

SYNOPSIS FLARE /GFPC 03-2013

Etude multicentrique randomisée de phase III comparant un traitement de deuxième ligne par chimiothérapie associée ou non à l'Erlotinib, chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avec résistance secondaire au TKI-EGFR

N°Eudract : 2013-003364-30

Titre	Etude multicentrique randomisée de phase III comparant un traitement de deuxième ligne par chimiothérapie associée ou non à l'Erlotinib, chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avec résistance secondaire au TKI-EGFR
Promoteur	Centre François Baclesse 3 avenue du Général Harris 14076 CAEN cedex 5 Tél. : 02 31 45 50 50 – Fax : 02 31 45 51 58
Coordonnateur	Dr Radj GERVAIS - E-mail : r.gervais@baclesse.unicancer.fr
Indication	Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules présentant une mutation activatrice de l'EGFR, ayant répondu en 1 ^{ère} ligne à l'Erlotinib, et présentant une résistance secondaire
Méthodologie de l'essai	Etude de phase III, randomisée, ouverte, multicentrique et internationale
Rationnel	<p>Depuis l'essai IPASS, le traitement de 1^{ère} ligne des patients atteints de cancer bronchique avec mutation activatrice de l'EGFR est actuellement un TKI EGFR. Ceci a été confirmé par plusieurs essais (NEJ 002, WJTOG 3405, OPTIMAL, EURTAC, First-SIGNAL). Les TKI EGFR, comparés à la chimiothérapie à base de platine, sont supérieurs en terme de taux de réponse et de survie sans progression. Néanmoins, une résistance secondaire survient de façon quasi constante. Le traitement de 2^{ème} ligne est alors constitué par une chimiothérapie, à base de platine en l'absence de contre-indication. Cette chimiothérapie est alors administrée après arrêt des TKI EGFR.</p> <p>Il a cependant été décrit des phénomènes de rebond de la maladie tumorale chez les patients sevrés en TKI EGFR. Certaines équipes préconisent donc, par précaution, afin d'éviter tout phénomène de sevrage, de ne jamais interrompre les TKI EGFR chez les patients présentant une résistance secondaire aux TKI EGFR.</p> <p>Il apparaît donc utile de faire une étude pour mieux définir la stratégie thérapeutique à adopter chez les patients ayant reçu un TKI EGFR en 1^{ère} ligne et présentant une résistance secondaire.</p>

Objectifs	<p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Comparer la survie sans progression entre les 2 bras de traitement : chimiothérapie associée ou non à l'erlotinib <p>Objectifs secondaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Objectif secondaire principal : Evaluer la qualité de vie relative à la santé (EORTC QLQ C30 et specific lung cancer module LC 13) dans chaque bras ➤ Survie globale dans chaque bras ➤ Taux de réponse dans chaque bras ➤ Tolérance du traitement dans chaque bras ➤ Fréquence et délai de survenue du phénomène de rebond dans le bras sans TKI-EGFR
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Homme ou femme âgé(e) de 18 ans ou plus • Patient présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) prouvé cytologiquement ou histologiquement • Maladie mesurable RECIST 1.1 • Espérance de vie supérieure à 12 semaines • Performance Status (ECOG) ≤ 2 • Stade IV ou IIIB considéré comme ne pouvant recevoir une radiothérapie thoracique à doses « curatives » • Présence d'au moins une cible mesurable • Progression documentée (selon les critères RECIST 1.1) après un traitement de première ligne par Erlotinib, pendant une durée d'au moins 4 mois en cas de réponse partielle ou complète selon les critères RECIST ou 6 mois en cas de stabilité. Le traitement par Erlotinib ne devra pas être interrompu plus de 8 jours entre la progression et l'inclusion dans l'étude. La dose quotidienne d'Erlotinib devra être au minimum de 50 mg. • Présence d'une des mutations activatrices de l'EGFR sur la tumeur (délétion de l'exon 19 ou L858R, G719X ou L861Q) • Une ligne de chimiothérapie antérieure en plus de la 1^{ère} ligne est autorisée si adjuvante ou néo-adjuvante datant de plus de 6 mois • Une radiothérapie antérieure est autorisée si le volume de moelle irradié est $< 25\%$ du volume total de la moelle osseuse. La radiothérapie antérieure doit être terminée au moins deux semaines avant l'entrée dans l'étude • Métastases cérébrales autorisées si contrôlées sans corticothérapie et si traitement par radiothérapie et/ou chirurgie terminé. Des patients présentant des métastases cérébrales non symptomatiques peuvent être inclus, mêmes si elles sont en progression, et même si elles constituent le seul site de progression (du moment que l'investigateur ne considère pas qu'il y a nécessité de les irradier). Ces métastases ne doivent pas être menaçantes (sont exclues : métastases cérébelleuses ≥ 2 cm, métastases du tronc cérébral, métastases cérébrales > 3 cm et/ou à proximité d'une structure fonctionnelle importante) • Fonction hépatique normale (bilirubine \leq LNS, TGO-TGP $\leq 2,5$ x LNS, phosphatases alcalines ≤ 3 x LNS), ou si métastases hépatiques, phosphatases alcalines, TGO-TGP ≤ 5 x LNS • Fonction rénale normale : créatininémie \leq LNS et/ou clairance de la créatinine > 60 ml/min calculée d'après la formule MDRD • Fonction hématologique normale : nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$, hémoglobine > 9 g/dl

