

EORTC 1407 - TIGER

Essai randomisé de phase III comparant une chimiothérapie standard à dose conventionnelle associant du paclitaxel, à l'ifosfamide et au cisplatine (TIP) à une chimiothérapie à haute dose utilisant du paclitaxel et de l'ifosfamide pour mobiliser les cellules souches suivie de l'association carboplatine et étoposide (TI-CE) à dose élevée comme premier traitement de rattrapage chez les patients ayant une tumeur germinale en récurrence ou réfractaires

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Thème spécifique : Adolescents - Jeunes Adultes

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Comparer la survie globale des patients présentant des tumeurs germinales (TCG) en récurrence ou réfractaires traités par chimiothérapie à dose conventionnelle reposant sur un schéma TIP (chimiothérapie à dose conventionnelle, CTDC) à celle des patients traités par chimiothérapie à dose élevée (CTDE) avec autogreffe de cellules souches (AGCS) reposant sur un schéma TI-CE comme premier traitement de rattrapage.

Objectifs secondaires

Comparer la survie sans progression (SSP) des patients traités par CTDE comme premier traitement de rattrapage (protocole TI-CE) à celle des patients traités par CTDC (protocole TIP).

Comparer le taux de réponse favorable (TRF) des patients traités par CTDE comme premier traitement de rattrapage selon le protocole TI-CE à celui des patients traités par CTDC selon le TIP.

Comparer la toxicité, dont la mortalité liée au traitement, associée à la chimiothérapie à dose élevée et à une AGCS reposant sur un schéma TI-CE à celle d'une chimiothérapie à dose conventionnelle reposant sur un schéma TIP comme premier traitement de rattrapage pour les patients présentant des TCG en récurrence ou réfractaires.

Évaluer prospectivement le système de notation du groupe international d'étude des facteurs pronostics (International Prognostic Factor Study Group, IPFSG) en tant que facteur prédictif de l'issue du premier traitement de rattrapage chez des patients atteints d'une TCG en récurrence ou réfractaire. Dans le cadre de cet essai, nous stratifierons les patients en modifiant la catégorie dans laquelle ils ont été classés d'après l'IPFSG. Par ailleurs, nous évaluerons prospectivement si

les résultats effectifs varient de manière appropriée selon le groupe de risque (les patients qui courent un faible risque sont associés à une survie globale (SG) supérieure à celle relevée au sein du groupe à risque élevé).
Évaluer l'association entre la baisse des marqueurs tumoraux, estimée à partir des taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) et de gonadotrophine chorionique humaine (human chorionic gonadotropin, hCG), à la semaine 9 par rapport aux valeurs de référence de la SSP et la SG des patients présentant un taux élevé de marqueurs à la référence.

Résumé / Schéma de l'étude

Il s'agit d'un essai randomisé de phase III, mené en ouvert.

Les patients seront randomisés de manière centralisée selon un rapport de 1:1 entre les deux bras (CTDC selon le protocole TIP ou CTDE selon le protocole TI-CE).

Bras A (TIP) : 4 cycles de paclitaxel, d'ifosfamide, de cisplatine et de G-CSF pégylé administrés tous les 21 jours +/- 4 jours.

Bras B (TI-CE) : le traitement du protocole du bras B se subdivisera en 2 cycles (cycles 1 et 2) de paclitaxel, d'ifosfamide et de G-CSF puis de leucaphérèse tous les 14 jours. Puis 3 cycles (cycles 3 à 5) de carboplatine, d'étoposide, de reperfusion de cellules souches et de G-CSF pégylé tous les 21 jours.

Lors de la randomisation, les patients seront stratifiés par région (Amérique du Nord ou Europe) et par classification modifiée du risque selon l'IPFSG combinant les 5 groupes d'origine en 3 groupes de risque (faible, intermédiaire et élevé).

Le groupe à faible risque de la stratification se composera donc de patients de très faible et faible risque et le groupe à risque élevé, de patients à risque élevé et très élevé selon les critères de l'IPFSG.

