

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1603

Code	IFCT-1603
N° Eudract	2016-003795-49
Investigateur Coordinateur	Pr Jean-Louis Pujol Service d'Oncologie Thoracique CHU Arnaud de Villeneuve 371 avenue Gaston Giraud 34295 Montpellier Cedex 5
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 randomisée, non comparative d'un anti-PD-L1 (atezolizumab) ou de la chimiothérapie en seconde ligne de traitement chez des patients présentant un cancer bronchique à petites cellules.
Objectifs	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Déterminer l'activité d'un anticorps anti-PD-L1, l'atezolizumab, en 2^{ème} ligne après progression sous platine-étoposide <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Durée de la réponse Survie sans progression Survie globale Qualité de vie Tolérance du traitement. <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Taux de réponse en fonction de l'expression de PD-L1
Considérations statistiques	70 patients devront être inclus. Un taux de réponse inférieur ou égal à 15% est considéré comme inacceptable après l'immunothérapie. Un test de proportion binomial (comparé à une proportion théorique) avec une règle d'arrêt selon O'Brien et Fleming en deux étapes (arrêt de futilité) sera utilisé P0 = 15%, P1 = 33% avec une puissance de 90% et un risque α de 5%.
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 18 mois, période de suivi : 1 an
Schéma	<pre> graph LR R((R)) -- 2:1 --> A[anti PDL1 ATEZOLIZUMAB 1200 mg q3w] R -- 2:1 --> B[Control chemotherapy] A -- PD --> C[Third line regimen - center's policy] B -- PD --> C </pre>

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1603

<p style="text-align: center;">Critères d'inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Diagnostic confirmé histologiquement de carcinome pulmonaire à petites cellules.2. Maladie étendue ou limitée selon les critères du Veteran's Administration Lung Cancer Group (la maladie étendue est définie comme allant au-delà de l'hémithorax et des aires ganglionnaires susclaviculaires. Les épanchements pleuraux malins seront considérés comme des maladies étendues).3. Lésions tumorales mesurables selon les critères Recist 1.1. Une tumeur incluse dans un champ de radiothérapie est éligible si la progression est documentée.4. Bloc tumoral disponible pour l'analyse de PD-L1 en immunohistochimie.5. Traitement par platine-étoposide (au moins deux cycles).6. Progression documentée de la maladie autre que des métastases cérébrales ou une méningite carcinomateuse.7. Age \geq 18 ans.8. Perte de poids \leq 10% durant les trois derniers mois.9. Les patients qui présentaient des métastases cérébrales au diagnostic seront éligibles si une réponse tumorale cérébrale a été constatée pendant la 1^{ère} ligne (incluant une radiothérapie cérébrale si nécessaire) et que la réponse perdure pendant les 2 mois précédant la randomisation.10. PS 0 à 211. Clairance de la créatinine $>$ 40 ml/min12. Neutrophiles \geq 2000/μL et plaquettes \geq 100 000/μL13. Bilirubine \leq 1,5 x la normale14. Transaminases, Phosphatase alcaline \leq 2,5 x la normale supérieure sauf en cas de métastases hépatiques (5 x la normale supérieure).15. Electrocardiogramme sans signe de coronaropathie progressive.16. Pas de traitement anti-cancéreux concomitant ou dans les 5 ans précédant le début du traitement à l'étude, à l'exception de la 1^{ère} ligne de traitement du CPC, incluant l'embolisation tumorale, chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie, hormonothérapie, biothérapie, traitement anti-angiogénique (inhibiteur de VEGF ou VEGFR).17. Consentement informé signé.18. Une femme est éligible à l'étude si elle n'est plus susceptible de procréer (physiologiquement inapte à mener une grossesse), ce qui inclue les femmes ayant eu :<ul style="list-style-type: none">• Une hystérectomie• Une ovariectomie• Une ligature bilatérale des trompes• Les femmes post-ménopausiques :<ul style="list-style-type: none">- Les patientes n'utilisant pas de traitement hormonal substitutif doivent avoir eu une cessation totale des menstruations pendant au moins un an et avoir plus de 40 ans, ou, en cas de doute avoir un taux de FSH (Follicule Stimulating Hormone) $>$ 40 mUI/mL et un taux d'œstradiol $<$ 40 pg/mL ($<$ 150 pmol/L)- Les patientes utilisant un traitement hormonal substitutif doivent avoir eu une cessation totale des menstruations pendant au moins un an et avoir plus de 45 ans ou avoir des preuves de ménopause (taux de FSH et d'œstradiol) avant le début du traitement hormonal substitutif.<p>Les femmes susceptibles de procréer sont éligibles si elles ont un test de grossesse sérique négatif dans la semaine précédant la 1^{ère} dose de traitement et de préférence le plus proche possible de la 1^{ère} dose et qu'elles sont d'accord pour utiliser une méthode de contraception efficace. Les méthodes de contraception acceptables pour l'IFCT, quand elles sont utilisées en accord avec la notice du produit et les instructions du médecin, sont les suivantes :</p><ul style="list-style-type: none">• Un dispositif intra-utérin avec un taux d'échec inférieur à 1% par an• Partenaire masculin stérilisé (vasectomie avec documentation d'azoospermie) avant l'inclusion de la patiente et qui est le seul partenaire de celle-ci.
--	--

