $<LLN - 10.0$ g/dL $<LLN - 6.2$ mmol/L $<LLN - 100$ g/L | $<10.0 - 8.0$ g/dL $<6.2 - 4.9$ mmol/L $<100 - 80$ g/L | $<8.0 - 6.5$ g/dL $<4.9 - 4.0$ mmol/L $<80 - 65$ g/L | <6.5 g/dL <4.0 mmol/L <65 g/L | Death | |
| Hemolysis (e.g., immune hemolytic anemia, drug-related hemolysis) | Hemolysis | Laboratory evidence of hemolysis only (e.g., direct antiglobulin test [DAT, Coombs] schistocytes) | Evidence of red cell destruction and ≥ 2 gm decrease in hemoglobin, no transfusion | Transfusion or medical intervention (e.g., steroids) indicated | Catastrophic consequences of hemolysis (e.g., renal failure, hypotension, bronchospasm, emergency splenectomy) | Death | |
| ALSO CONSIDER: Haptoglobin; Hemoglobin. | | | | | | | |
| Iron overload | Iron overload | — | Asymptomatic iron overload, intervention not indicated | Iron overload, intervention indicated | Organ impairment (e.g., endocrinopathy, cardiopathy) | Death | |
| Leukocytes (total WBC) | Leukocytes | $<LLN - 3000/mm^3$ $<LLN - 3.0 \times 10^9/L$ | $<3000 - 2000/mm^3$ $<3.0 - 2.0 \times 10^9/L$ | $<2000 - 1000/mm^3$ $<2.0 - 1.0 \times 10^9/L$ | $<1000/mm^3$ $<1.0 \times 10^9/L$ | Death | |
| Lymphopenia | Lymphopenia | $<LLN - 800/mm^3$ $<LLN \times 0.8 - 10^9/L$ | $<800 - 500/mm^3$ $<0.8 - 0.5 \times 10^9/L$ | $<500 - 200/mm^3$ $<0.5 - 0.2 \times 10^9/L$ | $<200/mm^3$ $<0.2 \times 10^9/L$ | Death | |
| Myelodysplasia | Myelodysplasia | — | — | Abnormal marrow cytogenetics (marrow blasts $<5\%$) | RAEB or RAEB-T (marrow blasts $>5\%$) | Death | |
| Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC) | Neutrophils | $<LLN - 1500/mm^3$ $<LLN - 1.5 \times 10^9/L$ | $<1500 - 1000/mm^3$ $<1.5 - 1.0 \times 10^9/L$ | $<1000 - 500/mm^3$ $<1.0 - 0.5 \times 10^9/L$ | $<500/mm^3$ $<0.5 \times 10^9/L$ | Death | |
| Platelets | Platelets | $<LLN - 75,000/mm^3$ $<LLN - 75.0 \times 10^9/L$ | $<75,000 - 50,000/mm^3$ $<75.0 - 50.0 \times 10^9/L$ | $<50,000 - 25,000/mm^3$ $<50.0 - 25.0 \times 10^9/L$ | $<25,000/mm^3$ $<25.0 \times 10^9/L$ | Death | |
| Splenic function | Splenic function | Incidental findings (e.g., Howell-Jolly bodies) | Prophylactic antibiotics indicated | — | Life-threatening consequences | Death | |
| Blood/Bone Marrow – Other (Specify, ___) | Blood – Other (Specify) | Mild | Moderate | Severe | Life-threatening; disabling | Death | |

| METABOLIC/LABORATORY | | | | | | | Page 1 of 3 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|-------------|
| Adverse Event | Short Name | Grade | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Acidosis (metabolic or respiratory) | Acidosis | pH $<$ normal, but ≥ 7.3 | — | pH <7.3 | pH <7.3 with life-threatening consequences | Death | |
| Albumin, serum-low (hypoalbuminemia) | Hypoalbuminemia | $<LLN - 3$ g/dL $<LLN - 30$ g/L | $<3 - 2$ g/dL $<30 - 20$ g/L | <2 g/dL <20 g/L | — | Death | |
| Alkaline phosphatase | Alkaline phosphatase | $>ULN - 2.5 \times ULN$ | $>2.5 - 5.0 \times ULN$ | $>5.0 - 20.0 \times ULN$ | $>20.0 \times ULN$ | Death | |
| Alkalosis (metabolic or respiratory) | Alkalosis | pH $>$ normal, but ≤ 7.5 | — | pH >7.5 | pH >7.5 with life-threatening consequences | Death | |
| ALT, SGPT (serum glutamic pyruvic transaminase) | ALT | $>ULN - 2.5 \times ULN$ | $>2.5 - 5.0 \times ULN$ | $>5.0 - 20.0 \times ULN$ | $>20.0 \times ULN$ | Death | |
| Amylase | Amylase | $>ULN - 1.5 \times ULN$ | $>1.5 - 2.0 \times ULN$ | $>2.0 - 5.0 \times ULN$ | $>5.0 \times ULN$ | Death | |
| AST, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase) | AST | $>ULN - 2.5 \times ULN$ | $>2.5 - 5.0 \times ULN$ | $>5.0 - 20.0 \times ULN$ | $>20.0 \times ULN$ | Death | |
| Bicarbonate, serum-low | Bicarbonate, serum-low | $<LLN - 16$ mmol/L | $<16 - 11$ mmol/L | $<11 - 8$ mmol/L | <8 mmol/L | Death | |
| Bilirubin (hyperbilirubinemia) | Bilirubin | $>ULN - 1.5 \times ULN$ | $>1.5 - 3.0 \times ULN$ | $>3.0 - 10.0 \times ULN$ | $>10.0 \times ULN$ | Death | |
| REMARK: Jaundice is not an AE, but may be a manifestation of liver dysfunction/failure or elevated bilirubin. If jaundice is associated with elevated bilirubin, grade bilirubin. | | | | | | | |
| Calcium, serum-low (hypocalcemia) | Hypocalcemia | $<LLN - 8.0$ mg/dL $<LLN - 2.0$ mmol/L | $<8.0 - 7.0$ mg/dL $<2.0 - 1.75$ mmol/L | $<7.0 - 6.0$ mg/dL $<1.75 - 1.5$ mmol/L | <6.0 mg/dL <1.5 mmol/L | Death | |
| Ionized calcium | | $<LLN - 1.0$ mmol/L | $<1.0 - 0.9$ mmol/L | $<0.9 - 0.8$ mmol/L | <0.8 mmol/L | | |
| REMARK: Calcium can be falsely low if hypoalbuminemia is present. Serum albumin is <4.0 g/dL, hypocalcemia is reported after the following corrective calculation has been performed: Corrected Calcium (mg/dL) = Total Calcium (mg/dL) $- 0.8$ [Albumin (g/dL) $- 4$] ⁴ . Alternatively, direct measurement of ionized calcium is the definitive method to diagnose metabolically relevant alterations in serum calcium. | | | | | | | |

