

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1103 ULTIMATE

Code	IFCT-1103 ULTIMATE
N° Eudract	2012-004524-38
Investigateur Coordinateur	Dr Alexis CORTOT Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique Hôpital Calmette - CHRU Lille Bd du Pr Leclercq 59037 LILLE Tél : + 33 (0)3 20 44 56 12, Email : alexis.cortot@chru-lille.fr
Investigateur Coordinateur Associé	Dr Benjamin BESSE (Institut Gustave Roussy, Villejuif)
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 III comparant l'efficacité du paclitaxel-bevacizumab au docetaxel en deuxième ou troisième ligne de traitement du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules non épidermoïde
Objectifs	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse (RECIST 1.1) • Survie globale • Tolérance selon les critères CTC-AE version 4 • Taux de réponse et survie sans progression sous paclitaxel/bevacizumab après docetaxel (en cas de cross-over) • Taux de réponse et survie sans progression sous docetaxel après paclitaxel/bevacizumab (en cas de cross-over) • Qualité de vie <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Corrélation de la réponse, survie sans progression et survie globale aux biomarqueurs classiques, en particulier mutations EGFR et KRAS obtenus via les plates-formes régionales de génétique moléculaire.
Considérations statistiques	<p>Pour mettre en évidence un gain de 1.5 mois de survie sans progression médiane dans le bras paclitaxel-bevacizumab, soit une survie sans progression médiane de 4 mois, avec un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 80%, il est nécessaire d'inclure 164 patients, sous l'hypothèse d'une durée d'inclusion de 2 ans et d'une durée de suivi de 1 an. Au moment de l'analyse, 161 patients auront présenté une progression ou un décès. Compte tenu d'une randomisation 2 :1, 109 seront inclus dans le bras paclitaxel-bevacizumab et 55 patients seront inclus dans le bras docetaxel.</p> <p>Randomisation : Extranet IFCT (Les patients seront randomisés par minimisation selon un schéma 2:1 entre les 2 bras de traitement, avec une stratification par centre, Performance status (0-1 vs 2), Nombre de lignes antérieures (1 vs 2) et Exposition antérieure au Bevacizumab (oui vs non).</p>
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 2 ans, période de suivi : 1 an

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1103 ULTIMATE

Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patient atteint d'un CBNPC de stade III non opérable, non irradiable / stade IV (TNM 2009) relevant d'un traitement de 2ème ou 3ème ligne <i>Remarque n°1 : un traitement par erlotinib, gefitinib ou par un traitement expérimental est considéré comme une ligne de traitement</i> <i>Remarque n°2 : une chimiothérapie antérieure néoadjuvante/adjuvante n'est pas considérée comme une ligne de traitement sauf si la récurrence survient dans les 6 mois suivant la fin du traitement.</i> 2. Patient atteint d'un CBNPC non-épidermoïde confirmé histologiquement ou cytologiquement. 3. Les patients doivent présenter une progression documentée de la maladie au moment de l'inclusion. Au moins une des précédentes lignes de chimiothérapie doit inclure un sel de platine et peut intégrer une stratégie de maintenance (Une ligne de chimiothérapie comportant un sel de platine en association avec la radiothérapie pour un CBNPC de stade III compte pour une ligne de traitement antérieur sous réserve que la récurrence survienne dans les 6 mois suivant cette chimiothérapie). L'inclusion de patients ayant reçu un traitement antérieur par bevacizumab est autorisée. 4. Les patients porteurs de CBNPC présentant une mutation activatrice d'EGFR doivent avoir reçu une ligne de chimiothérapie comportant un sel de platine et une ligne de traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR, interrompu en cas de progression moins de huit jours avant l'initiation du protocole (pour éviter un effet « flare » au moment de l'inclusion) si le traitement par inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR correspond à la ligne de traitement précédant immédiatement l'inclusion dans le protocole. 5. Les patients porteurs de CBNPC présentant un remaniement ALK doivent avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie comportant un sel de platine et une ligne de traitement par crizotinib 6. Maladie mesurable (au moins une lésion) selon les critères RECIST V1.1 en dehors d'un champ d'irradiation antérieur 7. Homme ou femme âgé de 18 ans ou plus 8. Indice de performance de 0 à 2 (ECOG) 9. Fonction hématologique : <ul style="list-style-type: none"> - Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ET - plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$ ET - Hb ≥ 9 g/dL (les transfusions sont acceptées pour maintenir ou dépasser ce taux). 10. Fonction hépatique : <ul style="list-style-type: none"> - bilirubine totale $\leq 1,5$ LSN ET - ASAT / ALAT $< 2,5$ LSN si absence de métastases hépatiques ou < 5 LSN en cas de métastases hépatiques. 11. Fonction rénale : <ul style="list-style-type: none"> - Clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min calculée selon la formule de MDRD ET - bandelette urinaire pour recherche de protéines $< 2+$. Si à l'inclusion, la protéinurie $\geq +2$ à la bandelette, la protéinurie sur urine de 24 h doit être inférieure ou égale à 1 g. 12. Coagulation : <ul style="list-style-type: none"> - International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,5$ et - TP $\leq 1,5 \times$ LSN évalué 7 jours avant l'inclusion. 13. Patient ayant signé un consentement éclairé, 14. Patient apte selon l'investigateur à se plier aux impératifs de l'étude, 15. Patient affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime, 16. Espérance de vie ≥ 3 mois.
Critères de non-inclusion (1)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cancer bronchique mixte à petites et non petites cellules ou carcinome mixte adénoquameux à prédominance épidermoïde. 2. Métastases du système nerveux central symptomatiques ou requérant une

