

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur : CENTRE ANTOINE LACASSAGNE	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Capecitabine	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : fluoropyrimidine orale	
4	Titre complet de la recherche : Etude pilote de dépistage des sujets déficitaires en dihydropyrimidine déshydrogénase. Application au cancer du sein traité par fluoropyrimidine Orale.	
5	Investigateur(s) ¹ : Pr JM FERRERO Dr X PIVOT Dr N DOHOLLOU Dr T DELOZIER Dr D POUESSEL Dr M MOUSSEAU Dr V SERVENT Dr T BACHELOT Dr C MERCIER Dr A GONCALVES Dr G ROMIEU Dr R LARGILLIER Dr E LUPORSI Dr M CAMPONE Dr F BONS Dr V DIERAS Dr J MEDIONI Dr H ROCHE	
6	Lieux de recherche et centres ² : 1 Centre Antoine LACASSAGNE, Nice 2 CHU de Besançon, Besançon 3 Poyclinique Nord Aquitaine, Bordeaux 4 Centre François Baclesse, Caen 5 Hôpital Henri Mondor, Créteil 6 CHU de Grenoble, Grenoble 7 Centre Oscar Lambret, Lille 8 Centre Léon Bérard, Lyon 9 CHU de Marseille, Marseille 10 Institut Paoli Calmettes, Marseille 11 Centre Paul Larmarque, Montpellier 12 Centre Azuréen de Cancérologie, Mougins 13 Centre Alexis Vautrin, Nancy 14 Centre René Gauducheau, Nantes 15 CHU de Nîmes, Nîmes 16 Institut Curie, Paris 17 Hôpital Georges Pompidou, Paris 18 Institut Claudius Regaud, Toulouse	
7	Publications ³ : En cours L'étude a fait l'objet d'une présentation (poster) à l'ASCO 2013	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : 4 ans
8.1	- date de la première inclusion : 25/02/2009	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

	dans la recherche : 01/03/2013	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal</p> <p>Déterminer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives du rapport plasmatique UH2/U mesuré avant le début du traitement, vis-à-vis de la survenue d'une toxicité grade 3-4 liée à un traitement par capecitabine au premier et au deuxième cycle de traitement (toxicité hématologique, diarrhée et syndrome main-pied).</p> <p>Objectifs secondaires</p> <p>1) Tester prospectivement la valeur du génotype germlinal de la TS et de la MTHFR comme facteurs prédictifs de résistance à la capecitabine sur une large population de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traité par capecitabine en monothérapie ou en association à un anti-angiogénique.</p> <p>2) Tester prospectivement la valeur de l'activité cytidine déaminase (CDA, enzyme participant à l'activation métabolique de la capecitabine en activant le 5'DFCR en 5'DFUR) plasmatique sur la toxicité et l'efficacité du traitement par capecitabine.</p> <p>3) Evaluer la faisabilité pratique d'un screening à grande échelle du rapport plasmatique UH2/U : faisabilité du prélèvement, de son transport vers le laboratoire chargé de l'analyse, et estimation à posteriori du délai du rendu du résultat au clinicien.</p> <p>4) Déterminer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives du génotypage de la DPD vis-à-vis des toxicités de grade 3-4 à la capecitabine (toxicité hématologique, diarrhée et syndrome main-pied) au premier et deuxième cycle et surtout évaluer le gain de prédictivité apporté par le génotypage par rapport au seul phénotypage (UH2/U). L'étude de pharmacogénétique inclura les 4 SNPs les plus pertinents : IVS14+1G>A, 2846 A>T, 1679 T>G et 464 T>A.</p> <p>5) Evaluer la pharmacocinétique de la capecitabine et de ses métabolites afin de la mettre en relation avec le rapport UH2/U, le génotype de la DPD et l'activité CDA plasmatique.</p> <p>6) Evaluer le coût total (transport des échantillons, coût de laboratoire) de ce screening pré-thérapeutique basé sur le seul phénotypage (UH2/U) ou sur l'association-phénotypage + génotypage.</p> <p>7) Analyser de façon exhaustive les 23 exons du gène DPYD chez les patients ayant développé une toxicité, afin de mettre en évidence d'éventuels nouveaux polymorphismes de ce gène.</p>	
11	<p>Méthodologie de la recherche⁴: Cette étude pilote prospective multicentrique est observationnelle en terme de prise en charge thérapeutique. Les paramètres analysés (rapport UH2/U, génotypes, pharmacocinétique) n'ont pas été mesurés en temps réel et n'ont donc pas modifié la stratégie de traitement par capécitabine.</p>	
12	<p>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :</p>	
12.1	<p>- nombre de personnes prévues : 303</p>	
