



## RESUME EPITOP-01-IPC 2017-049

<b>PROMOTEUR</b>	Institut Paoli-Calmettes (IPC) 232, boulevard Sainte Marguerite - BP 156 13273 Marseille Cedex 9
<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b>	Dr Renaud Sabatier Institut Paoli-Calmettes 232, boulevard Sainte Marguerite – BP 156 13273 Marseille cedex 9 Tél : +33491223537 Mail : <a href="mailto:sabatierr@ipc.unicancer.fr">sabatierr@ipc.unicancer.fr</a>
<b>TITRE</b>	EPITOP-01 : Etude de phase IV visant à évaluer la sécurité et la qualité de vie lors de traitements par immunothérapie chez le sujet âgé traité pour un mélanome ou un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique
<b>PATHOLOGIE</b>	Mélanome avancé ou métastatique et cancer du poumon non à petites cellules
<b>OBJECTIFS</b>	<p><b>Objectifs principaux :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Evaluer la tolérance des traitements par immunothérapie chez le sujet âgé</li> <li>2- Evaluer ma qualité de vie sous traitement (mesurée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-ELD14)</li> </ol> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Evaluer les modifications des fonctions gériatriques sous traitement</li> <li>2- Comparer les données recueillies auprès des médecins et de patients.</li> <li>3- Evaluer l'efficacité des traitements</li> <li>4- Evaluer la corrélation entre toxicité et efficacité</li> <li>5- Comparer les profils de toxicités des diverses molécules utilisées</li> </ol> <p><b>Objectifs exploratoires (études ancillaires) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyses de pharmacocinétiques et comparaison à la sarcopénie</li> <li>- Analyses de la réponse immunologique et de l'immuno-sénescence</li> </ul>

<b>METHODOLOGIE</b>	Etude ouverte de phase 4, multicentrique, mono-bras
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tous les patients éligibles pour commencer un traitement comprenant des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab, etc.)</li> <li>2. Diagnostic du mélanome avancé ou métastatique ou du cancer du poumon non à petites cellules (toutes les lignes de traitement sont autorisées)</li> <li>3. Âge <math>\geq</math> 70 ans</li> <li>4. Consentement éclairé personnellement signé et daté</li> <li>5. Patient affilié au régime de «sécurité sociale» ou bénéficiaire de ce régime</li> </ol>
<b>CRITERES DE NON INCLUSION</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Traitement par inhibiteur du point de contrôle immunitaire initié avant l'inclusion dans l'étude</li> <li>2 Participation concomitante à d'autres essais cliniques impliquant un inhibiteur de point de contrôle immunitaire</li> <li>3 Traitement par inhibiteur du point de contrôle immunitaire dans un contexte d'autres tumeurs solides</li> <li>4 Traitement par inhibiteur du point de contrôle immunitaire dans un contexte de malignité hématologique</li> <li>5 Personne en incapacité ou non disposée à se conformer aux exigences du protocole, selon le jugement de l'investigateur</li> <li>6 Patient en situation d'urgence, adulte sous protection juridique, ou incapable de donner son consentement</li> </ol>
<b>DESCRIPTION DES PRODUITS</b>	<p>Les Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (inhibiteurs de PD1 / PD-L1 et CTLA-4). Classe ATC L01XC.</p> <p>Nivolumab IV 3 mg/kg en 30 min tous les 14 jours en monothérapie</p> <p>Nivolumab IV 1 mg/kg en 30 min tous les 21 jours en combinaison avec l'Ipilimumab</p> <p>Pembrolizumab IV 200 mg en 30 min tous les 21 jours en première ligne pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)</p> <p>Pembrolizumab IV 2 mg/kg en 30 min tous les 21 jours pour les mélanomes et les CBNPC en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement</p> <p>Atezolizumab IV 1200 mg en 30 min tous les 21 jours</p> <p>Ipilimumab IV 3 mg/kg en 30 min tous les 21 jours, avec 4 injections maximum</p>
<b>DEROULEMENT DE L'ETUDE</b>	<p>Les patients inclus bénéficieront d'un suivi systématique des deux objectifs principaux toutes les 6 semaines. Le suivi des toxicités sera réalisé à l'aide de l'échelle CTCAE v5. Le suivi de la qualité de vie sera réalisé avec l'utilisation des questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-ELD14.</p> <p>Les patients inclus dans cette étude réaliseront un suivi gériatrique spécifique en plus des traitements d'immunothérapie qu'ils recevront conformément aux AMMs et RCPs de ces molécules.</p>

