

SYNOPSIS PROTOCOLE IFCT-0802 CPC

CODE	Protocole IFCT-0802
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Pr Jean-Louis PUJOL, CHU Arnaud de Villeneuve - Montpellier
PROMOTEUR	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière, 75009 PARIS
TITRE	Etude de phase II-III randomisée comparant bevacizumab 7,5 mg/kg en association avec la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule dans les cancers bronchiques à petites cellules étendus et chimiosensibles au schéma PCDE ou PE PCDE: cisPlatine – Cyclophosphamide – epiDoxorubicin – Etoposide PE: cisPlatine – Etoposide
OBJECTIFS	Evaluer l'efficacité du traitement des patients atteints de cancer bronchique à petites cellules selon qu'ils reçoivent la chimiothérapie seule ou la chimiothérapie avec le bevacizumab. La randomisation de ces patients interviendra seulement après qu'ils aient obtenu une réponse complète ou partielle à l'issue de deux cures de chimiothérapie d'induction de chimiothérapie de type PCDE ou EP (étape 1 du protocole suivant leur enregistrement mais précédant la randomisation). A l'issue de cette induction, les patients répondeurs seront donc alloués par randomisation en deux groupes, (a) 4 cycles supplémentaires de chimiothérapie, (b) 4 cycles supplémentaires de chimiothérapie plus bevacizumab 7.5 mg/kg, intraveineux, toutes les trois semaines jusqu'à la progression (ou pendant 2 ans).
CRITERES DE JUGEMENT	Critère principal de la phase II Taux de réponse objective (réponse partielle + réponse complète) après 4 cures. Critère principal de la phase III Survie globale
CRITERES DE SELECTION	CRITERES D'INCLUSION <u>Les critères suivants doivent être remplis lors de l'inclusion (semaine -8)</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cancer bronchique à petites cellules histologiquement confirmé. 2. Maladie étendue selon les critères du Veteran's Administration Lung Cancer Group (VALG) : maladie étendue au-delà de l'hémithorax et des aires ganglionnaires sus-claviculaires. Les épanchements pleuraux malins seront considérés comme des maladies étendues¹. 3. Au moins une lésion mesurable unidimensionnellement (critère RECIST) 4. Age compris entre 18 et 75 ans 5. Perte de poids < 10 % durant les 3 derniers mois 6. Performance status (PS) ≤ 2 7. Créatininémie < 110 µMOL x L⁻¹ et clairance de la créatinine > 60 mL/min. 8. Neutrophiles ≥ 2,000 µL⁻¹ et plaquettes ≥ 100,000 µL⁻¹. 9. Bilirubine ≤ 1.5 x normal. 10. Transaminases, Phosphatases alcalines ≤ 2.5 x ULN sauf en cas de métastases hépatique (5 x ULN). 11. Fraction d'éjection ventriculaire gauche mesurée par méthode échocardiographique ou isotopique > 50% si PCDE envisagé. 12. Electrocardiogramme sans signe de coronaropathie non contrôlée 13. Consentement éclairé et signé.

Les critères suivants doivent être remplis lors de la randomisation (semaine 0)

Réponse tumorale objective (partielle ou complète) selon RECIST

Récupération des toxicités induites par la chimiothérapie (PCDE ou EP) à un grade ≤ 2 selon le NCI CTC VS 3 (excepté l'alopécie).

Les critères d'inclusion 7 à 11 doivent être revus

¹Seuls les patients avec des métastases cérébrales symptomatiques ne seront pas éligibles

CRITERES DE NON INCLUSION

Les critères suivants (sauf le critère 8) doivent être vérifiés lors de l'inclusion (semaine -8).

Tous les critères suivants doivent être vérifiés lors de la randomisation (Semaine 0)

Relatifs à la pathologie :

1. Cancer bronchique non à petites cellules ou forme mixte (petites cellules / non à petites cellules)
2. Traitement anti-tumoral antérieur pour le CBPC (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie, chirurgie).
3. Maladie limitée comme définie selon le Veteran's Administration Lung Cancer Group.
4. Natrémie < 125 mmol/L
5. Hypercalcémie malgré un traitement correctif (calcémie corrigée = Ca^{++} (mmol) + $[(40-\text{alb (g)}) \times 0.025]$).
6. Pathologie contre-indiquant une hyperhydratation
7. Antécédents d'hémoptysie, dans les trois mois précédant l'inclusion.
8. Tumeur envahissant les gros vaisseaux, ou envahissant l'arbre trachéo-bronchique proximal visible à l'imagerie. L'investigateur ou le radiologue doivent exclure les tumeurs contiguës à, entourant ou s'étendant dans la lumière d'un gros vaisseau (ex : artère pulmonaire, veine cave supérieure).
9. Métastases cérébrales ou méningées symptomatiques
10. Autre pathologie maligne que le CBPC en cours ou antécédents d'une pathologie maligne dans les 5 dernières années à l'exception d'un carcinome basocellulaire de la peau ou d'un carcinome in situ du col utérin.
11. 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.
12. Intervention chirurgicale mineure, y compris la mise en place d'un cathéter à demeure dans les 24 heures précédant la première perfusion de bevacizumab.
13. Lésion non cicatrisée, ulcère gastroduodéal évolutif, ou fracture osseuse.
14. 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.
15. Traitement chronique ou dans les 10 jours précédant la première administration du bevacizumab, par un anti-inflammatoire non stéroïdien (aspirine > 325 mg/jour), ou tout agent antiagrégant (dypiridamole, ticlopidine, clodiprogel > 75 mg/jour).
16. Traitement curatif ou préventif par anticoagulant. Les anticoagulants devront

être arrêtés 10 jours avant la première administration du bevacizumab.

17. Histoire ou prédisposition génétique aux saignements ou coagulopathie.
18. Maladie cardiaque cliniquement significative (ex : active) : AVC ou infarctus du myocarde 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 nécessitant un traitement spécifique durant l'étude et pouvant interférer avec le suivi du traitement de l'étude, ou non contrôlé par un traitement.
19. Allergie ou hypersensibilité connue aux anticorps monoclonaux (bevacizumab), aux produits de cellules ovariennes du hamster chinois ou à tout autre anticorps humanisé ou recombinant.
20. Hypertension artérielle non contrôlée (systolique > 150 mm Hg et/ou diastolique > 100 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.
21. *Critère supprimé lors de la MS n°2*
22. Maladie infectieuse sévère en cours ou fièvre > 38,5°C ou évidence 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.

Relatifs à la population :

1. 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).
2. Femme allaitant.
3. 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.
4. Patient ayant déjà été inclus et traité dans le présent essai.
5. Patient participant ou ayant participé à un essai clinique dans les 4 semaines précédant l'inclusion.
6. Patient ayant reçu un traitement antérieur antiangiogénique (expérimental ou commercialisé : bevacizumab, thalidomide, CP-547632, sunitinib, sorafenib ou autres).
7. Toute condition géographique ou psychologique ne permettant pas une bonne compréhension ou compliance au protocole
8. Patient privé de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative

TRAITEMENTS

Deux types de centres seront décrits en fonction du type de chimiothérapie administrée. Les centres qui considèrent que seule la chimiothérapie de type EP est faisable dans les cancers bronchiques à petites cellules. Les centres qui considèrent que les cancers bronchiques à petites cellules avec un bon état général sont redevables d'une chimiothérapie de type PCDE. Pour ces centres, les malades de PS 0-1 recevront une chimiothérapie de type PCDE tandis que les patients de PS 2 recevront une chimiothérapie de type EP. Pour cette raison il sera nécessaire de procéder à une stratification par centre lors de la randomisation.

