



Synopsis

ETUDE IFCT-2002 14-GENE

Référence du document-
type : synopsis

Version du document-
type : 01

Date
d'application document-
type : 14/08/2020

Code	IFCT-2002
N° Eudract	2013-001494-24
Investigateur Coordonnateur	Pr Virginie Westeel Service de Pneumologie Hôpital Jean MINJOZ Boulevard Fleming 25030 Besançon
Investigateur Coordonnateur associé	Dr Antoine Legras Service Chirurgie Thoracique Hôpital Bretonneau 2 Boulevard Tonnellé 37044 Tours CEDEX 9
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	Essai prospectif randomisé de chimiothérapie adjuvante chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules non-épidermoïde complètement réséqué de stade I ou IIA identifié comme étant à risque élevé ou intermédiaire par le test pronostique 14-Gene
Rationnel	<p>La survie des Cancer Bronchique Non à Petites Cellules de stade I ou IIA (CBNPC) reste faible même après résection complète. De nombreux patients meurent de maladie métastatique qui devait être présente mais non détectée au moment de la chirurgie. Contrairement à de nombreuses autres tumeurs solides, la classification conventionnelle du CBNPC ne différencie pas efficacement les patients présentant une forte probabilité de guérison chirurgicale de ceux présentant une probabilité relativement élevée de métastases non détectées.</p> <p>Des études antérieures de chimiothérapie adjuvante ont établi que les patients dont la classification conventionnelle montre un risque plus élevé que les stades I ou IIA de métastases précoces non détectées peuvent bénéficier d'un traitement à base de platine en post-opératoire. Les patients de stade I ou IIA pouvant être identifiés comme présentant un risque tout aussi élevé de décès précoce post-opératoire pourraient donc tirer un avantage similaire d'une intervention systémique précoce.</p> <p>Le test pronostique 14-Gene utilisé dans cette étude est le premier test pronostique moléculaire à être validé dans de grandes études indépendantes en aveugle. Il permet d'identifier plus précisément les patients CBNPC de stade I ou II non-épidermoïde présentant un risque plus élevé de mortalité dans les cinq années suivant la chirurgie.</p>
Objectifs	<p>Objectif Principal Comparer la survie sans maladie (DFS) des patients CBNPC non-épidermoïde de stade I ou IIA, réséqué, identifiés comme à risque élevé ou intermédiaire par le test pronostique 14-Gene après randomisation entre un bras observation ou un bras de chimiothérapie adjuvante avec quatre cycles d'un doublet à base de cisplatine.</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ol style="list-style-type: none">1. Principal critère secondaire : comparer la survie globale (OS) des patients randomisés dans chaque bras.2. Documenter davantage la séparation des courbes de survie préalablement vérifiée entre les patients à risque élevé et à faible risque identifiés par le test pronostique 14-Gene dans cette cohorte prospective de patients CBNPC non épidermoïde de stade I ou IIA.3. Collecter des échantillons de tissus fraîchement congelés et fixés en paraffine (FFPE) dans un sous-groupe de patients ayant consenti à la totalité de l'étude.