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1603

	<ul style="list-style-type: none"> • Abstinence totale de rapport sexuel 14 jours avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et au moins 21 jours après la dernière dose de traitement. • Contraception double-barrière : préservatif et cape (diaphragme ou cape cervicale/vaginale) avec un agent spermicide vaginal (mousse/gel/film/crème/suppositoire). • Contraceptif oral, combiné ou progestatif seul. • Progestatif injectable. • Implant au levonorgestrel. • Anneau vaginal imprégné d'œstrogène. • Patch contraceptif percutané. <p>Les méthodes de contraception doivent être utilisées pendant toute la durée du traitement et doivent être maintenues 5 mois après la fin du traitement dans le bras atezolizumab et 30 jours pour les femmes, 90 jours pour les hommes après la fin du traitement dans le bras chimiothérapie.</p> <p>Les femmes en cours d'allaitement doivent arrêter l'allaitement avant la première dose de traitement, pendant toute la durée du traitement et au moins 15 jours après la dernière dose de traitement.</p> <p>Un patient ayant une partenaire susceptible de procréer est éligible s'il utilise une méthode de contraception barrière ou l'abstinence pendant la durée de l'étude.</p>
<p style="text-align: center;">Critères de non-inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cancer non à petites cellules ou cancer mixte à petites et non à petites cellules. 2. Antécédent d'immunothérapie. 3. Progression documentée de métastases cérébrales (qu'elles soient symptomatiques ou non) ou méningite carcinomateuse. 4. Corticothérapie à une dose supérieure à 10 mg par jour de prednisolone ou équivalent pendant plus de 10 jours le mois précédent l'inclusion. 5. Infection évolutive (suggérée par une fièvre associée à une hyperleucocytose, une augmentation de la procalcitonine et une augmentation de la protéine C réactive sans lien avec un syndrome paranéoplasique). 6. Patient incapable de suivre le programme thérapeutique. 7. Natrémie < 125 mmol/L sauf en cas de traitement correctif avant le début du traitement à l'étude. 8. Hypercalcémie malgré un traitement correctif (calcémie corrigée = Calcium (mmol) + [(40-albumine (g)) x 0,025]. 9. Maladie mentale ou psychique ne permettant pas au patient de donner son consentement éclairé. 10. Femme enceinte ou allaitante. 11. Traitement systémique immunosuppresseur (cyclophosphamide, aziatropine, methotrexate, thalidomide et anti-TNF) dans les 2 semaines précédant le jour 1 du cycle 1. 12. Maladie auto-immune active. Antécédent de maladie auto-immune incluant la myasthenia gravis, le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome du côlon irritable, la thrombose vasculaire associée à un syndrome des antiphospholipides, la granulomatose de Wegener, le syndrome de Sjögren, le syndrome de Guillain-Barré, la sclérose en plaque, vascularite ou glomérulonéphrite. Les patients ayant un antécédent d'hypothyroïdie d'origine auto-immune traitée par une dose stable de traitement hormonal substitutif sont éligibles. Les patients ayant un diabète traité par insuline sont éligibles. 13. Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique, pneumonie organisée (cad : bronchiolite oblitérante), pathologie pulmonaire induite par un médicament ou signes actifs de pneumonie, infiltrat pulmonaire (quel qu'en soit la cause) détecté sur le scanner pulmonaire de sélection. 14. Antécédent de cancer. <p>Remarque : les patients présentant un antécédent de cancer de plus de 5 ans traité et</p>