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1103 ULTIMATE

<p>Critères de non-inclusion (2)</p>	<p>radiothérapie cérébrale immédiate. Les patients qui ont des antécédents de métastases au niveau du système nerveux central ou de compression de la moelle épinière peuvent être inclus s'ils ont été traités de manière définitive (chirurgie et/ou radiothérapie) et sont stabilisés sur le plan clinique depuis au moins 1 mois avant le début du traitement. Les corticoïdes oraux sont autorisés sous réserve d'une dose stable depuis au moins 4 semaines avant le début du traitement.</p> <ol style="list-style-type: none">3. Patient ayant reçu un traitement antérieur par taxanes (docetaxel, paclitaxel). Un patient ayant reçu du docetaxel ou du paclitaxel en peri-opératoire ou en association avec la radiothérapie est éligible si le traitement est suspendu depuis plus de 6 mois.4. Patient n'ayant pas été traité auparavant par pemetrexed5. Tumeur envahissant les gros vaisseaux, ou tumeur envahissant l'arbre trachéo-bronchique proximal visible à l'imagerie, ou tumeur excavée.6. Hémoptysie (définie par la présence de plus de ½ cuillère à café de sang) datant de moins de 3 mois.7. Toute hémorragie extériorisée de volume supérieur à une cuillère à soupe.8. Radiothérapie au cours des 14 jours avant l'inclusion ou volume de radiothérapie incluant la lésion cible. Un délai de 8 semaines devra être respecté entre la fin de la radiothérapie thoracique et l'inclusion.9. Neuropathie périphérique de grade >1.10. Pathologie maligne active autre que le CBNPC.11. 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 ans12. Autre traitement anti-cancéreux en cours (y compris une hormonothérapie).13. Hypertension artérielle non contrôlée (systolique > 140 mm Hg et/ou diastolique > 90 mm Hg), avec ou sans médication anti-hypertensive. Les patients présentant une tension artérielle élevée sont éligibles, si la prise ou l'ajustement d'antihypertenseurs baisse la tension artérielle pour répondre aux critères d'inclusion de l'étude.14. Maladie infectieuse sévère en cours ou fièvre > 38°5 C ou preuve 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 à l'essai, qui peut affecter l'adhésion du patient aux conditions du protocole, ou l'exposer à un quelconque risque de complications liées au traitement.15. 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. La pose d'un dispositif veineux central implantable (DVCi) sous anesthésie locale est autorisée, un délai de sept jours devant cependant être respecté avant une cure de chimiothérapie.16. Lésion non cicatrisée, ulcère gastroduodéal évolutif, ou fracture osseuse.17. Antécédents de fistules abdominales, de fistules trachéo-œsophagiennes, ou d'autre nature de grade de sévérité 4, de perforation gastro-intestinale ou d'abcès intra-abdominal dans les 6 mois précédant l'inclusion.18. Histoire ou prédisposition génétique aux saignements ou coagulopathie.19. Traitement préalable à l'inclusion par antiagrégants plaquetaires (aspirine > 325 mg/j, clopidrogel, ticlopidine, dipyridamole). L'usage des anticoagulants à titre préventif n'est pas un critère d'exclusion. L'usage des anticoagulants de la famille des HBPM à titre curatif n'est pas un critère d'exclusion si le traitement anticoagulant est correctement suivi et équilibré.20. Maladie cardiaque cliniquement significative (ex : active) : AVC ou infarctus du myocarde ou tout autre évènement thromboembolique artériel dans les 6 mois précédant l'inclusion, angor instable, insuffisance cardiaque congestive de grade > II selon la New York Heart Association (NYHA), ou arythmie cardiaque
---	---

