

Protocole **PAZOGIST**

Etude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du pazopanib + soins de support *versus* soins de support seuls, chez des patients atteints de GIST métastatique et/ou localement avancé, non résécable, réfractaire à l'imatinib et au sunitinib

N° EudraCT 2010-023056-87 - N° protocole promoteur ET2010-045
Version n°5.0 du 06 juin 2013

INVESTIGATEUR-COORDONNATEUR

Professeur Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69373 Lyon Cedex 08
☎ 04 78 78 27 57
📧 jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr

CENTRE DE COORDINATION

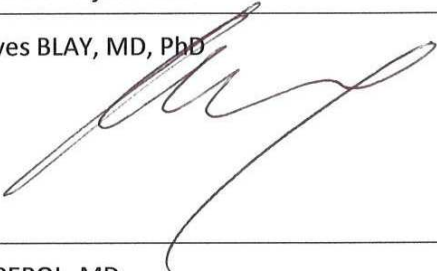

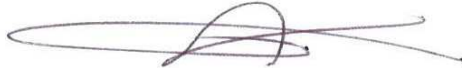



Julien GAUTIER - Chef de projet
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
Centre Léon Bérard - 28 rue Laennec - 69373 Lyon Cedex 08
☎ 04 26 55 68 29
☎ 04 78 78 27 15
📧 julien.gautier@lyon.unicancer.fr

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
SYNOPSIS.....	9
1. LE GIST.....	16
1.1. GENERALITES	16
1.2. EPIDEMIOLOGIE	16
1.3. ETIOLOGIE	16
1.3.1. <i>Rôle de KIT</i>	16
1.3.2. <i>Rôle de PDGFR</i>	16
1.4. PRISE EN CHARGE	17
1.4.1. <i>Diagnostic</i>	17
1.4.2. <i>Traitements</i>	18
1.4.3. <i>Suivi</i>	19
2. LE PAZOPANIB.....	20
2.1. PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE	20
2.2. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES DROGUES.....	20
2.3. DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE	20
2.4. DEVELOPPEMENT CLINIQUE.....	20
2.4.1. <i>Tolérance du pazopanib en monothérapie</i>	21
2.4.2. <i>Sécurité du pazopanib</i>	24
2.4.3. <i>Efficacité du pazopanib</i>	25
3. PLAN EXPERIMENTAL	27
3.1. TYPE D'ETUDE	27
3.2. SCHEMA DE L'ETUDE	28
3.3. CALENDRIER DE L'ETUDE.....	28
4. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT ASSOCIES	29
4.1. OBJECTIF ET CRITERE PRINCIPAUX.....	29
4.2. OBJECTIFS ET CRITERES SECONDAIRES.....	29
4.2.1. <i>Dans les 2 bras</i>	29
4.2.2. <i>Dans le bras A et dans le bras B après progression et passage sous pazopanib</i>	29
4.2.3. <i>Dans le bras B après progression et passage sous pazopanib</i>	29
5. POPULATION DE L'ETUDE	30
5.1. CRITERES D'ELIGIBILITE A L'INCLUSION.....	30
5.1.1. <i>Critères d'inclusion</i>	30
5.1.2. <i>Critères de non-inclusion</i>	31
5.2. CRITERES D'ELIGIBILITE AU TRAITEMENT A TITRE COMPASSIONNEL (CAS PARTICULIER DES PATIENTS DU BRAS B APRES PROGRESSION).....	32
5.2.1. <i>Critères autorisant l'accès au traitement</i>	32
5.2.2. <i>Critères n'autorisant pas l'accès au traitement</i>	33
6. MISE EN ŒUVRE DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES A L'ETUDE	35
6.1. PATIENTS DU BRAS A ET PATIENTS DU BRAS B APRES PROGRESSION ET PASSAGE SOUS PAZOPANIB	35
6.1.1. <i>Gestion des unités de traitement</i>	35
6.1.2. <i>Protocole thérapeutique</i>	36
6.2. PATIENTS DU BRAS B.....	39
7. MISE EN ŒUVRE DE L'ÉVALUATION.....	40
7.1. DEROULEMENT DE L'ETUDE	40
7.1.1. <i>Information/Consentement - Screening - Inclusion/Randomisation</i>	40
7.1.2. <i>Définition du J0 et du J1</i>	40
7.1.3. <i>Enregistrement du passage sous pazopanib des patients du bras B après progression</i>	40
7.1.4. <i>Suivi</i>	41
7.1.5. <i>Critères de sortie d'étude</i>	41
7.1.6. <i>Arrêt prématuré de l'étude</i>	42

7.2.	BILANS D'EVALUATION	43
7.2.1.	<i>Récapitulatif des bilans d'évaluation</i>	43
7.2.2.	<i>Bilan de screening / d'inclusion</i>	46
7.2.3.	<i>Bilans de suivi</i>	47
8.	VIGILANCE	49
8.1.	GENERALITES	49
8.1.1.	<i>Définitions</i>	49
8.1.2.	<i>Intensité</i>	49
8.1.3.	<i>Imputabilité</i>	50
8.2.	EVENEMENTS INDESIRABLES NE NECESSITANT PAS UNE DECLARATION IMMEDIATE	50
8.2.1.	<i>Evènements indésirables graves non liés au médicament expérimental</i>	50
8.2.2.	<i>Evènements indésirables non graves</i>	50
8.3.	DEFINITION DU DOCUMENT DE REFERENCE - EFFETS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS (EIGA)	51
8.4.	RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR - PROCEDURE DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR	51
8.4.1.	<i>Notification des événements indésirables graves</i>	51
8.4.2.	<i>Procédure de déclaration</i>	51
8.4.3.	<i>Période de déclaration</i>	52
8.4.4.	<i>Notification de grossesse</i>	52
8.5.	RESPONSABILITES DU PROMOTEUR	52
8.6.	ARCHIVAGE DES EIG	53
9.	STATISTIQUES	54
9.1.	NOMBRE DE PATIENTS	54
9.2.	ANALYSES STATISTIQUES	54
9.2.1.	<i>Randomisation / Stratification</i>	54
9.2.2.	<i>Population d'analyse</i>	54
9.2.3.	<i>Méthodes statistiques</i>	54
10.	ORGANISATION DES RESSOURCES HUMAINES DE L'ETUDE	57
10.1.	CENTRE DE COORDINATION	57
10.2.	RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES	57
10.2.1.	<i>Recueil des données</i>	57
10.2.2.	<i>Traitement informatique des données</i>	57
10.2.3.	<i>Contrôle de la qualité des données</i>	57
10.3.	COMITE DE PILOTAGE	58
10.4.	COMITE DE SURVEILLANCE	58
10.5.	COMITE DE RELECTURE	58
10.6.	ASSURANCE QUALITE	58
10.7.	AUTORITES DE SANTE	58
11.	ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	59
11.1.	INSTANCES IMPLIQUEES DANS LA RECHERCHE.....	59
11.1.1.	<i>Comité de Protection des Personnes</i>	59
11.1.2.	<i>Autorité compétente</i>	59
11.1.3.	<i>Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé - Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés</i>	59
11.2.	INFORMATION ET CONSENTEMENT DES PARTICIPANTS (ART. L1122-1 DU CSP)	60
11.3.	RESPONSABILITES DU PROMOTEUR.....	60
11.4.	RESPONSABILITES DES INVESTIGATEURS.....	60
11.5.	PROPRIETE DES DONNEES ET CONFIDENTIALITE	61
12.	RAPPORT ET PUBLICATIONS	62
	BIBLIOGRAPHIE	63
	ANNEXES	69

APPROBATION DU PROTOCOLE

titre	Etude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du pazopanib + soins de support versus soins de support seuls, chez des patients atteints de GIST métastatique et/ou localement avancé, non résectable, réfractaire à l'imitinib et au sunitinib	
Protocole	Version 5.0 du 06 juin 2013	
Investigateur coordonnateur	Pr Jean-Yves BLAY, MD, PhD 	18/7/13 Date / Signature
Coordonnateur médical et scientifique de la DRCI	Dr David PEROL, MD 	05 Juillet 2013 Date / Signature
Chef de projet	Julien GAUTIER 	04 JUL 2013 Date / Signature
Responsable Pôle Opérations Cliniques	Dr Sophie DUSSART, MD 	5/07/13 Date / Signature
Responsable plateforme de Data-Management	Nathalie GIRERD-CHAMBAZ 	8/07/13 Date / Signature
Responsable Pôle Biostatistiques	Sylvie CHABAUD 	26/08/2013 Date / Signature

Protocole PAZOGIST

ENGAGEMENT INVESTIGATEUR

Je reconnais avoir pris connaissance de l'ensemble du protocole PAZOGIST « Étude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du pazopanib + soins de support *versus* soins de support seuls, chez des patients atteints de GIST métastatique et/ou localement avancé, non résecable, réfractaire à l'imatinib et au sunitinib » dans sa version 5.0 du 06 juin 2013.