	<ul style="list-style-type: none"> • Hommes et femmes sous contraception efficace pendant le traitement et au moins 6 mois après la fin du traitement par pemetrexed, sels de platine ou gemcitabine • Consentement éclairé, informé écrit et signé
<p>Critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cancers bronchiolo-alvéolaire, composite, neuro-endocrine, à petites cellules • Patients présentant uniquement des métastases osseuses ne sont pas éligibles • Ensemble des sites métastatiques qui progressent ayant bénéficié d'un traitement local (radiothérapie, chirurgie) • Syndrome cave supérieur • Pathologie cardiaque non contrôlée nécessitant un traitement • Insuffisance cardiaque congestive, angor d'effort, arythmies significatives ou antécédents d'infarctus dans les 12 mois • Troubles neurologiques ou psychiatriques • Etats infectieux non contrôlés • Neuropathie périphérique de grade ≥ 2 • Contre-indication définitive à l'usage des corticoïdes • Traitements anti-épileptiques inducteurs (phénobarbital et phénytoïne) • Antécédent ou concomitance d'un autre cancer y compris un cancer cutané (sauf un cancer baso-cellulaire de la peau), hormis un carcinome in situ du col utérin traité et hormis un cancer traité par chirurgie seule sans récurrence depuis 5 ans • Femme enceinte ou allaitant • Suivi du patient impossible • Patient ayant participé à un essai dans les 30 jours précédents • Patient privé de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative
<p>Description succincte des produits et schéma thérapeutique</p>	<p>Les patients atteints de cancer bronchique avec présence d'une des mutations activatrices de l'EGFR sur la tumeur (délétion de l'exon 19 ou L858-R, G719X or L861Q ou autre mutation), de stade IV ou IIIb, seront randomisés entre les 2 stratégies suivantes, avec stratification en fonction :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du PS (0-1 vs 2) - de la durée de traitement par Erlotinib (< 9 mois vs ≥ 9 mois) - du type de drogue envisagé par l'investigateur: Alimta® ou gemcitabine - du centre <p>❖ BRAS A STANDARD</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Chimiothérapie d'INDUCTION : 4 cycles tous les 21 jours de <ul style="list-style-type: none"> - pemetrexed 500 mg/m² J1 associés au CDDP 75 mg/m² IV ou au Carboplatine AUC 5 J1, - ou gemcitabine 1250 mg/m² à J1, J8 associé au CDDP 80 mg/m² à J1 - ou gemcitabine 1000 mg/m² à J1, J8 associé au carboplatine AUC 5 IV à J1 <p><i>PUIS, chez les répondeurs et les stables,</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Chimiothérapie de MAINTENANCE : Pemetrexed 500 mg/m² IV J1 tous les 21 jours <p style="text-align: center;">OU</p> <p>❖ BRAS B EXPERIMENTAL</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Chimiothérapie d'INDUCTION : 4 cycles tous les 21 jours de