Critères d'inclusion

- 1 Confirmation de l'histologie de TCG (à la fois séminomateuse et non séminomateuse) à l'examen pathologique au centre de recrutement. La tumeur peut être apparue sur n'importe quel site primitif. REMARQUE : dans de rares cas, les patients seront autorisés à participer même si un diagnostic pathologique n'a pas pu être posé. Pour cela, il faudra que chaque cas clinique corresponde au diagnostic de TCG (masse testiculaire, rétropéritonéale ou médiastinale, taux élevés de marqueurs tumoraux (hCG \geq 500 ; AFP \geq 500) et présence de métastases spécifiques des TCG).
- 2 Signes de TCG évolutive ou réfractaire (mesurable ou non) à la suite d'une ligne de chimiothérapie à base de cisplatine ; ces signes se caractérisent par la validation d'au moins l'un des critères suivants :
 1. Biopsie tumorale de lésions nouvelles, croissantes ou non résécables démontrant la présence de TCG viables non tératomateuses (il est interdit de recruter des patients dans cette étude pour traitement adjuvant après résection macroscopiquement complète d'une TCG viable). En cas de résection macroscopique incomplète mettant en évidence une TCG viable, les patients seront considérés comme incluables dans l'étude.
 2. Taux sériques consécutifs élevés de marqueurs tumoraux (hCG ou AFP) en augmentation. La seule augmentation du taux de LDH déjà élevée par ailleurs n'est pas signe d'une maladie évolutive.
 3. Développement de nouvelles lésions ou extension de lésions existantes dans le cas d'un taux de hCG ou d'AFP constamment élevé, même si les taux de hCG et d'AFP n'augmentent pas davantage.
- 3 Les patients doivent avoir reçu 3 à 6 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine en première ligne (chimiothérapie initiale). Les traitements préalables par POMBACE (cisplatine, vincristine, méthotrexate, bléomycine, actinomycine D, cyclophosphamide, étoposide), CBOP-BEP (carboplatine, bléomycine, vincristine-cisplatine, étoposide, bléomycine) ou GAMEC (actinomycine D, méthotrexate, étoposide, cisplatine) sont autorisés.
- 4 Pas plus d'une ligne de chimiothérapie antérieure pour traiter la TCG (autre que l'unique cycle de chimiothérapie de sauvetage).
- 5 Pas de traitement antérieur par chimiothérapie à dose élevée (défini comme un traitement faisant appel à la transfusion de cellules souches).
- 6 Pas de traitement antérieur par TIP sauf s'il a été administré pour assurer une transition vers le traitement du protocole pour les patients atteints d'une maladie évoluant rapidement, qui ne peuvent pas attendre de parvenir au terme du processus de sélection visant à déterminer l'admissibilité. Un seul cycle est autorisé.