12.2	<p>- nombre de personnes analysées : 286</p>	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Critères d'Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiente de sexe féminin âgée de plus de 18 ans, • Patiente présentant un cancer du sein métastatique prouvé (preuve radiologique, scintigraphique ou histologique), • Patiente débutant un traitement par capécitabine en monothérapie ou en association avec une thérapie ciblée anti-angiogénique (bévacizumab ou autre anti-angiogénique), quelques soient les lignes thérapeutiques antérieures : <ul style="list-style-type: none"> o Administration d'Herceptine autorisée o Administration de Lapatinib interdite o Administration de Capecitabine et/ou de fluoropyrimidine en adjuvant autorisée • Patiente présentant une ou des cibles mesurables ou évaluables • Signature du consentement éclairé • Affiliation à un régime d'assurance sociale • Patiente en âge de procréer sous traitement contraceptif efficace <p>Critères de non-inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capécitabine co-administrée avec une chimiothérapie, • Présence de métastase cérébrale non contrôlée, symptomatique • Durée de vie estimée de moins de 3 mois, • Présence d'une maladie chronique non équilibrée, • Présence d'une insuffisance cardiaque, 	


⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent de cancer primitif antérieur autre que carcinome cutané baso-cellulaire, • Présence d'une infection sévère non contrôlée, • Présence d'une insuffisance veineuse périphérique (ne concerne que les patientes recevant une thérapie ciblée par voie intra-veineuse concomitamment à la prise de Capecitabine) • Présence d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante • Patiente présentant un désordre psychologique
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Fluoropyrimidine orale - Capecitabine</p> <p>Le choix de la dose de capécitabine a été laissée à la libre appréciation de l'investigateur. La capécitabine devait être administrée per os en 2 prises : une le matin et une le soir (non à jeun), sur une durée de 14 jours, suivi de 7 jours d'arrêt avant reprise du cycle suivant. Les comprimés de Capecitabine doivent être avalés avec de l'eau, dans les 30 minutes qui suivent les repas. L'observance au traitement a été évaluée via le "carnet patient" fourni à chaque patiente incluse dans l'étude.</p> <p>Il n'y a pas eu de traçabilité des lots dispensés ni de campagne d'étiquetage. La dispensation a été faite selon la pratique hospitalière de chaque PUI des centres investigateurs.</p> <p>A noter que cette étude ne portait pas sur l'évaluation de l'efficacité ou de la toxicité de la fluoropyrimidine orale. Il s'agit d'une étude purement translationnelle.</p>
15	<p>Durée du traitement⁶ : le traitement a été administré jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie. L'évaluation des toxicités a porté uniquement sur les deux premiers cycles de traitement administré.</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Non applicable</p>
17	<p>Critère(s) d'évaluation :</p>
17.1	<p>- d'efficacité : non applicable</p>
17.2	<p>- de sécurité : non applicable</p>
17.3	<p>- autre(s) :</p> <p>Critère d'évaluation principal</p> <p>Le critère principal sera la toxicité liée au traitement par capécitabine, évaluée au décours du premier cycle, deuxième cycle et dans les 21 jours suivant la fin du deuxième cycle selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 3). Le grade de chaque type de toxicité hématologique, diarrhée, vomissement et syndrome main-pied sera évalué. La survenue d'évènements indésirables graves sera documentée.</p> <p>Critères d'évaluation secondaires</p> <p>a) L'efficacité anti-tumorale sur les métastases sera évaluée par imagerie (échographie, tomodensitométrie ou IRM) selon les critères classiques RECIST. Un bilan initial (bilan laissé à l'appréciation de l'investigateur) sera réalisé dans les 3 à 4 semaines précédant le traitement par capécitabine, en fonction des habitudes de chaque Centre. L'efficacité sera ensuite évaluée tous les 3 cycles jusqu'à progression et pas au-delà d'une durée de 24 mois, soit une première évaluation au 63ème jour du début du traitement par Capecitabine, en utilisant la même technique que celle mise en œuvre au bilan initial afin d'assurer une meilleure reproductibilité de l'évaluation.</p> <p>L'efficacité du traitement sera évaluée selon 2 critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La réponse clinique, - La durée de la réponse à partir du début du traitement. <p>b) Les paramètres suivants, en rapport avec la faisabilité des prélèvements sanguins (phénotypage et génotypage de la DPD) seront analysés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le pourcentage de prélèvements sanguins (UH2/U et génotypage) réalisés en accord avec la procédure. Les causes d'échec seront toutes documentées. • Le temps écoulé entre le moment de la réalisation du prélèvement sanguin et le moment de la réception du prélèvement au laboratoire (UH2/U et génotypage). • Le temps écoulé entre le moment de la réalisation du prélèvement sanguin et le début du traitement par capécitabine.
