

IFCT-1401 BR.31 - (dernière mise à jour : 08/11/2019)

<http://archimaid.fr/index.php?action=show&id=218>

Informations générales

Titre de l'étude : Etude prospective de phase III, en double aveugle, contrôlée, comparant une thérapie adjuvante, le MEDI4736, à un placebo chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules complètement réséqué

Traitement : Adjuvant

Type d'étude : Hors ciblage moléculaire

Phase : III **Stade** : NA **Ligne(s)** : 1, 2

Schéma : 2 bras de traitement (randomisation 2:1 en faveur du traitement à l'étude):

- MEDI4736

- Placebo

Arrêt après 1 an de traitement ou récurrence ou second cancer ou toxicité inacceptable

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Organes respiratoires et intrathoraciques

CIM10 - Localisation n°1 : C34 - Tumeur maligne des bronches et du poumon

Critères

Critères d'inclusion : 1. Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) prouvé histologiquement.

Le patient doit avoir une histologie adéquate. Il doit avoir signé le

consentement pour la récupération du bloc tumoral, ce dernier doit être disponible pour envoi après l'inclusion. L'impossibilité de fournir le bloc pour l'évaluation de l'expression de PD-L1 rendra le patient inéligible. L'envoi de lames n'est pas autorisé.

Après l'inclusion mais avant la randomisation, les blocs tumoraux doivent être envoyés pour l'évaluation de PD-L1 et le résultat doit être disponible avant la randomisation. En début d'essai, les patients ne seront pas sélectionnés en fonction de leur statut PD-L1. Après les 600 premiers patients randomisés, seuls les patients PD-L1 positifs seront randomisés.

Remarque : les patients présentant plusieurs tumeurs synchrones ne seront pas éligibles du fait de l'incertitude sur leur statut PD-L1.

2. Stade pTNM IB (plus long diamètre \geq 4 cm), II ou IIIA

Chirurgie

3. Pet-scan thoracique et IRM ou scanner cérébral pré-opératoires. Les patients chez qui ces examens n'ont pas été réalisés avant la chirurgie peuvent être inclus s'ils sont réalisés avant la randomisation.

4. Résection chirurgicale complète du CBNPC primitif (exérèse macroscopique complète de la tumeur en fin de chirurgie et marges chirurgicales saines). La résection doit être faite par thoracoscopie vidéo-assistée ou par chirurgie ouverte.

5. Les chirurgiens sont vivement encouragés à disséquer ou échantillonner toutes les stations ganglionnaires accessibles en accord avec les recommandations de la Société Européenne des Chirurgiens Thoraciques. En conséquence, un minimum de 3 stations ganglionnaires médiastinales en fonction du lobe, dont la station 7, et au moins une station ganglionnaire N1 (incluant ceux enlevés avec le poumon), devraient avoir été échantillonnées en fin de procédure.

6. Si un scanner et/ou un pet-scan pré-opératoire font suspecter un envahissement ganglionnaire médiastinal, une exploration chirurgicale par médiastinoscopie ou échographie endobronchique devrait être faite. Les ganglions des stations 5 ou 6 peuvent

être explorés par médiastinoscopie antérieure ou par thoracoscopie vidéo-assistée. Ceci peut également être fait au moment de la résection chirurgicale. Pour les stades IIIA, une dissection complète des ganglions médiastinaux devrait être faite.

7. La chirurgie doit être une lobectomie, une sleeve, une bilobectomie ou pneumonectomie. La segmentectomie et la résection par wedge ne sont pas autorisées.

Traitement systémique antérieur

8. Chimiothérapie pré-opératoire (à base de platine ou autre) non autorisée

9. Le patient doit avoir reçu de la chimiothérapie post-opératoire à base de platine. Les patients qui arrêtent la chimiothérapie post-opératoire à cause de toxicités sont éligibles.

10. Si une chimiothérapie adjuvante à base de platine est administrée, il est fortement recommandé de la commencer dans les 8 semaines suivant la chirurgie.

11. Les patients doivent avoir récupérés de toutes les toxicités aiguës, réversibles de la chimiothérapie (à l'exclusion de l'alopecie).

12. Les patients qui n'ont pas reçus de chimiothérapie adjuvante et qui répondent à tous les autres critères d'inclusion seront éligibles si :

- Une chimiothérapie adjuvante a été proposée à tous les patients éligibles à celle-ci avant toute discussion sur l'essai et cela doit être documenté.

- Le patient a refusé la chimiothérapie adjuvante après avoir eu les informations appropriées et le temps adéquat pour prendre sa décision et l'investigateur pense que celle-ci est définitive.

- Selon l'investigateur, la chimiothérapie adjuvante est contre-indiquée à cause d'une maladie intercurrente sous-jacente/résultats d'analyses anormaux considérés comme étant non réversibles dans un délai raisonnable pour que le patient soit éligible à un traitement adjuvant. Cela doit être documenté.

13. Aucun traitement anti-tumoral autre que le traitement adjuvant n'est autorisé.

Radiothérapie

14. Radiothérapie pré-opératoire, post-opératoire ou planifiée non autorisée.

Délai entre chirurgie, chimiothérapie et randomisation

15. Un délai minimal de 3 semaines doit être respecté entre la chirurgie du CNBPC et la randomisation. Un délai minimal de 4 semaines doit être respecté pour les autres types de chirurgie. Une cicatrisation complète de la plaie est nécessaire après toute chirurgie.

16. Pour les patients ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante, un délai maximal de 10 semaines est autorisé entre la chirurgie et la randomisation.

17. Pour les patients recevant la chimiothérapie adjuvante, un délai minimal de 2 semaines doit être respecté entre la dernière dose de chimiothérapie et la randomisation sans dépasser 10 semaines.

Patient

18. Performans Status OMS 0 ou 1

19. Hématologie (faite dans les 14 jours précédant la randomisation) : si le patient présente une anémie, celle-ci doit être asymptomatique et ne doit pas avoir décompensée. Les transfusions sont autorisées.

Neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9 /L$ ou $\geq 1500 /\mu l$

Plaquettes $\geq 100 \times 10^9 /L$ ou $\geq 100\ 000 /\mu l$

20. Biochimie (faite dans les 14 jours précédant la randomisation) :

Bilirubine totale dans les limites de la normale (à l'exclusion du syndrome de Gilbert)

Phosphatase alcaline $\leq 2,5 \times LNS$

ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times LNS$

Clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min (formule de Cockcroft)

21. Tous les examens détaillés dans le protocole section 6 ont été réalisés dans les délais indiqués.

22. Patient capable (parlant suffisamment le français) et volontaire pour compléter les questionnaires de qualité de vie, les questionnaires économiques et autres. Les questionnaires à l'inclusion doivent être complétés dans le délai requis avant la randomisation. L'incapacité (illettrisme, perte de la vue ou autre raison équivalente) à compléter le questionnaire ne rend pas le patient inéligible pour l'étude. Les patients capables mais ne souhaitant pas compléter les questionnaires sont eux inéligibles.

23. Consentement éclairé du patient obtenu conformément à la législation en vigueur.

24. Le patient doit être disponible pour le traitement et le suivi. L'investigateur doit s'assurer que les patients randomisés seront disponibles pour la documentation complète du traitement, des événements indésirables et des suivis.

25. Le traitement doit débuter dans les deux jours suivant la randomisation.

26. Age ≥ 18 ans

Critères de non-inclusion : 1. Antécédent de cancer à l'exception du : cancer de la peau non mélanome traité de façon adéquate, cancer du col in situ traité de façon curative ou toute autre cancer traité de façon curative sans signes de maladie depuis plus de 5 ans suivant la fin du traitement et qui, selon le médecin, ne présente pas de risque de récurrence substantiel.

2. Histologie mixte à petites cellules et non à petites cellules ou tumeur carcinoïde pulmonaire.
3. Antécédent de maladie auto-immune incluant mais non limité à myasthénie, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, syndrome du côlon irritable, syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, Syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaque, vascularite ou glomérulonéphrite.
Remarque : les patients présentant une maladie de Basedow et/ou un psoriasis n'ayant pas nécessité de traitement systémique dans les deux années précédant la randomisation sont éligibles.
4. Antécédent d'immunodéficience innée, antécédent de transplantation allogénique d'organe, utilisation d'agent immunosuppresseur dans les 28 jours précédant la randomisation ou antécédent de toxicité sévère à médiation immunitaire (grade 3 ou 4) d'un traitement immunitaire précédent.
Remarque : les corticostéroïdes inhalée ou nasaux ou les stéroïdes systémiques n'excédant pas 10 mg/jour de prednisone ou équivalent sont autorisés.
5. Vaccin vivant atténué administré dans les 30 jours précédant la randomisation.
6. Antécédent d'hypersensibilité au MEDI4736 ou à un de ses excipients.
7. QTc moyen > 470 msec sur l'ECG du screening mesuré en utilisant les méthodes standard ou antécédents familiaux de syndrome du QT long.
8. Maladies cardiovasculaires non traitées et/ou non contrôlées et/ou dysfonction cardiaque symptomatique (angor instable, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde dans l'année précédente ou arythmie ventriculaire nécessitant un traitement, antécédent de bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou 3ème degré). Les patients présentant des antécédents cardiaques significatifs, même s'ils sont actuellement contrôlés, doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche > 50% dans les 12 semaines précédant la randomisation.
9. Traitement concomitant avec un autre traitement expérimental ou un autre traitement anticancéreux.
10. Infection active ou non contrôlée, maladie sérieuse ou état de santé ne permettant pas la participation à l'essai du patient comprenant mais non limité à : antécédent connu de tuberculose, Hépatite B ou C aigue connue par contrôle sérique, infection connue par le VIH.
11. Femmes enceintes ou allaitantes. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse urinaire négatif dans les 15 jours précédant la randomisation. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent être d'accord pour utiliser une contraception adéquate (voir protocole paragraphe 11.3.1)

Informations promoteur

Nom du promoteur : INTERGROUPE FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE THORACIQUE

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : - 75009 PARIS 09

Coordonnateur : - Mail : - Tél :

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : CHU de Rouen

Adresse : 1 Rue de Germont 76000 ROUEN

Investigateur : Luc THIBERVILLE

TEC / ARC / IDE : Cathie LAVAULT - Mail : cathie.lavault@chu-rouen.fr - Tél :

Statut de l'essai : CLOS

Informations centre investigateur n°2

Nom du centre : CHI Elbeuf Louviers

Adresse : Rue du Dr Villers 76410 ST AUBIN LES ELBEUF

Investigateur : Pierre-Alexandre HAUSS

TEC / ARC / IDE : Emilie BORENSZTEJN - *Mail* : emilie.borensztej@onconormandie.fr - *Tél* :

Statut de l'essai : CLOS

Liens utiles

ClinicalTrials : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273375>

IFCT : <https://www.ifct.fr/index.php/fr/la-recherche/item/2004-ifct-1401-br31>