



Etude de phase II multicentrique de l'évaluation du nintedanib (vargatef®) associé au docetaxel en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde stade IV en progression et réfractaire à une première ligne de chimiothérapie

REFRACT GFPC 02-15

Code promoteur : I14041

PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

Version 1.1 du 10/03/2015

Numéro EudraCT : 2015-000475-27

Cette recherche biomédicale a obtenu le financement de *Boehringer Ingelheim*

Promoteur :

CHU de LIMOGES

2 Avenue Martin Luther King

87042 Limoges Cedex

Investigateur coordonnateur :

Pr Alain VERGNENEGRE

Unité d'Oncologie Thoracique et Cutanée

CHU de Limoges

2 Avenue Martin Luther King

87042 Limoges Cedex



HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Investigateur coordonnateur

Pr VERGNENEGRE Alain
Unité d'Oncologie Thoracique
CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
alain.vergnenegre@unilim.fr

Promoteur

CHU de LIMOGES
Directeur : Mr François-Jérôme AUBERT
Chef de projet : Mr Abdeslam BENTALEB
Pôle Activité Finances, Recherche et Innovation
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
05 55 05 68 77
abdeslam.bentaleb@chu-limoges.fr

Pharmacie

CHU de Limoges
Unité Essais Cliniques
Dr F. RENON-CARRON
Dr MA. DE VINZELLES
CHU de Limoges
2 Avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
Tél : 05 55 05 88 67
Fax : 05 55 05 65 49
essclin-pharm@chu-limoges.fr

Centre de Méthodologie et de Gestion des données

Méthodologistes : **Datamanager :**
Dr. MARIN Y EVANS
CEBIMER
2 avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Tel : 05 55 05 69 58
cebimer@unilim.fr

Unité de vigilance des essais cliniques

Pr L. MERLE
Dr S. CREPIN
C. VILLENEUVE, ARC
CHU Limoges
2 Avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
Tél : 05 55 05 67 43
Fax : 05 55 25 62 98
uvec@chu-limoges.fr

Laboratoire pharmaceutique associé

Boehringer-Ingelheim
Mme Pauline LAMOUREUX
Pauline.lamoureux@boehringer-ingelheim.com
Dr Ahmed TAIBI
[Ahmed.taibi@ boehringer-ingelheim.com](mailto:Ahmed.taibi@boehringer-ingelheim.com)

GFPC (Groupe Français de Pneumo-Cancérologie)

Coordinatrice : Mme Véronique BLANC
Veroblanc.arcalib@orange.fr

LISTE DES ABREVIATIONS :

AMM : Autorisation de la Mise sur le Marché

AESI : Événement indésirables d'intérêt particulier

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CBNPC : Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules

CBP : Cancer Broncho-Pulmonaire

CPP : Comité de Protection des Personnes

CT : ChimioThérapie

CTCAE : Common Terminological Criteria for Adverse Events

ECG : ElectroCardioGramme

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EIG : Événement Indésirable Grave

EVA : évaluation

FDA : Food and Drug Administration

GFPC : Groupe Français de Pneumo-Cancérologie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