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1103 ULTIMATE

<p style="text-align: center;">Critères de non-inclusion (3)</p>	<p>nécessitant un traitement spécifique durant l'étude et pouvant interférer avec le suivi du traitement de l'étude, ou non contrôlé par un traitement.</p> <ol style="list-style-type: none"> 21. Allergie ou hypersensibilité connue aux anticorps monoclonaux (bevacizumab), aux produits de cellules ovariennes du hamster chinois ou à tout autre anticorps humanisé ou recombinant. 22. Allergie ou une hypersensibilité connue aux paclitaxel, docetaxel ou à leurs excipients 23. Femme ayant un test de grossesse (sérique) positif ou n'ayant pas réalisé de test de grossesse, sauf si le risque d'une grossesse peut être exclu (ex : postménopause, aménorrhée depuis au moins 2 ans, hystérectomie ou ovariectomie). 24. Femme allaitante. 25. Femme 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 suivants la dernière administration du traitement. 26. Patient atteint d'une déficience ne lui permettant pas une bonne compréhension des impératifs de l'essai. 27. Patient ayant déjà été inclus et traité dans le présent essai.
<p style="text-align: center;">Schéma thérapeutique</p>	<p style="text-align: center;">Randomisation : extranet</p> <pre> graph TD Title[Randomisation : extranet] --> A[Bras A Docetaxel 75 mg/m² J1 (J1-J22)] Title --> B[Bras B Paclitaxel 90 mg/m² J1, J8, J15 + Bevacizumab 10 mg/kg J1, J15 (J1 - J29)] A -- Progression --> A_Sortie((Sortie d'essai)) A -- Progression --> COA[Cross-over optionnel Paclitaxel 90 mg/m² J1, J8, J15 + Bevacizumab 10 mg/kg J1, J15 (J1 - J29)] COA --> COA_Sortie((Sortie d'essai)) B -- Progression --> B_Sortie((Sortie d'essai)) B -- Progression --> COB[Cross-over optionnel Docetaxel 75 mg/m² J1 (J1-J22)] COB --> COB_Sortie((Sortie d'essai)) style A fill:#1a3d54,color:#fff style B fill:#c00000,color:#fff style COA fill:#c00000,color:#fff,stroke-dasharray: 5 5 style COB fill:#1a3d54,color:#fff,stroke-dasharray: 5 5 </pre>
<p style="text-align: center;">Cross-Over</p>	<p>Les patients randomisés dans le bras A (docetaxel) pourront recevoir le traitement B (paclitaxel + bevacizumab), selon les mêmes modalités protocolaires. Ce traitement devra débuter dans les 35 jours après la dernière injection de docetaxel.</p> <p>Les patients randomisés dans le bras B pourront recevoir le traitement A (docetaxel), selon les mêmes modalités protocolaires. Le traitement A devra débuter dans les 42 jours suivant la dernière injection de paclitaxel ou bevacizumab.</p>
<p style="text-align: center;">Examens à réaliser</p>	<p>A l'inclusion : les données démographiques, les données sur le tabagisme (fumeur, ex-fumeur, jamais fumeur), antécédents médicaux, histoire/traitement de la maladie, pathologies et traitements concomitants, examen clinique, poids, taille, indice de performance OMS, TA, signes vitaux, bilan hématologique* (NFS, plaquettes), bilan biochimique* (créatinine, albumine, électrolytes – sodium, potassium, calcium), bilan hépatique* (bilirubine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, gamma-GT, LDH), Bilan de coagulation (TP, INR, TCA), Electrocardiogramme, Test sérique de grossesse (à réaliser chez les femmes en âge de procréer, ayant une stérilité non documentée ou</p>

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1103 ULTIMATE

	<p>ménopausées depuis moins de 2 ans), Bandelette urinaire (si \geq ++ faire une protéinurie des 24h), questionnaire de qualité de vie LCSS, 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>Pendant la période de traitement (un cycle de traitement correspond à 3 semaines dans le bras docetaxel, 4 semaines dans le bras paclitaxel-bevacizumab).</p> <p>Evaluation à chaque cycle pendant la chimiothérapie : examen clinique, poids, indice de performance OMS, Tension Artérielle (avant chaque injection de bevacizumab : J1, J15), bilan hématologique hebdomadaire (NFS, plaquettes), bilan biochimique (créatinine, électrolytes – sodium, potassium), bilan hépatique à chaque cycle, et avant chaque injection de paclitaxel (bilirubine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT), Bandelette urinaire pour les patients sous bevacizumab (si \geq ++ faire une protéinurie des 24h), questionnaire de qualité de vie LCSS (toutes les 8 semaines) administration des traitements de l'étude, 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</p> <p>Examens d'imagerie d'évaluation : Une évaluation des cibles sera réalisée toutes les 8 semaines. L'évaluation sera faite par scanner thoracique et sus-mésocolique et scanner ou IRM cérébral(e).</p>
--	--