

Résumé du protocole

Titre de l'étude	<p>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.</p>
Objectif(s)	<p>Objectif principal :</p> <p>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.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 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.
Méthodologie	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). 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.
Nombre de patients Nombre prévu (conception statistique) Nombre analysé	Au total, 420 patients seront recrutés. L'essai devrait aboutir au recrutement de 168 patients par les centres américains et 252 patients par les centres européens.
Diagnostic et principaux critères d'inclusion	<p>Bien qu'ils ne soient pas considérés comme des critères formels de non inclusion, les investigateurs doivent considérer les points suivants comme pouvant accroître de manière importante, les risques pour le patient à être inclus dans ce protocole:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Maladie psychiatrique qui empêcherait le patient de donner son consentement éclairé. ◆ Pathologie telle qu'une infection non contrôlée (dont le VIH), un diabète non contrôlé ou une cardiopathie qui, d'après l'investigateur, rendrait ce protocole déraisonnablement dangereux pour le patient. ◆ Patients atteints d'une seconde malignité « en cours d'activité » autre qu'un cancer de la peau non mélanomateux. Les patients ne sont pas considérés comme atteints d'une malignité « en cours d'activité » s'ils sont parvenus au terme de leur traitement et sont en rémission depuis 3 ans au moins. ◆ Patients qui ne peuvent pas avaler de formes orales du/des principe(s) actif(s). <p>Critères d'inclusion Constatation histologique 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 ≥ 500 ; AFP ≥ 500) et présence de métastases spécifiques des TCG).</p>

	<p style="text-align: center;">Signes de la maladie</p> <p>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 :</p> <p>a) Biopsie tumorale de lésions nouvelles, croissantes ou non résecables 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.</p> <p>b) 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.</p> <p>c) 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.</p> <p>Traitement antérieur</p> <p>3.1 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.</p> <p>3.2 Pas plus d'une ligne de chimiothérapie antérieure pour traiter la TCG (autre que l'unique cycle de chimiothérapie de sauvetage indiqué à la section 3.1 du protocole)</p> <p><i>Définition d'une ligne de chimiothérapie :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Dans certains cas, une ligne de traitement peut se composer de 2 associations thérapeutiques différentes à base de cisplatine à condition que la maladie n'ait pas évolué entre ces deux schémas. Par exemple, un patient peut avoir reçu 2 cycles de BEP (cisplatine, étoposide, bléomycine), puis 2 cycles de VIP (étoposide, ifosfamide, cisplatine) si l'arrêt du BEP au profit du VIP est dû à une toxicité pulmonaire plutôt qu'à l'évolution de la maladie. Cela sera considéré comme une seule et même ligne de traitement précédente. En outre, si un patient reçoit 4 cycles de BEP, puis subit une résection de sa tumeur résiduelle après une chimiothérapie, laquelle révèle une TCG viable non tératomateuse résiduelle, et reçoit ultérieurement 2 cycles supplémentaires de chimiothérapie adjuvante (EP (étoposide, cisplatine) ou un autre schéma tel que VIP) sans évolution de la maladie, cela sera également considéré comme un schéma unique. Cependant, si l'évolution de la maladie, dont l'augmentation des marqueurs tumoraux, nécessite un quelconque changement de traitement, on considère que cela représente 2 lignes de traitement précédentes.</i> - <i>Un traitement antérieur par carboplatine comme traitement adjuvant est autorisé sous réserve que les patients satisfassent d'autres critères d'admissibilité (p. ex. le patient a également reçu 3 ou 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine). Un traitement antérieur par 1 ou</i>
--	--

	<p><i>2 cycles de BEP ou d'EP en tant que chimiothérapie adjuvante pour traiter une TCG à un stade précoce est autorisé sous réserve que le patient ait également reçu à nouveau 3 ou 4 cycles de BEP ou d'EP au moment de la rechute. Les patients traités par 3 ou 4 cycles de VIP en cas de rechute suite à 1 ou 2 cycles de BEP/EP ne sont pas admissibles ; en effet, on considère que cela constitue plus d'une ligne de traitement précédente.</i></p> <p>3.3 Pas de traitement antérieur par chimiothérapie à dose élevée (défini comme un traitement faisant appel à la transfusion de cellules souches).</p> <p>3.4 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.</p> <p>3.5. Pas de traitement concomitant par d'autres médicaments cytotoxiques ou thérapies ciblées.</p> <p>3.6 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.</p> <p>3.7 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.</p> <p>3.7 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.</p> <p>3.8 Doivent être parfaitement rétablis suite à la précédente intervention chirurgicale qu'ils ont subie (p. ex. cicatrice refermée, reprise du régime alimentaire, etc.).</p> <p>4. Doivent avoir ≥ 14 ans (≥ 15 ans en France et 18 ans dans d'autres pays d'Europe)</p> <p>5. Indice de performance ECOG de 0 à 2</p> <p>6. Sexe masculin</p> <p>7. Critères biologiques à satisfaire pour participer à l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> Numération absolue de neutrophiles $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ Clairance calculée de la créatinine $\geq 50\ \text{ml}/\text{min}^*$ <p>*Pour les patients de 18 ans et plus, la clairance de la créatinine sera calculée grâce à l'équation de Jelliffe modifiée en fonction de la surface corporelle (SC). Les patients dont la clairance de la créatinine estimée par cette formule est $>70\ \text{mL}/\text{min}$, sont incluables. Si la clairance de la créatinine estimée d'après la méthode de Jelliffe est $\geq 50\ \text{ml}/\text{min}$ mais $\leq 70\ \text{ml}/\text{min}$, il convient d'appliquer une seconde méthode afin de confirmer une clairance de la créatinine $\geq 50\ \text{ml}/\text{min}$. Les méthodes d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui peuvent être employées pour cette confirmation consistent en des tests de détermination de la clairance de la créatinine urinaire sur 12 ou 24 heures ou bien un test de clairance de la créatinine nucléaire. Si la clairance de la créatinine confirmée est $< 50\ \text{ml}/\text{min}$, le patient n'est pas</p>
--	---