<p>Considérations statistiques</p>	<p>Au total, il est prévu que 1050 patients participent à cette étude en Europe (100 patients en France, 100 patients en Espagne et 140 patients en Allemagne) et aux Etats-Unis (710 patients).</p> <p>Plan d'analyse principale L'analyse principale d'efficacité sera basée sur la DFS en utilisant la population en intention de traiter pour démontrer que les patients CBNPC non-épidermoïde stade I et IIA identifiés par le test pronostique 14-Gene comme présentant un risque élevé ou intermédiaire bénéficie de la chimiothérapie adjuvante. La DFS est définie comme la durée entre la randomisation et la récurrence documentée de la maladie ou le décès. L'analyse de Kaplan-Meier et le test log-rank seront les principaux outils utilisés pour évaluer la corrélation entre la chimiothérapie adjuvante et la DFS.</p> <p>Plan d'analyse secondaire L'analyse de l'efficacité secondaire sera basée sur l'OS en utilisant la population en intention de traiter pour démontrer que les patients CBNPC non-épidermoïde stade I et IIA identifiés par le test pronostique 14-Gene comme présentant un risque élevé ou intermédiaire bénéficie de la chimiothérapie adjuvante. L'OS est défini comme la durée entre la randomisation et le décès documenté. L'analyse de Kaplan-Meier à l'aide d'un jeu de données censurées à droite et le test log-rank seront les principaux outils utilisés pour évaluer la corrélation entre la chimiothérapie adjuvante et l'OS.</p> <p>Détermination de la taille de l'échantillon Pour observer une amélioration de 30% de la DFS avec une puissance de 83% à un seuil de signification bilatérale de 5%, 700 patients (350 par bras) devront être inclus avec un suivi jusqu'à l'observation de 265 événements d'efficacité principale (récidives ou décès).</p> <p>Analyse intermédiaire planifiée Si environ 33 % des 265 événements de DFS ont été observés avant la fin des inclusions, une analyse intermédiaire en aveugle sera présentée au DSMB à des fins de sécurité uniquement. Si un déséquilibre statistiquement significatif dans les décès est observé entre les groupes de traitement, le DSMB aura le pouvoir discrétionnaire de demander une analyse plus détaillée, y compris éventuellement un rapport non aveugle du nombre de décès dans chaque groupe. Cette analyse intermédiaire de tolérance n'aura aucune incidence sur l'analyse de l'efficacité de l'étude.</p>
<p>Durée de l'étude</p>	<p>La durée d'inclusion devrait être de 12 à 18 mois. L'analyse principale de la DFS sera faite après environ 265 événements de DFS, ce qui devrait se produire environ 30 mois après l'inclusion du dernier patient, pour une durée d'étude totale d'environ 48 mois. Les données de suivi continueront d'être recueillies jusqu'à ce qu'il y ait 265 événements d'OS, ce qui devrait se produire environ 42 mois après l'inclusion du dernier patient.</p>
<p>Schéma</p>	
<p>Critères d'inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consentement éclairé signé (le formulaire de consentement doit avoir été approuvé par un comité d'éthique indépendant ou un comité d'évaluation d'établissement). Le consentement doit être obtenu et signé et attesté AVANT tout procédure spécifique à l'étude. 2. Age \geq 18 ans.

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Capable de se conformer au protocole, y compris pour la chimiothérapie adjuvante et le suivi, pour la durée prévue de l'étude (c.-à-d. cinq ans après le début des inclusions). 4. CBNPC non-épidermoïde complètement réséqué (R0) de stade I ou IIA selon la 8^{ème} classification TNM. Les histologies mixtes avec une composante épidermoïde ou neuroendocrine ou petites cellules sont éligibles à condition qu'elles contiennent au moins un composant qui n'est ni épidermoïde, ni petites cellules ni neuroendocrine. Les résections autorisées comprennent la segmentectomie, la lobectomie, la bi-lobectomie, la lobectomie élargie et la pneumonectomie. Les résections résections wedges ne seront pas éligibles. La résection complète doit également être accompagnée, d'un échantillonnage des ganglions lymphatiques médiastinaux par médiastinoscopie, bronchoscopie (par exemple : biopsie echo-endoscopie bronchique) ou chirurgie. Les ganglions doivent être échantillonnés à partir d'au moins une des stations suivantes : niveaux 2, 4, 7, 8 et 9 pour un cancer du côté droit et niveaux 2, 4, 5, 6, 7, 8 et 9 pour les cancers du côté gauche. 5. Echantillon tissulaire adéquat disponible pour le test pronostique 14-Gene (bloc inclus en paraffine avec de la tumeur occupant au moins 25% de la surface de tissu). 6. Espérance de vie excluant le diagnostic de CBNPC ≥ 5 ans. 7. ECOG performance status 0-1 8. Fonction hématologique adéquate*: <ol style="list-style-type: none"> a. Neutrophiles ≥ 1500 cellules/mm³ ET b. Plaquettes ≥ 100000 cellules/mm³ ET c. Hémoglobine ≥ 9 g/dL (transfusion autorisée pour maintenir ou dépasser ce niveau) 9. Fonction hépatique adéquate*: <ol style="list-style-type: none"> a. bilirubine totale $< 1.5 \times$ Limite Normale Supérieure (LNS) ET b. ASAT et ALAT $< 2.5 \times$ LNS 10. Fonction rénale adéquate* avec créatinine sérique $\leq 1.5 \times$ LNS. 11. Incisions complètement cicatrisées. <p>*Note: Tous les résultats de laboratoire doivent avoir été obtenus dans les 6 semaines précédant la randomisation.</p>
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostic pathologique final sur l'échantillon réséqué uniquement épidermoïde, petites cellules ou neuroendocrine, ou toute combinaison de ces trois histologies uniquement. 2. Preuve d'une classification pathologique supérieure au stade I ou IIA selon la 8^e classification TNM, y compris une atteinte loco-régionale (hilaire) ou médiastinale des ganglions lymphatiques ou hypertrophie nodulaire non biopsiée, ou d'une maladie métastatique éloignée (lésions prouvées par biopsie ou suspectes lors d'une IRM cérébrale et/ou d'une TEP). 3. Preuve de résection incomplète, incluant des marges de résection positive ou de nouveaux nodules suspects. 4. Femmes enceintes ou allaitantes. 5. Les femmes ayant un utérus intact (sauf en cas d'aménorrhée au cours des 24 derniers mois) qui ne veulent pas utiliser un moyen de contraception efficace (y compris contraceptifs oraux, dispositif contraceptif intra-utérin, méthode de contraception barrière en association avec un gel spermicide ou stérile chirurgicalement) pendant l'étude et pendant une période de 6 mois suivant la dernière administration de chimiothérapie de l'étude. Les hommes qui n'acceptent pas d'utiliser une contraception efficace pendant l'étude et pendant une période de 90 jours suivant la dernière administration de chimiothérapie de l'étude. 6. Infection active, systémique ou au niveau du site de résection principal. 7. Toute chimiothérapie ou tout traitement systémique préopératoire avec un agent anticancéreux dans les 5 ans avant l'inclusion. 8. Toute radiothérapie préopératoire ou postopératoire au niveau du site principal ou ailleurs.

