



UNICANCER GETUG
Protocole UC-0160/0903 – EudraCT no. : 2009-011882-10

SYNOPSIS – GETUG-AFU 19

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR : UC-0160/0903 GETUG-AFU 19 VERSION ET DATE : VERSION FR 6.0 – 9 JUILLET 2012	
TITRE DE L'ESSAI : Méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine intensifié (MVAC-I) avec ou sans panitumumab dans le traitement de première ligne des carcinomes urothéliaux avancés chez les patients qui ne portent pas de mutations H-Ras ni K-Ras. Etude de phase II randomisée.	
COORDONNATEUR : Pr. Stéphane CULINE - Oncologie Médicale- Hôpital Saint Louis- 1 Avenue Claude Vellefaux- 75010 PARIS Tel.: 01 42 49 42 47 - Fax: 01 42 49 98 95 - Email: stephane.culine@sls.aphp.fr	
CO-COORDINATEUR : Dr. Hervé WALLERAND, Service Urologie et transplant, Chirurgie Urologique CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33000 BORDEAUX Tel : 05 56 79 56 79 - Fax : 05 57 82 00 35- Email: hervé.wallerand@chu-bordeaux.fr	
NOMBRE ESTIME DE CENTRES PARTICIPANTS: 10	NOMBRE DE PATIENTS SCREENES: 107 NOMBRE DE PATIENTS RANDOMISES: 93
B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM DE L'ORGANISME : UNICANCER	
PERSONNE A CONTACTER : Muriel HABIBIAN Adresse : R&D UNICANCER 101 rue de Tolbiac - 75654 PARIS CEDEX 13 Tel : 01.76.64.78.07 - Fax : 01.44.23.55.69 - E-mail : m-habibian@unicancer.fr	
C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI	
INDICATION : Carcinomes urothéliaux avancés. Première ligne de traitement.	
MÉTHODOLOGIE : Etude de phase II, multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité du méthotrexate, de la vinblastine, du doxorubicine et du cisplatine intensifié (MVAC-I) avec ou sans panitumumab dans le traitement de première ligne des carcinomes urothéliaux avancés chez les patients qui ne portent pas de mutations H-Ras ni K-Ras.	
OBJECTIF PRINCIPAL : Evaluation de l'efficacité en termes de survie sans progression à 9 mois de l'association du méthotrexate, de la vinblastine, de la doxorubicine et du cisplatine intensifié (MVAC-I) avec ou sans panitumumab dans le traitement de première ligne des carcinomes urothéliaux avancés chez les patients qui ne portent pas de mutations H-Ras ni K-Ras.	
OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) : <ul style="list-style-type: none">- Evaluer la toxicité (CTC AE v4.0)- Evaluer le taux de réponse objective (selon les critères RECIST v1.1)- Evaluer la survie globale (SG)- Evaluer le temps jusqu'à progression (TP)- Evaluer la corrélation entre le taux de réponse, le temps jusqu'à progression, la survie globale avec les paramètres biologiques.	

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI (suite)

CRITERES D' INCLUSION :

- 1) Tumeur primitive de la vessie ou des voies excrétrices supérieures
- 2) Carcinome urothélial infiltrant histologiquement confirmé (les inflexions épidermoïdes et/ou glandulaires sont acceptées)
- 3) Patients ne portant pas de mutations H-Ras ni K-Ras
- 4) Maladie avancée définie par : un stade localement avancé (T4 et/ou N+) non accessible à une exérèse chirurgicale ou un stade métastatique (M1) excepté dans le cas de métastases cérébrales (cf critère de non inclusion n°2)
- 5) Patient présentant au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST (version 1.1)
- 6) $18 \leq \text{age} \leq 75$ ans
- 7) Etat général 0 ou 1 selon l'échelle OMS
- 8) Absence de chimiothérapie antérieure pour une maladie avancée (une chimiothérapie par gemcitabine et sel de platine délivrée à titre adjuvant est acceptée si la fin de celle-ci remonte à plus d'un an)
- 9) Fonction hématologique : Hémoglobine $> 11\text{g/dl}$, polynucléaires neutrophiles $> 1500 /\text{mm}^3$, plaquettes $> 100.000 /\text{mm}^3$
- 10) Fonction hépatique : ASAT et ALAT grade* 0 ($< \text{grade}^* 3$ en cas de métastases hépatiques), phosphatases alcalines (PAL) grade* 0 ($< \text{grade}^* 3$ en cas de métastases osseuses), bilirubine normale
- 11) Fonction rénale : clairance de la créatinine calculée (ou mesurée) $> 60 \text{ ml/mn}$
- 12) Le patient doit être bénéficiaire d'un régime de protection sociale
- 13) Information du patient et signature du consentement éclairé.

CRITERES DE NON INCLUSION :

- 1) Adénocarcinome pur ou carcinome épidermoïde pur ou carcinome neuro-endocrine à petites cellules pur ou mixte
- 2) Présence connue de métastases cérébrales définie par un scanner et/ou une IRM positifs
- 3) Traitement antérieur avec l'une des molécules suivantes : méthotrexate, vinblastine, doxorubicine ou inhibiteur du récepteur de l'EGF-R
- 4) Antécédent de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire
- 5) Antécédent de maladie cardiovasculaire (incluant l'infarctus du myocarde, angine instable, défaillance cardiaque congestive, arythmie cardiaque sévère non-contrôlée) dans l'année précédant la randomisation (≤ 1 an)
- 6) Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $< 50\%$
- 7) Calcium et magnésium sanguin $\geq \text{grade}^* 1$
- 8) Antécédents de cancer dans les 5 années précédant l'entrée dans l'essai autre qu'un baso-cellulaire cutané ou un épithélioma in situ du col utérin ou un cancer de prostate de bon pronostic (stade T $< \text{pT}3$ et Gleason < 7) découvert fortuitement durant l'analyse histologique de la tumeur
- 9) Radiothérapie à visée antalgique (sauf si ce traitement a été arrêté au minimum 15 jours avant la randomisation dans l'essai)
- 10) Allergie potentielle au panitumumab
- 11) Homme ou femme qui n'accepterait pas d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de l'étude et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement
- 12) Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement
- 13) Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale
- 14) Personnes privées de liberté ou sous tutelle (y compris la curatelle)
- 15) Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.

* CTC AE v4.0

CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL:

Le critère principal est l'évaluation de l'efficacité en termes de survie sans progression, de l'association MVAC-I avec ou sans panitumumab.

Le critère de progression sera évalué selon les critères RECIST (version 1.1, cf. annexe 6) pour les lésions mesurables ou par l'apparition d'au moins 1 nouvelle lésion révélée lors de la scintigraphie osseuse.

CRITÈRE D'ÉVALUATION SECONDAIRE:

Evaluation de la toxicité: cette évaluation se fera selon les NCI-CTC AE v 4.0.

Evaluation de la réponse objective: la réponse sera évaluée selon les critères RECIST v1.1.

Evaluation de la survie globale (SG): le taux de survie sera estimé selon_Kaplan-Meier.

Evaluation du temps jusqu'à progression (TP): le taux de survie sera estimé selon_Kaplan-Meier.

Evaluation de la corrélation entre la réponse, le TTP et la SG et les variables biologiques (étude biologique ancillaire).

D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

MEDICAMENTS :

Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie par administration
Méthotrexate	Generique	Lyophilisat pour perfusion Flacons de 1g	IV	30 mg/m ² au jour 1 de chaque cycle
Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie par administration
Vinblastine	Generique	Poudre pour solution injectable Flacons de 10 mg	IV	3 mg/m ² au jour 2 de chaque cycle
Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie par administration
Doxorubicine	Selon les pratiques du centre	- Lyophilisat pour perfusion, flacons de 10 mg et 50 mg - Solution injectable pour perfusion, flacons à 10mg/5ml et 50mg/25ml	IV	30 mg/m ² au jour 2 de chaque cycle
Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie par administration
Cisplatine	Selon les pratiques du centre	Lyophilisat pour perfusion Flacons de 10 mg	IV	70 mg/m ² au jour 2 de chaque cycle
Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie par administration
Panitumumab	Vectibix®	Solution pour perfusion à 20 mg/ml Flacons de 5, 10, or 20 ml	IV	6mg/kg au jour 2 de chaque cycle