incluable. Si la clairance de la créatinine confirmée est ≥ 50 ml/min, le patient est incluable. Si la cause du dysfonctionnement rénal du patient est l'obstruction des uretères par la tumeur, le responsable de l'étude peut déterminer l'admissibilité, même si le patient ne remplit pas ces conditions sine qua non.

Jelliffee Equation for Estimated Creatinine Clearance:

$$GFR = \frac{98 - \left(16 \times \frac{[(age-20)]}{20}\right) BSA}{serum creat} \times \frac{1.73}{1.73}$$

Pour les patients < 18 ans, il est vivement suggéré d'estimer le DFG par radioisotope. Si un test radioisotopique n'est pas possible, il est possible d'estimer la clairance de la créatinine à partir soit d'une mesure réalisée sur des urines recueillies sur 12 ou 24 heures, soit par la formule de Schwartz. Les patients seront considérés comme admissibles si la clairance de la créatinine est > 70 ml/min. Si la clairance de la créatinine estimée par la formule de Schwartz ou la clairance de la créatinine urinaire est ≥ 50 ml/min mais ≤ 70 ml/min, il convient d'appliquer une seconde méthode afin de confirmer une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min. Les méthodes d'estimation du DFG qui peuvent être employées pour cette confirmation consistent en des tests de détermination de la clairance de la créatinine urinaire sur 12 ou 24 heures si la formule de Schwartz ou la méthode radioisotopique a été utilisée comme méthode principale, ou bien une estimation radioisotopique du DFG si la formule de Schwartz ou la méthode de clairance de la créatinine urinaire ont servi de méthode principale. Si la clairance de la créatinine confirmée est < 50 ml/min, le patient n'est pas admissible. Si la clairance de la créatinine confirmée est ≥ 50 ml/min, le patient est admissible.

Schwartz Equation for Estimated Creatinine Clearance:

$$GFR (ml/min/1.73m^2) = \frac{(0.7 \times height[cm])}{serum creatinine \left(\frac{mg}{dL}\right)}$$

Bilirubine ≤ 2 x la Limite Supérieure Normale (LSN)

Taux d'ASAT/ALAT $\leq 2,5$ x LSN sauf s'ils sont dus à des métastases hépatiques, auquel cas des taux ≤ 5 x LSN sont autorisés.

8. 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.

9. Sérologie négative (dosage des anticorps) pour les maladies infectieuses suivantes :

- a. Virus d'immunodéficience humaine (VIH) de type 1 et 2
- b. Virus de la leucémie humaine à cellules T (VLHT) de type 1 et 2 (obligatoire aux États-Unis, mais facultatif au Canada et en Europe)
- c. Antigène de surface de l'hépatite B
- d. Anticorps de l'hépatite C

	<p>10. Pas de rechute tardive en cas de maladie entièrement résecable 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 résecable par chirurgie ne sont pas incluables. Les patients qui rechutent tardivement et dont la maladie n'est pas résecable sont incluables.</p> <p>11. 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.</p> <p>12. 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.</p> <p>13. 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.</p> <p>14. 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.</p>
<p>Traitement</p> <p>Produit à l'essai, posologie et mode d'administration</p> <p>Durée du traitement</p>	<p>Les patients seront randomisés (rapport de 1:1) entre les bras de traitement suivants :</p> <p>Les patients pourront recevoir le traitement et réaliser les visites prévues dans l'étude en hospitalisation ou en consultation externe (laissé au choix de l'investigateur) quelque soit le bras de randomisation.</p> <p>Bras A (TIP) : 4 cycles de paclitaxel, d'ifosfamide, de cisplatine et de G-CSF pégylé administrés tous les 21 jours +/- 4 jours comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 250 mg/m² de paclitaxel par voie IV sur 24 heures le jour 1. <p>Prémédication (fait référence au minimum autorisé, mais les protocoles institutionnels impliquant l'application d'une prophylaxie supplémentaire ou plus intense sont autorisés) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dexaméthasone : 20 mg par voie orale environ 14 heures (entre 12 à 24 heures) et 7 heures (entre 6 à 9 heures) avant le paclitaxel (pris par le patient chez lui la veille et le matin du jour 1) ou 20 mg par voie IV 30 à 60 minutes avant l'initiation de la perfusion de paclitaxel. - Diphénhydramine : 25 à 50 mg par PJIV 30 à 60 minutes avant le paclitaxel. La voie orale peut se substituer à la PJIV, mais doit être administrée 60 minutes avant le paclitaxel. Un antihistaminique H1 équivalent (p. ex. l'hydroxyzine) peut se substituer à la