	<p>9. Tumeurs malignes autres que le CBNPC dans les cinq ans précédant la randomisation, à l'exception des carcinomes in situ du col de l'utérus traité adéquatement, les cancers basocellulaires ou épidermoïdes de la peau, les cancers de la prostate localisés traités chirurgicalement de façon curative, les carcinomes canaux in situ traités chirurgicalement de façon curative.</p> <p>10. Traitement par tout médicament expérimental ou participation à un autre essai clinique dans les 28 jours précédant l'inclusion.</p> <p>11. Hypersensibilité connu à un des produits de l'étude.</p> <p>12. Preuve de toute autre maladie, y compris infection (voir ci-dessus) comme un dysfonctionnement neurologique ou métabolique ou un examen clinique faisant soupçonner de façon raisonnable une maladie ou une affection qui contre-indique l'utilisation d'une chimiothérapie cytotoxique systémique ou qui expose le patient à un risque élevé de complications liées au traitement.</p> <p>13. Patient faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état de manifester son consentement.</p>																																																																		
Randomisation	<p>Les patients identifiés par le test comme étant à risque faible seront évalués pour la survie.</p> <p>Les patients identifiés par le test pronostique 14-Gene comme étant à risque élevé ou intermédiaire seront randomisés (1:1) en utilisant un système de randomisation dynamique en ligne entre un des 2 groupes de traitement:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras observation - Bras traitement par chimiothérapie. 																																																																		
Plan de traitement	<p>Traitement actif</p> <p>Quatre cycles de chimiothérapie adjuvante débutant entre 2 et 10 semaines après la chirurgie consistant en l'une des chimiothérapies suivantes :</p> <p>1) Vinorelbine 25 mg/m² IV sur 10 minutes, au jour 1 et 8 d'un cycle de 21 jours plus cisplatine 75 mg/m² IV sur 60 minutes au jour 1, immédiatement après la vinorelbine.</p> <p>2) Pemetrexed 500 mg/m² IV sur 10 minutes, jour 1 d'un cycle de 21 jours plus cisplatine 75 mg/m² IV sur 60 minutes au jour 1, immédiatement après le pemetrexed.</p> <p>Traitement contrôlé</p> <p>Observation</p>																																																																		
Examens à réaliser	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Screening</th> <th>Inclusion</th> <th>A chaque cycle¹⁰</th> <th>Visite de fin de traitement¹¹</th> <th>Suivi (Tous les 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an pendant la durée de l'étude)¹²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Signature du consentement</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR d'anatomopathologie</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR de chirurgie</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Récupération des prélèvements tissulaires pour le test pronostique 14-Gene¹</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Envoi des prélèvements tissulaires pour le pronostique 14-Gene</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Randomisation⁵</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Récupération des prélèvements tissulaires¹</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Démographie</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Antécédents médicaux et examen clinique complet²</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Examen clinique³</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>		Screening	Inclusion	A chaque cycle ¹⁰	Visite de fin de traitement ¹¹	Suivi (Tous les 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an pendant la durée de l'étude) ¹²	Signature du consentement	X					CR d'anatomopathologie	X					CR de chirurgie	X					Récupération des prélèvements tissulaires pour le test pronostique 14-Gene ¹		X				Envoi des prélèvements tissulaires pour le pronostique 14-Gene		X				Randomisation ⁵		X				Récupération des prélèvements tissulaires ¹		X				Démographie	X					Antécédents médicaux et examen clinique complet ²		X				Examen clinique ³			X	X	X
	Screening	Inclusion	A chaque cycle ¹⁰	Visite de fin de traitement ¹¹	Suivi (Tous les 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an pendant la durée de l'étude) ¹²																																																														
Signature du consentement	X																																																																		
CR d'anatomopathologie	X																																																																		
CR de chirurgie	X																																																																		
Récupération des prélèvements tissulaires pour le test pronostique 14-Gene ¹		X																																																																	
Envoi des prélèvements tissulaires pour le pronostique 14-Gene		X																																																																	
Randomisation ⁵		X																																																																	
Récupération des prélèvements tissulaires ¹		X																																																																	
Démographie	X																																																																		
Antécédents médicaux et examen clinique complet ²		X																																																																	
Examen clinique ³			X	X	X																																																														

