

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-GFPC-1101

<b>Code</b>	IFCT-GFPC-1101
<b>N° Eudract</b>	2012-000092-16
<b>Investigateur Coordinateur</b>	Dr Maurice PEROL Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard 28 rue Laënnec, 69373 LYON Tél : + 33 (0)4 26 55 67 32, Email : maurice.perol@lyon.unicancer.fr
<b>Investigateur Coordinateur Associé</b>	Pr Pierre-Jean SOUQUET Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite
<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 III évaluant dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade IV et d'histologie non-épidermoïde deux stratégies de maintenance, l'une par pemetrexed en maintenance de continuation, l'autre en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction
<b>Objectifs</b>	<p style="text-align: center;"><u>Principal :</u></p> <p>Déterminer chez des patients atteints de CBNPC non-épidermoïdes au stade métastatique, sans mutation activatrice de l'EGFR ou connaissance d'un réarrangement du gène ALK, le bénéfice en termes de survie globale d'une stratégie thérapeutique de maintenance déterminée selon la réponse à une chimiothérapie d'induction cisplatine-gemcitabine (maintenance de continuation par gemcitabine chez les répondeurs, switch maintenance par pemetrexed chez les patients jugés stabilisés) (bras B) par rapport à une chimiothérapie de type cisplatine-pemetrexed suivie d'une maintenance de continuation par pemetrexed en cas de réponse objective ou stabilisation de la maladie (bras A).</p> <p style="text-align: center;"><u>Secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparer les 2 stratégies en termes de survie sans progression, réponses objectives et taux de contrôle de la maladie (réponses objectives + stabilisations)</li> <li>• Décrire la durée de la réponse objective ou stabilisation dans chacun des bras à compter de la date du bilan d'évaluation post-chimiothérapie d'induction pour les patients éligibles à une maintenance</li> <li>• Evaluer la tolérance des traitements d'induction et de maintenance (gemcitabine, pemetrexed)</li> <li>• Décrire l'efficacité des traitements de seconde ligne dans chacun des bras</li> <li>• Evaluer l'impact de biomarqueurs de réparation de l'ADN et cibles des cytotoxiques administrés.</li> <li>• Identifier les facteurs pronostiques de survie</li> </ul>
<b>Considérations statistiques</b>	Afin de détecter un minimum d'allongement de la médiane de 2.70 mois, de 12.7 mois à 15.4 mois, correspondant à un Hazard ratio de, 0.82 au risque alpha bilatéral de 5% et avec une puissance de 80%, 932 patients sont nécessaires, soit 857 événements.
<b>Durée de l'étude</b>	Période d'inclusion : 3 ans, période de suivi 3 ans