	<p>diphénhydramine.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antihistaminique H2 : la ranitidine, la cimétidine et le famotidine sont acceptables, administrés par voie orale 60 minutes avant ou par PPIV 30 à 60 minutes avant le paclitaxel. • 1 500 mg/m²/jour d'ifosfamide (avec protection par mesna) par voie IV quotidiennement des jours 2 à 5. <p>Pour cette dose d'ifosfamide, une administration de 1 500 mg/m² de mesna est nécessaire. Le mesna peut être administré en mélange avec l'ifosfamide selon un rapport de 1:1, soit avant ou après l'ifosfamide suivant une hydratation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg/m² de cisplatine par voie IV quotidiennement des jours 2 à 5. <p>Un facteur stimulant les colonies de granulocytes pégylé (pegylated granulocyte colony stimulating factor, Peg-G-CSF) sera administré les jours 7 ou 8</p> <p>Si l'on ne dispose pas de G-CSF pégylé, il est possible d'utiliser du G-CSF conventionnel à une dose d'environ 5 µg/kg (dose acceptable de 3 µg/kg à 7 µg/kg) par voie sous-cutanée quotidiennement du jour 7 au jour 18 ou jusqu'au rétablissement d'une numération absolue de neutrophiles $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$. Il faut interrompre le traitement par G-CSF 24 heures avant le début du traitement chimiothérapeutique suivant. L'administration de G-CSF à domicile sera consignée dans le calendrier des médicaments du patient. Il convient de déterminer le taux de globules blancs chaque semaine sous traitement quotidien par G-CSF. Après le jour 16 ou quand le taux de globules blancs est $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, interrompre le traitement par G-CSF (sauf si le patient est hospitalisé pour une septicémie relative au nadir)</p> <p>Consulter la section 7.1 du protocole pour les directives d'hydratation, les antibiotiques prophylactiques de la classe des fluoroquinolones</p> <p>Le recueil des cellules souches peut être effectuée pour les patients du bras A au choix de l'investigateur tant que la dose de la chimiothérapie n'est pas modifiée. La dose de G-CSF administrée pendant les cycles où les cellules souches sont recueillies peut-être déterminée selon les pratiques usuelles, mais la dose de G-CSF et sa justification doivent être documentées dans le dossier du patient.</p> <p>Les patients peuvent commencer par chaque cycle du bras A sous réserve de satisfaire aux critères suivants :</p> <p>A. Taux de globules blancs $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$</p> <p>B. Numération plaquettaire (maintenue) $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$.</p> <p>C. DFG adéquat pour les patients ≥ 18 ans indiqué par :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DFG estimé par la formule de Jelliffe ajustée à la SC > 70 ml/min OU 2. DFG estimé par la formule de Jelliffe ajustée à la SC ≥ 50 ml/min avec une seconde méthode (clairance de la créatinine établie à partir des urines recueillies sur 12 ou 24 heures ou méthode radioisotopique) d'estimation du DFG donnant aussi une valeur ≥ 50 ml/min. <p>DFG adéquat pour les patients < 18 ans indiqué par :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DFG estimé par méthode radioisotopique (privilegiée) ou à partir de la clairance de la créatinine (sur 12 ou 24 heures) ou un résultat de la formule de Schwartz > 70 ml/min/1,73m² OU
--	---

	<p>2. DFG estimé par 2 méthodes (radioisotopique, clairance de la créatinine ou formule de Schwartz), donnant toutes deux un résultat ≥ 50ml/min</p> <p>D. Les patients ne doivent pas prendre d'autres antibiotiques que ceux administrés contre <i>Clostridium difficile</i> pour suivre le traitement.</p> <p>E. Les toxicités non hématologiques (rénale, pulmonaire, cardiaque, hépatique) liés à un cycle TIP doivent être de grade ≤ 2 avant l'administration d'un nouveau cycle.</p> <p>F. Les patients doivent avoir un ECOG ≤ 2.</p> <p>G. On ménagera un délai si les patients ne satisfont pas à ces critères. Un délai maximal de 3 semaines est autorisé. Au-delà de 3 semaines, le patient ne pourra poursuivre le traitement dans le cadre du protocole et sera sorti d'étude.</p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;">Cycle 1 (14 à 21 jours)</p> <p>1) TI : 200 mg/m² de paclitaxel par voie IV le jour 1 sur 3 heures</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jour 1 <p>Prémédication (fait référence au minimum autorisé, mais les protocoles institutionnels impliquant l'application d'une prophylaxie supplémentaire ou plus intense sont autorisés)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dexaméthasone : 20 mg par voie orale environ 14 heures (entre 12 à 24 heures) et 7 heures (entre 6 à 9 heures) avant le paclitaxel (pris par le patient chez lui la veille et le matin du jour 1) ou 20 mg par voie IV 30 à 60 minutes avant l'initiation de la perfusion de paclitaxel. - Diphénhydramine : 25 à 50 mg par PJIV 30 à 60 minutes avant le paclitaxel. La voie orale peut se substituer à la PJIV, mais doit être administrée 60 minutes avant le paclitaxel. Un antihistaminique H1 équivalent (p. ex. l'hydroxyzine) peut se substituer à la diphénhydramine. - Antihistaminique H2 : la ranitidine, la cimétidine et le famotidine sont acceptables, administrés par voie orale 60 minutes avant ou par PJIV 30 à 60 minutes avant le paclitaxel <p>2 000 mg/m² d'ifosfamide (avec protection par mesna) par voie IV quotidiennement des jours 1 à 3.</p> <p>Pour cette dose d'ifosfamide, une administration de 2 000 mg/m² de mesna est nécessaire. Le mesna peut être administré en mélange avec l'ifosfamide selon un rapport de 1:1, soit avant ou après l'ifosfamide suivant une hydratation.</p> <p>Un traitement par G-CSF à raison de 10µg/kg microgrammes par kg de G-CSF par voie sous-cutanée quotidiennement des jours 3 à 15 ou jusqu'à ce que la collection de cellules souches soit suffisante est initié dans les 6 à 24 heures après la fin du traitement par ifosfamide le jour 3 jusqu'au prélèvement de cellules CD34+ ou au jour 15. Il est permis d'arrêter plus tôt le G-CSF (p. ex. le jour 13 ou 14) et ce, même si on a prélevé un nombre insuffisant de cellules CD34+ selon la décision de l'investigateur (p. ex. si le rendement de cellules CD34+ le jour 13 est très faible, ce qui indique qu'il est peu probable</p>
--	---