Je m'engage à conduire cette étude telle qu'elle est décrite dans ce document, en accord avec les principes moraux, éthiques et scientifiques définis par la réglementation en vigueur sur les essais cliniques et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

J'assume les responsabilités qui m'incombent en tant qu'investigateur, dont notamment :

- le recueil du consentement éclairé daté et signé par les patients après information orale et remise du formulaire d'information écrit, et avant toute procédure de sélection dans le protocole,
- la déclaration des évènements indésirables graves,
- la validation des cahiers d'observation complétés pour chacun des patients inclus dans l'étude,
- la mise à disposition des documents sources pour les vérifications effectuées par l'attaché de recherche clinique (ARC) mandaté par le Promoteur,
- l'archivage des documents essentiels de l'étude pendant une durée de 15 ans.

Je suis informé que toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

Je m'engage à faire en sorte que les informations confidentielles contenues dans ce document ne soient pas utilisées dans un but étranger à l'évaluation ou à la conduite de l'investigation clinique.

Je reconnais que les résultats de l'étude sont la propriété du Promoteur.

Nom de l'investigateur principal : _____

Date (jj/mm/aaaa) : ___ / ___ / _____ Signature : _____

REFERENTS

REFERENTS CLINIQUE ET METHODOLOGIQUES

- ✓ Le référent sur les **aspects cliniques** est représenté, au Département de médecine - CLB, par :
 - **Investigateur coordonnateur**
Pr Jean-Yves BLAY ☎ : 04.78.78.27 57 💻 : jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr
- ✓ Les référents sur les **aspects méthodologiques** sont représentés, à la DRCI - CLB, par :
 - **Coordonnateur scientifique et médical de la DRCI**
Dr David PÉROL ☎ : 04.78.78.28.79 💻 : david.perol@lyon.unicancer.fr
 - **Chef de projet**
Julien GAUTIER ☎ : 04.26.55.68.29 💻 : julien.gautier@lyon.unicancer.fr
 - **Responsable statistique**
Sylvie CHABAUD ☎ : 04.78.78.27.98 💻 : sylvie.chaubaud@lyon.unicancer.fr

AFFAIRES REGLEMENTAIRES

- ✓ La gestion administrative et réglementaire sera assurée par le Pôle Contractualisation et Partenariat de la DRCI :
 - Sophie DARNIS ☎ : 04.78.78.29.19 💻 : sophie.darnis@lyon.unicancer.fr
 - Corine BACONNIER ☎ : 04.78.78.27.46 💻 : corine.baconnier@lyon.unicancer.fr

VIGILANCE

- ✓ La gestion des données de pharmacovigilance sera délégué par le Promoteur :
Anne MILLARET ☎ : 09.83.77.53.07 ☎ : 09.81.40.42.80
💻 : pharmacovigilance.clb@gmail.com

GESTION DES DONNEES ET ANALYSE

- ✓ Le data-management et l'analyse statistique des données seront assurés par la DRCI.
 - **Technicienne de Recherche Clinique**
Emilie REMIR ☎ : 04.78.78.27.64 💻 : emilie.remir@lyon.unicancer.fr
 - **Attachée de Recherche Clinique**
Aurélie BELLEVILLE ☎ : 04.78.78.59.61 💻 : aurelie.belleville@lyon.unicancer.fr
 - **Biostatisticienne**
Claire CROPET ☎ : 04.78.78.76.69 💻 : claire.cropet@lyon.unicancer.fr

AUTRES EQUIPES IMPLIQUEES

- ✓ Département de pharmacologie - CHU de Bordeaux / Université Victor Segalen Bordeaux 2
Pr Mathieu MOLIMARD
Emmanuelle CHAUZIT

Liste des abréviations

ABL	gène Abelson
ALAT	alanine amino transférase
ARG	Abl-related gene
ASAT	aspartate amino transférase
AVC	accident vasculaire cérébral
BCR	gène breakpoint cluster region
BPC	bonnes pratiques cliniques
BPF	bonnes pratiques de fabrication
CEC	cellules endothéliales circulantes
CEP	progéniteurs des cellules endothéliales
CLB	Centre Léon Bérard
cps	comprimés
CYP	cytochrome
DC	cellule dendritique
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
ECG	électrocardiogramme
EI	évènement indésirable
EIG	évènement indésirable grave
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
FSH	follicle stimulating hormone
GGT	gamma-glutamyl transférase
GIST	tumeurs stromales gastro-intestinales
GSF	Groupe Sarcome Français
GSK	Laboratoires GLAXOSMITHKLINE
Hb	hémoglobine
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HGF	hepatocyte growth factor
HTA	hypertension artérielle
IGF1-R	insulin-like growth factor I receptor
IL-8	interleukin 8
INR	international normalized ratio
IRM	imagerie par résonance magnétique
ITK	inhibiteurs de tyrosine kinase
LDH	lactate déshydrogénase
LIN	limite inférieure de la normale

LSN	limite supérieure de la normale
M-CSF	macrophage colony stimulating factor
mRCC	carcinome à cellules rénales localement avancé et/ou métastatique
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
NFP	numération formule plaquettes
NK	natural killer
PA	pression artérielle
PAd	pression artérielle diastolique
PAs	pression artérielle systolique
PAL	phosphatases alcalines
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PIGF	placenta growth factors
PNN	polynucléaires neutrophiles
PS	performance status
Qtcb	QT corrigé par la formule de Bazett
RCP	résumé des caractéristiques produit
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RPC	ratio protéinurie/créatininurie
SCF	stem cell factor
SG	survie globale
sKIT	soluble c-kit
SNC	système nerveux central
SS	soins de support
SSP	survie sans progression
STM	sarcome des tissus mous
TAP	thoraco-abdomino-pelvien
TCA	temps de céphaline activée
TEP	tomographie par émission de positrons
TGFβ	transforming growth factor beta
THS	traitement hormonal substitutif
TP	taux de prothrombine
TRO	taux de réponse objective
TSH	thyroestimuline hormone
TVP	thrombose veineuse profonde
VEGF	vascular endothelial growth factor ou facteur de croissance endothélial
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor

Synopsis

IDENTIFICATION DE L'ESSAI

TITRE COURT

PAZOGIST

TITRE

Étude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du pazopanib + soins de support *versus* soins de support seuls, chez des patients atteints de GIST métastatique et/ou localement avancé, non résecable, réfractaire à l'imatinib et au sunitinib

PROTOCOLE

N° protocole Promoteur : ET2010-045
N° EudraCT : 2010-023056-87

VERSION ET DATE

N° 5.0 - 06 juin 2013

PROMOTEUR

Centre Léon Bérard (CLB) - LYON - FRANCE

INVESTIGATEUR PRINCIPAL

Jean-Yves BLAY, MD, PhD - CLB

CENTRE DE COORDINATION

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) - CLB

CONTEXTE

INDICATION

Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) métastatiques et/ou localement avancées, non résecables, réfractaires à l'imatinib et au sunitinib.

RATIONNEL

Les GIST sont des cancers rares (15/1.10⁶ hab) du tractus gastro-intestinal et du mésentère. Leur prise en charge a évolué rapidement au cours des dernières années et est bien standardisée, notamment de par l'actualisation régulière des guidelines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (1-4). Cette prise en charge repose sur la chirurgie complète des localisations tumorales, avec ou sans médication anticancéreuse.

Bien que le pronostic des patients atteints de GIST à un stade avancé ait été énormément amélioré, notamment par l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK - imatinib, sunitinib, etc.), la grande majorité des patients développe une résistance secondaire à ces agents. Les options thérapeutiques disponibles sont dès lors très limitées.

Plusieurs molécules sont actuellement à l'étude chez les patients souffrant de GIST métastatique ou localement avancé résistant à l'imatinib, dont notamment :

- Le nilotinib qui a été évalué dans le cadre d'essais de phase I/II et de programmes compassionnels, avec une médiane de survie sans progression (SSP) proche de 3 mois et une médiane de survie globale (SG) proche de 8,5 mois (5;6). Un essai de phase III comparant nilotinib *versus* soins de support (SS) +/- imatinib ou sunitinib (à l'appréciation de l'Investigateur) a été mené et les résultats seront disponibles prochainement.
- Le sorafenib a été évalué en 4^{ème} ligne de traitement dans des études d'utilisation à titre compassionnel avec une médiane de SSP proche de 5 mois, une médiane de SG d'environ 10-13 mois (7;8).

Il n'y a pas à l'heure actuelle de recommandation de pratique au-delà de la seconde ligne de traitement et l'actualisation des guidelines du NCCN et de l'ESMO de 2009 incluait une possible ré-introduction des ITK dans le but de contrôler la progression des clones cellulaires sensibles (9;10).

