| | |
|---|---|
| **CODE** | IFCT |
| **ACRONYME** | CHIVA (**C**ancer poumon **HIV A**limta) |
| **INVESTIGATEUR COORDINATEUR** | Armelle Lavolé, Service de Pneumologie et Réanimation. Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, Paris 75970.<br>armelle.lavole@tnn.aphp.fr |
| **PROMOTEUR** | Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)<br>10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS |
| **BIOSTATISTIQUES** | Laurence Baudrin - IFCT |
| **COORDINATION** | Franck Morin - IFCT |
| **TITRE** | Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association carboplatine-pemetrexed chez des patients vivant avec le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH+) atteints de Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) non-épidermoïde de stade III (non irradiable ou non opérable) ou IV |
| **RATIONNEL** | 1- Le risque de développer un cancer du poumon chez les patients VIH+ est plus élevé que dans la population générale<br>2- Les patients sont plus jeunes au moment du diagnostic<br>3- Le pronostic est plus mauvais<br>4- La stratégie thérapeutique est hétérogène et non codifiée<br>5- Le taux de contrôle de la maladie est inférieur et le profil de toxicité est plus mauvais que dans la population générale des CBNPC<br>6- Les interactions entre la thérapie antirétrovirale et la chimiothérapie sont mal connues |

| | |
|---|---|
| **RESUME** | L'introduction des trithérapies antirétrovirales en 1996 a considérablement diminué la mortalité par SIDA mais a été accompagnée d'une augmentation de décès liés à des pathologies non classantes SIDA, en particuliers les cancers. En Europe et aux Etats Unis, le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est le plus fréquent des cancers non classants SIDA dans la population VIH+. Le risque de développer un CBP chez les patients VIH+ est deux à six fois plus élevé que dans la population générale de même âge et l'âge moyen au diagnostic de CBP n'est que de 45 ans. La présentation TNM est d'emblée plus étendue et le pronostic plus mauvais que dans la population générale. La prise en charge des patients VIH+ atteints de CBP n'est pas codifiée. La stratégie thérapeutique est difficile. D'une part liée à une impression de progression tumorale malgré les traitements et d'autre part liée à la toxicité propre de la chimiothérapie et aux interactions avec les antirétroviraux.<br>L'association platine et pemetrexed offre un excellent profil de toxicité et aucune des drogues n'est éliminée par le CYP3A, ce qui permet davantage de latitude avec les antirétroviraux. Le carboplatine a un meilleur profil de tolérance que le cisplatine, intéressant chez des patients au Performans status souvent altéré et traités par des antirétroviraux parfois néphrotoxiques.<br>L'objectif principal de cet essai est d'obtenir un taux de contrôle de la maladie supérieur à 30% à 12 semaines au prix d'une toxicité acceptable grâce à une bithérapie comportant carboplatine et pemetrexed.<br>Cette étude comprendra également un volet biologique afin de définir les facteurs prédictifs de contrôle de la maladie ou de toxicité. |

| | |
|---|---|
| **OBJECTIFS** | • principal<br>  ➢ contrôle de la maladie à 4 cures (RECIST 1.1)<br>• secondaires<br>  ➢ survie sans progression (SSP)<br>  ➢ Toxicité de grade 3-4 (NCI-CTC 3.0)<br>  ➢ survie globale à 1 et 2 ans<br>  ➢ Taux d'infections opportunistes<br>  ➢ Taux de septicémies ou décès par infection<br>  ➢ Recherche de marqueurs cliniques et/ou biologiques prédictifs de réponse ou de toxicité à la chimiothérapie |
| **METHODOLOGIE** | Essai de phase II, multicentrique |
| **NOMBRE DE MALADES** | 62 |
| **NOMBRE DE CENTRES** | 50-60 centres (220 centres IFCT potentiels) |
| **CRITERES D'INCLUSION** | • cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) histologiquement et/ou cytologiquement prouvé, de stade III non irradiable/non opérable ou IV, et avec une histologie définit comme autre qu'épidermoïde prédominant<br>• Séropositivité positive pour le VIH (connue ou inaugurale),<br>• présence d'au moins une lésion mesurable RECIST 1.1<br>• Patient ayant signé un consentement éclairé,<br>• Patient apte, selon l'investigateur à se plier aux impératifs et contraintes de l'étude<br>• Age ≥ 18 ans et ≤ 75 ans,<br>• Indice de performance OMS de 0 ou 1 ou 2<br>• Perte de poids ≤ 10% du poids total dans le mois précédant l'inclusion<br>• Espérance de vie estimée > 2 mois,<br>• Affiliation à un régime de sécurité sociale |
| **CRITERES DE NON-INCLUSION** | • cancer bronchique prétraité (hors désobstruction endoscopique),<br>• cancer opérable ou irradiable (à visée curative),<br>• cancer bronchique épidermoïde ou cancer bronchique mixte à petites et non petites cellules, cancer bronchique à petites cellules<br>• Clairance (MDRD) de la créatinine < 45 mL/min<br>• Hypersensibilité sévère connue à l'un des produits évalué dans l'étude ou à l'un des excipients<br>• Maladies sévères ou systémiques non contrôlées (maladie respiratoire instable ou non compensée, maladie cardiaque, |