	Screening	Inclusion	A chaque cycle ¹⁰	Visite de fin de traitement ¹¹	Suivi (Tous les 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an pendant la durée de l'étude) ¹²
NFS		X ⁹	X	X	
Electrolytes/ Créatinine		X ⁹	X	X	
Plaquettes		X ⁹	X	X	
Bilirubine totale, ALAT, ASAT		X ⁹	X	X	
HCG ⁴		X ⁹			
Scanner Thoracique ⁶		X			X
Evaluation des événements indésirables ⁷			X	X	
Documentation du statut vital ⁸					X

1. Les prélèvements tissulaires pour la biobanque ne sont pas obligatoires. Le prélèvement tissulaire est obligatoire uniquement pour le test pronostique.

2. Antécédents médicaux et examen clinique complet incluent: •examen clinique •traitements concomitants •taille et poids •signes vitaux •ECOG Performance Status

3. L'examen clinique inclut : •Antécédents médicaux ciblés •traitements concomitants •Examen clinique bref •poids •Signes vitaux •ECOG Performance Status

4. Pour les patientes fertiles, à faire durant la période d'inclusion et à répéter à tout moment au cours de l'étude si l'on soupçonne une grossesse. Les analyses de sérum ou d'urine sont acceptables.

5. La randomisation sera stratifiée selon plusieurs facteurs : âge (<65 ans vs ≥ 65 ans), sexe et taille de la tumeur (≥ 4 cm vs < 4 cm). La randomisation peut être effectuée à la réception des résultats du test pronostique 14-Genes. Les patients ne doivent pas être informés des résultats de ce test pronostique avant la fin de l'étude.

6. Avec ou sans injection de produit de contraste. Le scanner thoracique à l'inclusion doit être le scanner effectué pré-opératoire, celui-ci doit être effectué dans les 3 mois précédant la chirurgie.

7. Bras chimiothérapie uniquement; à faire du début de la chimiothérapie jusqu'à 28 jours après le dernier traitement.

8. Seules les informations de statut vital seront collectées pour les patients à faible risque. Pour ces patients, le statut vital peut être obtenu par une communication directe avec le patient ou sa famille, par le médecin traitant du patient ou par l'examen des dossiers médicaux ou d'autres registres disponibles de l'état vital; des renseignements sur les traitements ultérieurs du CBNPC avec détails sur le traitement pourront également être recueillis.

9. Tous les résultats de laboratoire avant le début de l'étude doivent être obtenus dans les 6 semaines précédant la randomisation.

10. Bras chimiothérapie uniquement : le cycle 1 doit débuter entre 2 semaines et pas 10 semaines après chirurgie. Les examens cliniques et de laboratoire doivent être effectués dans les 3 jours avant le J1 de chaque cycle. Une NFS supplémentaire doit être faite dans les 3 jours précédant le J8 de chaque cycle pour les patients recevant l'association vinorelbine-cisplatine.

11. Bras chimiothérapie uniquement : la visite de fin de traitement doit être effectuée 4 semaines après l'arrêt du dernier traitement à l'étude.

12. Bras chimiothérapie et observation uniquement : seul le statut vital sera récupéré pour les patients à faible risque.