Le pazopanib est un ITK de forme orale, large spectre, ciblant KIT, PDGFR et VEGFR. Il a reçu l'avis favorable de la Food and Drug Administration (FDA) en 2009, puis de la Commission Européenne en juin 2010 pour sa mise sur le marché respectivement aux Etats-Unis et en Europe, sous le nom commercial de Votrient®, dans le traitement du carcinome rénal métastatique. La posologie recommandée est de 800 mg/jour. Son évaluation en monothérapie a également montré une efficacité encourageante sur plusieurs types tumoraux. Son profil de tolérance est acceptable au vu des pathologies traitées et sous réserve d'une surveillance adaptée, notamment vis-à-vis de l'évolution des paramètres biologiques hépatiques. Il a été

évalué en phase II dans des sarcomes avancés et a présenté une activité antitumorale prometteuse (11-13). Son efficacité chez les patients atteints de GIST n'a jamais été investiguée.

Nous proposons d'évaluer, dans le cadre d'un essai de phase II randomisé, chez des patients atteints de GIST réfractaire à l'imatinib et au sunitinib, l'efficacité antitumorale du pazopanib *versus* soins de support (SS). A progression, les patients du bras SS pourront recevoir du pazopanib à titre compassionnel.

MEDICAMENT EXPERIMENTAL

IDENTIFICATION

Pazopanib - Laboratoires GlaxoSmithKline (GSK)

FORME ET CONDITIONNEMENT

Cf. Brochure Investigateur du pazopanib (14).

✓ Conditionnement

Comprimés (cps) à 200 mg (flacon de 34 cps) ou 400 mg (flacon de 68 cps) de monohydrochlorure de pazopanib, conditionnés et étiquetés pour essai clinique.

✓ Conservation

25°C.

POSOLOGIE, SCHEMA THERAPEUTIQUE, MODALITES D'ADMINISTRATION

✓ Posologie

La posologie initiale est fixée à 800 mg/jour sur un schéma continu. Des modifications de dose sont envisageables en cas de survenue de toxicité (cf. recommandations au sein du protocole).

✓ Mode d'administration

Voie orale, une fois par jour (de préférence le matin), en dehors des repas (au moins une heure avant ou deux heures après un repas), à heure constante. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau (attention : le jus de fruit est absolument interdit) et ne doivent pas être coupés ou écrasés. En cas d'oubli, si la dose suivante est prévue dans moins de 12 h, ne pas prendre la dose oubliée (dans le cas contraire, la dose peut être prise). En cas de vomissement après la prise de pazopanib, ne pas prendre une autre dose et attendre la dose suivante prévue. Si les vomissements persistent, en informer immédiatement l'Investigateur.

ESSAI

PLAN EXPERIMENTAL

Essai de phase II randomisé, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du pazopanib à la dose de 800mg/j + SS *versus* SS seuls, dans le traitement des GIST métastatiques et/ou avancés réfractaires à l'imatinib et au sunitinib.

Cette étude impliquera 12 à 15 centres du Groupe Sarcome Français (GSF).

MODALITES THERAPEUTIQUES

Les patients seront traités conformément à la stratégie thérapeutique allouée par randomisation jusqu'à progression documentée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) v1.1 ou intolérance au traitement expérimental (patients du bras A).

✓ Bras A : stratégie expérimentale

Administration quotidienne de pazopanib (cf. supra) + SS conformes aux pratiques des centres investigateurs.

NB : En cas de progression documentée, le traitement par pazopanib pourra être poursuivi à la discrétion de l'Investigateur si un bénéfice clinique est observé (réduction de la douleur, réduction de 1 point du performance status (PS) ECOG). En cas de détérioration clinique, le traitement par pazopanib sera interrompu.

• Bras B : stratégie de référence

SS conformes aux pratiques des centres investigateurs. L'administration de thérapeutiques anticancéreuses (chimiothérapie, thérapie ciblée, etc.) ne sera pas autorisée.

NB : En cas de progression documentée, les patients pourront recevoir du pazopanib selon les modalités ci-dessus, à titre compassionnel.

- **Pour tous les patients :**
La chirurgie réalisée en cas d'urgence et la radiothérapie à visée antalgique si non dirigée sur une lésion cible seront autorisées.

OBJECTIFS

✓ Principal

Comparer la survie sans progression (SSP) de patients traités par pazopanib + SS (bras A) *versus* SS seuls (bras B)

↳ Objectivé par : la distribution de la SSP dans les 2 bras.

✓ Secondaires

↳ Dans les 2 bras, évaluer et comparer :

- La survie globale (SG),
↳ Objectivé par : la distribution de la SG.
- Le taux de réponse objective (TRO) après 4 mois de traitement,
↳ Objectivé par : la proportion de patients présentant une réponse partielle ou complète 4 mois après la randomisation, évaluée selon les critères RECIST v1.1.
- La meilleure réponse obtenue durant l'étude,
↳ Objectivé par : la meilleure réponse obtenue, évaluée selon les critères RECIST v1.1.
- Le profil de tolérance au pazopanib et aux soins de support,
↳ Objectivé par : les toxicités rencontrées dans chacun des bras, en utilisant la classification NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v.4.0.
- Décrire la SSP dans les différents sous-types moléculaires,
↳ Objectivé par : la distribution de la SSP, par sous-type moléculaire.
- ↳ Dans le bras A (pazopanib) et dans le bras B (SS seuls) après progression et passage sous pazopanib, déterminer :
 - La variabilité de la Cmin de pazopanib intra et inter-patients,
↳ Objectivé par : concentration plasmatique résiduelle de pazopanib (prélèvements aux temps suivants : 4, 10 et 16 semaines suivant la 1^{ère} administration du traitement expérimental, puis à progression. Les prélèvements seront réalisés avant la prise du traitement).
- ↳ Dans le bras B (SS seuls), après progression et passage sous pazopanib, évaluer :
 - La SSP.
 - La SG.

POPULATION

CRITERES D'INCLUSION

Patient présentant les caractéristiques suivantes :

- Adulte (âge \geq 18 ans).
- Atteint de GIST confirmé à l'examen histologique, non résécable, métastatique et/ou localement avancé.
- En échec (progression ou intolérance) de traitement par imatinib (400 mg/j puis éventuellement 600/800 mg/j) et sunitinib (50 mg/j pendant 4 sem/6 ou 37,5 mg/j en schéma continu).

NB : Une intolérance est définie par la survenue d'une toxicité de grade \geq 3 nécessitant un arrêt du traitement.

Les patients pouvant tirer un bénéfice de la ré-introduction d'un traitement systémique (ex : imatinib, sunitinib, etc.) ne seront pas inclus.

Le nombre de ligne de traitement systémique antérieur n'est pas limité.

- Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1. (cf. Annexe 4 p.77).
- Performance status (PS) ECOG ≤ 2 (cf. Annexe 3 p.76).
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (MUGA ou ECHO) conforme aux normes du centre investigateur.
- Paramètres biologiques conformes aux valeurs suivantes :
 - *Hématologiques*
 - Polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 1,5$ G/L,
 - Hémoglobine (Hb) ≥ 9 g/dL,
NB : les patients ayant reçu une transfusion de sang dans les 7 jours précédant l'inclusion ne sont pas éligibles.
 - Plaquettes ≥ 100 G/L,
NB : les patients ayant reçu une transfusion de plaquettes dans les 7 jours précédant l'inclusion ne sont pas éligibles.
 - Taux de prothrombine (TP) ou International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,2$ x Limite supérieure de la normale (LSN),
NB : les patients sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont éligibles si leur INR est stable à la dose recommandée pour l'activité anticoagulante requise.
 - Temps de céphaline activée (TCA) $\leq 1,2$ x LSN.
 - *Hépatiques*
 - Bilirubine $\leq 1,5$ x LSN,
 - ASAT et ALAT $\leq 2,5$ x LSN,
NB : les patients présentant une élévation concomitante de la bilirubine et des ASAT et/ou ALAT >1 x LSN ne sont pas éligibles.
 - *Rénaux*
 - Créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L). Si la créatinine $> 1,5$ mg/dL, la clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft doit être ≥ 50 mL/min.
 - Ratio protéinurie/créatininurie (RPC) < 1 . Si le RPC ≥ 1 , la protéinurie sur 24h doit être < 1 g.
 - *Biochimique*
 - Kaliémie ≥ 1 x limite inférieure de la normale (LIN).
- Les femmes sont éligibles à condition d'être :
 - physiologiquement incapables de procréer (hystérectomie, ovariectomie bilatérale, ligature des trompes, ménopause).
NB : Les femmes n'utilisant pas de traitement hormonal substitutif (THS) doivent avoir éprouvé une aménorrhée totale depuis au moins 1 an et être âgées de plus de 45 ans, OU, en cas de doute, avoir un taux de follicle stimulating hormone (FSH) > 40 mIU/mL et un taux d'œstradiol < 40 pg/mL (< 140 pmol/L).
Les femmes sous TSH doivent avoir éprouvé une aménorrhée totale depuis au moins 1 an et être âgées de plus de 45 ans OU pouvoir présenter la preuve documentée de ménopause basée sur les concentrations de FSH et d'œstradiol avant l'initiation du THS.
- Ou - capables de procréer, à condition d'avoir eu un test de grossesse sérique négatif dans les 2 semaines précédant l'inclusion, et de consentir à utiliser une méthode contraceptive adéquate, conformément aux instructions du médecin.
NB : les méthodes contraceptives autorisées sont :
 - Stérilet avec un taux d'échec documenté de moins de 1 % par an.
 - Partenaire vasectomisé, stérile avant l'entrée du sujet féminin dans l'essai et qui est le seul partenaire sexuel pour cette femme.
 - Abstinence complète de relations sexuelles pendant 14 jours précédant l'inclusion, la durée de l'essai et jusqu'au moins 21 jours après la fin du traitement à l'étude.
 - Contraception double.
 - Contraceptifs oraux.
- Affilié à un régime de sécurité sociale.
- Ayant donné son consentement éclairé de participation à l'étude.