d'obtenir un nombre significatif de cellules CD34+ les jours 14 ou 15). Du pegfilgrastim, 6 mg x 1, peut être administré à la place du G-CSF quotidien. Il doit être administré le jour 4 ou 5. L'administration de G-CSF à domicile sera consignée dans le journal des médicaments du patient à l'annexe III du protocole. Il convient de déterminer le taux de globules blancs chaque semaine sous traitement quotidien par G-CSF.

Dans le cas où on utilisera un conditionnement du G-CSF en bouteille, il est possible d'arrondir la dose de G-CSF administrée (480mcg et 300mcg pour les USA).

Consulter la section 7.2 du protocole pour les antibiotiques prophylactiques de la classe des fluoroquinolones.

La leucaphérèse est initiée le jour 11 (ou plus tôt selon l'évaluation des cellules CD34+ en circulation, selon le jugement de l'investigateur) et poursuivie quotidiennement jusqu'à l'atteinte du prélèvement cible de cellules CD34+ de $\geq 8 \times 10^6$ cellules CD34+/kg) ou le jour 15. Il est permis d'arrêter plus tôt (p. ex. le jour 13 ou 14) et ce, même si on a prélevé un nombre insuffisant de cellules CD34+ selon le jugement de l'investigateur (p. ex. si le rendement de cellules CD34+ le jour 13 est très faible, ce qui indique qu'il est peu probable d'obtenir un nombre significatif de cellules CD34+ les jours 14 ou 15). Au lieu du jour 11, la leucaphérèse peut aussi commencer à la discrétion de l'investigateur ou conformément aux directives de l'établissement (taux de globules blancs $\geq 5 \times 10^9/l$, cellules CD34+ $> 10/ul$, etc.) tant que le patient est afebrile. Il convient de cryoconserver les cellules CD34+ conformément aux directives de l'établissement. Du plérixafor (Mozobil) peut être utilisé à la discrétion de l'investigateur au cycle 2 si le rendement en cellules CD34+ du cycle 1 est $\leq 4,5 \times 10^6/kg$. Il est soit fortement conseillé d'employer du plérixafor, soit d'interrompre le traitement du protocole du patient si le rendement en cellules CD34+ du cycle 1 est $\leq 2,5 \times 10^6/kg$.

Si la maladie d'un patient évolue suite au cycle 1 et $\geq 6 \times 10^6$ cellules souches/kg ont été prélevées au cycle 1, il est recommandé que le patient saute le cycle 2 et passe directement au cycle 3. Le patient doit satisfaire aux critères A à G et ce, avant l'initiation du cycle 3. Ces critères sont cités sous le titre « Cycles 3 à 5 (21 jours chacun) » ci-dessous.

Veuillez consulter l'annexe IV du protocole pour connaître les éventuelles prises en charge des patients suivant leur statut pathologique post-cycle 1 (absence d'évolution ou évolution) et la quantité de cellules prélevées par leucaphérèse.

Le cycle 2 doit commencer entre 14 et 21 jours après le début du cycle 1, le but étant de se rapprocher le plus possible des 14 jours.

Les patients peuvent commencer par le cycle 2 sous réserve de satisfaire aux critères suivants :

- A. Taux de globules blancs $\geq 1\ 000/mm^3$
- B. Numération plaquettaire (maintenue) $\geq 50\ 000/mcl$.
- C. DFG adéquat pour les patients ≥ 18 ans indiqué par :
 1. DFG estimé par la formule de Jelliffe ajustée à la SC > 70 ml/min
OU
 2. DFG estimé par la formule de Jelliffe ajustée à la SC ≥ 50 ml/min avec une seconde méthode (clairance de la créatinine établie à partir des urines)