| | |
|---|---|
| | hépatique ou rénale, infection opportuniste non contrôlée).<br>• Anomalie significative de la NFS-plaquettes, (Hb <9 g/dL, PN <1500 / $mm^3$, Plaquettes < 100 000 / mm3)<br>• Anomalie significative du bilan hépatique (ASAT, ALAT > 3 fois la valeur normale, et <5 en cas de métastases hépatiques),<br>• Patiente en âge de procréer sans contraception efficace, patiente enceinte et allaitante.<br>• Impossibilité de recevoir la vitamine B12, ou l'acide folique ou la corticothérapie<br>• Pneumopathie interstitielle diffuse<br>• Toute condition géographique ou psychologique ne permettant pas une bonne compréhension ou compliance au protocole |
| **TRAITEMENTS** | 4 cures de :<br>▪ Carboplatine AUC 5 J1=J22<br>▪ Pemetrexed 500 mg/m² J1=J22<br>Pemetrexed poursuivi en maintenance jusqu'à progression chez les malades contrôlés après 4 cycles (RP + RC + S)<br>*Cortancyl 20 mg matin et soir J-1 J0 et J+1*<br>*Acide Folique CCD 0,4 mg par jour à débuter 7 jours avant la chimiothérapie*<br>*Vitamine B12 1000 µg : une première injection IM 7 jours avant la chimiothérapie puis toutes les 9 semaines* |
| **PLAN STATISTIQUE** | Phase II, Plan de Fleming en 1 étape<br>Hypothèses à tester<br>H0 : taux de contrôle ≤ taux de contrôle inacceptable =30%<br>H1 : taux de contrôle ≥ taux de contrôle acceptable = 50%<br>Risques alpha et béta 5%<br>N= 62 patients éligibles |

| | |
|---|---|
| **EXAMENS A REALISER** | **A L'INCLUSION :**<br>- données démographiques,<br>- recueil des données sur le tabagisme (fumeur, ex-fumeur, jamais fumeur),<br>- antécédents médicaux,<br>- pathologies et traitements concomitants,<br>- examen clinique, poids, taille, indice de performance OMS,<br>- test sérique de grossesse (à réaliser chez les femmes en âge de procréer, ayant une stérilité non documentée ou ménopausée depuis moins de 2 ans),<br>- bilan hématologique* (NFS, plaquettes), bilan biochimique* (albumine, glucose, ionogramme sanguin, créatinine, calcium),<br>- bilan hépatique* (phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, gamma-GT, LDH),<br>- bilan viral (taux de CD4 et charge virale VIH)<br>- radio standard<br>- imagerie tumorale EVA 1(scanner thoracique et sus-mésocolique prenant le foie et les glandes surrénales),<br>- scanner ou – mieux – IRM cérébrale,<br>- scintigraphie au 18-FDG (TEP-scan), optionnelle mais très recommandée<br><br>* : le bilan biologique doit être effectué dans les 8 jours qui précèdent l'inclusion du patient dans l'étude.<br><br>**Evaluation à chaque cycle**<br>- examen clinique, poids, indice de performance OMS,<br>- bilan hématologique* (NFS, plaquettes), bilan biochimique* (albumine, ionogramme sanguin, créatinine, calcium),<br>- bilan hépatique* (ASAT, ALAT, et LDH),<br>- bilan immunovirologique tous les 4 cycles (taux de CD4 et charge virale VIH)<br>- radio standard<br>- administration des traitements de l'étude<br>- recueil des évènements indésirables et suivi de ces évènements jusqu'à résolution ou explication adéquate, même si le patient a terminé le traitement de l'étude.<br>- questionnaire de qualité de vie (LCSS modifié)<br>(* : ces examens ne seront pas réalisés au cycle 1 puisque déjà effectués durant la période de sélection) |

| | |
|---|---|
| | **Examens d'imagerie**<br>- scanner thoracique, sus-mésocolique et crânien, après 2 cycles (EVA2) soit à la 5e semaine après l'inclusion, après 4 cycles (EVA3) soit à la 11e semaine après l'inclusion, puis pendant la phase de maintenance par pemetrexed tous les 2 cycles jusqu'à l'EVA5 puis tous les 3 cycles. |
| **EVALUATION DE MARQUEURS BIOLOGIQUES**<br>(CHIVA-bio) | Une étude biologique ancillaire sera associée à cette étude et comportera :<br>1- une analyse de pharmacocinétique de population du pemetrexed et du carboplatine.<br>2- une étude sur tissus avec collection des prélèvements au diagnostic qui sera centralisée.<br>Les modalités de cette étude biologique seront discutées ultérieurement avec le groupe Bio-IFCT. En revanche le consentement éclairé comportera des informations sur la collecte biologique. |