CRITERES DE NON-INCLUSION

Patient ne présentant aucune des caractéristiques suivantes :

- Antécédents de cancer autre que le GIST traité dans les 3 ans précédant l'inclusion, à l'exception d'un cancer du sein *in situ* OU d'un cancer *in situ* du col de l'utérus OU d'un carcinome basocellulaire OU d'un carcinome spinocellulaire OU d'une tumeur superficielle de

la vessie (Ta [tumeur non invasive], et Tis [carcinome in situ]), traité depuis plus de 6 mois et sans signe de récurrence.

- Antécédents ou suspicion de métastases du système nerveux central (SNC) ou de méningite carcinomateuse.

NB : les patients ayant des antécédents de métastases du SNC précédemment traitées ou asymptomatiques et ne nécessitant pas de thérapie par stéroïdes ou anticonvulsivants depuis au moins 6 mois sont éligibles.

La réalisation d'examen d'imagerie (tomographie ou imagerie à résonance magnétique) est requise uniquement en cas d'indication clinique ou si le patient présente des antécédents de métastases du SNC.

- Traitement par :
 - radiothérapie, chirurgie ou embolisation tumorale dans les 14 jours précédant l'inclusion, La radiothérapie à visée antalgique est autorisée (les lésions irradiées ne seront pas retenues comme cibles dans l'évaluation tumorale selon RECIST)
 - toute médication anticancéreuse dans les 14 jours précédant l'inclusion. Toutefois, cette durée minimale de 14 jours devra être majorée dans les cas où la durée correspondant à 5 fois la demi-vie de la médication anticancéreuse est supérieure à 14 jours ; le cas échéant, la durée minimale d'interruption devra être égale à 5 fois cette demi-vie.
- Toxicité persistante d'une précédente thérapie anticancéreuse, de grade > 1 selon la classification NCI-CTCAE v.4.0 et/ou en cours de progression, à l'exception de l'alopécie.
- Pathologie sévère non contrôlée (ex : diabète, insuffisance rénale ou hépatique, immunodéficience, etc.).
- Infection non contrôlée.
- Anomalie gastro-intestinale cliniquement significative :
 - pouvant augmenter le risque d'hémorragie digestive,

NB : incluant mais ne se limitant pas à : ulcère gastro-duodénal ; lésions métastatiques intraluminales ; maladie inflammatoire de l'intestin (ex : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) ou autre pathologie gastro-intestinale présentant un risque accru de perforation ; antécédents de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale ou d'abcès intra-abdominal dans les 28 jours précédant l'inclusion.
 - pouvant altérer l'absorption du médicament expérimental.

NB : incluant mais ne se limitant pas à : syndrome de malabsorption ; antécédent de chirurgie de résection gastro-intestinale majeure.
- Hypertension artérielle non contrôlée.

NB : définie par une pression artérielle systolique (PAs) ≥ 140 mmHg ou diastolique (PAd) ≥ 90 mmHg. L'initiation ou l'ajustement du traitement antihypertenseur est autorisé avant l'inclusion dans l'étude. La pression artérielle doit être évaluée au minimum à 2 reprises espacées de 1 heure. A chacune de ces occasions, 3 lectures seront réalisées et la moyenne des PAs et PAd doit être respectivement < à 140 et 90 mmHg.
- Antécédents de troubles cardiovasculaires dans les 6 mois précédant l'inclusion.

NB : incluant mais ne se limitant pas à : angioplastie, implantation d'endoprothèse vasculaire ; infarctus du myocarde ; angine de poitrine ; pontage coronarien ; pathologie vasculaire périphérique symptomatique ; insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association.
- Durée de l'intervalle QT corrigé par la formule de Bazett (Qtcb) > 480 msec.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans les 6 mois précédant l'inclusion.

NB : incluant mais ne se limitant pas à : accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde (TVP). Les patients atteints de TVP ayant été traité par des agents anticoagulants depuis au moins 6 semaines précédant l'inclusion sont éligibles.
- Chirurgie majeure ou traumatisme dans les 28 jours précédant l'inclusion et/ou présence de plaies non cicatrisées, de fracture ou d'ulcère.

NB : la pose d'un cathéter n'est pas considérée comme une chirurgie majeure.
- Hémorragie ou prédispositions hémorragiques.
- Hémoptysie dans les 8 semaines précédant l'inclusion.
- Transfusion de plaquettes dans les 7 jours précédant l'inclusion.
- Lésion endobronchique et/ou lésions infiltrant le système circulatoire pulmonaire.
- Elévation concomitantes de la bilirubine et des ASAT et/ou ALAT > 1 x LSN.
- Traitement par un anti-vitamine K.

NB : les patients traités par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont éligibles.
- Incapable ou non disposé à interrompre l'utilisation de traitement(s) contre-indiqué(s).

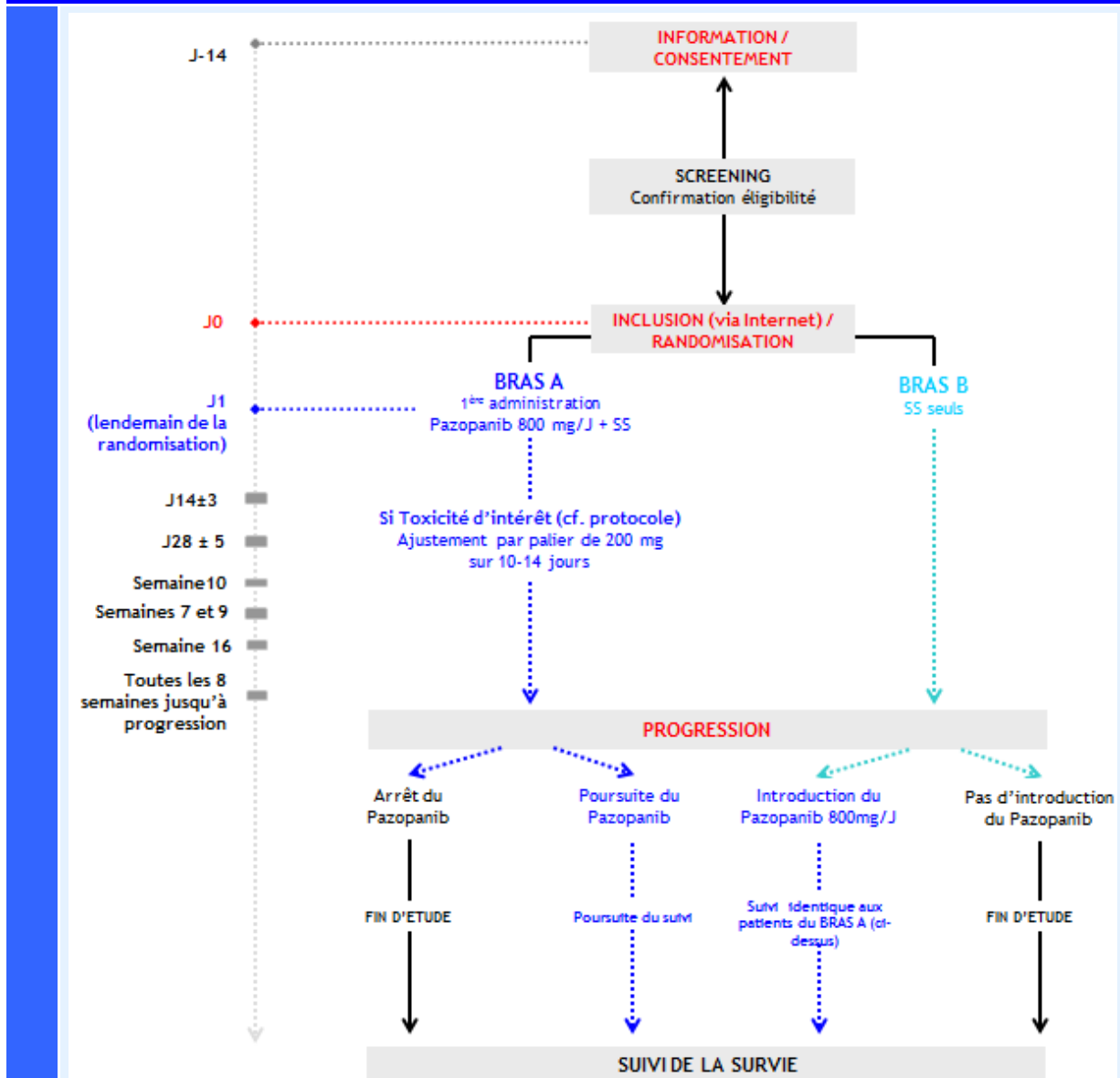
NB : l'interruption devra intervenir au minimum 14 jours avant l'inclusion OU 5 demi-vies du traitement contre-indiqué si > 14 jours et persister pendant la durée de l'étude.