TK : inhibiteur Tyrosine Kinase

IV : Intra Veineux

NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event

NFP : Numération Formule Plaquette

NFS : Numération Formule Sanguine

PAL : Phosphatases Alcalines

PS : Performans Status

RCP : Résumé des caractéristiques du Produit

RP : Radiographie Pulmonaire

SC : Surface Corporelle

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

TDM : TomoDensitoMétrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

1. RESUME DE LA RECHERCHE

Promoteur	CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex
Investigateur coordonnateur	Professeur Alain Vergnenègre Unité d'Oncologie Thoracique et Cutanée CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren 2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex
Titre	<i>REFRACT</i> : Etude de phase II multicentrique de l'évaluation du Nintedanib (vargatef®) associé au Docetaxel en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde stade IV en progression et réfractaire à une première ligne de chimiothérapie.
Justification / contexte	<p>Le cancer du poumon est la première cause de mortalité en France, avec environ 29.000 décès par an. La majorité des patients présente au moment du diagnostic une maladie localement avancée ou métastatiques et de type non petites cellules (CBNPC). Le traitement standard de première ligne est une chimiothérapie à base d'un doublet de sel de platine associée à une drogue de troisième génération plus ou moins antiangiogénique (pour les patients éligibles en particulier non épidermoïde) et sans mutation activatrice de l'EGFR (1.2).</p> <p>Approximativement 15 à 25% des patients sont réfractaires à une première ligne de chimiothérapie (réfractaires : tumeur ayant progressé durant la première ligne de chimiothérapie) (3.4). En cas de bon état général et absence de toxicité, un traitement seconde ligne de chimiothérapie est initié par une monothérapie avec une des 3 drogues ayant l'AMM dans cette indication (Pemetrexed pour les non épidermoïde ou Docetaxel ou Erlotinib)(1.2).</p> <p>Le pronostic des patients réfractaires est plus sombre que celui des patients ayant répondu à la première ligne de chimiothérapie (3). Ils ont un taux de réponse, une survie sans progression et une survie globale plus faible que ceux qui ont vu leur maladie contrôlée après une première ligne de traitement (3.4). Ainsi, dans l'étude TITAN (étude de phase III randomisée comprenant uniquement des patients réfractaires traités en seconde ligne par Erlotinib ou monochimiothérapie), la survie globale (SG) médiane était de 5.3 mois avec Erlotinib et 5.5 mois avec chimiothérapie (Hazard ratio (HR) 0.96, 95% CI 0.78-1.19 ; p=0.73) et la médiane de survie sans progression dans le groupe Erlotinib était de 6.3 semaines (95% CI 6.1-6.9) contre 8.6 semaines (7.1-12.1) dans le groupe de chimiothérapie (3).</p> <p>Dans une étude rétrospective Française, 25.8% des patients ont été classifiés comme réfractaires, avec une survie globale médiane de 5 mois alors que des patients avec un contrôle de la maladie par une première ligne de traitement avaient une survie médiane SG de 15 mois (4).</p> <p>La plupart des essais de phase III randomisés qui ont testés une monochimiothérapie en seconde ligne de traitement ont rapporté des SSP approximativement de 3 mois et une survie globale d'approximativement 8 mois (5,6,7,8,9).</p> <p>Le NINTEDANIB (VARGATEF®) est un triple oral inhibiteur de tyrosine kinase impliquée dans l'angiogénèse. Il bloque trois récepteurs de facteurs de croissance simultanément : Vascular Endothelial Growth Factor Receptors (VEGFR 1-3), Platelet-Derived Growth Factor Receptors (PDGFR alpha and beta), et Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFR 1-3) [10]. Ces trois récepteurs sont fortement impliqués dans la formation et l'entretien de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse). Le blocage de ces récepteurs induit à une inhibition de l'angiogénèse, qui joue un rôle critique dans la croissance et la propagation de la tumeur (11,12).</p> <p>Deux études récentes, présentées au congrès de l'ASCO 2013 ont montrées des résultats intéressants d'une combinaison de nintedanib (vargatef®) et monochimiothérapie sur des patients porteurs de CBNPC après échec d'une première ligne de chimiothérapie. L'étude LUME LUNG Lume 1 est une étude randomisée en double aveugle, de phase III qui compare l'association Nintedanib (vargatef®) et docetaxel contre placebo + docetaxel, chez des patients avec CBNPC métastatique ou localement avancée en progression après une première ligne de chimiothérapie (13). L'étude a inclus 1.314 patients, en Europe, Asie et Afrique du sud, qui ont été randomisés dans un bras Nintedanib (vargatef®) 200 mg deux fois par jour + docetaxel 75mg/m² j1-j21 (n=655)</p>