| METABOLIC/LABORATORY | | | | | | | Page 2 of 3 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|-------|-------------|
| Adverse Event | Short Name | Grade | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Calcium, serum-high (hypercalcemia) | Hypercalcemia | >ULN – 11.5 mg/dL >ULN – 2.9 mmol/L | >11.5 – 12.5 mg/dL >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 | Death | |
| Ionized calcium | | >ULN – 1.5 mmol/L | >1.5 – 1.6 mmol/L | >1.6 – 1.8 mmol/L | >1.8 mmol/L | | |
| Cholesterol, serum-high (hypercholesteremia) | Cholesterol | >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 | Death | |
| CPK (creatine phosphokinase) | CPK | >ULN – 2.5 x ULN | >2.5 x ULN – 5 x ULN | >5 x ULN – 10 x ULN | >10 x ULN | Death | |
| Creatinine | Creatinine | >ULN – 1.5 x ULN | >1.5 – 3.0 x ULN | >3.0 – 6.0 x ULN | >6.0 x ULN | Death | |
| REMARK: Adjust to age-appropriate levels for pediatric patients. ALSO CONSIDER: Glomerular filtration rate. | | | | | | | |
| GGT (γ-Glutamyl transpeptidase) | GGT | >ULN – 2.5 x ULN | >2.5 – 5.0 x ULN | >5.0 – 20.0 x ULN | >20.0 x ULN | Death | |
| Glomerular filtration rate | GFR | <75 – 50% LLN | <50 – 25% LLN | <25% LLN, chronic dialysis not indicated | Chronic dialysis or renal transplant indicated | Death | |
| ALSO CONSIDER: Creatinine. | | | | | | | |
| Glucose, serum-high (hyperglycemia) | Hyperglycemia | >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 acidosis | Death | |
| REMARK: Hyperglycemia, in general, is defined as fasting unless otherwise specified in protocol. | | | | | | | |
| Glucose, serum-low (hypoglycemia) | Hypoglycemia | <LLN – 55 mg/dL <LLN – 3.0 mmol/L | <55 – 40 mg/dL <3.0 – 2.2 mmol/L | <40 – 30 mg/dL <2.2 – 1.7 mmol/L | <30 mg/dL <1.7 mmol/L | Death | |
| Hemoglobinuria | Hemoglobinuria | Present | — | — | — | Death | |
| Lipase | Lipase | >ULN – 1.5 x ULN | >1.5 – 2.0 x ULN | >2.0 – 5.0 x ULN | >5.0 x ULN | Death | |
| Magnesium, serum-high (hypermagnesemia) | Hypermagnesemia | >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 | Death | |
| Magnesium, serum-low (hypomagnesemia) | Hypomagnesemia | <LLN – 1.2 mg/dL <LLN – 0.5 mmol/L | <1.2 – 0.9 mg/dL <0.5 – 0.4 mmol/L | <0.9 – 0.7 mg/dL <0.4 – 0.3 mmol/L | <0.7 mg/dL <0.3 mmol/L | Death | |
| Phosphate, serum-low (hypophosphatemia) | Hypophosphatemia | <LLN – 2.5 mg/dL <LLN – 0.8 mmol/L | <2.5 – 2.0 mg/dL <0.8 – 0.6 mmol/L | <2.0 – 1.0 mg/dL <0.6 – 0.3 mmol/L | <1.0 mg/dL <0.3 mmol/L | Death | |
| Potassium, serum-high (hyperkalemia) | Hyperkalemia | >ULN – 5.5 mmol/L | >5.5 – 6.0 mmol/L | >6.0 – 7.0 mmol/L | >7.0 mmol/L | Death | |

| METABOLIC/LABORATORY | | | | | | | Page 3 of 3 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|-------------|
| Adverse Event | Short Name | Grade | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Potassium, serum-low (hypokalemia) | Hypokalemia | <LLN – 3.0 mmol/L | — | <3.0 – 2.5 mmol/L | <2.5 mmol/L | Death | |
| Proteinuria | Proteinuria | 1+ or 0.15 – 1.0 g/24 hrs | 2+ to 3+ or 1.0 – 3.5 g/24 hrs | 4+ or >3.5 g/24 hrs | Nephrotic syndrome | Death | |
| Sodium, serum-high (hypermnatremia) | Hypermnatremia | >ULN – 150 mmol/L | >150 – 155 mmol/L | >155 – 160 mmol/L | >160 mmol/L | Death | |
| Sodium, serum-low (hyponatremia) | Hyponatremia | <LLN – 130 mmol/L | — | <130 – 120 mmol/L | <120 mmol/L | Death | |
| Triglyceride, serum-high (hypertriglyceridemia) | Hypertriglyceridemia | >ULN – 2.5 x ULN | >2.5 – 5.0 x ULN | >5.0 – 10 x ULN | >10 x ULN | Death | |
| Uric acid, serum-high (hyperuricemia) | Hyperuricemia | >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 | Death | |
| ALSO CONSIDER: Creatinine; Potassium, serum-high (hyperkalemia); Renal failure; Tumor lysis syndrome. | | | | | | | |
| Metabolic/Laboratory – Other (Specify, ___) | Metabolic/Lab – Other (Specify) | Mild | Moderate | Severe | Life-threatening; disabling | Death | |