- Incapable de déglutir.
- Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

NB : Les femmes allaitant doivent cesser d'allaiter avant la première administration de traitement à l'étude et s'abstenir d'allaiter jusqu'à 14 jours après la dernière administration de traitement à l'étude.

- Ayant une faible probabilité de compliance aux procédures de l'étude selon l'appréciation de l'Investigateur.

DEROULEMENT DE L'ETUDE



STATISTIQUES

NOMBRE DE PATIENTS

Le calcul du nombre de patients à inclure dans l'étude a été basé sur la comparaison du taux de SSP 4 mois (16 semaines) après randomisation entre les 2 bras de traitement, en considérant un taux de 45 % dans le bras A (pazopanib + SS) vs un taux de 15 % dans le bras B (SS seuls), soit un rapport de risque HR = 2,376.

Sous ces hypothèses, en utilisant un test du log-rank bilatéral avec un seuil de signification de 0,05 et une puissance de 80 % (15) (nQuery Advisor V7.0), 34 patients évaluables par bras sont requis pour un total de 42 événements au moment de l'analyse finale.

Ce calcul implique que tous les patients seront évaluables pour la progression à 4 mois. En considérant que 10 à 20 % des patients seront non évaluables pour ce critère, 80 patients seront randomisés selon un ratio 1 :1 entre le bras expérimental (n=40) et le bras de référence (n=40).

ANALYSES

Stratification

La randomisation sera stratifiée sur le nombre de drogues anticancéreuses préalablement

reçues :

- 2 drogues (imatinib 400 mg/j puis éventuellement 600/800 mg/j et sunitinib)
- > 2 drogues (imatinib 400 mg/j puis éventuellement 600/800 mg/j et sunitinib + autres drogues éventuels)

NB : sont considérés comme drogues toutes les médications anticancéreuses (thérapie ciblée, chimiothérapie, etc.). Une même molécule utilisée lors de deux lignes de traitement sera comptabilisée comme une même drogue.

Populations d'analyse

Toutes les analyses d'efficacité seront conduites sur la population en intention de traiter (ITT). La population en ITT comprend tous les patients randomisés.

Méthodes statistiques

L'analyse finale sera réalisée lorsque le suivi du dernier patient inclus sera d'au moins 4 mois.

Analyse du critère de jugement principal

La SSP sera calculée à compter de la date de randomisation jusqu'à la date de première mise en évidence d'une progression documentée, ou jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date de dernières nouvelles (données censurées). La SSP sera évaluée dans chaque bras en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (16).

Dans chaque bras de traitement, le taux de SSP 4 mois après randomisation sera présenté avec son intervalle de confiance à 95 %, de même que la durée médiane de SSP. Le test du log-rank (15) sera utilisé pour comparer la distribution de la SSP entre les 2 bras. Le test statistique sera réalisé en situation bilatérale et au seuil de significativité de 5 % et sera stratifié sur le nombre de ligne de traitement préalable (2 *versus* > 2).

Analyse des critères de jugement secondaires

La SG sera calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date de dernières nouvelles (données censurées), et sera évaluée dans chaque bras par la méthode de Kaplan-Meier (16). Les courbes de survie seront comparées entre les 2 bras à l'aide du test du Log-Rank (15) stratifié sur le nombre de ligne de traitement préalable (2 *versus* > 2).

Le TRO à 4 mois sera comparé entre les deux bras au moyen du test exact de Fisher. Le risque relatif sera présenté avec son intervalle de confiance à 95 %. Une analyse de sensibilité sera réalisée sur ce critère afin de tenir compte des éventuelles données manquantes.

La meilleure réponse au traitement obtenue durant l'étude sera décrite dans chaque bras puis comparée entre les 2 bras par le test du chi-2 ou le test exact de Fisher selon les effectifs.

Le profil de tolérance de chacune des stratégies thérapeutiques sera analysé au moyen de statistiques descriptives. Les patients n'ayant pas débuté le traitement de l'étude ne seront pas inclus dans cette analyse.

CALENDRIER

- Début des inclusions : mars 2011
- Durée d'inclusion : 36 mois
- Durée de suivi : 4 mois après la randomisation du dernier patient inclus
- Durée de l'étude : 40 mois

1. Le GIST

1.1. Généralités

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs mésenchymateuses du tractus gastro-intestinal et du mésentère. Elles dérivent des cellules de Cajal ou de leur précurseurs (17;18) et peuvent se développer à partir de tous les segments du tractus digestif, depuis l'œsophage jusqu'à l'anus, exceptionnellement aux niveaux mésentère ou péritonéal. Elles présentent des caractéristiques histologiques et immunohistochimiques spécifiques. Décrites depuis 1983 (19;20), elles ont été reconnues comme des entités cliniquement distinctes en 1998.

1.2. Epidémiologie

Les GIST constituent une pathologie rare dont l'incidence est estimée à 12-15/10⁶/an (soit 600 à 900 cas/an en France) et qui représente moins de 1 % des tumeurs malignes digestives (21). L'âge médian de survenue de ces cancers est de 60 ans (mais les GIST peuvent être rencontrés à tout âge, y compris chez l'enfant), avec une fréquence légèrement supérieure chez les hommes.

Ces tumeurs restent longtemps peu symptomatiques ; de ce fait 10 à 20 % sont de découverte fortuite et 15 à 50 % sont découvertes à un stade métastatique, écartant toute possibilité de chirurgie curative (22;23).

1.3. Etiologie

Les GIST présentent des mutations exclusives, soit activatrices du protooncogène c-Kit dans 85 % des cas (24;25), soit du gène PDGF α (platelet derived growth factor alpha) dans 35% des cas n'ayant pas de mutation c-Kit (26) ; entraînant respectivement une activation excessive des récepteurs membranaires KIT (également dénommé CD117) ou PDGFR α , et responsables de la transformation maligne. Restent 10 % des GIST sans mutation de c-Kit ni de PDGF dont la pathologie moléculaire reste à l'heure actuelle très peu connue. Très récemment, une amplification du gène IGF1-R a été rapportée dans les GIST sans mutation de c-Kit ni de PDGF α (27).

Des métastases se développent chez 30 à 50 % des patients atteints de GIST (23).

1.3.1. Rôle de KIT

Le protooncogène c-Kit code pour le récepteur membranaire KIT du facteur de croissance Stem Cell Factor (SCF). Cette glycoprotéine fait partie de la famille des récepteurs tyrosine kinase, qui est la plus grande famille d'oncogènes connue. Les mutations de c-Kit sont responsables de l'activation spontanée du récepteur KIT, y compris en l'absence de son ligand spécifique.

Environ 95 % des GIST expriment KIT et ce marqueur est, de ce fait, devenu un outil important pour le diagnostic.

Les mutations les plus fréquentes de c-Kit sont situées au niveau de l'exon 11 (66 % des cas) ; ces tumeurs peuvent alors siéger au niveau de l'estomac ou du grêle. Les mutations de l'exon 9 (9,5 %) ne sont jamais rencontrées au niveau de l'estomac, mais sont responsables de tumeurs au niveau du grêle et sont impliquées dans les rares lésions primitives péritonéales et rétropéritonéales. Des mutations plus rares peuvent se trouver au niveau des exons 13 et 17.