	<p>ou placebo + docetaxel (n= 659). La survie médiane sans progression était de 9.4 mois dans le bras Nintedanib (vargatef®) et docetaxel, comparée à 2.7 mois pour le bras docetaxel + placebo (hr 0.79 ; p=0.0019). A noter que la survie globale était significativement prolongée dans le groupe des patients porteurs d'adénocarcinome avec Nintedanib (vargatef®) + docetaxel, contre placebo + docetaxel (12.6 vs. 10.3 mois respectivement, hr = 0.83 ; p= 0.0359).</p> <p>Il est intéressant de constater que l'ampleur des bénéfices de survie était meilleure chez les patients porteurs d'un adénocarcinome qui avait comme meilleure réponse au traitement de première ligne une progression dans le bras nintedanib (vargatef®)+docetaxel (4.2 mois) versus 1,6 mois bras docetaxel (HR = 0.62, p=0.0246).</p> <p>L'étude Lume LUNG 2, est une étude randomisée en double aveugle, de phase III, qui a évalué nintedanib (vargatef®) + pemetrexed, comparé à pemetrexed + placebo chez des patients avec CBNPC avancé non épidermoïde ne répondant pas, ou progressant après une première ligne de chimiothérapie (14).</p> <p>L'étude lume 2 a été arrêtée par le comité indépendant de la surveillance après l'inclusion de 713 patients. Cette décision a été basée sur l'analyse intermédiaire de l'efficacité (SSP), analyse qui a jugé futile la poursuite de l'étude. Concernant l'analyse intermédiaire, La SSP ne semblait pas significativement amélioré, comparé à l'autre bras.</p> <p>Les données validées présentées sur les 713 patients inclus, ont montré que l'addition du nintedanib (vargatef®) et du pemetrexed a amélioré le SSP (hr = 0.83, p = 0.04), même lorsque le traitement a été stoppé prématurément.</p> <p>Les patients traités par le nintedanib (vargatef®) + pemetrexed (n=353) avaient une survie médiane de 4.4 mois comparé à 3.6 mois pour les patients avec pemetrexed + placebo (n=360). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 bras concernant la survie globale (médiane SG : 12.2 mois (nintedanib (vargatef®) + pemetrexed), contre 12.7 mois (placebo + pemetrexed) HR = 1.03 ; p=0.79).</p> <p>Les médicaments utilisés dans une seconde ligne de traitement des CBNPC ont démontré un faible bénéfice de survie et de la qualité de vie, particulièrement chez les patients réfractaires à une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Le nintedanib (vargatef®) a donc récemment montré un intéressant résultat dans les traitements de seconde ligne de chimiothérapie en combinaison avec le docetaxel, en particulier chez les patients réfractaires.</p> <p>Le but de cette étude est de déterminer la pertinence en termes d'amélioration de la survie sans progression avec la combinaison nintedanib (vargatef®) + docetaxel en seconde ligne de traitement chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde réfractaires.</p>
Objectifs	<p><u>Principal :</u> Évaluer l'efficacité de l'association docetaxel (75 mg/m² J1) - Nintedanib (vargatef®) (200 mg X 2/J de J2 à J21) en terme de survie sans progression à 12 semaines chez des patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïde stade IV réfractaire après une première ligne de chimiothérapie à base d'un doublet sels de platine et drogue de troisième génération (utilisation du Bevacizumab possible)</p> <p><u>Secondaires :</u> 1) Evaluer à 12 mois (fin du suivi) -a La médiane de survie sans progression -b La médiane de survie globale</p> <p>2) Evaluer le taux de réponse (meilleure réponse observée) selon des critères RECIST 1.1 [annexe 3]</p> <p>3) Evaluer la toxicité toutes les 3 semaines durant le traitement (critère NCIC-CTC version 4.0) [annexe 12]</p> <p>4) Evaluer la qualité de vie (échelle- EQ5-D [annexe 9]) toutes les 6 semaines et durant le traitement</p>
Schéma de la recherche	<p>Étude ouverte de phase II, multicentrique selon le plan d'étude de phase II en une étape d'A'HERN.</p> <p>Traitement : stratégie expérimentale nintedanib (vargatef®)+docetaxel. Il sera effectué une étude selon le Plan d'A'HERN pour déterminer le pourcentage de survie sans progression à 12 semaines (objectif principal). Il sera en outre effectué un suivi sur 12</p>