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1603

	<p>considéré comme guéri ou les patients présentant un antécédent de carcinome basocellulaire de la peau ou de carcinome in situ du col utérin sont éligibles.</p> <ol style="list-style-type: none"> 15. Présence d'une pathologie ou d'une condition rendant la participation du patient à l'étude inappropriée ce qui inclut les toxicités sérieuses non résolues ou instables d'une administration précédente d'un autre traitement expérimental ou tout trouble médical qui pourrait interférer avec la sécurité du patient, l'obtention du consentement ou la compliance aux procédures de l'étude. 16. Administration d'un vaccin vivant atténué durant les 4 semaines précédant le jour 1 du cycle 1 ou administration d'un vaccin de ce type prévu pendant la durée de l'étude. Le vaccin contre la grippe peut être administré pendant la saison grippale (approximativement d'Octobre à Mai). Les patients ne doivent pas recevoir un vaccin vivant atténué de la grippe durant les 4 semaines précédant le jour 1 du cycle 1 et ne doivent pas recevoir ce type de vaccin pendant l'étude. 17. Antécédent de VIH ou hépatite B ou C chronique. 18. Infection active ou non contrôlée. 19. Patients atteints de psoriasis 20. Antécédent d'un ou plusieurs troubles cardio-vasculaires suivants dans les 6 mois précédents : <ul style="list-style-type: none"> • Pontage de l'artère coronaire ou pontage artériel périphérique, angioplastie cardiaque ou stent. • Infarctus du myocarde • Angine de poitrine sévère ou instable • Maladie vasculaire périphérique, embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde non traitée, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire. <p>Remarque : les patients présentant une thrombose veineuse profonde récente traitée par anticoagulant pendant au moins 6 semaines sont éligibles.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV comme définie par le NYHA 21. Traitement concomitant avec un autre traitement expérimental ou participation à un autre essai clinique.
<p style="text-align: center;">Examens à réaliser</p>	<p><u>Période de sélection</u> : examen clinique (antécédent, taille, poids, pouls, TA, PS, recueil des événements indésirables), radio du thorax, scanner thoracique et du haut de l'abdomen, IRM ou scanner cérébral, scintigraphie osseuse ou PET scan (en cas de douleurs osseuses ou d'hypercalcémie ou PAL > 2N), ECG, hématologie (NFS plaquettes), biochimie (clairance de la créatinine, ASAT, ALAT, bilirubine, GGT, PAL, LDH, TP, albumine, calcémie, phosphorémie), ENS (optionnel), questionnaire de qualité de vie (LCSS)</p> <p><u>Période de traitement (avant chaque cycle)</u> : examen clinique (pouls, TA, PS, recueil des événements indésirables), radio thoracique, hématologie (NFS plaquettes), biochimie (clairance de la créatinine, ASAT, ALAT, bilirubine, GGT, PAL, LDH, PT, albumine, calcémie, natrémie, phosphorémie), questionnaire de qualité de vie LCSS.</p> <p><u>Tous les 3 cycles</u> : scanner thoracique et abdominal supérieur, autres imageries ayant permis l'évaluation des lésions cibles et en cas de suspicion.</p> <p><u>Bilan de fin de traitement</u> : examen clinique (pouls, TA, recueil des événements indésirables), scanner thoracique et abdominal supérieur, autres imageries ayant permis l'évaluation des lésions cibles à l'inclusion et en cas de suspicion, questionnaire de qualité de vie LCSS.</p>
<p style="text-align: center;">BIO-IFCT-1603</p>	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> : Les prélèvements tissulaires ayant conduit au diagnostic anatomo-pathologique seront analysés. L'objectif est d'étudier l'expression de PD-L1.</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> : 1 tube sec + 1 tube EDTA, au moment du bilan de sélection, à chaque évaluation tumorale et à la progression.</p> <p>L'objectif de cette étude translationnelle est d'évaluer la valeur pronostique des biomarqueurs.</p>