1.3.2. Rôle de PDGFR

PDGFR est un récepteur transmembranaire à activité protéine kinase quand il est activé, qui régule la croissance et la division cellulaires. La liaison au récepteur entraîne une dimérisation de ses molécules et une phosphorylation des protéines cellulaires, avec activation en cascade de la transmission du signal intracellulaire. A l'état normal, une fois activés, les récepteurs sont internalisés et leur fonction protéine kinase inhibée, ce qui assure un rétrocontrôle et permet une régulation précise de la réponse au stimulus. Des variations structurelles parfois minimes, à la suite d'altérations génétiques, peuvent perturber cette internalisation, rendant le récepteur actif de façon permanente, même en l'absence de facteurs de croissance, pouvant conduire à la

transformation maligne. Les protéines tyrosine kinases sont situées dans le cytoplasme, à l'intérieur des membranes plasmiques et transmettent le signal reçu des facteurs de croissance. La transmission de la phosphorylation est inhibée rétroactivement par une phosphorylation active sur un résidu tyrosine. Une seule mutation de cette tyrosine en phénylalanine transforme la protéine normale en protéine oncogène, et entraîne une prolifération cellulaire.

Les mutations de PDGF α sont situées le plus souvent au niveau de son exon 18, plus rarement au niveau des exons 12 et 14. Les tumeurs avec mutation PDGF α siègent dans la grande majorité des cas au niveau de l'estomac, exceptionnellement au niveau péritonéal.

1.4. Prise en charge

Les modalités de prise en charge thérapeutique des GIST ont été actualisées en 2009 lors des conférences de consensus organisées par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (28;29).

1.4.1. Diagnostic

La symptomatologie des GIST comprend douleurs, saignements et/ou syndrome de masse abdominale. La mise en évidence d'une masse peut être réalisée par endoscopie, écho-endoscopie, échographie, scanner ; montrant une lésion sous muqueuse avec absence d'effraction muqueuse. La localisation tumorale initiale est l'estomac dans 50 à 60 % des cas, l'intestin grêle dans 25-30 %, le colon ou l'œsophage dans moins de 5 % des cas, très rarement le mésentère ou l'espace rétropéritonéal (30-32).

La réalisation d'une biopsie ou d'une ponction transpariétale est à éviter en raison du risque de rupture tumorale et d'ensemencement péritonéal.

Le diagnostic du GIST repose sur l'examen histo-morphologique d'un prélèvement chirurgical ou biopsique (33). La plupart des cas de GIST peut être classée en 3 sous-catégories : sarcome à cellules fusiformes (70 % des cas), à cellules épithélioïdes (20 %) ou à cellules fusiformes et épithélioïdes (10 %). La taille tumorale et l'index mitotique sont définis, déterminant le risque encouru (34) (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Risque en fonction des paramètres histologiques (d'après la conférence de consensus organisée par le National Institutes of Health de 2002)

Risque de malignité	Taille	Index mitotique (nombre de mitoses par 50 champs à fort grossissement)
Risque très faible	< 2 cm	<5
Risque faible	2 à 5 cm	<5
Risque intermédiaire	<5 cm	6 à 10
	5-10 cm	<5
Risque élevé	<5 cm	>5
	> 10 cm	Indifférent
	Indifférent	> 10

L'analyse immunohistochimique de CD117 (positif dans 95 % des cas), de CD34 (positif dans 70 % des cas), de l'actine des muscles lisses (positif dans 40 % des cas), de PS100 (positif dans 5 % des cas), de la desmine (positif dans 2 % des cas), etc. est un bon complément au diagnostic histologique. Approximativement 5 % des GIST sont CD117 négatifs et doivent alors être analysés par des techniques de biologie moléculaire en vue du diagnostic de mutations des gènes KIT ou PDGFR α .

L'évaluation tumorale est réalisée en fonction de l'expertise locale et à l'aide des techniques d'imagerie disponibles incluant tomographie par émission de positrons (TEP), etc. La taille et la densité tumorale sont investiguées.

Les diagnostics différentiels de GIST sont notamment les léiomyomes, léiomyosarcomes, schwannomes, fibromatoses digestives, métastases de mélanomes.

1.4.2. Traitements

Le plan de traitement est défini en comité multidisciplinaire d'experts (pathologiste, radiologue, chirurgien, oncologue).

a. Place de la chirurgie

Une fois le diagnostic établi, la chirurgie est le traitement standard des GIST localisés lorsqu'ils sont résecables. Son but est la résection complète des lésions visibles et microscopiques, en évitant toute rupture tumorale et avec des marges négatives (R0). En raison de la rareté de l'envahissement ganglionnaire, le curage ganglionnaire systématique n'est recommandé.

Après chirurgie d'exérèse, les GIST ont un risque élevé de récurrence métastatique, notamment aux niveaux hépatique et péritonéal.

Le risque de rechute est évalué en fonction des facteurs pronostiques, dont notamment le statut mitotique, la taille tumorale, les marges de résection, la localisation, la survenue ou non d'une rupture tumorale, etc.

b. Place des médicaments anticancéreux

Bien que la chirurgie soit le seul traitement curatif pour les GIST, les avancées dans la compréhension des mécanismes de tumorigenèse permettent actuellement le développement de thérapies ciblant de nombreuses voies de signalisation impliquées dans la biologie des GIST. Le développement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a révolutionné la prise en charge des GIST en prolongeant la survie des porteurs d'une tumeur inopérable, métastatique ou avancée. Ces traitements doivent être pris au long cours. Les mécanismes impliqués dans les phénomènes de résistance au traitement induisent des mutations secondaires de KIT ou PDGFR et l'activation de voies de signalisation alternatives.

- L'imatinib (Glivec®)

L'imatinib est un inhibiteur compétitif des tyrosine-kinases BCR-ABL, KIT, ARG, PDGFR α et PDGFR β ; actif sur les formes mutées de KIT et PDGFR α . Il existe des différences importantes de taux de réponse en fonction de l'altération moléculaire initiale.

Dans le cas des GIST localement avancés inopérables et des patients métastatiques (dont également ceux pour lesquels toutes les localisations ont été réséquées chirurgicalement), le traitement standard est l'imatinib 400 mg/jour (le statut mutationnel de la protéine KIT est à prendre en compte pour définir la meilleure dose d'imatinib). Ce traitement doit être débuté dès le diagnostic et ne doit pas être interrompu (35), même en cas de rémission complète. Seule une progression avérée selon les critères RECIST v.1.1 (cf. Annexe 1 p.70) doit conduire à une modification du traitement.

Dans le cas des GIST localisés, le traitement néoadjuvant par imatinib n'est pas recommandé de manière systématique mais est proposé quand une résection en marges négatives n'est pas envisageable, en cas de risque d'hémorragie ou de rupture tumorale per-opératoire.

En cas de progression confirmée, après avoir vérifié l'observance du patient, la dose d'imatinib pourra être augmentée à 600 ou 800 mg/jour.

L'introduction de l'imatinib dans le traitement des GIST avancés a fait passer la survie globale (SG) des GIST d'environ 9 mois (36) à près de 5 ans, bien que des résistances au traitement s'instaurent après un délai médian de 18-24 mois (37-39).

- Le sunitinib (Sutent®)

Le sunitinib est un ITK large spectre, pouvant inhiber la transduction des récepteurs VEGFR2, PDGFR α , KIT et FLT3.

En cas de seconde progression ou d'intolérance à l'imatinib, le sunitinib est le traitement standard de 2^{ème} ligne (50 mg/jour 4 semaines/6 ou 37,5 mg/jour en traitement continu). Il permet alors d'obtenir une réponse partielle dans 7-14 % des cas, et une stabilisation de la maladie dans environ 60 % des cas, avec chez 18 % des malades une stabilité pendant plus de 6 mois (40). Comme avec l'imatinib, la nature de l'altération moléculaire primitive, mais également secondaire, semble influencer le taux de réponse au sunitinib (41).

Chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib et au sunitinib, peu d'options thérapeutiques validées sont disponibles. Ils reçoivent souvent des soins de support seuls (SS), sont inclus dans des essais cliniques ou des programmes de soins à titre compassionnel.

- Le nilotinib (Tasigna®)

Le nilotinib, un ITK oral de seconde génération, a été évalué à la dose de 400 mg 2 fois/jour (éventuellement réduite à 400 mg 1 fois/jour en cas d'intolérance) dans une étude rétrospective de phase I/II chez 52 patients atteints de GIST avancés résistants à l'imatinib et au sunitinib. Les résultats de cet essai ont mis en évidence un taux de réponse d'environ 30 %, une médiane de survie sans progression (SSP) de 3 mois et une médiane de SG de 8,5 mois. Le nilotinib a été généralement bien toléré (42).

Une étude de phase III comparant nilotinib *versus* soins de support (SS) ± imatinib ou sunitinib (au choix de l'Investigateur) a été réalisée et les résultats seront disponibles prochainement.

- Le sorafenib (Nexavar®)

Le sorafenib a été évalué à la dose de 400 mg 2 fois/jour chez des patients atteints de GIST avancés résistants à l'imatinib et au sunitinib. Dans une étude de phase II conduite chez 26 patients la médiane de SSP était de 5,3 mois, la médiane de SG de 13 mois (8). Les résultats d'une autre étude, conduite chez 24 patients, rapportent une médiane de SSP proche de 3-4 mois, une médiane de SG proche de 9 mois, peu d'allongement du contrôle tumoral et une biodisponibilité limitée (43).