	<p>mois permettant de décrire la médiane de la survie sans progression à la fin du suivi (objectif secondaire).</p> <p>Les patients ayant interrompu leur traitement pour toxicité seront suivis jusqu'à la fin de l'étude pour identifier la survenue d'un décès ou d'une progression.</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - CBNPC non épidermoïde prouvé cytologiquement ou histologiquement de stade IV. - Patients sans mutation activatrice de l'EGFR. - Patients sans réarrangement de l'ALK. - Présence d'au moins une cible mesurable selon les règles du RECIST 1.1 [annexe3], en territoire non irradié - Maladie réfractaire définie par la documentation d'une progression pendant la première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (quatre cycles maximum) et drogue de troisième génération (utilisation du Bevacizumab possible mais pas du Docetaxel) selon RECIST V 1.1 (Annexe 3). - Age de 18 ans au moins et < 75 ans. - Statut de performance (PS) de 0 ou 1 (WHO, Annexe 4). - Espérance de vie estimée à plus de 12 semaines - Pas d'antécédent d'une autre tumeur maligne durant les 5 dernières années, excepté pour les carcinomes traités de manière adéquate in situ du col de l'utérus ou basocellulaire ou encore carcinome spinocellulaire de la peau. - Fonction adéquate des organes, témoignée par les résultats de laboratoire d'analyse de moins de trois semaines précédant l'inclusion : - fonction hépatique normale : bilirubine < à 1.5 x N, ALAT et ASAT < à 2.5 x N ou < à 5 x N dans le cas de métastases dans le foie. - Fonction rénale (calcul de la clairance de la créatinine au moins > à 45mL/min). - Calcémie normale. - Fonction hématologique : nombre absolu de polynucléaires neutrophiles > 1.5 x 10⁹/l et/ou plaquettes > 100 x 10⁹/l, hémoglobine > 8 g/dl. - Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception ainsi qu'une contraception mécanique pendant et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement - les hommes doivent utiliser une contraception efficace durant et jusqu'à jusqu'à 6 mois après la période de traitement. - Un consentement éclairé à participer à l'étude doit être signé. - Patient affilié ou bénéficiaire de la sécurité sociale française - Traitement antiagrégant : l'aspirine est autorisé si < à 325 mg/j (traitement par dypiridamole , ticlopidine, clopidogrel n'est pas autorisé
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue aux médicaments de l'essai (NINTEDANIB (VARGATEF®), DOCETAXEL), à l'arachide ou au soja, à leurs excipients ou un de leurs constituants - Patients ayant participé antérieurement à une RBM sur médicament, en période d'exclusion - Précédent traitement avec DOCETAXEL. - Cancer pulmonaire à petites cellules, cancer pulmonaire épidermoïde, cancer pulmonaire neuroendocrine. - Précédente thérapie avec VEGF inhibiteurs, excepté BEVACIZUMAB. - Tumeur cavitaires ou nécrotiques avec preuve radiologique au dépistage. - Tumeur centrale localement identifiée par preuve radiographique d'invasion des vaisseaux sanguins. - Chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie, ou thérapie avec anticorps monoclonal ou petits inhibiteurs de tyrosine kinase, dans les 4 semaines précédentes - Toxicité non résolue due au traitement précédent de grade > 1 (exceptée l'alopécie). - Métastases cérébrales symptomatiques (un traitement par corticoïdes est permis si les doses administrées sont stables pendant au moins un mois avant l'inclusion). - Hypertension artérielle non contrôlée. - Radiothérapie (excepté radiothérapie à visée antalgique sur un os) avant les 3 semaines précédentes par imagerie de référence. - D'autres maladies graves simultanées (insuffisance cardiaque congestive, angor instable, arythmie significative ou infarctus du myocarde dans les 12 mois précédents le début de l'étude).

