

1	Promoteur : CHU Limoges	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : navelbine	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : vinorelbine	
4	Titre complet de la recherche : Etude de phase II évaluant un traitement par cisplatine et navelbine orale administrés de façon hebdomadaire et radiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant atteint de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable	
5	Investigateur(s) ¹ : Dr Chystele LOCHER 33 investigateurs	
6	Lieux de recherche et centres ² : Lieux de recherche : 15	
7	Publications ³ : en cours de soumission	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : II
8.1	- date de la première inclusion : 19/07/2010	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 17/02/2015	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Principal : - Evaluer la tolérance au cours du traitement et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement Secondaires : - Evaluer l'efficacité 4 semaines après la fin du traitement - Evaluer la qualité de vie sur la période allant du début du traitement à 4 semaines après la fin du traitement - Evaluer la tolérance du traitement à 6 mois - Evaluer la survie sans progression à 1, 2 et 3 ans - Evaluer la survie globale à 1, 2 et 3 ans	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Essai de phase II, multicentrique, non randomisé et en ouvert/ Plan optimal de Simon à 2 étapes	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 59	
12.2	- nombre de personnes analysées : 49	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable principaux critères d'inclusion - Age ≥ 70 ans - CBP non à petites cellules prouvé cytologiquement ou histologiquement - Stade IIIB jugé inopérable ou IIIB - Présence d'au moins une cible mesurable	

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.

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"> - Sujets indépendants (basés sur le score de fragilité gériatrique : IADL=0, ADL=0, pas de syndrome gériatrique, comorbidités faibles (index des comorbidités de Charlson à 3 ou 4), score de dépression 0-1)
	<ul style="list-style-type: none"> - Performans Status (ECOG) ≤ 1 - Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles $> 1.5 \times 10^9/l$, hémoglobine $> 9,5 \text{ g/dl}$, plaquettes $> 100 \times 10^9/l$) - Fonction rénale : clairance de la créatinine $\geq 50 \text{ ml/mn}$ calculée d'après la formule abrégée-MDRD
	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction hépatique normale : bilirubine $<$ Limite Normale Supérieure (LNS), SGOT et/ou SGPT $< 2.5 \times \text{LNS}$ - Fonction respiratoire : VEMS $\geq 40\%$ théorique, $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mm Hg}$, KCO $\geq 60\%$ théorique - Consentement éclairé écrit et signé <p>Critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - carcinome bronchiolo-alvéolaire, carcinome neuro-endocrine, carcinome à petites cellules - Maladie métastatique dont l'envahissement médullaire - Syndrome cave supérieur - Epanchement pleural ponctionnable - Lymphangite carcinomateuse - Cancer opérable - Traitement antérieur pour la maladie cancéreuse pulmonaire : radiothérapie, chimiothérapie, traitement hormonal, désobstruction endobronchique datant de moins de huit jours - Pathologie cardiaque instable nécessitant un traitement (insuffisance cardiaque, angor d'effort, arythmie) ou antécédent d'infarctus du myocarde datant de moins de 12 mois
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatine IV 30 mg/m²/semaine (J1, J8, J15, J22, J29, J36) • Vinorelbine (Vinorelbine®) orale 30 mg/m²/semaine (J1, J8, J15, J22, J29, J36)
15	Durée du traitement ⁶ : 6 semaines et demie
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Non applicable
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	<p>- d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse globale 4 semaines après la fin du traitement, exprimé en intention de traitement selon les critères du RECIST
17.2	<p>- de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicité aiguë évaluée par le nombre de patients ayant présenté au moins un évènement de grade ≥ 3 (hors nausées et vomissements) ou de grade 4 pour la toxicité hématologique et l'asthénie (critères du NCI-CTCAE version 4.0) au cours du traitement et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement - Toxicité tardive évaluée par le nombre de patients ayant présenté au moins un évènement de grade ≥ 3 (hors nausées et vomissements) ou de grade 4 pour la toxicité hématologique et l'asthénie (critères du NCI-CTCAE version 4.0) 6 mois après la fin du traitement
17.3	<p>- autre(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qualité de vie - Temps jusqu'à progression - Survie globale à 1, 2 et 3 ans
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Le critère d'évaluation principal était le nombre de patients présentant des effets indésirables cliniquement significatifs de grade > 2 (autres que des nausées et des vomissements) et un grade > 3 pour la toxicité hématologique et l'asthénie.</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>Dans les études de chimio-radiothérapie concomitantes publiées, la toxicité de grade 3/4, d'autres que l'hémato-toxicité de grade 3 ont atteint un maximum de 30%. Une réduction de 50% de ce taux de toxicité a été jugée cliniquement pertinente.</p>
	<p>Les paramètres secondaires étaient le taux de réponse objective (ORR), la SG et la survie sans progression (SSP).</p> <p>L'essai a été conçu selon la conception optimale en deux étapes décrite par Simon. Un taux d'événements indésirables de grade 3/4 $\geq 30\%$ a été considéré comme l'hypothèse nulle et non contributif.</p> <p>Le traitement a été jugé cliniquement intéressant lorsque le taux d'événements indésirables grade > 2 était $\leq 15\%$. Avec un risque α de 0,05 et un risque β de 0,20 dans un test unilatéral, la taille d'échantillon requise était de 40 patients. Une analyse intermédiaire a été effectuée après 19 inclusions et l'étude ne se serait pas poursuivie si au moins 5/19 patients présentaient une toxicité de grade > 2.</p> <p>OS a été calculé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier à partir de la date de la randomisation à celle de la mort ou de la dernière évaluation de suivi; La SSP a été définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le premier événement (progression locale ou lointaine ou décès). Les données ont été analysées avec le logiciel SAS v9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).</p>
19	<p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>Parmi les 49 patients inclus, 40 patients ont pu être évalués: 87,5% des hommes, âge médian de 75,1 \pm 4 ans, 17,5% > 80 ans, 67,5% avec PS = 0 et 52,5% avec les cancers épidermoïdes. Presque tous les patients étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs (97,5%).</p> <p>Au total, 77,5% des patients ont reçu le traitement concomitant: 85% la chimiothérapie et 90% la radiothérapie</p>
19.1	<p>Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant</p> <p>Tous les patients sauf un ont été évalués pour l'analyse de l'efficacité en intention de traiter, avec une réponse complète (2,6%), 21 réponses partielles (53,8%) et 14 (37,9%) avec une maladie stabilisée. La SG médiane, analysée après un suivi médian de 2 ans après la dernière inclusion, était de 21,8 (IC à 95%: 16-NR), 22,3 (IC à 95%: 16,8-NR) et 19,1 (IC à 95%: 12,8-NR) mois pour les patients $<$ et ≥ 75 ans, respectivement. Les taux respectifs de survie à 1, 2 et 4 ans étaient de 77,5%, 45% et 34,8%.</p> <p>La SSP médiane était de 15 mois (IC 95%: 8,7-35,2), 15 mois (IC 95%: 8,3-35,2) et 13,7 (IC 95%: 4,1-37) chez les patients $<$ et ≥ 75 ans, respectivement.</p>
19.2	<p>Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant</p> <p>Tous les patients étaient évaluables pour la tolérance.</p> <p>Trois (7,5%) décès liés au traitement sont survenus (une pneumonie post-radiothérapie et deux pneumonies infectieuses); 20% des patients ont présenté un événement indésirable > 2 qui a diminué à 15% (6/40) lorsque l'hémato-toxicité de grade 3 a été exclue.</p>
19.3	<p>- Conclusion :</p> <p>Les patients âgés atteints d'un cancer sont souvent sous-traités par rapport à des patients plus jeunes, même en l'absence de comorbidités uniquement en raison de leur âge (7) et de la crainte d'une mauvaise tolérance thérapeutique.</p> <p>Notre étude a montré la capacité du score de fragilité gériatrique à sélectionner des patients âgés avec CBNP localement avancé pour être admissibles à la radiochimiothérapie concomitante traitement de référence actuellement.</p> <p>En effet, l'association d'une polychimiothérapie à base de sel de platine et d'une irradiation thoracique normo-fractionnée délivrant 66 Gy est l'option thérapeutique avec le meilleur rapport efficacité / toxicité dans le CBNP localement avancé. Plusieurs schémas de chimiothérapie ont été évalués dans ce contexte. La chimiothérapie par vinorelbine orale et cisplatine associée à la radiothérapie concomitante ont présenté un bon profil de tolérance avec une administration facile (4,5). Ce régime a été étudié dans</p>

