

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-0803

<b>Code</b>	IFCT-0803
<b>Investigateur Coordinateur</b>	Pr Jean Trédaniel Service de Pneumologie - Oncologie Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph - 75014 PARIS - France
<b>Investigateur Coordinateur associé</b>	Pr Françoise Mornex Service de Radiothérapie-Oncologie Centre Hospitalier Lyon-Sud - 69495 PIERRE-BÉNITE - FRANCE
<b>Promoteur</b>	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
<b>Coordination</b>	M. Franck Morin (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
<b>Titre</b>	Etude de phase II évaluant l'association de cetuximab à une radiothérapie et chimiothérapie concomitante par cisplatine et pemetrexed dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules non-épidermoïdes de stade III, inopérables.
<b>Objectifs</b>	<p><u>Principal :</u></p> <p>Taux de contrôle de la maladie (Réponse Complète + Réponse Partielle + Stabilisation) à la 16<sup>e</sup> semaine après l'inclusion</p> <p><u>Secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux de contrôle de la maladie (RC + RP + SD) à la 24<sup>e</sup> semaine après l'inclusion</li> <li>• Taux de réponses complètes (RC) à la 16<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> semaines,</li> <li>• Taux de réponses partielles (RP) à la 16<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> semaines,</li> <li>• Taux de stabilités (SD) à la 16<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> semaines,</li> <li>• Durée de survie sans progression</li> <li>• Durée de survie globale</li> <li>• Tolérance globale : recueil des évènements indésirables évalués selon les critères CTC-AE v 4.0 (jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine post-inclusion)</li> <li>• Tolérance spécifique au Cetuximab</li> </ul>
<b>Considérations statistiques</b>	<p>Le critère principal étant le taux de contrôle de la maladie à 16 semaines, les hypothèses statistiques sont déterminées par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>p_0</math> : taux de contrôle qui ne serait pas suffisant pour poursuivre l'essai en phase III, fixé à 60%.</li> <li>- <math>p_1</math> : taux de contrôle efficace minimal justifiant la poursuite de l'essai en phase III, fixé à 75%.</li> </ul> <p>Avec un risque de première espèce <math>\alpha=5\%</math> et <math>\beta=10\%</math>, il est nécessaire d'inclure 95 patients évaluable, l'analyse est basée sur la procédure de Simon en 2 étapes.</p> <p>En prenant en compte 10% de sujets non évaluable, au total, il sera nécessaire d'inclure 106 patients.</p>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-0803

