

IFCT-0703 SYNOPSIS

CODE	IFCT-0703 (n° EudraCT : 2008-004897-41)
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Dr Benjamin BESSE (phase II) et Pr Jean-Charles SORIA (phase III) – Institut Gustave Roussy, Villejuif
PROMOTEUR	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière – 75009 PARIS
COORDINATION	M. Franck MORIN – IFCT
TITRE	<i>Etude de phase II/III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'effet du pazopanib (GW786034) en situation adjuvante contre placebo sur la survie sans récurrence, chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade I (tumeur ayant une taille inférieure ou égale à 5 cm).</i>
OBJECTIFS	<p>Objectif principal</p> <p>Phase II</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluer la faisabilité du traitement en évaluant la compliance des patients à la prise quotidienne de pazopanib ou son placebo dosés selon le protocole. La compliance est définie comme la proportion de patients recevant le pazopanib ou son placebo pendant au moins 12 semaines dans les 24 semaines suivant la randomisation. <p>Phase III</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparer la survie sans progression (SSP) des patients traités par pazopanib à celle des patients traités par placebo. <p>Objectifs secondaires</p> <p>Phase III</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparaison de la survie globale (SG) des patients traités par pazopanib à celle des patients traités par placebo. ▪ Comparaison du taux de récurrence loco-régionale et à distance du pazopanib et de son placebo. <p>Phase II et III</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluation détaillée de la compliance. ▪ Comparaison de l'incidence et de la sévérité des événements indésirables et autres données de tolérance entre les patients traités par pazopanib et les patients traités par placebo. ▪ Comparaison du profil de tolérance à long-terme du pazopanib et de son placebo. ▪ Comparaison de la qualité de vie des patients traités par pazopanib à celle des patients traités par placebo en utilisant le questionnaire EORTC-QLQ-C30 avec la partie spécifique au cancer du poumon (LC13) et le questionnaire EuroQoL EQ-5D. <p>Etude biologique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Identifier des biomarqueurs pronostiques ou prédictifs d'un bénéfice clinique (SSP, SG) résultant du pazopanib sur tissu inclus en paraffine ou matériel congelé (en fonction de la disponibilité d'échantillons de tissus tumoraux adéquats). ▪ Identifier des biomarqueurs sériques à l'inclusion pronostiques ou prédictifs d'un bénéfice clinique (SSP, SG) et/ou de toxicités liées au pazopanib.
METHODOLOGIE	Essai de phase II-III multicentrique, à 2 bras, randomisée en double aveugle.
NOMBRE DE MALADES	Phase II : 140 (78 + 62) patients ; Phase III : 710 patients
NOMBRES DE CENTRES	Phase II : 53 centres en France, Phase III : Non défini
DURÉE DE L'ÉTUDE	Phase II : période de recrutement : 30 mois, 5 ans de suivi Phase III : période de recrutement : 3 ans, 5 ans de suivi
CRITERES DE JUGEMENT	<p>Phase II</p> <p>Le critère de jugement principal est la compliance. Un patient sera considéré comme compliant s'il reçoit du pazopanib (ou son placebo) pendant au moins de 12 semaines, quelque soit la dose, dans les 24 semaines suivants la randomisation. Les patients qui arrêtent le traitement prématurément dans les 12 premières semaines suite à une progression de la maladie ne seront pas évaluables pour la compliance.</p> <p>Phase III</p> <p>Le critère de jugement principal est la survie sans progression. Elle est définie comme l'intervalle entre la date de la randomisation et la date la première récurrence de la maladie ou la date de décès quelle qu'en soit la cause. Un second cancer ne sera pas considéré comme un événement sauf en cas de décès. Un minimum de suivi de 3 ans sera nécessaire pour étudier ce critère.</p>

<p>EXAMENS A REALISER</p>	<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Signature du consentement éclairé ▪ Envoi des échantillons tumoraux ▪ Recueil des antécédents médicaux ▪ TDM ou IRM cérébrale et TDM abdominale ▪ TDM thoracique ▪ Examen clinique complet ▪ Electrocardiogramme ▪ Test de grossesse ▪ Hématologie - biochimie ▪ Bandelette urinaire (si> ++, protéinurie des 24h) ▪ Fonction thyroïdienne (TSH) ▪ Questionnaires de qualité de vie (EORTC-QLQ-C30+LC13 et EQ-5D) <p>Jour 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen clinique complet ▪ Vérification du test de grossesse (sérique ou urinaire) ou du potentiel reproducteur (doivent être négatif dans les 7 jours qui précède la première administration). ▪ PS ▪ Tous les résultats de laboratoire doivent être revus. Tout résultat en dehors des normes doit être refait à la discrétion de l'investigateur principal. ▪ Prélèvements sanguins pour bio-marqueurs. <p>Pendant la période de traitement 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} semaine puis toutes les 4 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen clinique complet ▪ PS ▪ Relevé des événements indésirables ▪ Hématologie, biochimie ▪ Bandelette urinaire (si> ++, protéinurie des 24h) ▪ ECG (uniquement 1^{ère} et 12^{ème} semaine uniquement) ▪ Comptabilité du pazopanib ou du placebo (uniquement 4^{ème}, 8^{ème}, 12^{ème}, 16^{ème} et 20^{ème} semaine) ▪ Questionnaires de qualité de vie (uniquement 12^{ème} semaine) ▪ TSH (uniquement 12^{ème} semaine) ▪ Prélèvements sanguins pour bio-marqueurs (uniquement 12^{ème} semaine) <p>24^{ème} semaine ou sortie prématurée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen clinique complet ▪ PS ▪ Relevé des événements indésirables ▪ ECG ▪ Hématologie, biochimie ▪ Bandelette urinaire (si> ++, protéinurie des 24h) ▪ Questionnaires de qualité de vie ▪ TSH ▪ Prélèvements sanguins pour bio-marqueurs ▪ TDM thoracique ▪ Comptabilité du pazopanib ou du placebo <p>Ultramonitoring - Phase II uniquement et centre sélectionnés 1^{ère}, 4^{ème} et 24^{ème} semaine :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Echocardiogramme ▪ Pression artérielle des 24 heures ▪ ECG Holter ▪ BNP et troponine <p>Surveillance tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen clinique complet ▪ PS ▪ TDM thoracique (tous les 6 mois)
----------------------------------	---

