

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1102 BUCIL

Code	IFCT-1102
N° Eudract	2012-002647-18
Acronyme	BUCIL : Best Use Of Cisplatin in Lung Cancer
Investigateur Coordinateur	Dr Jaafar BENNOUNA Institut de Cancérologie de l'Ouest - site René Gauducheau Boulevard J. Monod 44805 Saint-Herblain Cedex
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Coordination	M. Franck Morin (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Titre	Etude de phase II évaluant l'intérêt de la ré-induction du pemetrexed et du platine (cisplatine ou carboplatine) avec blocage angiogénique prolongée par bevacizumab dans les Cancers BronchoPulmonaires Non à Petites Cellules (CBNPC) non épidermoïdes avancés.
Objectifs	<p><u>Principal :</u></p> <p>proportion de patients recevant 3 cycles de chimiothérapie comportant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) lors de la seconde séquence de traitement. Les éventuelles réductions de dose (pemetrexed et sel de platine) et le nombre de patients recevant du carboplatine et les causes (toxicités rénales, auditives ou neurologiques) seront rapportés.</p> <p><u>Secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de contrôle de la maladie (Répondeurs ou stables) après séquence 2 (réintroduction du cisplatine) • Taux de RO après séquence 1 (pemetrexed-cisplatine-bevacizumab) • Médiane de SSP de la séquence 1 (SSP 1) • Médiane de SSP à partir de la séquence 2 • Durée de contrôle de la maladie (DCM) sous une ligne de traitement (SSP1 + SSP2) • Survie globale • Tolérance • Qualité de vie
Considérations statistiques	<p>Le calcul du nombre de patientes est basé sur une méthode de Fleming en une étape, avec un risque alpha unilatéral de 5% et une puissance de 95%.</p> <p>Hypothèse statistique :</p> <p>p0: % de patients recevant 3 cycles de chimiothérapie sans diminution de dose du cisplatine considéré comme non suffisant pour poursuivre en phase 3.</p> <p>p1: % de patients recevant 3 cycles de chimiothérapie sans diminution de dose du cisplatine considéré comme suffisant pour poursuivre en phase 3.</p> <p>Hypothèse testée : H0 : $p \leq p0=55\%$ versus H1 : $p \geq p1=75\%$</p> <p>Avec un risque alpha-risk de 5% et une puissance de 95%. 59 patients doivent être inclus. En considérant que 10 % des patients ne seront pas évaluable, 65 patients seront nécessaires.</p> <p>Au total, 118 patients doivent être inclus, considérant qu'environ 55 % des patients seront traités à la séquence 2.</p>
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 20 mois, période de suivi 18 mois

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1102 BUCIL

Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patient avec un CBPNPC non épidermoïde cytologiquement ou histologiquement prouvé n'exprimant pas la mutation de l'EGFR. 2. Patient avec un CBPNPC stade IV. Les patients avec métastases cérébrales sont incluables lorsqu'elles sont asymptomatiques. 3. Maladie mesurable (au moins une lésion) selon les critères RECIST V1.1 (en dehors d'un champs d'irradiation antérieur) 4. Sites de la maladie évalués dans les 28 jours précédant l'inclusion par scanner thoraco-abdomino-pelvien 5. Age ≥ 18 ans 6. Statut de performance ECOG : 0 ou 1 7. Espérance de vie ≥ 12 semaines, 8. Fonction hématologique (polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5.10^9/L$; plaquettes $\geq 100.10^9/L$; hémoglobine ≥ 9 g/dL 9. Fonction hépatique : Transaminases $\leq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), bilirubinémie totale $\leq 1,5$ LSN 10. Fonction rénale : créatininémie $\leq 1,25$ LSN ; clairance de la créatinine ≥ 60 mL/mn selon la MDRD ; bandelette urinaire pour recherche de protéines $< 2+$. Si à l'inclusion, la protéinurie est $\geq +2$ sur la bandelette, la protéinurie des 24h devra être ≤ 1 g/L) 11. Coagulation (International normalized ratio (INR) $\leq 1,5$; TP ou TCA $\leq 1,5$ x LSN (évalué 7 jours avant l'inclusion) 12. Test de grossesse négatif pour les femmes en période d'activité génitale 13. Information du patient et signature du consentement éclairé 14. Affiliation à un régime de sécurité sociale
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cancer bronchique mixte à petites cellules et non à petites cellules ou cancer bronchique mixte adenosquameux à prédominance épidermoïde. Cancer bronchique exprimant la mutation de l'EGFR. 2. Antécédent de tumeur maligne à l'exception d'un cancer du col in situ ou d'un cancer baso-cellulaire de la peau ou d'un cancer considéré comme guéri il y a plus de 5 ans 3. Antécédents d'hémoptysie (expectoration de plus de 2,5 ml de sang) dans les 3 mois précédant l'inclusion. 4. Tumeur avec cavitation 5. Tumeur envahissant les gros vaisseaux ou envahissant l'arbre tracheobronchique proximal visible à l'examen tomodensitométrique. Les tumeurs contiguës à, entourant ou s'étendant dans la lumière d'un gros vaisseau (ex : artère pulmonaire, veine cave supérieure) sont exclues. 6. Métastases méningées ou cérébrales symptomatiques. 7. Antécédents de chimiothérapie adjuvante ou neo-adjuvante. 8. Radiothérapie au cours des 14 jours avant l'inclusion exceptée radiothérapie palliative à visée antalgique de métastases osseuses. 9. Intervention chirurgicale lourde (y compris biopsie par voie chirurgicale), lésion traumatique importante dans les 28 jours précédant le début du traitement, ou anticipation d'une intervention chirurgicale lourde pendant le traitement de l'étude. 10. Intervention chirurgicale mineure, y compris la mise en place d'un cathéter à demeure dans 7 jours précédant la première perfusion de bevacizumab 11. HTA non contrôlée par un traitement oral (TA $> 155/100$ mmHg) 12. Toute hémorragie extériorisée de volume supérieur à une cuillère à soupe 13. Coagulopathie héréditaire 14. Antécédents d'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois, de cardiopathie ischémique non contrôlée (angor instable), d'insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA ³ 2, d'arythmie cardiaque grave

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1102 BUCIL

	<p>nécessitant un traitement médical. Une fibrillation auriculaire régularisée, ralentie, contrôlée sous traitement ne constitue pas une contre-indication en soi, si elle ne nécessite pas d'anticoagulation à dose anticoagulante (avis cardiologique).</p> <p>15. Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire datant de moins de 12 mois</p> <p>16. Présence d'un ulcère gastro-duodéal non cicatrisé</p> <p>17. Antécédents de fistule abdominale, perforation gastro-intestinale ou abcès intra-abdominal datant de moins de 6 mois</p> <p>18. Contre-indication spécifique ou hypersensibilité connue à l'un des traitements.</p>
<p>Schéma thérapeutique</p>	<p>Séquence 1</p> <p>Séquence 2</p>
<p>Examens à réaliser</p>	<p>Bilan de sélection :</p> <p>Données démographiques, recueil des données sur le tabagisme (fumeur, ex-fumeur, jamais fumeur), antécédents médicaux, pathologies et traitements concomitants, examen clinique, poids, taille, indice de performance OMS, examen neurologique clinique, étude sensitivo-motrice, réflexe ostéo-tendineux, bilan hématologique (NFS, plaquettes), créatinine, calcium, potassium, sodium, bicarbonates, protides, albumine), bilan hépatique* (bilirubine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, gamma-GT, LDH), bilan de coagulation (TP, INR, TCA), électrocardiogramme, test de grossesse, bandelette urinaire (si > ++ faire une protéinurie des 24h), imagerie tumorale EVA 1 (scanner thoracique et sus-mésocolique prenant le foie et les glandes surrénales), scanner ou IRM cérébrale, scintigraphie osseuse ou pet-scan en cas de suspicion de métastases osseuses</p> <p>Bilan à chaque cycle pendant la chimiothérapie :</p> <p>examen clinique, poids, indice de performance OMS, examen neurologique clinique, étude sensitivo-motrice, Réflexe Ostéo-Tendineux (tous les deux cycles), bilan hématologique hebdomadaire (NFS, plaquettes), bilan biochimique (créatinine, calcium, potassium, sodium, bicarbonates, protides, albumine), bilan hépatique (bilirubine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, gamma-GT, LDH), Bilan de coagulation (TP, INR, TCA), bandelette urinaire (si > ++ faire une protéinurie des 24h), administration des traitements de l'étude, recueil des événements indésirables et suivi de ces événements jusqu'à résolution ou explication adéquate, même si la patiente a terminé le traitement de l'étude</p>

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1102 BUCIL

	<p><u>Bilan à chaque cycle pendant les phases de maintenance :</u></p> <p>examen clinique, poids, indice de performance OMS, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (créatinine, urée), Bandelette urinaire (si > ++ faire une protéinurie des 24h), administration des traitements de l'étude, recueil des événements indésirables et suivi de ces événements jusqu'à résolution ou explication adéquate, même si le patient a terminé le traitement de l'étude.</p> <p><u>Evaluation tumorale :</u></p> <p>Une évaluation des cibles sera réalisée après les 3 cycles de chimiothérapie des deux séquences puis tous les 2 cycles pendant les périodes de maintenance. L'évaluation sera faite par scanner thoracique et sus-mésocolique et scanner cérébral si lésion.</p> <p><u>Questionnaire de qualité de vie :</u></p> <p>Un questionnaire de qualité de vie LCSS sera réalisé au début et à la 1^{ère} évaluation de la 2^{ème} séquence</p> <p><u>Bilan de fin de traitement (à réaliser 30 jours après la sortie d'essai) :</u></p> <p>examen clinique, poids, taille, indice de performance OMS, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (créatinine, calcium, potassium, sodium, bicarbonates, protides, albumine), bilan hépatique (bilirubine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, gamma-GT, LDH), bilan de coagulation (TP, INR, TCA), bandelette urinaire (si > ++ faire une protéinurie des 24h)</p>
<p style="text-align: center;">BIO-IFCT-1102</p>	<p>Prélèvements tissulaires : test de 3 biomarqueurs déterminés sur les prélèvements tumoraux effectués à l'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • biomarqueurs de sensibilité ou de résistance aux deux cytotoxiques initialement associés au sel de platine, la TS (thymidilate synthétase) et les transporteurs des folates pour le pemetrexed ; • biomarqueur de sensibilité ou de résistance aux sels de platine : MSH2 <p>Prélèvements sanguins : 2 tubes de 6 mL sur EDTA au moment de l'inclusion avant tout traitement (T0), à la 1^{ère} évaluation de la séquence 1 (T1), à la deuxième évaluation de maintenance de la séquence 1 (T2), à la progression avant la reprise de la chimiothérapie (T3) puis de la même façon, à la 1^{ère} évaluation de la séquence 2 (T4), à la deuxième évaluation de la séquence 2 (T5) et à la deuxième rechute (T6).</p> <p>Bio-marqueurs étudiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Identification de biomarqueurs sériques et tissulaires pronostiques et prédictifs de réponse:</i> mutation de K-Ras, mutation et expression de Her2, statut cMET, PI3K-AKT, PTEN, RhoB.