	<p>recueillies sur 12 ou 24 heures ou méthode radioisotopique) d'estimation du DFG donnant aussi une valeur ≥ 50 ml/min.</p> <p>DFG adéquat pour les patients < 18 ans indiqué par :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DFG estimé par méthode radioisotopique (privilégiée) ou à partir de la clairance de la créatinine (sur 12 ou 24 heures) ou un résultat de la formule de Schwartz > 70 ml/min/1,73m² <p>OU</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. DFG estimé par 2 méthodes (radioisotopique, clairance de la créatinine ou formule de Schwartz), donnant toutes deux un résultat ≥ 50ml/min <p>D. Les patients ne doivent pas prendre d'autres antibiotiques que ceux administrés contre <i>Clostridium difficile</i> pour suivre le traitement.</p> <p>E. Les toxicités non hématologiques (rénale, pulmonaire, cardiaque, hépatique) liés au cycle TIP #1 doivent être de grade ≤ 2 avant l'administration du cycle 2.</p> <p>F. Les patients doivent présenter un ECOG ≤ 2.</p> <p>G. On ménagera un délai si les patients ne satisfont pas à ces critères. Un délai maximal de 3 semaines est autorisé. Au-delà de 3 semaines, le patient ne pourra poursuivre le traitement dans le cadre du protocole et sera sorti d'étude.</p> <p style="text-align: center;">Cycle 2 (14 à 21 jours)</p> <p>En cas de recueil de cellules insuffisant au cycle 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 200 mg/m² de paclitaxel par voie IV sur 3 heures le jour 1. <p>Prémédication (fait référence au minimum autorisé, mais les protocoles institutionnels impliquant l'application d'une prophylaxie supplémentaire ou plus intense sont autorisés)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diphénhydramine : 25 à 50 mg par PJIV 30 à 60 minutes avant le paclitaxel. La voie orale peut se substituer à la PJIV, mais doit être administrée 60 minutes avant le paclitaxel. Un antihistaminique H1 équivalent (p. ex. l'hydroxyzine) peut se substituer à la diphénhydramine. - Antihistaminique H2 : la ranitidine, la cimétidine et le famotidine sont acceptables, administrés par voie orale 60 minutes avant ou par PJIV 30 à 60 minutes avant le paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> ◆ 2 000 mg/m² d'ifosfamide (avec protection par mesna) par voie IV quotidiennement des jours 1 à 3. <p>Pour cette dose d'ifosfamide, une administration de 2 000 mg/m² de mesna est nécessaire. Le mesna peut être administré en mélange avec l'ifosfamide selon un rapport de 1:1, soit avant ou après l'ifosfamide suivant une hydratation.</p> <p>Un traitement par G-CSF à raison de 10 µg/kg administré par voie sous-cutanée quotidiennement et initié dans les 6 à 24 heures après la fin du traitement par ifosfamide le jour 3 jusqu'au prélèvement de cellules CD34+ ou au jour 15, selon la première de ces éventualités. Si l'on arrête la leucaphérèse tôt (cf. ci-dessous), il faut aussi arrêter le G-CSF. Du pegfilgrastim, 6 mg, peut se substituer au G-CSF non pégylé. Il doit être administré le jour 4 ou 5. L'administration de G-CSF à domicile sera consignée dans le journal des médicaments du patient à l'annexe III du protocole. Il convient de déterminer le taux de globules blancs chaque semaine sous traitement quotidien par G-CSF.</p> <p>Dans le cas où on utilisera un conditionnement du G-CSF en bouteille, il est possible d'arrondir la dose de G-CSF administrée (480mcg et 300mcg pour les</p>
--	---

	<p>USA).</p> <p>Consulter la section 7.2 du protocole pour les antibiotiques prophylactiques de la classe des fluoroquinolones.</p> <p>La leucaphérèse est initiée vers le jour 11 et poursuivie quotidiennement jusqu'à l'atteinte de l'objectif de prélèvement de $\geq 8 \times 10^6$ cellules CD34+/kg ou le jour 15. Il est permis d'arrêter plus tôt (p. ex. le jour 13 ou 14) et ce, même si on a prélevé un nombre insuffisant de cellules CD34+ à la discrétion de l'investigateur (p. ex. si le rendement de cellules CD34+ le jour 13 est très faible, ce qui indique qu'il est peu probable d'obtenir un nombre significatif de cellules CD34+ les jours 14 ou 15). Au lieu du jour 11, la leucaphérèse peut aussi commencer à la discrétion de l'investigateur ou conformément aux directives de l'établissement (taux de globules blancs $\geq 5 \times 10^9/l$, cellules CD34+ $\geq 10/ul$, etc.) tant que le patient est afebrile. Il convient de cryoconserver les cellules CD34+ conformément aux directives de l'établissement. Du plérixafor (Mozobil) peut être utilisé à la discrétion de l'investigateur au cycle 2 si le rendement en cellules CD34+ du cycle 1 est $\leq 4,5 \times 10^6/kg$. Il est soit fortement conseillé d'employer du plérixafor, soit d'interrompre le traitement du protocole du patient si le rendement en cellules CD34+ du cycle 1 est $\leq 2,5 \times 10^6/kg$. Le plérixafor doit être administré le jour précédant chaque prélèvement jusqu'à 4 doses au plus.</p> <p>Le nombre minimal de cellules CD34+ nécessaires pour passer au cycle n° 3 est $> 6 \times 10^6/kg$.</p> <p>Si la numération combinée des cellules CD34+ prélevées aux cycles 1 et 2 est $< 6 \times 10^6/kg$, il convient d'interrompre le traitement du protocole.</p> <p>En cas de recueil de cellules suffisant au cycle 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 200 mg/m² de paclitaxel par voie IV sur 3 heures le jour 1. <p>Prémédication (fait référence au minimum autorisé, mais les protocoles institutionnels impliquant l'application d'une prophylaxie supplémentaire ou plus intense sont autorisés) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dexaméthasone : 20 mg par voie orale environ 14 heures (entre 12 à 24 heures) et 7 heures (entre 6 à 9 heures) avant le paclitaxel (pris par le patient chez lui la veille et le matin du jour 1) OU 20 mg par voie IV 30 à 60 minutes avant l'initiation de la perfusion de paclitaxel. - Diphénhydramine : 25 à 50 mg par PJIV 30 à 60 minutes avant le paclitaxel. La voie orale peut se substituer à la PJIV, mais doit être administrée 60 minutes avant le paclitaxel. Un antihistaminique H1 équivalent (p. ex. l'hydroxyzine) peut se substituer à la diphénhydramine. - Antihistaminique H2 : la ranitidine, la cimétidine et le famotidine sont acceptables, administrés par voie orale 60 minutes avant ou par PJIV 30 à 60 minutes avant le paclitaxel. <ul style="list-style-type: none"> ◆ 2 000 mg/m² d'ifosfamide (avec protection par mesna) par voie IV quotidiennement des jours 1 à 3. <p>Pour cette dose d'ifosfamide, une administration de 2 000 mg/m² de mesna est nécessaire. Le mesna peut être administré en mélange avec l'ifosfamide selon un rapport de 1:1, soit avant ou après l'ifosfamide suivant une hydratation.</p> <p>Un traitement par G-CSF à raison de 5 µg/kg administré par voie sous-cutanée quotidiennement et initié dans les 6 à 24 heures après la fin du traitement par ifosfamide le jour 3 jusqu'au rétablissement d'un taux de globules blancs</p>
--	---