- 7 Pas de traitement concomitant par d'autres médicaments cytotoxiques ou thérapies ciblées.
- 8 Les patients ne doivent pas présenter de contre-indications à l'utilisation du paclitaxel, de l'ifosfamide, du cisplatine, du carboplatine et de l'étoposide conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) auxquels les investigateurs doivent se référer.
- 9 Pas de radiothérapie (autre que celle du cerveau) dans les 14 jours précédant le jour 1 de la chimiothérapie du protocole hormis l'irradiation des métastases cérébrales qui doit être terminée 7 jours avant le début de la chimiothérapie.
- 10 Pas de chimiothérapie antérieure dans les 16 jours avant la randomisation à l'exception de la bléomycine qui doit être arrêté dans les 5 jours au plus tard avant la randomisation.
- 11 Doivent être parfaitement rétablis suite à la précédente intervention chirurgicale qu'ils ont subie (p. ex. cicatrice refermée, reprise du régime alimentaire, etc.).
- 12 Doivent avoir ≥ 15 ans (en France).
- 13 Indice de performance ECOG de 0 à 2.
- 14 Sexe masculin.
- 15 Critères biologiques à satisfaire pour participer à l'étude :
 1. Numération absolue de neutrophiles $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$.
 2. Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$.
 3. Clairance calculée de la créatinine ≥ 50 ml/min.
 4. Bilirubine $\leq 2 \times$ LSN.
 5. Taux d'ASAT/ALAT $\leq 2,5 \times$ LSN sauf s'ils sont dus à des métastases hépatiques, auquel cas des taux $\leq 5 \times$ LSN sont autorisés.
- 16 Pas de malignité concomitante autre qu'un cancer de la peau non mélanomateux, un carcinome à cellules transitionnelles (CCT) superficiel non invasif de la vessie (pTa ou pTis), une TCG controlatérale ou une néoplasie germinale intratubulaire. Les patients qui ont déjà présenté une malignité, mais dont la maladie est en rémission depuis au moins 2 ans sont acceptés.
- 17 Sérologie négative (dosage des anticorps) pour les maladies infectieuses suivantes :
 1. Virus d'immunodéficience humaine (VIH) de type 1 et 2.
 2. Virus de la leucémie humaine à cellules T (VLHT) de type 1 et 2 (facultatif en Europe).
 3. Antigène de surface de l'hépatite B.
 4. Anticorps de l'hépatite C.
- 18 Pas de rechute tardive en cas de maladie entièrement résécable par chirurgie. Les patients qui rechutent tardivement (soit une rechute ≥ 2 ans après la date d'achèvement du dernier schéma chimiothérapeutique) et dont la maladie est entièrement résécable par chirurgie ne sont pas incluables. Les patients qui rechutent tardivement et dont la maladie n'est pas résécable sont incluables.
- 19 Pas de métastases cérébrales hémorragiques ou symptomatiques étendues (≥ 2 cm) jusqu'à ce qu'un traitement local ait été administré (radiothérapie ou chirurgie). Le traitement peut commencer ≥ 7 jours après la fin du traitement local. Les patients présentant des métastases cérébrales réduites (< 2 cm) et asymptomatiques sont acceptés et peuvent être traités par radiothérapie et/ou chirurgie en parallèle du bras A ou des cycles 1 et 2 du bras B si cela est jugé comme étant médicalement indiqué. L'administration de radiothérapie concomitante au traitement par carboplatine ou étoposide à dose élevée est interdite.
- 20 Pas de malignité somatique consécutive à un tératome (p. ex. tératome avec transformation maligne) quand elle fait activement partie de la réapparition ou de l'évolution de la maladie.
- 21 Risque pour la reproduction : les patients ne doivent pas concevoir d'enfant pendant leur participation à cette étude. Le traitement peut affecter les spermatozoïdes ou le sperme. Par conséquent, le patient et sa partenaire doivent utiliser un moyen de contraception approprié et efficace pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 6 mois suivant la prise de la dernière dose du traitement de l'étude. Les méthodes contraceptives hautement efficaces sont définies comme celles associées à un faible taux d'échec (c.-à-d. moins de 1 % par an) lorsqu'elles sont utilisées de manière régulière.
- 22 Avant l'inclusion du patient, un consentement éclairé écrit doit être remis conformément aux recommandations de l'ICH/des BPC et aux réglementations nationales/locales.

Lancement de l'étude : Janvier 2016
Fin estimée des inclusions : Septembre 2022
Nombre de patients à inclure : 252 en Europe

Informations complémentaires

Projets de recherche translationnelle, facultatifs pour le patient (les centres doivent y adhérer) :
Pharmacogénomique.
Étude corrélative de la biologie tumorale.

Etablissement(s) participant(s)

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Gwenaëlle GRAVIS
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Thomas POWLES
St. Bartholomew'S Hospital, London

Promoteur(s)

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Mme Laura De MEULEMEESTER
Chef de Projet
Email : laura.demeulemeester@eortc.be.

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >