

RESUME

TITRE	<p style="text-align: center;">FFCD 0904</p> <p style="text-align: center;">Essai de phase I-II multicentrique, prospectif de radiochimiothérapie associée au panitumumab dans le traitement des carcinomes épidermoïdes localisés de l'anus</p>																		
OBJECTIFS	<p><u>Phase I :</u> <u>Objectif principal :</u> Déterminer la dose limitante (DLT) et la dose maximale tolérée (DMT) du traitement par 5 FU- Panitumumab associé à de la mitomycine et de la radiothérapie, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'anus localisé.</p> <p><u>Phase II</u> <u>Objectif principal :</u> Evaluer le taux de réponse complète, 8 semaines après la fin du traitement par 5 FU- panitumumab associé à de la mitomycine et de la radiothérapie, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'anus localisé.</p> <p><u>Objectifs secondaires, évaluer :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective (complète et partielle) intermédiaire à la semaine 6, - Taux de réponse partielle, stabilité et progression, 8 semaines après la fin du traitement - Taux de réponse objective 16 semaines, après la fin du traitement - Toxicité de l'association 5FU + mitomycine C + panitumumab + radiothérapie - Survie sans colostomie à 3 ans - Survie sans récurrence à 3 ans - Survie globale à 3 ans - Qualité de vie (EORTC QLQ-C30 + questionnaire de Jorge et Wexner) - Détermination de marqueurs prédictifs de réponse ou de survie 																		
TRAITEMENT	<p><u>Phase I : n=6 à 24 patients</u> 6 patients traités à la dose recommandée Panitumumab : J1, J15, J29, 5FU perfusion continue : J1 à J4 (S1) et J29 à J32 (S5) Mitomycine C à 10 mg/m² : J1 Radiothérapie : 45 Gy en fraction de 1,8 Gy 5 jours/semaine (IMRT obligatoire) en 5 semaines</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>PALIER</th> <th>5FU mg/m²/j</th> <th>Panitumumab mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">-1</td> <td style="text-align: center;">400</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">600</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">600</td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">800</td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">1000</td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Complément de radiochimiothérapie : Radiothérapie : 20 Gy en 10 fractions de 2 Gy sur 2 semaines (S6 et S7) + panitumumab à J1 de S7)</p> <p><u>Phase II : n=45 patients</u> Le traitement sera identique à la phase I mais en retenant la dose maximale tolérée déterminée lors de la phase I. Au vue des dernières avancées de traitement et afin de suivre les standards actuels, la suppression de l'intervalle libre entre les deux séquences de radiothérapie et de ce fait la suppression d'une cure de 5FU + Panitumumab, ne permettent pas d'intégrer dans l'analyse de la phase II les 6 patients de la phase I au palier retenu (palier -1). La posologie du 5 FU et du panitumumab sera celle déterminée par la phase I (palier -1).</p>	PALIER	5FU mg/m ² /j	Panitumumab mg/kg	-1	400	3	0	600	3	1	600	6	2	800	6	3	1000	6
PALIER	5FU mg/m ² /j	Panitumumab mg/kg																	
-1	400	3																	
0	600	3																	
1	600	6																	
2	800	6																	
3	1000	6																	
ETUDE ANCILLAIRE	<p>Trois études biologiques ancillaires facultatives :</p> <p>1. Recherche des mutations connues des voies de signalisation des récepteurs tyrosine kinase et des facteurs viraux oncogènes. Biopsies fixées en formol et incluses en paraffine : <i>KRAS</i>, <i>BRAF</i>, <i>PI3K</i>, <i>NRAS</i>. Etude de sous types de HPV par PCR. Etude des voies de signalisation de l'EGFR</p> <p>2. Immuno-monitoring des populations myéloïdes et lymphocytaires suppressives (cellules circulantes), prélèvements sanguins à différents temps du traitement</p>																		

	<p>3. Etude de pharmacocinétique du panitumumab. Prélèvements sanguins à différents temps du traitement</p>
POPULATION	<p>1- Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinome épidermoïde de l'anus histologiquement prouvé - Tumeur localement avancée sans métastase - Stade T2>3 cm ou T3 ou T4 - Stade N1-N3 quel que soit le stade T (T1 à T4) - Etat général OMS 0-1 - Espérance de vie > 3 mois - Consentement éclairé signé - Age \geq 18 ans - Contraception efficace chez les femmes ou/et chez les hommes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement - CD4 \geq 400 / mm³ (uniquement pour les patients VIH+) - Tumeur mesurable sur au moins un des examens suivants : IRM, écho-endoscopie, examen clinique <p>2- Critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence de métastases - Traitement antérieur par anti-EGFR - Stade T1N0 ou T2\leq3 cm N0 - Antécédent de radiothérapie pelvienne - Au moins un des résultats biologiques suivants : PNN < 1500 /mm³, plaquettes < 100 000 /mm³, hb < 9 g/dl, leucocyte < 3000/mm³, bilirubinémie > 1,5 fois la limite supérieure de la normale, transaminase (ASAT et ALAT) > à 2,5 fois la limite supérieure de la normale, clairance de la créatinine < 50 mL/min (formule de Cockcroft), Mg²⁺ < à la limite inférieure de la normale, Ca²⁺ < à la limite inférieure de la normale - Coronaropathie significative ou infarctus du myocarde dans l'année - Antécédent de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire - Antécédents de pathologies malignes dans les cinq dernières années à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou du carcinome in situ du col utérin correctement traités - Suivi impossible pour des raisons psychologique ou géographique - Femme enceinte ou allaitante, femme en âge de procréer n'ayant pas réalisé de test de grossesse. <p>Une sérologie VIH positive n'est pas un critère de non-inclusion</p>
STATISTIQUES	<p>Phase I</p> <p>Un minimum de 6 patients et un maximum de 24 patients seront inclus, correspondant à 3 patients minimum par palier de dose (et 6 à la dose maximale tolérée). Un minimum de 9 patients sera nécessaire pour passer en phase II.</p> <p>Phase II</p> <p>Critère de jugement principal : Taux de réponse complète 8 semaines après la fin du traitement, déterminé par les examens morphologiques et cliniques.</p> <p>L'étude de phase II sera effectuée avec le palier correspondant à la dose maximale tolérée déterminé par la phase I (palier -1). Les 6 patients de la phase I traités au palier recommandé (palier -1) ne pourront pas être inclus dans la phase II. Le nombre de sujets nécessaire au palier recommandé est de 45. Un plan de Simon minimax en 2 étapes sera utilisé. Les hypothèses sont : H0 : un taux de réponse complète 8 semaines après la fin du traitement de 60 % est jugé inintéressant ; H1 : un taux de réponse complète 8 semaines après la fin du traitement de 80 % est espéré. Avec un risque alpha de 5%, une puissance de 90%, le nombre de sujets nécessaire pour la phase II est de 45.</p> <p>Un comité indépendant est constitué.</p> <p>La durée théorique d'inclusion pour la phase II est de 24 mois La durée totale de l'étude phase II est de 72 mois (3 ans de suivi minimum pour le dernier patient inclus + 1 an d'analyse)</p>