1.4.3. Suivi

Il n'existe pas de recommandation de pratique pour le suivi des patients présentant des GIST localisés traités chirurgicalement. L'évaluation du risque de rechute doit aider à l'élaboration du plan de suivi du patient.

2. Le pazopanib

Le pazopanib (GW786034 - Laboratoires GlaxoSmithKline) est un ITK multicibles, de forme oral, agissant sélectivement sur les récepteurs de type -1, -2 et -3 du VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3), sur les récepteurs du PDGF- α et - β , et sur c-Kit (44). Dans les études précliniques, le pazopanib a montré sa capacité à réduire l'angiogenèse VEGF-dépendante de façon dose-dépendante et à inhiber la croissance de xénogreffes de tumeurs humaines chez la souris. Le pazopanib est actuellement en cours de développement clinique chez l'Homme dans le traitement de plusieurs types de cancers.

2.1. Pharmacocinétique et pharmacodynamique

Les résultats des analyses de pharmacocinétique et de pharmacodynamie montrent que le pazopanib atteint après absorption par voie orale un plateau à l'état d'équilibre à la dose de 800 mg/jour. Un pic de concentration plasmatique est observé 3 à 4 heures après l'administration d'une dose unique. La demi-vie moyenne est de l'ordre de 31h chez des patients traités quotidiennement à la dose de 800 mg/j.

L'absorption orale est significativement diminuée lorsque le pazopanib est administré en même temps qu'une prise alimentaire. Il est recommandé de prendre le pazopanib au minimum une heure avant ou deux heures après les repas. Le métabolisme du pazopanib est assuré majoritairement par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 et à moindre échelle par le CYP1A2 et CYP2C8. L'élimination est essentiellement fécale.

La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte pour des doses allant jusqu'à 2000 mg/jour. Des doses de pazopanib correspondant à des concentrations plasmatiques comprises entre 15 $\mu\text{g/mL}$ et 20 $\mu\text{g/mL}$ (soit respectivement une prise de 800 mg/jour et deux prises de 600 mg/jour) sont associées à un profil de tolérance raisonnable et à des effets cliniques encourageants.

L'âge, le sexe, l'origine n'ont pas d'incidence sur la cinétique du produit.

2.2. Interactions avec d'autres drogues

Les données des expérimentations *in-vitro* indiquent que le pazopanib est un inhibiteur potentiel de certaines isoformes du cytochrome P-450 (CYP2C9, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4). L'administration concomitante au pazopanib d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être particulièrement évitée ; si elle doit être réalisée, une réduction de dose du pazopanib à 400 mg/jour est recommandée. De même, la co-administration de substrats du CYP2C8 et du CYP2D6 doit être envisagée avec précaution. Des informations détaillées sur ce sujet sont disponibles dans la brochure investigateur (BI) (45).

2.3. Développement préclinique

Une série d'études pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques ont été réalisées avec le pazopanib et sont décrites dans la BI (46).

2.4. Développement clinique

Au 9 janvier 2009, environ 3 000 patients présentant un cancer ont été inclus dans les essais cliniques évaluant le pazopanib, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents. Ces essais ont été menés dans le carcinome rénal, le cancer bronchique non à petites cellules, le cancer de l'ovaire, le cancer du sein, les sarcomes des tissus mous, les cancers de la tête et du cou, le cancer colorectal, le carcinome hépatocellulaire, le myélome multiple et les gliomes. Les données recueillies à ce jour montrent que le pazopanib administré par voie orale à la dose de 800 mg/jour présente un profil de tolérance acceptable au vu des pathologies traitées ainsi qu'une efficacité encourageante sur plusieurs types tumoraux. Le pazopanib (Votrient[®]) a ainsi reçu en 2009 un avis favorable aux Etats-Unis pour sa mise sur le marché dans le traitement de première ligne du

carcinome à cellules rénales localement avancé et/ou métastatique. Le 15 juin 2010 la Commission européenne délivrait une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour Votrient® (pazopanib), dans le traitement de première ligne du carcinome rénal avancé et pour les patients ayant déjà reçu une thérapie à base de cytokine. La BI décrit en détail les résultats de ces essais cliniques (47).

2.4.1. Tolérance du pazopanib en monothérapie

a. Etudes sur le cancer du rein métastatique

L'évaluation du profil de tolérance du pazopanib repose principalement sur les données issues de trois études menées dans le cancer du rein métastatique, soit 593 patients traités, avec une attention particulière portée à l'essai pivot de phase III contrôlé *versus* placebo VEG105192 (48). Le tableau 2 récapitule les points clés de ces trois études (49;50).

Tableau 2 : Récapitulatif des trois études menées dans le carcinome rénal à cellules claires localement avancé et/ou métastatique.

Nom de l'étude	Description	Effectif	Critères de jugement
VEG105192 Phase III (étude pivot)	Etude randomisée, en double aveugle <i>versus</i> placebo, chez des patients atteints de cancer du rein métastatique	435 Randomisation 2 :1 Pazopanib : n = 290 Placebo : n = 145	Principal : SSP Secondaires : SG ; tolérance
VEG102616 Phase II	Etude randomisée (« randomized discontinuation design ») chez des patients atteints de cancer du rein métastatique (transformation secondaire en une étude en ouvert)	225	Principal : taux de réponse objective (TRO) Secondaire : SSP
VEG107769 Phase II	Etude en ouvert, chez des patients atteints de cancer du rein métastatique, antérieurement randomisés dans le bras placebo de l'étude VEG105192 et ayant progressé	78	Principal : TRO Secondaire : SSP

Les EI les plus fréquemment notifiés chez les patients traités par pazopanib incluaient diarrhées (55 %), hypertension artérielle (HTA) (41 %), dépigmentation des cheveux (40 %), nausées (32 %), fatigue (29 %), anorexie (24 %), vomissements (21 %) et élévation des ALAT (17 %), le plus souvent de grades 1 - 2. Les toxicités de grades 3 les plus souvent rapportées sont HTA (6 %), augmentation des ALAT (5 %), augmentation des ASAT (4 %). Des EI de grades 4 et 5 ont été rapportés respectivement dans 9 % et 4 % des cas.

Les perturbations biologiques les plus fréquentes incluaient des augmentations d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine, hyperglycémie (non significativement différents entre le bras pazopanib et le bras placebo) et hypophosphatémie. La plupart de ces EI étaient de grade 1-2. Les perturbations de grade 3-4 les plus fréquentes étaient des élévations d'ALAT et d'ASAT.

Au niveau urinaire, la seule anomalie significative était la survenue d'une protéinurie chez 44 patients (8 %), dont 5 patients (<1 %) avec une protéinurie de grade 3 et 1 patient avec une protéinurie de grade 4.

Des EI rares mais graves, précédemment décrits pour les inhibiteurs de VEGFR ont été rencontrés dans le bras pazopanib, tels que des ischémies cardiaques/cérébrales, hémorragies, perforations intestinales.

Au cours des 3 essais sur le carcinome rénal métastatique, 92 (16 %) des patients traités par pazopanib ont expérimenté des EI conduisant à l'interruption ou à l'arrêt définitif du traitement expérimental. L'EI le plus fréquent a été l'augmentation des ALAT (11 patients, soit 2 %), puis diarrhée, augmentation des ASAT et protéinurie.

En résumé, le traitement par pazopanib a été généralement bien toléré avec un profil d'EI similaire aux autres inhibiteurs de VEGFR. La plupart des EI étaient de sévérité mineure à modérée et étaient réversibles à la suite d'une interruption ou de l'arrêt du pazopanib.

- **Toxicité hépatique**

Des anomalies des enzymes hépatiques ont été relevées précocement dans le développement clinique du pazopanib et des recommandations pour la gestion de ces EI ont été implémentées dans les protocoles mettant en œuvre cette molécule. Les EI hépatobiliaires ont été moins fréquents. Les cas d'insuffisance hépatique et d'EI hépatique fatale ont été rares.

Une élévation des transaminases a été constatée chez environ la moitié des patients recevant du pazopanib ; 4 % ont eu une augmentation ≥ 10 x la limite supérieure à la normale (LSN). Un pourcent des patients avaient une élévation concomitante de l'alanine amino transférase (ALAT) et de la bilirubine, sans augmentation significative de la phosphatase alcaline. L'élévation des transaminases est habituellement survenue dans les 18 premières semaines de traitement.

Le dosage de l'ALAT est un indicateur plus spécifique de trouble hépatique que le dosage de l'ASAT. L'élévation des enzymes hépatiques était le plus souvent réversible (91 % des cas) à l'arrêt du traitement et dans certains cas en cas de poursuite du traitement.