Evènements indésirables

Un événement indésirable grave (EIG) ou un effet indésirable grave est toute manifestation médicale nocive qui quelle que soit la dose : entraîne la mort, met en danger la vie, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales.

L'investigateur doit notifier tout EIG et toute grossesse dans les 24h après en avoir eu connaissance à Razor Genomics, Inc.

L'intensité de tous les événements indésirables (EIs) doit être gradée en utilisant le NCI CTCAE v 4.0 (Grades 1-5).

Résumé des exigences en matière de sécurité				
	Relié (au traitement à l'étude)		Non relié	
	Période de notification	Période de suivi	Période de notification	Période de suivi
EIGs	A partir de la signature du consentement, quel que soit le délai depuis la dernière dose de chimiothérapie	Jusqu'à résolution	Du début du traitement jusqu'à 28 jours après le traitement	Jusqu'à résolution ou 28 jours après le traitement

	EIs	Du début du traitement jusqu'à 28 jours après le traitement	Du début du traitement jusqu'à 28 jours après le traitement	Du début du traitement jusqu'à 28 jours après le traitement	Jusqu'à 28 jours après le traitement
	Grossesse	Du début du traitement jusqu'à 6 mois après le traitement	Jusqu'à la fin de la grossesse	Du début du traitement jusqu'à 6 mois après le traitement	Jusqu'à la fin de la grossesse
Arrêt du traitement	<p>L'investigateur peut arrêter le traitement à l'étude des patients en cas de maladie intercurrente, d'EI, de non-respect de l'étude et/ou des procédures de l'étude (p. ex., instructions de dosage, visites de l'étude), ou toute raison pour laquelle l'investigateur estime qu'il est dans l'intérêt du patient de se retirer de l'étude. Toute raison administrative ou autre raison de retrait doit être documentée et expliquée au patient. Si le patient décide d'interrompre prématurément le traitement à l'étude, il doit continuer à effectuer toutes les visites protocolaires prévues et les examens définis dans le protocole, à moins qu'il ne décide également de se retirer de l'étude. Si la raison de l'interruption du traitement à l'essai ou de l'étude est un EI, le principal événement spécifique dans chaque cas sera enregistré sur l'eCRF.</p> <p>Le retrait inutile des patients doit être évité. Si un patient décide de se retirer de l'étude, tous les efforts seront faits pour compléter et rapporter les observations avant le retrait de manière aussi complète que possible.</p> <p>Après l'arrêt du traitement à l'étude, le suivi de la survie et les données sur les traitements ultérieurs seront toujours recueillis, à moins que le patient n'ait retiré son consentement.</p>				
BIO-IFCT-2002	<p>Les échantillons tissulaires FFPE seront envoyés pour analyse avec le test pronostique 14-Gene :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un bloc FFPE avec le pourcentage le plus élevé de CBNPC non-épidermoïde de stade I ou IIA par section transversale, avec un minimum de 25% de tumeur. <p><i>ou</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 lames blanches de 10 µM ou 20 lames de 5 µM provenant d'un seul bloc FFPE pour un total de 100 µM de tissu FFPE. <p>Les résultats du test seront disponibles dans les 7 à 10 jours ouvrables suivant la réception du formulaire de demande de test dûment rempli et d'un échantillon adéquat et approprié. Les patients seront identifiés comme présentant un risque faible, intermédiaire ou élevé.</p> <p>Les patients participant à l'étude peuvent choisir que des échantillons de tissus congelés (lorsqu'ils sont disponibles) et de tissus FFPE soient collectés pour la biobanque.</p>				
Centres	<p>25 centres participeront à cette étude. Les patients seront recrutés et pris en charge dans les services de pneumologie et d'oncologie thoracique des établissements de santé dont l'investigateur principal est membre ou participe à l'IFCT.</p>				
Gestion de l'étude	<p>L'étude doit être conduite conformément au protocole. L'investigateur ne peut pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable et approbation documentée/avis favorable de l'IFCT et après approbation d'une modification substantielle par CPP/ANSM.</p> <p>Des visites de monitoring seront organisées. Des audits ainsi que des inspections pourront également être organisées. En cas d'inspection, l'investigateur doit prévenir l'IFCT rapidement.</p> <p>L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuables au patient, que les données soient écrites à la main sur papier ou entrées électroniquement. Les documents de l'étude ainsi que les documents sources devront être archivés pour la durée maximale requise par la réglementation en vigueur.</p>				
Rapport final et publication	<p>L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications.</p>				