	<p>Un bilan gériatrique optimisé sera réalisé à l'inclusion, de même qu'une évaluation de la qualité de vie. Dans les suites, et ce tant que le traitement est poursuivi, des questionnaires de qualité de vie et des évaluations gériatriques seront réalisés sans test cognitif toutes les 6 semaines, et des évaluations radiologiques décrivant l'efficacité des traitements administrés toutes les 12 semaines.</p> <p>En cas d'arrêt des traitements dû à une progression, la date de décès du patient sera recueillie dans le cadre du suivi. En cas d'arrêt pour d'autres raisons, les dates de progression et de décès seront recueillies.</p> <p>Un tiers des patients (suivis dans des centres sélectionnés) participeront également aux études ancillaires cherchant à préciser les spécificités pharmacocinétique et immunologiques de cette population.</p>
<b>CRITERES D'EVALUATION</b>	<p>Critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux d'événements indésirables de grade <math>\geq 3</math>, 18 semaines après le début du traitement</li> <li>- La qualité de vie évaluée à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-ELD14</li> </ul> <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'évaluation des données gériatriques à l'inclusion et toutes les 6 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement.</li> <li>- Les questionnaires CTCAE v5.0 remplis par les cliniciens et par les patients avant chaque cycle de traitement.</li> <li>- La survie sans progression (SSP)</li> <li>- Corrélation entre l'apparition d'événements indésirables auto-immuns (avec un temps significatif à la semaine 18) et l'efficacité (SSP).</li> <li>- Taux d'événements indésirables de grade 3 à 5, 18 semaines après le début du traitement</li> <li>- Une analyse pharmacocinétique (PK) comparée à la sarcopénie et au taux de filtration glomérulaire</li> <li>- Une analyse immunologique et d'immuno-sénescence.</li> </ul>
<b>NOMBRE DE PATIENTS NECESSAIRES</b>	<p>Donner le nombre total de patients prévus et l'effectif par groupe de traitement</p> <p>Nombre de patients prévus : 300</p>
<b>ANALYSE STATISTIQUE</b>	<p>Les analyses des critères primaires seront effectuées dans la population globale et dans chaque sous-groupe selon la localisation tumorale (mélanome vs CBNPC), le schéma thérapeutique (PD1-inhibiteur en monothérapie vs combinaison anti-PD1/anti-CTLA4 vs anti-CTLA4 en monothérapie vs anti-PDL1), et le nombre de lignes de traitement (y compris la chimiothérapie, l'immunothérapie ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase) avant l'inclusion.</p> <p>Les réponses des patients aux questionnaires EORTC QLQ-C30</p>

	<p>et ELD-14 seront évaluées à l'aide des algorithmes fournis par l'EORTC. Le taux de remplissage des questionnaires sera évalué. La qualité de vie, telle que mesurée par les sous-échelles des questionnaires EORTC QLQ-C30 et ELD14, sera également analysée, dans une analyse secondaire, comme une variable continue longitudinale. Des mesures répétées de qualité de vie sur le même individu sont susceptibles d'être corrélées. Pour tenir compte de cette corrélation, des modèles de régression aléatoires seront utilisés pour analyser les scores de qualité de vie longitudinale, décrivant l'évolution de la qualité de vie depuis l'inclusion jusqu'à l'arrêt du traitement. Toutes les analyses seront ajustées sur les caractéristiques médicales et sociodémographiques des patients. Le niveau de signification statistique sera fixé à 5%.</p> <p>Les données qualitatives seront présentées sous forme de nombres et de pourcentages. Les données quantitatives seront résumées par leurs moyennes, écarts types, médianes et extrêmes. Les intervalles de confiance bilatéraux à 95% seront associés à chaque paramètre (avec la méthode de Wilson pour les données qualitatives et la méthode de Student pour les données quantitatives). Les corrélations entre les variables seront effectuées en utilisant les tests de Chi-2, de Fisher, de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis en fonction du type de données collectées.</p>
<b>NOMBRE DE CENTRES</b>	Nombre de sites initialement prévus : 15 centres (14 UCOG)
<b>DUREE DE L'ETUDE</b>	<p>Durée d'inclusion : 24 mois                  Durée du traitement : médiane 18 mois                  Durée du suivi : 24 mois                  Durée de l'étude : 48 mois</p>