E) SCHEMA THERAPEUTIQUE

SCHEMA THERAPEUTIQUE:

Les patients ayant signé leur consentement reçoivent, à l'issue du tirage au sort les traitements de l'essai qui leur sont attribués :

Bras A: Protocole MVAC-I selon les modalités suivantes :

- METHOTREXATE 30 mg/m² au jour 1
- VINBLASTINE 3 mg/m² au jour 2
- DOXORUBICINE 30 mg/m² au jour 2
- CISPLATINE 70 mg/m² au jour 2
- G-CSF sous forme de Filgrastim (Neupogen®) 5µg/kg /J par injection sous-cutanée du jour 3 au jour 9 de chaque cycle.

Chaque cycle est administré toutes les 2 semaines (J1=J14). Au total, 6 cycles sont prévus.

Bras B : Protocole MVAC-I plus panitumumab selon les modalités suivantes :

- METHOTREXATE 30 mg/m² au jour 1
- VINBLASTINE 3 mg/m² au jour 2
- DOXORUBICINE 30 mg/m² au jour 2
- CISPLATINE 70 mg/m² au jour 2
- PANITUMUMAB 6 mg/kg au jour 2
- G-CSF sous forme de Filgrastim (Neupogen®) 5µg/kg /J par injection sous-cutanée du jour 3 au jour 9 de chaque cycle.

Chaque cycle est administré toutes les 2 semaines (J1=J14). Au total, 6 cycles sont prévus.

A l'arrêt du traitement par le MVAC-I, si le panitumumab est bien toléré et en absence de progression de la maladie, le panitumumab sera poursuivi seul selon les mêmes modalités jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la fin du suivi à 24 mois.

DURÉE DE TRAITEMENT :

Jusqu'à progression de la maladie
1 cycle = 2 semaines (J1=J14)

F) ANALYSE STATISTIQUE

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Le nombre total de patients est fixé à 93 avec une randomisation 1:2 (31 patients dans le bras MVAC-I et 62 dans le bras MVAC-I + panitumumab). Le nombre de patients a été déterminé à partir de la survie sans progression de 9 mois rapportée dans le bras MVAC-I dans l'essai randomisé l'ayant comparé au MVAC standard [16]. En utilisant un schéma de Fleming à un niveau, dans le bras MVAC-I + panitumumab, le traitement sera considéré comme actif et susceptible d'être évalué dans d'autres études si au moins 37 patients parmi les 62 n'ont pas présentés de progression tumorale à 9 mois. Cette décision prendra en compte la survie sans progression observée dans le bras contrôle. Le traitement sera considéré comme insuffisamment actif si 26 patients ou plus ont progressés dans les 9 mois suivant le début du traitement ($p_0=0,50$, $p_1=0,70$, $\alpha=0,08$ and $\beta=0,03$). Il n'est pas prévu de comparaison statistique formelle entre les 2 bras de traitement du fait de la taille restreinte de l'échantillon de cet essai. Le bras contrôle MVAC-I permettra de valider l'hypothèse de départ confirmant ainsi l'adéquation de la sélection des patients.

Une analyse de la tolérance sera réalisée après l'inclusion des 10 premiers patients dans le bras MVAC-I+panitumumab afin de déterminer la faisabilité de ce protocole en termes de toxicité.

CRITERES D'ANALYSE STATISTIQUE :

Les données catégorielles seront exprimées en pourcentage et si nécessaire ces données seront comparées entre groupes par le test du chi-2. Les données continues seront exprimées par la médiane et les écarts, et si nécessaire, seront comparées entre groupes par le test non paramétrique de Kruskal Wallis.

Toutes les analyses descriptives seront réalisées par bras de traitement (standard vs expérimental) en intention de traiter. L'intervalle de confiance pour la médiane de survie sera calculé selon la méthode de Brookmeyer-Crowley.