<p>$\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ ou au jour 14, selon la première de ces éventualités. Du pegfilgrastim, 6 mg, par voie sous-cutanée peut également être administré à la place du G-CSF non pégylé au gré de l'investigateur. Il doit être administré le jour 4 ou 5. L'administration de G-CSF à domicile sera consignée dans le journal des médicaments du patient à l'annexe III du protocole. Il convient de déterminer le taux de globules blancs chaque semaine sous traitement quotidien par G-CSF.</p> <p>Dans le cas où on utilisera un conditionnement du G-CSF en bouteille, il est possible d'arrondir la dose de G-CSF administrée (480mcg et 300mcg pour les USA).</p> <p>Consulter la section 7.2 du protocole pour les antibiotiques prophylactiques de la classe des fluoroquinolones.</p> <p>La leucaphérèse n'est PAS nécessaire au cycle 2 si un nombre insuffisant de cellules CD34+/kg a été recueilli au cycle 1.</p> <p>Répartition des cellules CD34+ en aliquots : la subdivision cellules CD34+ recueillies un jour donné en sachets distincts doit être réalisée de manière optimale afin de permettre la reperfusion de 3 aliquots, chacun contenant $\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg. En général, il est utile de subdiviser les cellules en aliquots à peine supérieures à 2×10^6 cellules CD34+/kg. Cependant, quand un prélèvement sous-optimal intervient n'importe quel jour, une approche pratique consiste à diviser le prélèvement en deux ou en quantités pouvant être combinées avec de précédents prélèvements pour obtenir une somme à peine supérieure à 2×10^6 cellules CD34+/kg.</p> <p>Pour les cas où un patient s'est déjà soumis à un prélèvement suffisant de cellules CD34+ ($> 6 \times 10^6$ cellules CD34+/kg) avec une conservation et une faisabilité appropriées pour un usage avant la participation à l'étude (p. ex. avec un traitement de première ligne), il n'a pas besoin de se soumettre à une leucaphérèse au cours des cycles 1 et 2. À la place, il doit simplement suivre les 2 cycles de chimiothérapie TI, puis recevoir soit du G-CSF, soit du Peg-GCSF tous les 14 jours.</p> <p style="text-align: center;">Cycles 3 à 5 (21 à 28 jours chacuns)</p> <p>Le cycle 3 doit commencer entre 14 et 21 jours après le début du cycle 2, le but étant de se rapprocher le plus possible des 14 jours.</p> <p>Les patients peuvent débiter cette phase du traitement sous réserve de satisfaire aux critères répertoriés ci-dessous. S'il est nécessaire de ménager un délai de plus de 21 jours pour le rétablissement du patient, 3 semaines supplémentaires au plus sont autorisées. Par conséquent, les patients doivent entamer le cycle 3 au plus tard 42 jours après le début du cycle 2. Au-delà de ce délai, le traitement protocolaire doit être arrêté.</p> <p>A. Taux de globules blancs $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$</p> <p>B. Numération plaquettaire (maintenue) $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.</p> <p>C. Avant chaque cycle de chimiothérapie à dose élevée, les patients doivent être avoir un DFG estimé ≥ 50 ml/min calculé à partir de la formule de Jelliffe ajustée à la SC pour des patients ≥ 18 ans et par méthode radioisotopique, clairance de la créatinine urinaire ou formule de Schwartz pour les patients < 18 ans. Si le DFG calculé est < 50 ml/min, veuillez consulter la section 8.2.1.2 du protocole pour la prise en charge de la néphrotoxicité. Si le DFG estimé est ≥ 50 ml/min mais ≤ 70 ml/min, alors il faut estimer le DFG à partir d'une seconde méthode telle que la clairance de la créatinine établie à</p>
--

partir des urines recueillies sur 12 ou 24 heures ou la méthode radioisotopique. Si la seconde méthode permet aussi de calculer un DFG ≥ 50 ml/min, le patient doit être traité en temps et en heure. Si la valeur est < 50 ml/min, il faut ménager un délai d'une semaine pour le patient jusqu'à ce que le DFG estimé par le biais des deux méthodes soit ≥ 50 ml/min ou le DFG estimé à partir de la méthode principale (formule de Jelliffe ajustée à la SC chez l'adulte ; méthode radioisotopique, clairance de la créatinine urinaire ou formule de Schwartz pour les patients < 18) soit > 70 ml/min.

D. Les patients ne doivent pas prendre d'autres antibiotiques que ceux administrés contre *Clostridium difficile* pour suivre le traitement.

E. Les toxicités non hématologiques (rénale, pulmonaire, cardiaque, hépatique) liées à un traitement à dose élevée par carboplatine et étoposide doivent présenter un grade ≤ 2 avant le début du traitement.

F. Les patients doivent avoir un ECOG ≤ 2 .

G. Le taux de cellules souches hématopoïétiques CD34+ doit être suffisant.

H. Pour les cycles 4 et 5 à dose élevée, le patient ne doit pas présenter de signes d'évolution de sa maladie à la radiographie ou de taux sériques en augmentation rapide de marqueurs tumoraux suite au cycle 3 à dose élevée.

◆ L'ASC du carboplatine = 8 quotidiennement les jours 1 à 3

La posologie pour les patients ≥ 18 ans : repose sur une aire sous la courbe (ASC) de 8. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) sera estimé par la formule de Jelliffe ajustée à la SC. La formule de Calvert servira à déterminer l'ASC cible. Le DFG maximal employé pour la posologie de carboplatine est de 125 ml/min.

Formule de Jelliffe :

$$\frac{((98 - (0,8 \times (\text{âge en années} - 20))) \times \text{créatinine sérique en mg/dl}) \times (\text{SC}(\text{m}^2)/1,73 \text{ m}^2)}$$

Formule de Calvert :

Dose totale de carboplatine (mg) = 8 x (DFG + 25)

Remarque : 8 = ASC cible, DFG = DFG brut en ml/min

Consulter la section 8.2.8 du protocole pour la posologie de carboplatine quand le DFG est > 125 ml/minute.

La posologie pour les patients < 18 ans : Une méthode radioisotopique est fortement recommandée pour calculer le DFG. Quand on ne peut pas l'appliquer, une clairance de la créatinine urinaire (période de 24 heures privilégiée au détriment de celle de 12 heures) doit être utilisée. La formule de Schwartz peut être employée comme alternative quand ces deux autres méthodes ne sont pas faisables. Si le DFG dépasse 125 ml/min (DFG non corrigé ou brut), consulter la section 8.2.8 du protocole pour la dose maximale autorisée.

Le DFG à utiliser dans la formule de Calvert est le DFG brut en ml/min. Si le DFG pédiatrique est standardisé à 1,73 m² (DFG corrigé), il doit faire l'objet d'une conversion en ml/min (DFG brut) à partir de l'équation suivante :

$$\text{Raw GFR (mL/min)} = \frac{\text{Corrected GFR (ml/min/1.73 m}^2) \times \text{BSA (m}^2)}{1.73}$$

Exemple :

DFG corrigé = 101 (ml/min/1,73 m²)

(SC = 1,2 m² ; poids = 40 kg ; ASC cible = 8 mg•min/ml)

	<p>1. Convertir le DFG corrigé standardisé à 1,73 m² en ml/min/m² $101 \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} / 1,73 = 58,4 \text{ ml/min/m}^2$</p> <p>2. Multiplier la dose en ml/min/m² par la SC du patient : $58,4 \text{ ml/min/m}^2 \times 1,2 \text{ m}^2 = 70,08 \text{ ml/min}$</p> <p>3. Intégrer le DFG en ml/min à la formule de Calvert Dose de carboplatine (mg) = 8 x (70,08 +25) = 760 mg</p> <p>Hydratation pour le carboplatine : Il faut administrer au moins 500 ml de liquide par voie IV avant le carboplatine. Une solution saline normale (SSN) ou une solution saline demi-normale de dextrose à 5 % (SSN D5½) est recommandée, mais est soumise aux normes de l'établissement. Suite au traitement par carboplatine, poursuivre l'hydratation avec une SSN à 0,9 % ou une SSN D5½ $\geq 75 \text{ ml/h}$ (hydratation totale : ≥ 1 à 1,5 l par jour).</p> <p>◆ 400 mg/m² d'étoposide-quotidiennement des jours 1 à 3. L'étoposide est dilué dans une solution saline normale à 0,9 % au cours de la perfusion avec une hydratation conforme aux directives de l'établissement. Consulter la section 8.2.7 du protocole pour les ajustements posologiques à effectuer pour les patients obèses.</p> <p>Reperfusion des cellules souches le jour 5 ($\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg). Hydratation : 300 ml/h de solution saline normale pendant 3 heures avant la reperfusion et pendant au moins 3 heures après la reperfusion.</p> <p>6 mg de G-CSF pégylé par voie sous-cutanée le jour 5, dans les 6 à 24 heures après la fin de la reperfusion des cellules souches. Si l'on ne dispose pas de G-CSF pégylé, il est possible d'utiliser (du G-CSF conventionnel peut également être administré par voie sous-cutanée à une dose d'environ 5 µg/kg/jour, (dose acceptable de 3 µg/kg à 7 µg/kg) par voie sous-cutanée quotidiennement en commençant 6 heures après la fin de la reperfusion et en continuant quotidiennement jusqu'à récupération d'une valeur de neutrophils $\geq 1000 /\text{mm}^3$). Il convient de déterminer le taux de globules blancs chaque semaine sous traitement quotidien par G-CSF. Dans le cas où on utilisera un conditionnement du G-CSF en bouteille, il est possible d'arrondir la dose de G-CSF administrée (480mcg et 300mcg pour les USA).</p> <p>Consulter la section 7.2 du protocole pour les antibiotiques prophylactiques de la classe des fluoroquinolones, la prophylaxie antifongique, la prophylaxie antimicrobienne supplémentaire.</p>
--	---

<p>Critères d'évaluation</p> <p>Efficacité</p> <p>Sécurité</p>	<p>Survie globale (SG) (principal critère d'évaluation). La survie globale sera définie de la date de randomisation au décès, toutes causes confondues. Pour les patients survivants, la SG sera définie comme la dernière date à laquelle on savait le patient en vie.</p> <p>Toxicité : établie à partir des critères communs de toxicité du NCI (CTCAE v4.0).</p>
<p>Méthodes statistiques</p>	<p>L'étude est conçue pour que les données collectées aux Etats Unis soient associées à celles collectées en Européen. L'essai devrait aboutir au recrutement de 168 patients par les centres Alliance et 252 patients par les centres européens. Ces chiffres sont approximatifs et chaque région continuera de recruter des patients, même si le nombre de patients par centre n'a pas été atteint.</p> <p>Une proportion de patients devrait être guéris. Le modèle du taux exponentiel de guérison de Berkson-Gage sert à concevoir cet essai. Ce modèle part de l'hypothèse qu'une proportion de patients (p) seront guéris et une autre non (1-p) selon une répartition exponentielle au taux λ. Les fonctions de survie globale S(t) des traitements TIP (bras 1) et TICE (bras 2) sont exprimées comme suit :</p> $S_1(t) = p + (1-p)\exp(-\lambda t)$ $S_2(t) = (p + (1-p)\exp(-\lambda t))^\theta$ <p>Où, respectivement, θ représente le rapport de risques dans l'alternative des risques proportionnels. On présuppose que 35 % des patients seront guéris et que la durée médiane de survie des patients randomisés au TIP qui ne sont pas guéris est de 1,5 an. En outre, l'hypothèse de départ est que le TICE réduira les risques de 29 % dans l'alternative des risques proportionnels ($\theta = 0,71$). Les informations escomptées dans les deux bras sont de 232 patients.</p> <p>Le calcul repose sur un taux de recrutement total annuel de 100 patients sur 4,2 ans et une période post-recrutement de 4,5 ans après la clôture de l'étude. Cette conception offre une puissance de 81 % si l'on part d'un taux d'erreur unilatéral de type I de 0,05.</p>
<p>Recherche translationnelle</p>	<p>Le protocole implique le prélèvement d'échantillons destinés à 2 projets de recherche translationnelle, facultatifs pour le patient (les centres doivent y adhérer) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Pharmacogénomique ◆ Étude corrélative de la biologie tumorale <p>Des échantillons de sang total et de tissus tumoraux seront prélevés et exploités pour analyse tel que décrit dans les sections 14.2 et 14.3 du protocole.</p>

<p>Projet 1</p> <p>Pharmacogénomique</p>	<p>L'examen pharmacogénétique sera réalisé sur l'ADN de lignée germinale extrait d'un seul échantillon de sang total périphérique de 10 ml prélevé avant le début du traitement à l'étude.</p> <p>L'association entre certains polymorphismes de lignée germinale et les résultats des patients sera évaluée.</p> <p>Le principal objectif est de valider « rs1649942 » comme polymorphisme d'un seul nucléotide (single-nucleotide polymorphism, SNP), facteur pronostique de survie sans progression (SSP).</p> <p>Les objectifs secondaires sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Étudier l'association entre « rs1649942 » et la survie globale (SG), et entre rs1820453 et la SG et la SSP ◆ Envisager d'autres SNP ou réaliser des études d'association pangénomique (genome-wide association studies, GWAS) pour valider d'autres ou en identifier de nouveaux candidats ; ou envisager le séquençage d'exome ou de génome entier étant donné que les plateformes de séquençage de dernière génération deviennent plus rentables. ◆ Étudier l'association entre des polymorphismes de lignée germinale et d'autres biomarqueurs cliniques, démographiques ou moléculaires
<p>Projet 2</p> <p>Étude corrélative de la biologie tumorale</p>	<p>Du tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (FFIP) et un échantillon d'ADN normal correspondant (sang total) seront prélevés et archivés.</p> <p>Pour les patients qui acceptent de participer, des blocs tumoraux seront exploités pour analyse tel que décrit à la section 14.3 du protocole. Pour les patients qui n'acceptent pas de se soumettre à un prélèvement de sang total, un bloc de tissu normal peut être fourni à la place.</p> <p>L'association entre certains polymorphismes de lignée germinale et les résultats des patients sera évaluée.</p> <p>Le principal objectif est de déterminer si des altérations génétiques des voies RAS, PI3K, p53 et de la voie de réparation de l'ADN sont des facteurs pronostiques de la survie globale.</p> <p>Les objectifs secondaires sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Déterminer si des altérations génétiques des voies RAS, PI3K, p53 et de la voie de réparation de l'ADN sont des facteurs pronostiques de la SSP et de la réponse au traitement. ◆ Caractériser tout l'éventail des aberrations génétiques. ◆ Évaluer la fréquence des altérations des voies RAS, PI3K et p53, mettre ces aberrations en corrélation avec les résultats et identifier d'autres altérations génétiques potentiellement importantes. ◆ Constituer une banque d'échantillons biologiques pour analyse future au sein de ce groupe rare de patients.

Qualité de vie	La qualité de vie sera évaluée à partir du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC et du module testiculaire QLQ-TC26 de l'EORTC (s'il existe dans la langue du pays) à la visite de référence (≤ 21 jours avant l'inscription), à la fin du traitement, ainsi qu'aux mois 12, 18 et 24. Les évaluations de fin de traitement et des mois 12, 18 et 24 peuvent être réalisées à +/- deux semaines de la date prévue.
-----------------------	---