	<ul style="list-style-type: none"> - pemetrexed 500 mg/m² J1 associés au CDDP 75 mg/m² IV ou au Carboplatine AUC 5 J1, - ou gemcitabine 1250 mg/m² à J1, J8 associé au CDDP 80 mg/m² à J1 - ou gemcitabine 1000 mg/m² à J1, J8 associé au carboplatine AUC 5 IV à J1 <p><u>associée à l'erlotinib</u></p> <p>La posologie quotidienne d'Erlotinib sera identique à la dernière prise avant inclusion dans l'étude. Elle ne pourra pas dépasser 150mg/j.</p> <p><i>PUIS, chez les répondeurs et les stables,</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Chimiothérapie de MAINTENANCE : <p>Pemetrexed 500 mg/m² IV J1 tous les 21 j <u>associé à l'erlotinib</u> L'Erlotinib sera poursuivi à la même dose que pendant l'induction.</p> <p>Dans chacun des bras, le traitement de maintenance sera poursuivi jusqu'à progression ou toxicité.</p>
<p>Nombre de patients nécessaires</p>	<p>190 patients au total</p> <p>Le critère de jugement principal est la survie sans progression (SSP ou PFS).</p> <p>Avec un risque d'erreur α de 5% (test bilatéral) et β de 20% (logiciel : EaST 5), pour mettre en évidence une amélioration espérée de 2,4 mois de la médiane de PFS de 4,5 mois (chimiothérapie seule) à 6,9 mois (chimiothérapie + TKI) correspondant à une diminution de 35% du risque (HR = 0,6522), il est requis d'inclure 180 patients pour observer les 177 décès ou progressions requis par le test du Logrank bilatéral.</p> <p>Avec 5% de perdus de vue, 10 patients supplémentaires seront nécessaires pour atteindre la puissance suffisante permettant une comparaison statistique des courbes de SSP. Au total, il sera nécessaire de recruter <u>190 patients</u>.</p> <p>Rythme d'inclusion mensuel attendu : 5 à 6 patients/ mois Durée estimée des inclusions : 36 mois Durée totale de l'étude pour avoir les événements requis : 58 mois</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>Les descriptions des différentes mesures de réponse tumorale, de toxicité et des autres variables médico-cliniques se feront à l'aide de moyennes (écart type), médianes et étendues ou pourcentages puis seront comparées par des test de Student t, Anova ou Kruskal Wallis et Wilcoxon pour les variables quantitatives ou de chi 2 et de test exact de Fisher pour les variables qualitatives.</p> <p>Après description du nombre d'événements selon le bras de traitement, la survie sans progression sera estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et sera comparée selon le bras de traitement à l'aide du test du Log-Rank et du Log-Rank stratifié (critères de stratification). Le risque relatif et son intervalle de confiance à 95% sera estimé à l'aide d'un modèle de Cox univarié et l'hypothèse des risques proportionnels sera testée (graphiquement).</p> <p>Une analyse univariée à l'aide de modèle de Cox permettra de sélectionner des facteurs de confusion potentiels ($p \leq 0.10$) : critères cliniques et médicaux du bilan pré-thérapeutique. Pour tenir compte de facteurs de confusion, des critères de stratification et d'un non-équilibre des facteurs pronostiques entre les bras de traitement : une analyse multivariée par modèle de Cox sera réalisée.</p> <p>Afin de confirmer la robustesse des résultats selon les modalités de prise en compte de l'effet centre, un « modèle mixte de fragilité » sera appliqué pour tenir compte de l'effet centre et de son caractère aléatoire.</p>

Nombre de centres	<p>Environ 35-40 centres</p> <p>Toutes les équipes participantes sont membres du Groupe Français de Pneumologie-Cancérologie (GFPC),</p> <p>Participation de l'Espagne, dans le cadre du GECP.</p>
Durée de l'étude	<p>3 ans d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début de l'étude : 1^{er} trimestre 2014 • Fin des inclusions: 1^{er} trimestre 2017 • Evaluation : 1^{er} trimestre 2019 • Rapport final : 1^{er} trimestre 2020
Faisabilité, résultats attendus et Perspectives	<p>Nous proposons un essai destiné aux patients atteints de cancer bronchique ayant une des mutations activatrices de l'EGFR, et traité en première ligne par Erlotinib. Cet essai est promu par le Centre François Baclesse de Caen. L'essai est réalisé dans les centres du GFPC (Groupe Français de Pneumo-Cancérologie). L'essai actuel s'inscrit dans la suite logique de l'essai EURTAC puisqu'il étudie le traitement de deuxième ligne.</p> <p>La capacité de recrutement du GFPC permet d'envisager de mener ce projet à son terme : les patients requis devraient pouvoir être inclus sur une période de 36 mois. Afin d'augmenter la vitesse de recrutement dans cet essai, il est envisagé de le proposer au GECP.</p>