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Pour l'analyse statistique relative à cette étude, les variables quantitatives ont été analysées à l'aide du test non-paramétrique de Mann-Whitney et les variables qualitatives à l'aide de la méthode exacte de Fisher. L'ensemble des tests était bilatérale et réalisé sur le logiciel SPSS (v. 15).</p> <p>L'âge moyen des patientes était de 60 ans (30-88) et le PS à l'inclusion était de 0 (N=96), 1 (N=78), 2 (N=24) ou 3 (N=4) (table 1).</p> <p>La grande majorité recevait la capecitabine en monothérapie (88.1%) et 11.9% recevait une thérapie</p>

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<p>ciblée associée, bevacizumab (N=22), trastuzumab (N=9) ou lapatinib (N=3, écarts au protocole).</p> <p>Sur ces 286 patientes, 27.6% des patientes étaient traitées en première ligne de chimiothérapie métastatique, 36.4% en deuxième ligne, 25.9% en troisième ligne et 10.1% en 4ème ligne ou plus. L'intensité de la dose moyenne au premier cycle était de 1957 mg/m²/j (médiane à 1980 et extrêmes compris entre 65 et 2590). 91.6% des patientes ont reçu au moins 2 cycles, et 84.3% au moins 3 cycles. Le délai médian entre le prélèvement sanguin pré-traitement et le début de la prise de capecitabine était de 4 jours (Q1-Q3 1-7 jours).</p>
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :Non applicable
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :Non Applicable
19.3	<p>- Conclusion :</p> <p>Dans cette étude, aucune corrélation significative entre le ratio UH2/U prétraitement et une toxicité sévère liée à la prise de Capecitabine n'a été démontrée. En revanche, le taux de la concentration d'uracile était significativement plus élevé chez les patients développant une toxicité sévère (toxicité hématologique et/ou diarrhée). L'analyse montrait qu'une patiente avec une concentration supérieure à 16 ng/ml, a 3.14 fois plus de chance de développer une toxicité sévère (RR=3.14). Cependant, l'utilisation de l'uracilémie pour prédire de la réponse à la capecitabine d'une patiente en termes de toxicité reste très limitée du fait d'une sensibilité très faible (44%).</p> <p>Une forte corrélation a également été démontrée entre la présence d'une mutation DPYD (IVS14+1, 1679, 2846) et le risque d'une toxicité sévère ((toxicité hématologique et/ou diarrhée) qui augmentait jusqu'à 8 fois chez les patientes mutées comparé aux patientes non mutées. Une toxicité létale a été observée chez une patiente mutée au niveau de DPYD. Cependant, seul 2.5% des patientes de l'étude étaient mutées (allèle IVS14+1G>A, 2846 A>T) et la sensibilité d'une telle relation reste très faible, soit 16%.</p> <p>L'approche combinée phénotype/génotype montrait que l'ajout du génotype augmentait modérément la sensibilité (50%) et le risque relatif (3.8), cependant la spécificité et les valeurs prédictives restaient identiques. En revanche, aucune relation n'a été mise en évidence entre la toxicité et l'activité CDA ou l'analyse pharmacocinétique.</p>
20	Date du rapport : 24/02/2014
21	Numéro EudraCT : 2008-004136-20
22	<p>Date de transmission du rapport : 28/02/2014</p> <p></p> <p>Signature : Nom / qualité : Pr Joël GUIGAY, Directeur Général</p>