APPENDIX 6 Randomization Form

| CO-HO-RT, DEMANDE D'INCLUSION A faxer au (33) 4 67 61 37 91 - Laurence Culine (Unité de Recherche Clinique – CRLC Val d'Aurelle – Tél (33) 4 67 61 37 82) | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1er envoi | <input type="checkbox"/> |
| si CT adjuvante, 2 ^{ème} envoi | <input type="checkbox"/> Date fin de chimiothérapie <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Investigateur Principal du centre : Pr/Dr | |
| Centre : | N° du centre <input type="text"/> |
| N° FAX : | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Date de demande d'inclusion | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Initiales patiente <input type="text"/> <input type="text"/> | née le : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| <small>Nom</small> | <small>Prénom</small> |
| Validation des CRITERES D'INCLUSION : | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| Date d'obtention du consentement éclairé | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Facteurs de STRATIFICATION : | |
| Chimiothérapie adjuvante prévue* | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| *Si oui, penser au 2 ^{ème} envoi pour recevoir la réponse de la randomisation | |
| Investigateur /co-investigateur : Nom | Signature |

REPONSE DU CENTRE D'ENREGISTREMENT

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de réponse de l'enregistrement | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| N° du centre | <input type="text"/> |
| N° d'inclusion | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Taux de CD-8 | <input type="checkbox"/> ≤16 % <input type="checkbox"/> 16-24% <input type="checkbox"/> >24% |
| Bras de traitement : | <input type="checkbox"/> A : RT+Létrozole 2,5mg/j débuté 3 semaines <u>avant</u> le 1 ^{er} jour de la RT |
| | <input type="checkbox"/> B : RT+Létrozole 2,5mg/j débuté 3 semaines <u>après</u> le dernier jour de la RT |
| Nom et signature de la personne ayant effectué l'enregistrement: | |
| Nom : | Signature : |

APPENDIX 7 Serious Adverse Event Report Form

Serious Adverse Event Report Form / A faxer au Promoteur au n° +33 4 67 61 37 91

- 1^{ère} notification
 Rapport de suivi n° :

Date de 1^{ère} notification : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 Date de rapport de suivi : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES

| N° Protocole | Pays | Centre Investigateur | Origine rapport | | | |
|-----------------------------------|------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|------------|-------------|
| | | | <input type="checkbox"/> recherche biomédicale | <input type="checkbox"/> étude | | |
| | | | <input type="checkbox"/> littérature | <input type="checkbox"/> autre : ... | | |
| Patient | | Sexe | Date de naissance | Age | Poids (kg) | Taille (cm) |
| N° d'inclusion du patient (NIP) : | | <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | | | |
| Nom (3 lettres) : _ _ _ _ | | | | | | |
| Prénom (2 lettres) : _ _ _ | | | | | | |

2. INFORMATIONS SUR L'ÉVÉNEMENT

Date de survenue événement : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| Toxicité (NCI-CTC) : 1 2 3 4
 Diagnostic ou symptômes prédominants :

3. TYPE D'ÉVÉNEMENT

Décès Invalidité / Incapacité temporaire ou permanente
 Mise en jeu du pronostic vital Autre cancer
 Hospitalisation (≥ 24h) ou prolongation d'hospitalisation Anomalie congénitale ou malformation fœtale
 Médicalement significatif, préciser :

4. ÉVOLUTION

Événement en cours Décès en relation avec l'événement
 Résolution sans séquelle Décès sans rapport avec l'événement
 Résolution avec séquelles Inconnu
 (préciser la nature des séquelles dans le narratif)

Date de résolution ou du décès : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| En cas de décès, autopsie faite : oui non
 Date de fin d'hospitalisation : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| prévue
 Si oui, joindre le rapport d'autopsie

5. INFORMATIONS SUR LES TRAITEMENTS DE L'ESSAI

N° Cure / Cycle : Indication :

| Traitements (chimioth, radioth...) | Voie | Date de la dernière administration | Dernière dose administrée | Dose cumulative depuis la 1 ^{ère} administration |
|------------------------------------|------|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1. | | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ Unités : | _ _ _ _ _ _ _ _ _ Unités : |
| 2. | | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ Unités : | _ _ _ _ _ _ _ _ _ Unités : |
| 3. | | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | _ _ _ _ _ _ _ _ _ Unités : | _ _ _ _ _ _ _ _ _ Unités : |

Le code a-t-il été levé ? : oui (résultat).....non n/a

Des traitements ont-ils été arrêtés ? oui non n/a
 Si oui préciser les numéros de traitements :

Des traitements ont-ils été réintroduits ?
 oui non n/a
 Si oui préciser les numéros de traitements :

Disparition de l'événement après arrêt d'un ou des traitements ?
 oui non n/a

Disparition de l'événement après réintroduction ?
 oui non n/a

Serious Adverse Event Report Form (2) / A faxer au Promoteur au n° +33 4 67 61 37 91

| | | |
|----------------|--------------|-------------------------------------------------------|
| N° Protocole : | N° Patient : | Date de survenue événement : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ |
|----------------|--------------|-------------------------------------------------------|