SCHEMA DE L'ETUDE

Patient présentant une progression sous Erlotinib en 1^{ère} ligne

SIGNATURE du consentement de l'étude

RANDOMISATION du patient



Poursuite de l'Erlotinib jusqu'à l'inclusion

BRAS A STANDARD

CHIMIOTHERAPIE D'INDUCTION

4 cycles tous les 21 jours

ALIMTA® (pemetrexed) **ou*** GEMCITABINE associé au carboplatine ou cisplatine

* selon choix de l'investigateur

- ALIMTA® 500 mg/m² IV J1

- Cisplatine 75 mg/m² IV J1 ou carboplatine AUC 5 IV au J1

ou

- GEMCITABINE 1250 mg/m² IV J1 et J8 si associé au cisplatine

- Ou 1000 mg/m² IV J1 et J8 si associé au carboplatine

- CISPLATINE 80 mg/m² IV J1 ou CARBOPLATINE AUC 5 IV

BRAS B EXPERIMENTAL

CHIMIOTHERAPIE D'INDUCTION

4 cycles tous les 21 jours

ALIMTA® (pemetrexed) **ou*** GEMCITABINE associé au carboplatine ou cisplatine

+ TARCEVA® (erlotinib)

* selon choix de l'investigateur

- ALIMTA® 500 mg/m² IV J1

- Cisplatine 75 mg/m² IV J1 ou carboplatine AUC 5 IV J1

- TARCEVA® chaque jour dose identique à la dernière prise avant inclusion

ou

- GEMCITABINE 1250 mg/m² IV J1 et J8 si associé au cisplatine

- Ou 1000 mg/m² IV J1 et J8 si associé au carboplatine

- Cisplatine 80 mg/m² IV J1 ou carboplatine AUC 5 IV J1

- TARCEVA® chaque jour dose identique à la dernière prise avant inclusion

PUIS pour les patients en réponse ou stabilité, poursuite par une chimiothérapie de maintenance

CHIMIOTHERAPIE DE MAINTENANCE

Tous les 21 jours

- ALIMTA® 500 mg/m² IV J1**

CHIMIOTHERAPIE DE MAINTENANCE

Tous les 21 jours

- ALIMTA® 500 mg/m² IV J1**

- TARCEVA® chaque jour dose identique à la dernière prise avant inclusion

**En cas de réduction de dose lors de la chimiothérapie d'induction, la posologie sera identique à celle de la dernière administration.

JUSQU'A PROGRESSION OU TOXICITE

RECAPITULATIF DES EXAMENS A REALISER

	Avant randomisation (dans les 7 jours)	CHIMIOThERAPIE D'INDUCTION					Evaluation de fin de chimio d'induction	MAINTENANCE ⁴		Période de suivi (jusqu'à progression)	Suivi de la survie
		J1 C1	J1 C2	Evaluation après 2 cures	J1 C3	J1 C4		A chaque cycle de maintenance (tous les 21 jours)	Tous les 3 cycles		
Consentement éclairé	•										
Examen clinique complet (Antécédents, OMS, poids, taille ...)	•	•	•		•	•	•	•		•	• ou contact téléphonique
NFS, plaquettes	•	• ¹	• ¹		• ¹	• ¹	•	•	•		
Bilan biochimique ²	•	•	•		•	•	•	•	•		
Scanner thoracique	• ³			•			•		•	•	
Scanner cérébral et/ou IRM	• ³			•			•		•	•	
Scanner sous-diaphragmatique (foie, aires surrénaliennes) avec échographie hépatique si besoin	• ³			•			•		•	•	
Scintigraphie osseuse	• ³			• ⁵			• ⁵		• ⁵	• ⁵	
Suivi des toxicités		•	•		•	•	•	•			
Questionnaire qualité de vie QLQ-C30 et Lung cancer LC 13	•			•			•		•		

¹NFS-plaquettes à faire toutes les semaines pendant l'induction

²Ionogramme, créatinine, calcémie, protidémie, transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines

³dans les 4 semaines avant inclusion

⁴Poursuite du traitement de maintenance jusqu'à progression ou toxicité

⁵Si métastases osseuses présentes à l'inclusion ou signes d'appel