

2. SYNOPSIS

Acronyme	MAPS (Mesothelioma Avastin plus Pemetrexed-cisplatin Study) IFCT-GFPC-0701
Intitulé de l'étude	Essai randomisé de phase II-III testant l'association Pemetrexed-Cisplatine avec ou sans bevacizumab à 15 mg/kg, dans le mésothéliome malin de la plèvre (MPM)
Promoteur	IFCT (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique)
Partenaires	GFPC (Groupe Français de Pneumo-Cancérologie)
Investigateur principal Coordonnateur	Pr. Gérard ZALCMAN , MD PhD
Adresse de l'investigateur coordonnateur	Service de Pneumologie Université de Basse-Normandie Hôpital Côte de Nacre 1 avenue Côte de Nacre 14033 CAEN Cedex
Téléphone	33-2-31-06-44-76
Fax	33-2-31-06-53-21
E-mail	zalcmann-g@chu-caen.fr
Investigateur principal coordonnateur associé	Dr. Gilles ROBINET , MD CHU de Brest Hôpital Morvan gilles.robinet@chu-brest.fr
Investigateur principal coordonnateur associé étude biologique : Bio-MAPS	Pr. Arnaud SCHERPEREEL , MD PhD CHU de Lille Arnaud.Scherpereel@chu-lille.fr
Statisticiens de l'étude	Dr. Jean-Jacques PARIENTI, MD Dr. Christian CREVEUIL, PhD Mlle Laurence Baudrin
Centres investigateurs	50 Centres

3. RESUME

Contexte et justifications :

L'association cisplatine/pemetrexed dans le MPM s'est imposée comme le standard de traitement, permettant d'obtenir une médiane de survie de 13 mois. Le Bevacizumab (BVZ), un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF, a été testé en phase 3 en association avec la chimiothérapie chez des patients ayant un cancer bronchique non épidermoïde, et a entraîné une augmentation de la médiane de survie de 10,3 à 12,3 mois. Des résultats d'une étude de phase 2 associant dans le MPM, gemcitabine plus cisplatine au bevacizumab, ont été présentés en 2005. La médiane de survie a été de 15,7 mois dans l'ensemble de l'essai (avec ou sans BVZ), et la médiane de survie sans progression de 6,4 mois. Une phase 2 associant la référence actuelle de chimiothérapie (pemetrexed plus cisplatine) au bevacizumab est donc nécessaire pour s'assurer qu'il n'y a pas de toxicité spécifique, et que ce triplet possède une activité intéressante. Une phase 3 utilisant les données de survie de la phase 2, permettra d'inclure un nombre suffisant de patients, pour démontrer que ce triplet anti-angiogénique est capable d'allonger la survie, si les données d'efficacité sont jugées intéressantes à l'issue de la phase 2. Etant donné les enjeux économiques inhérents au prix de cette molécule, il est fondamental qu'une telle étude de phase III puisse être menée par un groupe coopérateur académique indépendant, avec une promotion hospitalo-universitaire. Enfin, il semble indispensable d'établir un «profil» biologique des patients avec MPM, susceptibles de bénéficier de ce traitement. C'est l'objet du volet biologique de l'étude MAPS, baptisé Bio-MAPS, qui quantifiera sur coupes histologiques, dans les sérum et le liquide pleural des patients, divers marqueurs tumoraux et/ou d'angiogénèse.

Objectifs et critères de jugement :

Objectif principal de la Phase 2 : pourcentage de patients non progressifs (répondeurs et stables) à 6 mois

Objectif principal de la phase 3 : Survie globale

Objectifs secondaires : Phase 2 : Toxicité ; Phase 3 : Survie sans progression, Qualité de vie, Valeur pronostique des marqueurs biologiques, valeur pronostique et prédictive de la TEP-FDG, analyse pharmacoeconomique des stratégies

Méthodologie : Etude de phase 2-3 randomisée, multicentrique, contrôlée, ouverte, à 2 bras.

Critères d'éligibilité principaux : Diagnostic histologique de mésothéliome pleural malin, chimio-naïfs, et ne pouvant être traité de façon curative par chirurgie. Etat Général (OMS) à 0-2, patient > 18 ans et ≤75 ans, après irradiation des trajets de ponction ou de pleuroscopie, bilan biologique compatible avec une chimiothérapie à base de cisplatine et un traitement par bevacizumab (bilan coagulation normal).

Plan statistique : Pour la phase 2 un plan exact en une seule étape sera utilisé pour les patients inclus dans le bras expérimental. L'association chimiothérapie plus bevacizumab sera considérée efficace et sera retenue pour l'étude ultérieure en phase 3, si elle permet de faire passer de 40% (hypothèse H0) à 60% (hypothèse H1) le taux de survie sans progression à 6 mois. Avec une puissance d'environ 95% et un risque α de 10%, l'effectif nécessaire est de 55 patients par bras de traitement en tenant compte d'un maximum de 10% de patients ne pouvant recevoir au moins 5 des 6 cures prévues pour cause de toxicité. L'observation d'au moins 25 patients non progressifs à 6 mois dans le bras expérimental, est nécessaire pour rejeter H0 et poursuivre l'étude en phase 3. Pour la phase 3, les 110 patients inclus en phase 2 resteront évaluable pour la survie. Un effectif de **445 patients** à recruter sur une période de **48 mois**, avec 24 mois de suivi, et **385 évènements** (décès), seront nécessaires pour assurer une puissance de 80% pour détecter un allongement minimum de **4,3 mois** de la médiane de survie. Une analyse intermédiaire sera planifiée après 193 décès, avec un degré de significativité $p = 0,003$, selon un plan séquentiel de O'Brien-Fleming. Un $p = 0,047$ sera considéré comme statistiquement significatif pour l'analyse finale, avec un risque d'erreur de première espèce de 5%.

Corrélations biologiques : La survie et la réponse à la chimiothérapie seront corrélées aux données biologiques quantifiées sur les biopsies tumorales, le liquide pleural, ou le sérum. Les cibles étudiées sur le tissu tumoral seront ERCC1, EGFR, p16, HGF, cMet, VEG, Ffl1, KDR, alors que seront dosés dans les fluides biologiques la SRMP, l'ostéopontine, le MPF, le VEGF, l'endocan, ICAM-1, l'E-selectin, l'HGF, le bFGF, le TGF β , le KGF. L'influence de chaque marqueur sera évaluée par un test d'interaction dans un modèle multivarié (Cox pour la survie, régression logistique pour la réponse) incluant les variables cliniques relevantes. Une stratégie d'analyse en 2 étapes avec correction de Bonferroni-Holm permettra de limiter le risque de faux-positifs.

Mots clés : mésothéliome pleural malin, angiogénèse, bevacizumab, thérapeutique ciblée, phase 2-3 randomisée, critères biologiques prédictifs, marqueurs sériques