6. TRAITEMENT DE L'ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE

| Traitement | Dose/Unité | Voie | Indication | Date début | Date fin | En cours | |
|------------|------------|------|------------|------------|----------|------------------------------|------------------------------|
| | | | | | | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |

7. MÉDICATION CONCOMITANTE PERTINENTE (à l'exclusion de celle utilisée pour traiter l'événement)

| Traitement | Dose/Unité | Voie | Indication | Date début | Date fin | En cours | | Relation causale | | |
|------------|------------|------|------------|------------|----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| | | | | | | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> possible |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> possible |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> possible |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> possible |

8. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX PERTINENTS ET/OU MALADIE(S) CONCOMITANTE(S)

| |
|--|
| |
|--|

9. NARRATIF

Diagnostic ou principaux symptômes à réactualiser lors du suivi. Joindre les comptes-rendus d'hospitalisation, d'exams et/ou résultats de laboratoires. Décrire la chronologie de l'événement sur papier libre si nécessaire.

| |
|--|
| |
|--|

10. ÉVALUATION DE L'IMPUTABILITÉ ÉVÉNEMENT/TRAITEMENTS DE L'ESSAI

| Imputabilité | Exclu | Douteux | Plausible | Vraisemblable | Très vraisemblable | Information insuffisante |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Selon l'Investigateur | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Selon vous, cet événement est plutôt : attendu inattendu

Selon vous, cet événement est plutôt lié :

- au(x) traitement(s) de l'essai (préciser les numéros de traitement) : n°
 à la progression de la maladie
 au protocole de l'essai
 autre(s) maladie(s) concomitante(s)
 autre(s) traitement(s) concomitant(s)
 autre(s) :

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Nom et fonction du notificateur : Adresse : Tél. : Fax : E-mail : | Date, Nom et signature de l'investigateur/co-investigateur | Cadre réservé au Promoteur |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|

Gestion des effets indésirables

Définition: Tous les événements indésirables rencontrés au cours de l'étude, qui sont constatés par le médecin ou rapportés par le patient, seront consignés dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

Les événements indésirables graves (EIG) (attendus ou inattendus):

Un EIG est un événement médical important quel que soit le caractère attendu ou inattendu de l'événement constaté et la relation avec le produit à l'essai ou avec la recherche.

Doit être considéré comme grave, tout événement qui :

- * menace la vie du patient,
- * est fatal
- * entraîne une incapacité physique ou psychique temporaire ou définitive
- * nécessite ou prolonge une hospitalisation du patient
- * entraîne une anomalie congénitale ou néonatale
- * représente un risque médicalement significatif pour le malade

Les effets indésirables attendus:

Le caractère « attendu » sera évalué par rapport au Résumé des Caractéristiques du Produit

Les effets indésirables immédiats, à moyen terme ou à long terme pouvant être imputable au traitement et susceptibles d'intervenir, en dehors des cas isolés, sont décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Modalités de transmission au promoteur:

Tout Événement Indésirable Grave (EIG=SAE : Serious Adverse Event) doit être envoyé immédiatement et au plus tard dans les 24h ouvrables au promoteur de l'essai (FAX 04 67 61 31 35). Cette déclaration doit être suivie de la documentation du cas et il doit être suivi jusqu'à disparition, stabilisation, ou jusqu'à ce qu'il soit établi que le traitement n'est pas en cause.

Déclaration des événements indésirables graves:

Après réception de la notification d'un EIG, le promoteur s'engage :

- à le transmettre à l'AFSSAPS dans les 7 jours en cas de décès ou de menace du pronostic vital et dans les 15 jours pour les autres événements indésirables graves
- à adresser une copie de tous les EIG (attendus et inattendus) par fax à la pharmacovigilance de Novartis Pharma (01-55-47-68-00), en identifiant ceux déclarés à l'AFSSAPS, au plus tard dans les 15 jours après qu'il ait été informé de l'EIG
- à transmettre aux investigateurs les "Investigator Notifications" qui lui seraient transmises par la Recherche Clinique Novartis
- à fournir à l'AFSSAPS (copie à la Pharmacovigilance Novartis Pharma S.A.S.) un rapport annuel de Sécurité

Événements indésirables non graves (attendus ou inattendus):

Tous les événements indésirables non graves seront reportés dans le cahier d'observation mais ne feront pas l'objet de déclaration spécifique au promoteur.

Un listing de tous les événements indésirables non-graves rapportés pendant l'étude sera joint au rapport de l'étude.

APPENDIX 8 Questionnaire de Qualité de vie (EORTC - QLQ-C30)**Questionnaire de Qualité de vie (EORTC - QLQ-C30)**

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

Merci de préciser :

Vos initiales :

Votre date de naissance :
jour mois année

La date d'aujourd'hui :
jour mois année

| | Non | Oui |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| 1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ? | 1 | 2 |
| 2. Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ? | 1 | 2 |
| 3. Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ? | 1 | 2 |
| 4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ? | 1 | 2 |
| 5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ? | 1 | 2 |

Au cours de la semaine passée :

| | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|--------------|-----------------|
| 6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Avez-vous eu le souffle court ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Avez-vous eu mal ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Avez-vous eu besoin de repos ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Vous êtes-vous senti(e) faible ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Avez-vous manqué d'appétit ? | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|--------------|-----------------|
| 14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Avez-vous vomi ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Avez-vous été constipé(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Avez-vous eu de la diarrhée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Etiez-vous fatigué(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. Vous êtes-vous fait du souci ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. Vous êtes-vous senti(e) déprimée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ? | 1 | 2 | 3 | 4 |

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 |

APPENDIX 9 Questionnaire de Qualité de vie (EORTC - QLQ-BR23)**Questionnaire de Qualité de vie (EORTC - QLQ-BR23)**

Les patients signalent qu'ils présentent parfois les symptômes suivants. Veuillez indiquer l'importance des symptômes que vous auriez ressentis durant la semaine passée. Pour répondre, veuillez entourer le chiffre qui correspond le mieux à votre expérience.