	<ul style="list-style-type: none"> - Patient traité par Dipyridamole, Ticlopidine, Clopidogrel - Troubles psychiatriques ou neurologiques ne permettant pas au patient de comprendre la nature et les contraintes de l'étude. - Neuropathie périphérique de grade au moins > à 1. - Infection incontrôlée. - Syndrome cave. - Autres troubles organique incluant une prévention dans le traitement. - Syndrome de malabsorption. - Grossesse et allaitement. - Chirurgie inférieure à deux mois précédents l'inclusion - Suivi impossible. - Patient sous sauvegarde de justice (tutelle, curatelle, incarcération)
Traitements/Stratégies/ procédures de la recherche	<p>Docetaxel 75 mg/m² IV à J1 et Nintedanib (vargatef®) 200 mg X 2 /j per os de J2 à J21 inclus jusqu'à progression ou toxicité jugée inacceptable.</p> <p>Cycles consécutifs d'une durée de 21 jours.</p> <p>Une monothérapie par nintedanib (vargatef®) ou docetaxel Docetaxel sera possible après 4 cycles de bithérapie.</p>
Critères de jugement	<p><u>Critère de jugement principal</u></p> <p>pourcentage de survie sans progression à 12 semaines La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude. Un décès quel qu'en soit la cause durant le traitement sera considéré comme un échec. L'évaluation sera réalisée en fonction des critères RECIST 1.1</p> <p><u>Critères de jugement secondaires:</u></p> <p>1a. La médiane de la survie sans progression à 12 mois 1b. La médiane de la survie globale à 12 mois La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude</p> <p>2. Le taux de réponse au traitement (meilleure réponse observée) selon les critères RECIST 1.1 [annexe 3] sur la période de participation (1 an)</p> <p>3. Profil de tolérance (critère NCIC-CTC version 4.0) [annexe 12] toutes les 3 semaines durant le traitement</p> <p>4. Qualité de vie (échelle- EQ5-D [annexe 9]) toutes les 6 semaines</p>
Taille d'étude	<p>Basé sur les résultats d'études précédentes, il a été décidé de tester comme hypothèse de minimum d'efficacité (p1) dans le groupe expérimental (NINTEDANIB (VARGATEF®) + DOCETAXEL) une proportion de la survie sans progression de 12 semaines à 50%. La valeur p0 qui indiquerait que le traitement est clairement inefficace a été fixée à 30%.</p> <p>Pour tester ces hypothèses, une étude de phase II en une étape de type « exact single stage-phase II trial » sera mise en place. La détermination de la taille des échantillons est basée sur une distribution binomiale exacte (A'Hern R.P. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. Stat Med. 2001; 20:859-866.)</p> <p>Résumé des hypothèses :</p> <p>Risque alpha = 5%, risque bêta = 10%</p> <p>Survie sans progression de 12 semaines.</p> <p>P0 = 30% (seuil d'inefficacité) et</p> <p>P1 = 50% (seuil d'efficacité minimum)</p> <p>Nombre de sujets nécessaires: 53. Le seuil du nombre de succès (sujets avec SSP à 12 semaines) pour envisager la mise en place d'une étude de phase III est de 22. (A'Hern R.P. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. Statist. Med. 2001; 20:859-866.).</p> <p>Afin de tenir compte d'un nombre de sujets non évaluables à 12 mois, estimé à 10%, le nombre total de sujets à inclure est de 59</p>
Nombre prévu de centres	30
Durée de la recherche	<p>Durée de la période d'inclusion : 2 ans</p> <p>Durée de participation de chaque patient : 1 an</p> <p>Durée totale de la recherche : 3 ans</p>
Analyse statistique des données	<p>La méthodologie et les aspects statistiques de l'étude (dont calcul du nombre de sujets nécessaires) sont pris en charge par le Centre d'Epidémiologie de Biostatistiques et de Méthodologie de la Recherche (CEBIMER) du CHU de Limoges. Le CEBIMER est un des partenaires de l'EUCLID, récemment labélisé comme une plateforme de service de F-Crin.</p>

	<p>Une analyse en intention de traiter sera menée. Un degré de significativité <0.05 sera considéré comme statistiquement significatif.</p> <p><u>Analyses descriptives</u> Les variables qualitatives seront décrites en utilisant les effectifs, pourcentages (assortis de leurs intervalles de confiance à 95% calculés d'après la méthode exacte). Les variables quantitatives seront décrites en utilisant la moyenne, écart type, médiane, intervalle interquartile. Le nombre de données manquantes sera présenté.</p> <p><u>Analyse principale:</u> Le nombre et le pourcentage (assorti de son intervalle de confiance à 95%) de survie sans progression à 12 semaines seront présentés. Le nombre de sujets évaluables devant être de 53, le nombre seuil de succès qui pourrait permettre la réalisation d'une étude de phase III est de 22.</p> <p><u>Analyses secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Description de la survie sans progression au cours du suivi sera réalisée en utilisant la méthode de Kaplan Meier. La médiane de survie sans progression sera décrite. Le temps de base sera le délai entre l'inclusion jusqu'à la progression ou la censure (12 mois). - Description de la survie globale au cours du suivi sera réalisé en utilisant la méthode de Kaplan Meier. La médiane de survie sans progression sera décrite. Le temps de base sera le délai entre l'inclusion jusqu'au décès ou la censure (12 mois). - Le taux de réponse, la toxicité et la qualité de vie seront décrits selon les modalités précisées ci dessus
Retombées attendues	En cas de positivité de l'étude, indication de tester l'hypothèse expérimentale dans une étude de phase III
REFERENCES	<ol style="list-style-type: none"> 1. S. Peters¹, A.A. Adjei, C. Gridelli, M. Reck, K. Kerr E. Felip on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012 2. Christopher G. Azzoli, Sarah Temin, Timothy Aliff, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, David H. Johnson, Janessa L. Laskin, Gregory Masters, Daniel Milton, Luke Nordquist, William Pao, David G. Pfister, Steven Piantadosi, Joan H. Schiller, Reily Smith, Thomas J. Smith, John R. Strawn, David Trent, and Giuseppe Giaccone 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer J Clin Oncol 29:3825-3831. 3. Tudor Ciuleanu, Lilia Stelmakh, Saulius Cicenias, Skaidrius Miliauskas, Alexandru Calin Grigorescu, Carina Hillenbach, Hrefna Kristin Johannsdottir, Barbara Klughammer, Emilio Esteban Gonzalez Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study Lancet Oncol 2012; 13: 300–08 4. E. Giroux Leprieur^{a,b}, M. Antoine^{a,c}, T. Vieira^{a,d}, M. Duruisseaux^a, V. Poulota^e, N. Rabbea, L. Belmont^d, V. Gounant^d, A. Lavoléd, B. Millerond, R. Lacavea^e, J. Cadranella^d, M. Wislez Clinical and molecular features in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma refractory to first-line platinum-based chemotherapy Lung Cancer. 2013 Feb;79(2):167-72 5. Shepherd FA and Dancey J , Ramlau R Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy: J Clin Oncol 2000 18:2095-2103. 6. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000; 18:2354–2362

	<p>7. Hanna N, Shepherd F, Fossella F and col, Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy J Clin Oncol 2004; 22:1589-1597.</p> <p>8. Kim ES, Hirsh V, Mok T and col Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial Lancet 2008; 372: 1809-18</p> <p>9. Marina Chiara Garassino, Olga Martelli, Massimo Brogini, Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial lancet Oncol 2013 14(10) 981-8.</p> <p>10. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good anti-tumor efficacy. Cancer Res 2008;68: 4774-82</p> <p>11. Folkman N. Clinical applications of research on angiogenesis. N Engl J Med 1995;333: 1757-63.</p> <p>12. Bousquet C, Lamande N, Brand M, et al. Suppression of angiogenesis, tumor growth, and metastasis by adenovirus-mediated gene transfer of human angiotensinogen. Mol Ther 2006;14:175-82.</p> <p>13. Martin Reck, Rolf Kaiser, Anders Mellemegaard, Jean Yves Douillard, Sergey Orlov, Maciej Jerzy Krzakowski, Joachim Von Pawel, Maya Gottfried, Igor Bondarenko, Meilin Liao, Jose Barrueco, Birgit Gaschler-Markefski, Silvia Novello ; Nintedanib (vargatef®) (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA8011)</p> <p>14. Nasser H. Hanna, Rolf Kaiser, Richard N and col Lume-lung 2: A multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib (vargatef®) plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8034)</p> <p>15. A'Hern R.P. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. Stat Med. 2001; 20:859-866.)</p>
--	--