<p><b>Critères d'inclusion</b></p>	<p>[1] patient atteint d'un CBNPC avec une histologie définie comme autre que épidermoïde prédominant,  [2] patient atteint d'un CBNPC de stade III (classification TNM 2009) jugé inopérable ou non résécable,  [3] présence d'au moins une cible mesurable en une dimension (RECIST 1.1),  [4] possibilité d'une irradiation conformationnelle optimisée à la dose de 66 Gy permettant de traiter jusqu'à deux cibles avec deux isocentres et des faisceaux différents (irradiation à visée curatrice),  [5] radiothérapie pouvant être réalisée à la dose de 66 Gy avec un V20 <math>\leq</math> 35% et une DMP <math>\leq</math> 20 Gy (l'intégration dans le volume d'irradiation d'une adénopathie ne fixant pas le 18-FDG n'est possible que sous réserve de ne pas augmenter le V20 au-delà des limites fixées).  [6] fonction respiratoire : VEMS <math>\geq</math> 40% de la valeur théorique et DLCO/VA <math>\geq</math> 50% de la valeur théorique et PaO2 <math>\geq</math> 60 mm Hg,  [7] fonction hématologique :  polynucléaires neutrophiles <math>\geq</math> 1,5.10<sup>9</sup>/L et plaquettes <math>\geq</math> 100.10<sup>9</sup>/L,  hémoglobine <math>\geq</math> 10 g/dL,  [8] fonction hépatique :  bilirubine totale <math>\leq</math> 1,5 N et ASAT/ALAT <math>&lt;</math> 2,5 N,  [9] fonction rénale : taux de créatinine sérique <math>\leq</math> 1,25 N et clairance calculée de la créatinine <math>\geq</math> 60 mL/min (selon la formule de MDRD)  [10] patient ayant signé un consentement éclairé,  [11] patient apte, selon l'investigateur à se plier aux impératifs et contraintes de l'étude,  [12] âge <math>\geq</math> 18 ans et <math>&lt;</math> 70 ans,  [13] indice de performance OMS de 0 ou 1,  [14] perte de poids <math>\leq</math> 10% du poids total dans les 3 mois précédant l'inclusion,  [15] espérance de vie <math>\geq</math> 3 mois,  [16] affiliation à un régime de sécurité sociale</p>
<p><b>Critères de non-inclusion</b></p>	<p>[1] cancer bronchique prétraité (hors désobstruction endoscopique),  [2] cancer opérable,  [3] cancer bronchique épidermoïde ou cancer bronchique mixte à petites et non petites cellules ou carcinome mixte adénoquameux à prédominance épidermoïde, carcinome bronchiolo-alvéolaire, cancer bronchique à petites cellules,  [4] cancer bronchique métastatique ou cancer bronchique avec épanchement pleural ponctionnable et cytologiquement prouvé comme néoplasique, ou atteinte péricardique cytologiquement prouvée,  [5] syndrome de compression cave supérieur non accessible à la pose d'un stent ou ne régressant pas après pose d'un stent,  [6] femme ayant un test (sérique) de grossesse positif ou n'ayant pas réalisé de test de grossesse, sauf si le risque d'une grossesse peut être exclu (ex : post ménopause, aménorrhée depuis au moins deux ans, hystérectomie ou ovariectomie),  [7] femme allaitante ou en période d'activité génitale n'utilisant pas de méthode de contraception hormonale ou mécanique efficace ou homme sexuellement actif, ayant une partenaire en période d'activité génitale refusant d'utiliser une méthode de contraception efficace au cours de l'étude et des 6 mois suivant la dernière administration du traitement,  [8] patient atteint d'une déficience ne lui permettant pas une bonne compréhension des impératifs de l'essai,  [9] personnes majeures faisant l'objet de mesures de protection légale ou hors d'état de manifester leur volonté,  [10] personnes détenues, hospitalisées ou admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celles de la recherche,  [11] patient participant ou ayant participé à un essai thérapeutique dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'essai,  [12] antécédent d'irradiation thoracique,  [13] antécédent de chimiothérapie,  [14] neuropathie périphérique de grade <math>\geq</math> 1,  [15] autre pathologie maligne que le CBNPC en cours ou antécédents d'une pathologie maligne dans les 5 dernières années à l'exception d'un carcinome baso-</p>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-0803