Vos initiales :

Votre date de naissance :
jour mois année

La date d'aujourd'hui :
jour mois année

Au cours de la semaine passée :

| | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|--------------|-----------------|
| 1. Avez-vous eu la bouche sèche ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Est-ce que vos yeux étaient irrités, larmoyants ou douloureux ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Avez-vous perdu des cheveux ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Répondre à cette question uniquement si vous avez perdu des cheveux : La perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Vous êtes-vous sentie malade ou souffrante ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Avez-vous eu mal à la tête ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait de votre maladie ou de votre traitement ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Vous êtes-vous sentie moins féminine du fait de votre maladie ou de votre traitement ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Avez-vous trouvé difficile de vous regarder nue ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Votre corps vous a-t-il déplu ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Vous faisiez-vous du soucis pour votre santé dans l'avenir ? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Au cours des quatre dernières semaines :

| | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------|--------------|-----------------|
| 14. Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressé à la sexualité ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport) ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Répondez à cette question uniquement si vous avez eu une activité sexuelle : Dans quelle mesure l'activité sexuelle vous a-t-elle procurée du plaisir? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Au cours de la semaine passée :

| | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------|--------------|-----------------|
| 17. Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Avez-vous eu la main ou le bras enflé ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Avez-vous eu du mal à lever le bras devant vous ou sur le côté ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Avez-vous ressenti des douleurs dans la région du sein traité ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. La région du sein traité était-elle enflée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. La région du sein traité était-elle particulièrement sensible ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. Avez-vous eu des problèmes de peau dans la région de votre sein traité (démangeaisons, peau qui pèle, peau sèche ? | 1 | 2 | 3 | 4 |

APPENDIX 10 Letrozole**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Létrozole 2,5 mg pour un comprimé pelliculé

Pour les excipients, voir "6.1 : Liste des excipients"

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimé pelliculé, jaune foncé, rond, faces légèrement biconvexes, bords biseautés. Le comprimé est gravé sur les 2 faces "FV" sur l'une et "CG" sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.

Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes.

L'efficacité du létrozole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.

4.2 Posologie et mode d'administration**Adultes et patientes âgées**

La dose recommandée de létrozole est de 2,5 mg en une prise quotidienne.

Le traitement par Fémaro doit être poursuivi jusqu'à progression documentée de la tumeur. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée.

Enfants

Sans objet.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal en cas de clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

Les données cliniques disponibles sont insuffisantes chez l'insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min ou chez le patient atteint d'une insuffisance hépatocellulaire sévère (voir 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi" et 5.2 "Propriétés pharmacocinétiques").

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un ou l'autre des excipients
- Préménopause
- Grossesse et allaitement (voir 5.3 "Données de sécurité précliniques").

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Fémara n'a pas été étudié chez un effectif suffisant de patientes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Fémara a été étudié seulement chez un nombre limité de patientes présentant une atteinte non métastatique de la fonction hépatique à des degrés variés : insuffisance hépatocellulaire légère à modérée et sévère. Chez des hommes volontaires non cancéreux présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère (cirrhose hépatique et Child Pugh score C) l'exposition systémique et la demi-vie d'élimination terminale sont approximativement 2 à 3 fois supérieures aux valeurs obtenues chez les volontaires sains. Ainsi, il convient d'administrer Fémara avec précaution et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez de telles patientes (voir 5.2 "Propriétés pharmacocinétiques").

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études cliniques d'interaction ont montré que l'administration concomitante de Fémara avec la cimétidine et la warfarine ne provoque aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative.

L'analyse de la base de données des essais cliniques n'a pas mis en évidence d'autres interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments couramment prescrits.

On ne dispose à ce jour d'aucune expérience clinique concernant l'utilisation de Fémara en association avec d'autres agents anticancéreux.

In vitro, le létrozole inhibe l'isoenzyme 2A6 et modérément l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450. L'isoforme 2A6 ne joue pas un rôle majeur dans le métabolisme des médicaments. Néanmoins, il conviendra d'être prudent lors de l'administration concomitante de médicaments dont la biodisponibilité dépend principalement de ces isoenzymes et dont l'index thérapeutique est étroit.

4.6 Grossesse et allaitement

Fémara est contre-indiqué chez la femme avant la ménopause et chez la femme enceinte ou qui allaite (voir 5.3 “Données de sécurité précliniques”).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des cas de fatigue et d'étourdissement ayant été observés lors de l'administration de Fémara et des cas de somnolence ayant été peu fréquemment rapportés, la prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicule ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Fémara a généralement été bien toléré au cours des études cliniques en traitement de première intention et seconde intention du cancer du sein à un stade avancé. Approximativement un tiers des patientes traitées avec Fémara est susceptible de présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été les bouffées de chaleur (10,8 %), les nausées (6,9 %) et la fatigue (5 %). Nombre d'effets indésirables peuvent être attribués aux conséquences pharmacologiques normales de la carence en estrogènes (telles que les bouffées de chaleur, alopecie et saignements vaginaux).

Les effets indésirables suivants détaillés dans le tableau 1, ont été recueillis à partir des données des études cliniques menées avec Fémara dans le traitement en première ligne et en seconde ligne.

Estimation de la fréquence : très fréquent : $\geq 10\%$; fréquent : $\geq 1\%$ - $< 10\%$; peu fréquent : $\geq 0,1\%$ - $< 1\%$; rare : $\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$; très rare : $< 0,01\%$.

Infections

Peu fréquent : Infections urinaires.
Processus tumoral bénin et malin (incluant kystes et polypes)

Peu fréquent : Douleurs tumorales.

Troubles hématologiques

Peu fréquent : Leucopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Anorexie, augmentation de l'appétit.

Peu fréquent : Hypercholestérolémie, œdème général.

Troubles psychiatriques

Peu fréquent : Dépression, anxiété incluant nervosité, irritabilité.

Troubles du système nerveux

Fréquent : Céphalées, vertiges.

Peu fréquent : Somnolence, insomnie, troubles de la mémoire, dysesthésie incluant paresthésie, hypoesthésie, trouble du goût.

Rare: Accident vasculaire cérébral.

Troubles oculaires

Peu fréquent : Cataracte, irritation oculaire.

Troubles cardiaques

Peu fréquent : Palpitations, tachycardie.

Troubles vasculaires

Peu fréquent : Thrombophlébites incluant thrombophlébites profondes et superficielles, hypertension.

Rare: Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus vasculaire cérébral.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquent : Dyspnée

Troubles gastrointestinaux

Fréquent : Nausées, vomissements, dyspepsies, constipation, diarrhées.

Peu fréquent : Douleur abdominale, stomatite, bouche sèche.

Troubles cutanées et des tissus sous-cutanés

Fréquent : Alopecie, hypersudation, rash incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriaforme et vésiculeuse.

Peu fréquent : Prurit, peau sèche, urticaire.

Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os

Fréquent : Douleurs ostéo-musculaires incluant myalgie, douleur osseuse, arthralgie.

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquent : Polakiurie

Troubles des organes de reproduction

Peu fréquent : Saignement vaginal, pertes vaginales, sécheresse vaginale, douleur du sein

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration

Très fréquent : Bouffées de chaleur

Fréquent : Fatigue incluant asthénie et malaise, œdème périphérique

Peu fréquent : Fièvre, sécheresse des muqueuses, soif

Investigations

Fréquent : Prise de poids

Peu fréquent : Perte de poids, augmentation des transaminases

4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage ont été observés. On ne connaît aucun traitement spécifique d'un tel surdosage ; le traitement sera symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Inhibiteur enzymatique, Code ATC : L02 BG04

Inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (inhibiteur de la synthèse des estrogènes) ; agent anticancéreux.

L'élimination de la stimulation des estrogènes est une condition préalable à une réponse de la tumeur, lorsque le développement du tissu tumoral dépend de la présence des estrogènes et lorsqu'une hormonothérapie est instituée. Chez la femme ménopausée, la principale source des estrogènes provient de l'action d'une enzyme, l'aromatase, sur les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androstènedione et la testostérone), qu'elle transforme en estrone et estradiol. La suppression de la biosynthèse des estrogènes au niveau des tissus périphériques et du tissu tumoral lui-même peut donc être obtenue par une inhibition spécifique de l'enzyme aromatase.

Le létrozole est un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme aromatase en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe cytochrome P450-aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des estrogènes au niveau de tous les tissus, où ce complexe est présent.

Chez la femme ménopausée saine, des doses uniques de 0,1 ; 0,5 et 2,5 mg de létrozole diminuent les concentrations sériques d'estrone et d'estradiol de respectivement 75-78 % et 78 %, par rapport aux valeurs initiales. Une suppression maximale est obtenue en 48-78 h.

Chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé, des doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg diminuent les concentrations plasmatiques d'estradiol, d'estrone et de sulfate d'estrone de 75 - 95 % par rapport aux valeurs initiales, chez l'ensemble des patientes traitées. A des doses supérieures ou égales à 0,5 mg, la plupart des taux d'estrone et de sulfate d'estrone se situent au-dessous de la limite de détection des méthodes de dosage, ce qui indique qu'une suppression estrogénique plus marquée est obtenue avec ces doses.

La suppression estrogénique s'est maintenue tout au long du traitement chez l'ensemble de ces patientes.

L'inhibition par le létrozole de l'action de l'aromatase est hautement spécifique. Aucune suppression de la stéroïdogénèse surrénalienne n'a été observée. Aucune modification cliniquement pertinente n'a été notée au niveau des concentrations plasmatiques de cortisol, d'aldostérone, de 11-désoxycortisol, de 17-hydroxy-progestérone ou d'ACTH, ni au niveau de

l'activité de la rénine plasmatique, chez des patientes ménopausées traitées par une dose quotidienne de létrozole de 0,1 à 5 mg. Une stimulation par l'ACTH réalisée au bout de 6 et 12 semaines de traitement par des doses quotidiennes de 0,1 ; 0,25 ; 0,5 ; 1 ; 2,5 ; et 5 mg n'a indiqué aucune diminution de la production d'aldostérone ou de cortisol. De ce fait, aucune supplémentation en glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes n'est nécessaire.

Aucune modification n'a été observée au niveau des concentrations plasmatiques des androgènes (androstènedione et testostérone) chez les femmes ménopausées saines après des doses uniques de 0,1 ; 0,5 et 2,5 mg de létrozole, ni au niveau des concentrations plasmatiques d'androstènedione chez des patientes ménopausées traitées par des doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg, ce qui indique que le blocage de la biosynthèse des estrogènes ne provoque pas d'accumulation des précurseurs androgènes. Les taux plasmatiques de LH et de FSH des patientes traitées par le létrozole ne sont pas modifiés, pas plus que la fonction thyroïdienne évaluée par dosage de T3, T4 et TSH.

Traitement de première intention

Un essai clinique contrôlé en double aveugle a comparé létrozole (Fémara) 2,5 mg et tamoxifène 20 mg en traitement de première intention chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé. Chez 907 patientes, létrozole est supérieur au tamoxifène en terme de durée de survie sans progression (critère principal), de réponse objective, de temps jusqu'à échec du traitement et de bénéfice clinique (Tableau 1).

Tableau 1 Résultats du suivi médian de 32 mois

| Variable | Statistique | Fémara n=453 | Tamoxifène n=454 |
|----------------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------|
| Durée de survie sans progression | Médiane | 9,4 mois | 6,0 mois |
| | (95 % IC pour la médiane) | (8,9 ; 11,6 mois) | (5,4 ; 6,3 mois) |
| | Hazard ratio | | 0,78 |
| | (95 % IC pour le Hazard ratio) | | (0,62 ; 0,83) |
| Réponse objective (RC + RP) | <i>P</i> | | <0,0001 |
| | RC + RP | 145 (32 %) | 95 (21 %) |
| | (95 % IC pour le taux) | (28, 36 %) | (17, 25 %) |
| | Odds ratio | | 1,78 |
| Bénéfice clinique | (95 % IC pour odds ratio) | | (1,32 ; 2,40) |
| | <i>P</i> | | 0,0002 |
| | RC + RP + PC \geq 24 semaines | 226 (50 %) | 173 (38 %) |
| | Odds ratio | | 1,62 |
| Délai avant échec du traitement | (95 % IC pour odds ratio) | | (1,24 ; 2,11) |
| | <i>P</i> | | 0,0004 |
| | Médiane | 9,1 mois | 5,7 mois |
| | (95% pour médiane) | (8,6 ; 9,7 mois) | (3,7 ; 6,1 mois) |
| | Hazard ratio | | 0,73 |
| | (95% IC pour Hazard ratio) | | (0,64 ; 0,84) |
| | <i>P</i> | | <0,0001 |

La durée de survie sans progression était significativement plus longue, et le taux de réponse objective était significativement plus élevé pour létrozole par rapport au tamoxifène dans la population des patientes ayant des tumeurs avec récepteurs inconnus et dans la population des patientes avec des récepteurs positifs. De façon similaire, la durée de survie sans progression était significativement plus élevée pour létrozole quelle que soit l'administration préalable ou non d'une hormonothérapie adjuvante par anti-estrogène. La durée de survie sans progression était significativement plus longue pour létrozole quel que soit le site de la maladie. La durée de survie médiane sans progression était pratiquement deux fois plus longue pour létrozole chez les patients ayant une atteinte des tissus mous uniquement (médiane de 12,1 mois pour létrozole, 6,4 mois pour tamoxifène) et chez les patientes ayant des métastases viscérales (médiane de 8,3 mois pour létrozole, 4,6 mois pour tamoxifène). Le taux de réponse objective était significativement plus élevé pour létrozole chez les patientes avec atteintes des tissus mous uniquement (50 % versus 34 % pour létrozole et tamoxifène, respectivement), et pour les patientes avec des métastases viscérales (28 % létrozole versus 17 % tamoxifène).

Dans le protocole de l'étude il était prévu de proposer aux patientes en progression soit de passer en cross-over (changer de traitement pour recevoir l'autre hormonothérapie), soit de sortir de l'étude. Environ 50% des patientes ayant participé au cross-over, ont reçu 36 mois de traitement.

Le temps médian du cross-over était de 17 mois pour les patientes traitées par létrozole suivi du tamoxifène et de 13 mois pour les patientes traitées par du tamoxifène suivi de létrozole.

Le traitement de première ligne chez les patientes ayant un cancer du sein avancé par létrozole a permis d'obtenir une survie globale médiane de 34 mois comparée à 30 mois avec le tamoxifène (logrank test $p=0,53$, non significatif). Létrozole était associé à une meilleure survie jusqu'à au moins 24 mois. Le taux de survie à 24 mois était de 64 % pour le groupe traité par létrozole contre 58 % pour le groupe traité par le tamoxifène. L'absence d'un avantage du létrozole sur la survie pourrait s'expliquer par le design de l'étude qui proposait un cross-over.

La durée du traitement par hormonothérapie (délai avant recours à la chimiothérapie) était significativement plus longue avec létrozole (médiane 16.3 mois, 95% IC 15 à 18 mois) par rapport au tamoxifène (médiane 9.3 mois, 95% IC 8 à 12 mois) (logrank $P=0.0047$).

Traitement de seconde intention

Deux essais cliniques contrôlés ont été réalisés comparant deux doses de létrozole (0,5 mg et 2,5 mg), respectivement, à l'acétate de mégestrol et à l'aminoglutéthimide chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé antérieurement traité par antiestrogènes.

La durée de survie sans progression n'était pas statistiquement différente entre létrozole 2,5 mg et l'acétate de mégestrol ($p = 0,07$). Des différences statistiquement significatives ont été observées en faveur du létrozole 2,5 mg comparé à l'acétate de mégestrol en terme de taux de réponse tumorale objective globale (24% versus 16%, $p = 0,04$) et en terme de temps jusqu'à échec du traitement ($p = 0,04$). La survie globale n'est pas significativement différente entre les 2 bras ($p = 0,2$).

Dans la seconde étude, la différence de taux de réponse entre létrozole 2,5 mg et aminoglutéthimide n'est pas statistiquement significative ($p = 0,06$). Létrozole 2,5 mg était statistiquement supérieur à l'aminoglutéthimide en terme de survie sans progression ($p = 0,008$), de survie jusqu'à échec du traitement ($p = 0,003$) et de survie globale ($p = 0,002$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le létrozole est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif (biodisponibilité moyenne absolue : 99,9 %). L'ingestion d'aliments diminue légèrement la vitesse d'absorption (t_{max} médian : 1 heure à jeun versus 2 heures en postprandial ; et C_{max} moyenne : $129 \pm 20,3$ nmol/l à jeun versus $98,7 \pm 18,6$ nmol/l en postprandial) mais ne modifie pas le degré d'absorption (AUC). Cet effet mineur sur la vitesse d'absorption étant considéré comme non pertinent sur le plan clinique, le létrozole peut donc être pris sans tenir compte de l'heure des repas.