CHIMIOThERAPIE DE TYPE PCDE

Médicaments	Groupe bevacizumab	Groupe contrôle
Cisplatine (mg/m ²), J 2	75	75
Etoposide (mg/m ²), J 1 à J 3	75	75
4'-epidoxorubicine (mg/m ²), J 1	30	30
Cyclophosphamide (mg/m ²), J 1 à J 3	300	300
A partir du cycle 3 :		
Bevacizumab (mg/kg), J1	7,5	0

Pour les malades dont la surface corporelle est supérieure à 2 m² le calcul des doses sera effectué comme s'ils faisaient 2 m².

Recommandations protocolaires : prophylaxie primaire par G-CSF à la dose de 150 µg/m²/j de J4 jusqu'à obtention d'un taux de polynucléaires neutrophiles > 1500/mm³

CHIMIOThERAPIE DE TYPE PE

Médicaments	Groupe bevacizumab	Groupe contrôle
Cisplatine (mg/m ²), J 2	80	80
Etoposide (mg/m ²), J 1 à J 3	120	120
Bevacizumab (mg/kg), J1	7,5	0

Début d'un nouveau cycle tous les 21 jours.

Le bevacizumab est poursuivi jusqu'à l'observation d'un effet indésirable interdisant sa poursuite ou jusqu'à l'observation d'une rechute. La durée maximale de traitement sera de deux ans.

Recommandations protocolaires : Prophylaxie secondaire par G-CSF à 150 µg/m²/j, de J4 jusqu'à obtention d'un taux de polynucléaires neutrophiles > 1500/mm³, en cas de neutropénie grade 4 supérieure à 7 jours ou une neutropénie fébrile. Pour les patients avec PS ≥ 2 et/ou âge ≥ 65 ans une prophylaxie primaire avec le G-CSF est autorisée.

L'administration de facteurs de croissance hématopoïétique en prophylaxie primaire est autorisée.

Le bevacizumab n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché pour l'indication du protocole, il sera fourni par le Promoteur dans tous les centres investigateurs.

NOMBRE DE PATIENTS

Phase II : 100 patients inclus, 72 randomisés. Phase III : 970 patients

Les 72 patients éligibles seront randomisés (Extranet IFCT) par minimisation selon un schéma 1:1 entre les 2 bras de traitement, avec une stratification par centre, chimiothérapie (PCDE versus PE), PS à l'inclusion (0-1 versus 2), métastases hépatiques à l'inclusion (oui versus non), sexe.

SUIVI DU PATIENT	
	Semaine -7: Inclusions, Signature du consentement éclairé, Vérification des critères d'éligibilité à l'inclusion, Bilan tumoral Questionnaire (LCSS).
	Semaine -6: 1er cycle de chimiothérapie (PCDE ou PE).
	Semaine -3: 2 ^e cycle de chimiothérapie (PCDE ou PE).
	Semaine -1: Bilan tumoral, Questionnaire (LCSS)
	Semaine 0: Vérification des 2 critères additionnels d'éligibilité (14-15) Randomisation, 3e cycle de chimiothérapie (PCDE ou PE), Début du traitement par bevacizumab 7.5 mg/kg,
	Semaine 3: 4e cycle de chimiothérapie (PCDE ou PE).
	Semaine 6: Bilan tumoral, Questionnaire (LCSS), Fraction d'éjection ventriculaire (si PCDE), 5 ^e cycle de chimiothérapie (PCDE or PE).
	Semaine 9: 6e cycle de chimiothérapie (PCDE ou PE).
	Semaine 12: Bilan tumoral, Questionnaire (LCSS),
	+12 semaines : Bilan tumoral, Questionnaire (LCSS).
	+12 semaines : Bilan tumoral, Questionnaire (LCSS).
	A progression : Bilan tumoral, Questionnaire (LCSS), Arrêt du bevacizumab 7.5 mg/kg , Traitement de seconde ligne au cas par cas, à la discrétion de l'investigateur en fonction des habitudes des centres et du souhait du patient.
	+ 12 semaines : Suivi trimestriel simplifié. Les données du LCSS sont constituées par des auto-évaluation des patients sur six symptômes et trois questions simples utilisant les échelles analogiques visuelles de 10 cm.