	<p>plusieurs études sur des patients âgés de moins de 70 ans.</p> <p>La sélection de patients par le score de fragilité gériatrique a permis l'administration de la chimio-radiothérapie prévue dans 77,5% des cas, avec une toxicité acceptable et une OS très satisfaisante (21,8 mois).</p> <p>Cependant, malgré ce processus de sélection strict, le taux de mortalité lié au traitement était de 7,5%, ce qui est proche de celui rapporté dans d'autres études (1, 2-5).</p> <p>L'une des limites de notre étude est l'absence de randomisation avec un groupe contrôle sans évaluation gériatrique, ce qui rend difficile de tirer des conclusions définitives concernant le rôle réel du score de fragilité gériatrique. Une seule étude randomisée a permis d'attribuer un traitement en fonction des résultats de ce score et a permis une évaluation rigoureuse de l'impact de l'évaluation sur les personnes âgées (6)</p> <p>Par ailleurs, l'étude a été interrompue précocement en raison des difficultés d'inclusion liées à la faible proportion de CBNP localement avancé et à la difficulté de sélectionner des patients âgés en bon état général et présentant peu de comorbidités.</p>
	<p>Une évaluation gériatrique simplifiée peut aider à sélectionner des patients âgés aptes à recevoir le traitement de référence par radio-chimiothérapie concomitante dans le CBNP localement avancé avec une bénéfice-risque acceptable.</p>
20	Date du rapport : 20/05/2018
21	Numéro EudraCT : 2009-012413-21
22	<p>Date de transmission du rapport : 29/05/2018</p> <p>Signature : </p> <p>Nom / qualité : Bosselet Florence, Responsable du pilotage des projets d'investigation du CHU.</p>

1. Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et al. Surrogate Lung Project Collaborative Group. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 2013;14:619–26.
2. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1452–60.
3. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol.* 2012;23:1730–8.
4. Lerouge D, Rivière A, Dansin E, et al. A phase II study of cisplatin with intravenous and oral vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy with oral vinorelbine and cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2014;14:231-234.
5. Descourt R, Vergnenegre A, Barlesi F Oral vinorelbine and cisplatin with concurrent radiotherapy after induction chemotherapy with cisplatin and docetaxel for patients with locally advanced non-small cell lung cancer: the GFPC 05-03 study. GFPC VINCR Team. *J Thorac Oncol.* 2011;6:351-7.
6. Zaki M, Dominello M, Dyson G, et al. Outcomes of elderly patients who receive combined modality therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.*
7. Sigel K, Lurslurchachai L, Bonomi M, et al. Effectiveness of radiation therapy alone for elderly patients with unresected stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;82:266–70.