La survie sera calculée à partir de la date de randomisation jusqu'à la date de progression ou de décès pour la survie sans progression et jusqu'à la date de décès (quelle qu'en soit la cause) pour la survie globale. Concernant la survie sans progression, pour les patients qui n'auraient pas progressés et qui ne seraient pas décédés, une censure sera faite à la date de la dernière évaluation tumorale (scanner ou scintigraphie) ou à la date d'initiation d'un second traitement.

La réponse objective sera représentée avec un intervalle de confiance de 90%. La tolérance sera évaluée selon les CTC AE v4.0. Les patients seront considérés comme évaluables pour la toxicité, s'ils ont reçu au moins un cycle de traitement. La toxicité sera représentée par cycle et par patient pour chaque bras de traitement.

G) DUREE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 4 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : JUSQU'A PROGRESSION

PERIODE DE SUIVI : JUSQU'AU DECES OU 24 MOIS APRES L'ARRET DU TRAITEMENT.

UNICANCER GETUG
 Protocole UC-0160/0903 – EudraCT no. : 2009-011882-10

TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

Visites	Selection	Evaluation initiale ⁵	Période de traitement (C1 à C6)	Suivi jusqu'à progression : toutes les 6 semaines	Suivi après progression : tous les 3 mois
Consentement (s) pour: 1. la recherche biomédicale 2. l'étude biologique ancillaire	X				
Enregistrement	X				
Recherche des mutations H-Ras, K-Ras	X				
Vérification des critères d'inclusion/non inclusion	X	X ¹			
Randomisation		X ⁴			
EXAMENS CLINIQUES					
Taille/Poids/Surface corporelle	X	X ¹	X	X	
ECOG	X	X ¹	X	X	
Signes vitaux (pouls, TA, T°)	X	X ¹	X	X	
Recueil des Toxicités		X	X	X	
Antécédents médicaux		X			
Traitements concomitants		X	X	X	
Statut vital					X
EXAMENS BIOLOGIQUES					
Hématologie : NFP + INR (pour les patients sous anticoagulant)	X	X ¹	X	X	
Ionogramme avec calcémie et magnésémie	X	X ¹	X	X	
Bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL)	X	X ¹	X	X	
Bilan rénal (Créat, urée, ac.urique)	X	X ¹	X	X	
Test de grossesse	X				
EXAMENS PARACLINIQUES / EVALUATION TUMORALE					
Scanner thoraco-abdomino-pelvien	X ²	X ¹	X ³	X	
Scintigraphie osseuse	X ²	X ¹	X ⁶	X ⁶	
FEVG (scintigraphie ou échographie)	X ²	X ¹	X ⁷	X ⁸	
TRAITEMENT					
MVAC-I			X		
Panitumumab (Bras B)			X	X	
ETUDE BIOLOGIQUE ANCILLAIRE (optionnelle)					
A J1C1 : collecter 2 tubes échantillons sanguins (dans 2 tubes EDTA de 7ml)			X ⁹		

(1) Les examens ne seront pas refaits s'ils ont été réalisés en screening dans les 7 jours calendaires (28 jours pour les examens paracliniques) avant le début du traitement (2) Examens à réaliser dans les 28 jours avant le début du traitement (3) Toutes les 6 semaines à partir du 1^{er} jour de chimiothérapie soit à C3 et C6. (4) Selon la présence ou non de mutation sur le gène H-Ras et k-Ras, la randomisation sera réalisée dès que possible après réception par l'investigateur du statut mutationnel du patient. Les résultats du screening seront disponibles dans les 10 jours calendaires à réception de l'échantillon par le Département de Pathologie de Créteil. (5) La baseline peut être faite le jour du début du traitement ou au maximum dans un délai de 7 jours calendaires avant le début du traitement. (6) Examen à réaliser tous les 3 mois. (7) Examen à réaliser au cycle 6 (8) Examen à réaliser à l'arrêt du panitumumab (9) Pour l'étude ancillaire : 1 prise de sang sera effectuée au 1^{er} jour du 1^{er} cycle de chimiothérapie (J1C1) (dans 2 tubes EDTA de 7ml) et envoyée le jour-même à la plateforme d'analyse centralisée de Créteil.