<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [1] Résection complète de la tumeur. Toutes les marges doivent être microscopiquement saines. Une exploration médiastinale complète par curage ou sampling est requise. Les chirurgiens sont encouragés à disséquer ou à prélever toutes les stations nodales médiastinales accessibles. ▪ [2] CBNPC de stade I pathologique, lésion unique chirurgicalement réséquée définie comme une tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension. ▪ [3] Pet-scan pré-opératoire. ▪ [4] Pas d'envahissement ganglionnaire régional. ▪ [5] Cicatrisation satisfaisante des plaies chirurgicales ▪ [6] Age ≥ 18 ans et ≤ 70 ans ▪ [7] Performance status (PS) 0 ou 1 ▪ [8] Les patients doivent être recrutés et capables de recevoir le traitement à l'étude entre 4 et 8 semaines après la chirurgie. ▪ [9] Pas d'autres traitements anti-tumoraux concomitants ou dans les 5 ans qui précèdent le début du traitement à l'étude, incluant embolisation tumorale, chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie, hormonothérapie, thérapie biologique ou traitement anti-angiogénique (c'est-à-dire inhibiteur du VEGF ou du VEGFR). ▪ [10] Fonction biologique adéquate. ▪ [11] Patient capable d'avaler et digérer un traitement oral. ▪ [12] Les femmes peuvent être incluses dans l'étude si elles ne sont plus en mesure de procréer physiologiquement ou compte tenu d'une contraception adéquate. Les femmes allaitantes doivent interrompre l'allaitement avant de recevoir la première dose de traitement et ne peuvent allaiter pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 15 jours après sa fin. Les hommes qui ont une partenaire en mesure de procréer sont éligibles s'ils utilisent une méthode de contraception efficace ou l'abstinence pendant l'étude. ▪ [13] Pour les patients français : les patients doivent être affiliés ou bénéficiaires à la sécurité sociale.
<p>CRITERES DE NON-INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [1] Antécédent de cancer. Remarque : les patients présentant un cancer traité depuis plus de 5 ans et considéré comme guéri ou un cancer basocellulaire de la peau ou un cancer in situ du col de l'utérus sont éligibles. ▪ [2] Présence d'une maladie ou d'une condition qui ne permet pas la participation du patient à l'étude. Ce qui inclut toutes toxicités sérieuses non résolues ou instables liées à l'administration antérieure d'un autre produit en investigation ou une affection médicale quelle qu'elle soit qui peut interférer avec la tolérance du traitement, l'obtention du consentement éclairé ou les procédures en cours d'essai. ▪ [3] Chirurgie majeure, biopsie ouverte, blessure traumatique sérieuse dans les 4 semaines avant le début de l'essai, ou une chirurgie majeure prévisible durant la durée de l'essai. ▪ [4] Antécédent ou preuve clinique de métastases ganglionnaire ou à distance. ▪ [5] Carcinome bronchiolo-alvéolaire envahissant un ou plusieurs lobes (en dehors des formes nodulaires isolées). ▪ [6] Antécédent d'infection par le VIH ou hépatite B ou C chronique. ▪ [7] Antécédent d'hémoptysie après la résection. ▪ [8] Anomalies gastro-intestinales significatives. ▪ [9] Présence d'une infection active ou non-contrôlée. ▪ [10] Preuve d'hémorragie active ou diathèse d'hémorragie. ▪ [11] Antécédent de pathologies cardio-vasculaires sévères dans les 6 mois avant la randomisation. ▪ [12] Hypertension artérielle non contrôlée. ▪ [13] Anomalies ECG : Onde Q, Ischemie sous epicardique, QTc > 450 msec, BAV 2 et 3, ACFA ▪ [14] Femme enceinte ou allaitante. ▪ [15] Traitement thérapeutique par anticoagulant ▪ [16] Traitement par anti-agrégant plaquettaire (aspirine autorisée si < 325 mg/j) - Traitement par dipyridamole, ticlopidine, clopidogrel et/ou cilostazol non autorisés ▪ [17] Traitement concomitant avec un produit en investigation ou participation à un autre essai clinique. ▪ [18] Réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardé connue ou idiosyncrasie à des médicaments chimiquement proche du pazopanib.
<p>TRAITEMENTS</p>	<p>Pendant 24 semaines :</p> <p>Pazopanib (400 mg/ jour) : 1 comprimé par jour ou Placebo : 1 comprimé par jour</p>
<p>PLAN STATISTIQUE</p>	<p>Randomisation par bloc. Critères : - Stade (IA ; IB) - Histologie (carcinome épidermoïde ; carcinome non épidermoïde)</p> <p>Phase II randomisée en 2 étapes selon la procédure de Fleming (n=56 x2). Po = 0,60 PA = 0,80 α = 0,05 Suite à l'analyse intermédiaire de la phase II, nouvelle phase II selon la procédure de Fleming en une étape (n=31x2) Po = 0,60 PA = 0,85 α = 0,05, puissance 95%</p>