Distribution

La liaison du létrozole aux protéines plasmatiques est de 60 % environ et concerne principalement l'albumine (55 %). La concentration du létrozole au niveau des hématies représente 80 % environ de la concentration plasmatique. Après administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué, environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondent au produit inchangé. L'exposition systémique aux métabolites est donc faible. La distribution tissulaire du létrozole est rapide et importante. Son volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Métabolisme et élimination

La clairance métabolique en un métabolite carbinol dépourvu d'action pharmacologique est la principale voie d'élimination du létrozole ($Cl_m = 2,1$ l/h) mais elle est relativement lente comparée au flux sanguin hépatique (environ 90 l/h). Les isoenzymes 3A4 et 2A6 du cytochrome P450 se sont avérés capables de transformer le létrozole en ce métabolite. La formation de métabolites mineurs non identifiés, ainsi que l'excrétion rénale et fécale directe ne jouent qu'un rôle mineur dans l'élimination globale du létrozole. Dans les 2 semaines qui ont suivi l'administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué à des volontaires ménopausées saines, $88,2 \pm 7,6$ % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et $3,8 \pm 0,9$ % dans les fèces. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvés dans les urines sur 216 heures ($84,7 \pm 7,8$ % de la dose) ont été attribués au glucuroconjugué du métabolite carbinol, environ 9 % à deux métabolites non identifiés et 6 % au létrozole inchangé.

La demi-vie d'élimination terminale apparente au niveau du plasma est d'environ 2 jours. Après une administration quotidienne de 2,5 mg, les taux d'équilibre sont atteints en 2 à 6 semaines. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques sont environ 7 fois supérieures aux concentrations mesurées après une dose unique de 2,5 mg, et sont environ 1,5 à 2 fois supérieures aux valeurs à l'état d'équilibre estimées à partir des concentrations mesurées après une dose unique, ce qui indique une légère non-linéarité de la pharmacocinétique du létrozole en cas d'administration quotidienne à la dose de 2,5 mg. Les taux d'équilibre étant constants dans le temps, on peut conclure à l'absence d'accumulation continue du létrozole. L'âge n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du létrozole.

Groupes particuliers de patientes

Lors d'une étude menée auprès de 19 volontaires présentant divers degrés de fonction rénale (clairance de la créatinine des 24 heures allant de 9 à 116 ml/min), aucun effet n'a été retrouvé sur la pharmacocinétique du létrozole après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg. Lors d'une étude analogue conduite chez des sujets présentant des degrés variés de fonction hépatique, les valeurs moyennes de l'AUC des volontaires souffrant d'insuffisance hépatocellulaire modérée (Child-Pugh score B) ont été de 37 % supérieures à celles des sujets normaux, mais sont restées dans les limites des valeurs observées chez les sujets à fonction hépatique normale. Dans une étude comparant la pharmacocinétique de létrozole après une administration orale unique chez 8 sujets masculins atteints d'une cirrhose du foie sévère avec insuffisance hépatocellulaire sévère (Child-Pugh score C), à des volontaires sains (N=8), l'AUC et la demi-vie augmentent respectivement de 95 % et 187 %. Ainsi Fémara devra être administré avec précaution et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez de telles patientes.

5.3 Données de sécurité précliniques

De nombreuses études de sécurité précliniques ont été menées chez les espèces animales habituelles, sans mettre en évidence de toxicité générale ou vis-à-vis d'organes cible.

Le létrozole a présenté un faible degré de toxicité aiguë chez les rongeurs exposés à des doses atteignant 2000 mg/kg. Chez le chien, le létrozole a provoqué des signes de toxicité modérée à la dose de 100 mg/kg.

Lors d'études de toxicité par administration répétée menées chez le rat et le chien sur des périodes allant jusqu'à 12 mois, les principaux résultats observés ont pu être attribués à l'action

pharmacologique du produit. La dose dénuée d'effet indésirable a été de 0,3 mg/kg pour les deux espèces.

Les études *in vitro* et *in vivo* du potentiel mutagène du létrozole n'ont mis en évidence aucune génotoxicité.

Lors d'une étude de 104 semaines chez le rat, aucune tumeur imputable au traitement n'a été observée chez les rats mâles. Chez les rats femelles, une moindre incidence de tumeurs mammaires bénignes et malignes a été observée avec toutes les doses de létrozole.

L'administration orale du létrozole à des rates gestantes a provoqué une légère augmentation de l'incidence des malformations foetales chez ces animaux traités. Cependant, il n'a pas pu être démontré si cela était une conséquence des propriétés pharmacologiques (inhibiteur de la synthèse des estrogènes) ou d'un effet propre du létrozole.

Les observations précliniques se sont limitées à celles prévisibles, liées à l'effet pharmacologique du produit, et constituent le seul problème de tolérance extrapolable à l'homme.

Ces données confirment donc les contre-indications mentionnées aux sections "contre-indications" et "Grossesse et allaitement".

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, hypromellose, macrogol 8000, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité et à conserver à une température ne dépassant pas + 30° C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- ◆ 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- ◆ 10 plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) de 10 comprimés ; boîte de 100.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Pharma S.A.S.
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 RUEIL-MALMAISON

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 341 474-2 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 341 475-9 : 10 plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) de 10 comprimés ; boîte de 100.

APPENDIX 11 Insurance policy

| |
|-------------------------|
| Insurance policy |
|-------------------------|

Biomedicinsure
73 rue du Général Weygand
CP 3733
56037 VANNES cedex

Adhésion n° 200400216
Souscription d'un contrat de Responsabilité Civile sous le n° 01/8086606 le 19 Août 2004.