	<p>cellulaire de la peau ou d'un carcinome in situ du col utérin,                  [16] maladie cardiaque cliniquement significative : AVC ou infarctus de myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'essai, angor instable, insuffisance cardiaque congestive de grade &gt; II selon la New York Heart Association, ou arythmie cardiaque nécessitant un traitement spécifique durant l'étude, FEVG &lt; 50% et d'une façon générale, toute pathologie associée pouvant faire craindre une mauvaise tolérance de l'hyperhydratation nécessitée par la perfusion de cisplatine,                  [17] allergie ou hypersensibilité connues aux anticorps monoclonaux,                  [18] maladie infectieuse sévère en cours, infection connue par le VIH, fièvre &gt; 38°5 ou évidence de toute autre pathologie, dégradation des fonctions organiques ou neurologiques, résultat d'examen physique ou de laboratoire qui entraîne la suspicion d'une maladie ou d'une condition contre-indiquant l'utilisation d'un traitement de l'essai, qui peut affecter l'adhésion du patient aux conditions du protocole, ou l'exposer à un risque quelconque de complication liée au traitement,                  [19] traitement antérieur par un agent ciblant la voie EGFR (HER1) : gefitinib, erlotinib, vandetanib, lapatinib, panitumumab ou autre.</p> <p>NB : Une atteinte sus-claviculaire basse, incluable dans le champ d'irradiation sans dépassement du V20 cible, ne constitue pas un critère d'exclusion.</p>																																																																																																																																																								
<b>Schéma thérapeutique</b>	<p>- Les patients recevront un cycle de chimiothérapie d'induction par cisplatine et pemetrexed délivrés tous deux au J1 d'un cycle de 21 jours. Le cetuximab est associé dès le début du traitement.</p> <p>Cette première cure est suivie de l'association radio-chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la chimiothérapie est administrée aux mêmes doses et au même rythme que pendant le traitement d'induction, pour un maximum de 3 cycles,</li> <li>- l'irradiation débute à J22; par fractions quotidiennes de 2 Gy, 5 jours sur 7, jusqu'à un maximum de 66 Gy,</li> <li>- durant l'association chimio-radiothérapie, le Cetuximab est poursuivi sur la base d'une injection hebdomadaire de 250 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>																																																																																																																																																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Semaine</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> <th>13</th> <th>14</th> <th>15</th> <th>16</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mois</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>EVA</td> <td>EVA1</td> <td></td> <td></td> <td>EVA2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>EVA3</td> <td>EVA4</td> </tr> <tr> <td>Radiothérapie</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="8" style="background-color: #90EE90;">66 Gy (2 Gy / fraction)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Semaine	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	24	Mois																	4	6	EVA	EVA1			EVA2													EVA3	EVA4	Radiothérapie				66 Gy (2 Gy / fraction)															Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup>		X			X			X			X								Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup>		X			X			X			X								Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup>		X																	Cetuximab 250 mg/m <sup>2</sup>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Semaine	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	24																																																																																																																																							
Mois																	4	6																																																																																																																																							
EVA	EVA1			EVA2													EVA3	EVA4																																																																																																																																							
Radiothérapie				66 Gy (2 Gy / fraction)																																																																																																																																																					
Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup>		X			X			X			X																																																																																																																																														
Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup>		X			X			X			X																																																																																																																																														
Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup>		X																																																																																																																																																							
Cetuximab 250 mg/m <sup>2</sup>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																											
	<p><i>Le pemetrexed et le cetuximab seront fournis par le promoteur</i></p>																																																																																																																																																								
<b>Diagnostic et évaluation de la réponse</b>	<p><b>Initial (EVA1):</b>                  Examen clinique, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique, bilan hépatique, EFR avec mesure des débits (VEMS) et de la diffusion de l'oxyde de carbone (DLCO/VA) ; gazométrie artérielle, imagerie tumorale (scanner thoracique et sus-mésocolique prenant le foie et les glandes surrénales), scanner ou IRM cérébrale, scintigraphie au 18-FDG (TEP-scan).</p> <p><b>Evaluation à 3 (EVA2), 16 (EVA3) et 24 (EVA4) semaines :</b>                  Scanner thoracique et sus-mésocolique.</p> <p><b>Suivi 6<sup>e</sup> mois, 9<sup>e</sup> mois, 12<sup>e</sup> mois, 15<sup>e</sup> mois, 18<sup>e</sup> mois et 24<sup>e</sup> mois puis tous les 6 mois jusqu'à la 5<sup>e</sup> année :</b>                  Bilan d'imagerie (en alternance scanner thoracique et radiographie pulmonaire), recueil des traitements ultérieurs du cancer, recueil de la tolérance et des effets indésirables.</p>																																																																																																																																																								

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-0803

<b>BIO-IFCT-0803</b>	<p>Prélèvements tissulaires : uniquement ceux ayant conduit au diagnostic anatomo pathologique, inclus en paraffine. Une cellularité tumorale sur coupe HES sera systématiquement effectuée.</p> <p>Prélèvements sanguins : Un tube avec séparateur de sérum de 5 mL et un tube EDTA de 6 mL seront collectés au début du traitement et à la 16ème semaine. Après centrifugation, le sérum et le plasma seront conservé à -80°C.</p> <p>Bio-marqueurs étudiés : Chimiothérapie : ERCC1, Beta-tubuline 3 Radiochimiothérapie : FGF-2 et Intégrine B3 Cetuximab : mutation de K-Ras et B-Raf (si quantité d'ADN suffisante) Survie prolongée : mutation de l'EGF-R</p>
----------------------	--