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-GFPC-1101

<p><b>Critères d'inclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CBNPC prouvé cytologiquement ou histologiquement en privilégiant autant que possible l'obtention d'une preuve histologique (recherche d'une mutation du gène de l'EGF-R et analyse des biomarqueurs), à prédominance non-épidermoïde : adénocarcinome, carcinome à grandes cellules, CBNPC sans différenciation déterminée (classé "NOS : not otherwise specified")</li> <li>2. Stade IV (7ème classification TNM UICC 2009 [33]) avec nécessité d'une preuve cytologique ou histologique en cas de lésion métastatique unique facilement accessible. Les rechutes métastatiques des CBNPC antérieurement opérés sont incluables uniquement en l'absence de chimiothérapie péri-opératoire antérieure.</li> <li>3. Absence de mutation activatrice de l'EGFR (délétion LREA dans l'exon 19, mutation L858R ou L861X dans l'exon 21, mutation G719A/S dans l'exon 18) ou statut mutationnel de l'EGFR non déterminé</li> <li>4. Présence d'au moins une lésion mesurable en tomодensitométrie (RECIST v1.1) : cible de plus de 10 mm dans son plus grand diamètre (15 mm de petit axe pour les adénopathies), non précédemment irradiée et analysable par tomодensitométrie.</li> <li>5. Age <math>\geq</math> 18 ans et <math>\leq</math> 70 ans</li> <li>6. Indice de performance OMS de 0 ou 1</li> <li>7. Fonction hépatique normale : bilirubine <math>&lt;</math> 1,5 x LSN, TGO, TGP <math>&lt;</math> 2,5 x LSN ou <math>&lt;</math> 5 x LNS en cas de métastases hépatiques</li> <li>8. Fonction rénale normale avec clearance de la créatinine calculée <math>\geq</math> 60 mL/min (formule MDRD).</li> <li>9. Fonction hématologique normale (polynucléaires neutrophiles <math>\geq</math> 1,5 giga/l, plaquettes <math>\geq</math> 100 giga/l, Hémoglobine <math>\geq</math> 10 g/dL)</li> <li>10. Espérance de vie <math>&gt;</math> 12 semaines</li> <li>11. Consentement informé écrit et signé</li> </ol>
<p><b>Critères de non-inclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carcinome épidermoïde, carcinome à petites cellules (y compris mixte), carcinome neuro-endocrine</li> <li>2. Patient éligible à un traitement par bevacizumab</li> <li>3. Connaissance d'un réarrangement du gène ALK</li> <li>4. Métastase du système nerveux central symptomatique ou requérant une 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 stéréotaxique) 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.</li> <li>5. Syndrome cave supérieur sauf s'ils ont été traités par mise en place d'une prothèse cave supérieure.</li> <li>6. Traitement anti-tumoral antérieur (chimiothérapie ou inhibiteur de l'EGF-R).</li> <li>7. Toute radiothérapie concomitante, sauf s'il s'agit d'une radiothérapie osseuse localisée à visée palliative, en respectant alors un délai de 2 semaines entre l'administration de gemcitabine et le début de la radiothérapie ou la fin en cas de radiothérapie avant l'inclusion, ce délai peut être raccourci à huit jours si l'état clinique du patient l'exige.</li> <li>8. Autres pathologies sévères concomitantes : insuffisance cardiaque congestive, angor instable, arythmie significative ou antécédent d'infarctus dans les 6 mois précédant l'entrée dans l'essai</li> <li>9. Pathologie intersitielle pulmonaire préexistante au cancer bronchique.</li> <li>10. Troubles neurologiques ou psychiatriques interdisant la compréhension de l'essai</li> <li>11. Etat infectieux non contrôlé.</li> <li>12. Maladies sévères ou systémiques non contrôlées, jugées incompatibles par</li> </ol>

# SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-GFPC-1101

	<p>l'investigateur avec le protocole proposé.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Neuropathie périphérique de grade <math>\geq 1</math></li> <li>Passé ou concomitance d'un autre cancer hormis un cancer baso-cellulaire de la peau ou un carcinome in situ du col utérin traité ou tout autre cancer ayant reçu un traitement curatif sans chimiothérapie et en rémission depuis plus de 5 ans.</li> <li>Femme enceinte ou allaitante ; les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent avoir un moyen de contraception adéquat pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement</li> <li>Allergie à un des traitements ou un de ces excipients</li> <li>Association avec le vaccin contre la fièvre jaune ou avec la phénytoïne à visée prophylactique</li> <li>Impossibilité de soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques</li> </ol>
<p><b>Critères d'éligibilité au traitement de maintenance</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Patients en réponse objective ou stabilisé après 4 cycles de chimiothérapie de première ligne par cisplatine + pemetrexed (bras A) ou cisplatine + gemcitabine (bras expérimental B). Le traitement de maintenance doit être débuté au plus tard 36 jours après le J1 de la dernière chimiothérapie.</li> <li>PS 0 ou 1 à l'issue de la chimiothérapie d'induction</li> <li>Fonction hépatique normale : bilirubine <math>&lt; 1,5 \times</math> LSN, TGO, TGP <math>&lt; 2,5 \times</math> LSN ou <math>5 \times</math> LSN en cas de métastases hépatiques</li> <li>Fonction rénale suffisante avec clearance de la créatinine <math>\geq 45</math> mL/mn (MDRD)</li> <li>Récupération d'une fonction hématologique suffisante (polynucléaires neutrophiles <math>\geq 1,5</math> giga/l, plaquettes <math>\geq 100</math> giga/l).</li> </ol>
<p><b>Schéma thérapeutique</b></p>	<p>Le schéma thérapeutique est structuré comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Induction :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chemin A : Cisplatine-pemetrexed x 4 cycles</li> <li>Chemin B : Cisplatine-gemcitabine x 4 cycles</li> </ul> </li> <li><b>Maintenance :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Après le chemin A : Pemetrexed</li> <li>Après le chemin B : Pemetrexed (si Stables) ou Gemcitabine (si RO)</li> </ul> </li> <li><b>2ème ligne :</b> Prog, Pemetrexed</li> <li><b>Statut final :</b> Traitement libre</li> </ul> <p>Statut initial : R* (Réponse Objective ou Stabilisation) et PS 0-1.</p> <p>Statut de sélection : RO ou stabilisation et PS 0-1.</p> <p>Statut de biomarqueurs : CBNPC non-épidermoïde, Statut EGFR sauvage ou inconnu, Stade IV, PS 0-1, 18-70 ans.</p> <p>Critère principal de jugement : survie globale</p>
<p><b>Examens à réaliser</b></p>	<p><b>Bilan de sélection :</b></p> <p>Examen clinique complet (poids, taille, surface corporelle, PS, Recueil des antécédents), bilan biologique (numération formule sanguine et plaquettes, calcémie, albuminémie, créatininémie avec calcul (MDRD) ou mesure de la clearance de la créatinine, TGO, TGP, phosphatases alcalines, bilirubinémie), imagerie tumorale (cliché thoracique, scanner thoracique avec coupes sur les aires surrenaliennes, échographie abdominale et/ou scanner abdominal si nécessité de mesure de lésions hépatiques, scanner ou IRM cérébrale). En cas de douleurs évocatrices de métastases osseuses, si l'accès à la TEP est impossible, une imagerie par RX standard, IRM ou scanner et/ou scintigraphie osseuse sera réalisée. Electrocardiogramme (ECG), échographie cardiaque si antécédents de cardiopathie susceptible d'altérer la fonction</p>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-GFPC-1101

	<p>ventriculaire gauche.</p> <p><u>Bilan avant chaque cycle :</u> Examen clinique complet (poids, taille, surface corporelle, PS), bilan biologique (numération formule sanguine et plaquettes, créatininémie avec calcul (MDRD), ASAT, ALAT, bilirubine et phosphatases alcalines), 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>Bilan au J8 et J15 de chaque cycle :</u> Bilan biologique : numération formule sanguine et plaquettes, créatininémie</p> <p><u>Evaluation tumorale :</u> Durant la 1ère ligne (induction et maintenance), un bilan d'évaluation sera réalisé tous les deux cycles jusqu'à l'EVA5 puis tous les 3 cycles. Durant la 2nde ligne, un bilan d'évaluation sera réalisé tous les 2 cycles pour les trois premières évaluations puis tous les 3 cycles</p>
<b>BIO-IFCT-1101</b>	<p>Prélèvements tissulaires : Collection des blocs tumoraux inclus en paraffine (au minimum 5 lames blanches).</p> <p>Prélèvements sanguins : 2 tubes de 6 mL sur EDTA et 1 tube sec de 6 mL à prélever à l'inclusion.</p> <p>Bio-marqueurs étudiés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• biomarqueurs de sensibilité ou de résistance aux deux cytotoxiques initialement associés au sel de platine, avec la RRM1 pour la gemcitabine (sous-unité M1 de la ribonucléotide réductase), la TS (thymidilate synthétase) et les transporteurs des folates pour le pemetrexed ;</li><li>• biomarqueur de sensibilité ou de résistance aux sels de platine : MSH2</li></ul>