- **Hypertension**

L'incidence cumulée des HTA (pression artérielle systolique (PAs) ≥ 150 mm Hg et pression artérielle diastolique (PAd) ≥ 100 mm Hg) chez les patients traités par pazopanib est de l'ordre de 47 % (272 patients). Six pourcent des patients ont développé une HTA de grade 3. Aucun EI de grades 4 ou 5 n'a été rapporté à l'exception d'un évènement indésirable grave (EIG) (crise d'hypertension).

- **Toxicité cardiovasculaire**

Dans l'essai VEG105192, l'incidence globale des EI cardiovasculaires (tout grade confondu) était plus élevée dans le bras pazopanib que dans le bras placebo (10 % *versus* 6 %). Ajustée sur la durée d'exposition, cette incidence est équivalente entre les patients sous pazopanib et les patients sous placebo, résultats confirmés par l'analyse des données regroupées des 3 essais mRCC.

- **Toxicité hémorragique**

L'incidence des EI hémorragiques ajustée sur la durée d'exposition était plus élevée dans le bras pazopanib (15,95 pour 100 patients-année IC 10,74 - 20,96) que dans le bras placebo (8,94 pour 100 patients-année IC 2,32 - 15,56). L'EI le plus rencontré était l'épistaxis. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été hémoptysie, hémorragie pulmonaire et du tractus gastro-intestinal.

- **Anomalies de la fonction thyroïdienne**

Une augmentation du taux de TSH a été constatée chez 29 % des patients sous pazopanib. L'incidence de l'hypothyroïdie était de l'ordre de 4-7 %. Peu d'hyperthyroïdie ont été rencontrées (1 %) et leur incidence n'était pas significativement différente entre les patients sous pazopanib et les patients sous placebo.

- **Perforations intestinales et fistules entérales**

Dans les essais sur le cancer du rein métastatique, 5 (0.9 %) EIG correspondant à des perforations gastro-intestinales ou des fistules ont été rapportés, dont 2 fatals et 3 imputables à la tumeur.

- **Elévation des amylase et lipase**

Dans l'essai VEG102610, une élévation de l'amylase et de la lipase a été rapportée chez 24 et 29 % des patients respectivement. Des manifestations cliniques de pancréatite ont été rapportées chez < 1 % des patients traités par pazopanib en monothérapie.

b. Etude sur le cancer du poumon non à petites cellules

Il s'agissait d'une phase II, ouverte, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance du pazopanib en situation néoadjuvante chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules, ayant inclus 35 patients.

La durée médiane de traitement a été de 16 jours (min-max=3-29). Des EI ont été déclarés chez la plupart des patients (33/35). Les EI les plus fréquents étaient HTA (43 %), diarrhées (37 %), fatigue (37 %), nausées (34 %). La plupart des EI étaient de grade 1 ou 2. Une interruption du traitement secondaire à la survenue d'un ou plusieurs EI a été opérée chez 4 sujets (fatigue n=2 ; maux de tête n=2 ; ecchymoses ; œdème du visage ; hypertension ; myalgie ; nausées ; rash maculaire ; vomissement n=1).

Les constantes hématologiques n'ont pas été significativement modifiées entre l'évaluation préalable et les différents moments de l'essai. Une élévation des ALAT a été constatée chez 15 patients ; des ASAT chez 1 patient. Une élévation de la phosphatase alcaline a été constatée chez six patients parmi les 16 précédents. Aucun EI lié à des perturbations du bilan urinaire n'a été rapporté.

c. Etude sur le sarcome des tissus mous (STM)

Il s'agissait d'une phase II, chez des patients atteints de STM en rechute ou réfractaire, promue par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), ayant inclus 142 patients.

Les EI les plus fréquents, au regard de leur lien de causalité avec le traitement par pazopanib, ont été : fatigue (70 %), nausées (46 %), diarrhées (44 %), HTA (44 %), anorexie (39 %), hypopigmentation (37 %), vomissements (35 %) et perte de poids (31 %). Une interruption du traitement secondaire à la survenue d'un ou plusieurs EI a été opérée chez 9 sujets (augmentation des transaminases n=4 ; coagulation intravasculaire disséminée, embolie pulmonaire, hémoptysie, dorsalgie, perforation intestinale avec péritonite).

d. Etude sur le cancer de l'ovaire

Il s'agissait d'une phase II, en ouvert, chez des patientes atteintes de cancers ovariens, ayant inclus 36 patientes.

Les EI les plus fréquents (incidence \geq 20 %) ont été diarrhées (47 %), fatigue (47 %), nausées (47 %), douleurs abdominales (31 %), HTA (31 %), augmentation des ALAT (25 %), des ASAT (25 %), anorexie (22 %) et vomissements (22 %). Une interruption du traitement secondaire à la survenue d'un ou plusieurs EI a été opérée chez 13 sujets (augmentation ALAT/ASAT, augmentation des enzymes hépatiques, ascites, fatigue, vomissements, diplopie, distension abdominale, douleurs abdominales, anorexie, dyspnée, fièvre, nausée, grosseur sous-clavière gauche, étourdissements, etc.)

e. Etude sur le myélome multiple

Il s'agissait d'une phase II, en ouvert, chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant inclus 21 patients. Cette étude a été arrêtée précocement en raison d'une absence d'efficacité clinique.

Des EI ont été rapportés chez tous les sujets inclus. Les plus fréquents (incidence \geq 20 %) ont été : fatigue (43 %), nausées (43 %), diarrhées (33 %), spasmes musculaires (33 %), hypertension (29 %), arthralgie (24 %), dorsalgie (24 %) et épistaxis (24 %). Ces EI ont conduit à un arrêt du traitement chez 3 sujets (nausées/vomissements de grade 3, fatigue de grade 2, douleurs abdominales de grade 3).

2.4.2. Sécurité du pazopanib

Les EIG les plus fréquemment rencontrés chez les sujets recevant du pazopanib dans le cadre d'essais cliniques (toutes pathologies confondues, quel que soit le dosage administré et quel que soit le schéma d'administration en monothérapie ou en association - mise à jour au 09 septembre 2009, soit approximativement 3000 sujets) sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Récapitulatif des quinze principaux EIG rencontrés chez les patients traités par pazopanib dans le cadre d'essais cliniques (quelle que soit l'imputabilité au traitement expérimental).

	EIG	Nbre EIG	Nbre sujets
1	Vomissements †	51	45
2	Diarrhées †	50	43
3	Douleurs abdominales †	48	42
4	Dyspnée	45	42
5	Déshydratation †	43	41
6	Anémie	38	34
7	Fièvre	36	36
8	Augmentation ALAT †#	34	34
9	Nausées	33	26
10	Pneumonie	33	30
11	Fatigue	31	28
12	Hypertension †	30	30
13	Epanchement pleural	29	20
14	Augmentation ASAT	25	24
15	Embolie pulmonaire †	24	24

† EIG d'intérêt dans cette classe thérapeutique

Toxicités hépatiques : voir également tableau 4

Tableau 4 : Récapitulatif des EIG liés à la fonction hépatique rencontrés chez les patients traités par pazopanib dans le cadre d'essais cliniques (quelle que soit l'imputabilité au traitement expérimental).

EIG	Nbre EIG	Nbre sujets
Augmentation ALAT	35 [†]	35 [†]
Augmentation ASAT	25	24
Augmentation GGT*	1	1
Augmentation enzymes hépatiques	5	5
Hyperbilirubinémie	19	18
Ictère / Ictère par cholestase	8	8
Hépatite	3	3
Anomalie de la fonction hépatique	6	6
Toxicité hépatique	7	6
Anomalie test de fonction hépatique	5	4
Augmentation transaminase	2	2
Insuffisance hépatique	4	4

[†] Incluant 1 EIG initialement codé avec le terme préférentiel MedDRA ALAT qui décrit une augmentation d'ALAT

* GGT : gamma-glutamyl transpeptidase

Les autres EIG d'intérêt sont l'ischémie cardiaque et cérébrale, l'insuffisance cardiaque, la perforation gastro-intestinale, les hémorragies gastro-intestinale, pulmonaire, vasculaire cérébrale, augmentation de l'intervalle QT et torsades de pointes.

2.4.3. Efficacité du pazopanib

Le pazopanib administré à la dose de 800 mg/jour en une prise a montré en monothérapie des résultats encourageants en termes d'efficacité dans le traitement des tumeurs suivantes :

a. Carcinome rénal avancé et/ou métastatique

L'étude pivot de phase III randomisée VEG105192 a inclus 435 patients, 290 dans le bras pazopanib (800 mg/jour en une prise) et 145 dans le bras placebo (51). Les patients étaient en première ligne de traitement (54 %) ou avaient reçu antérieurement un traitement par cytokines (46 %). Le critère de jugement principal était la SSP (avec relecture indépendante centralisée), la SG était le principal critère secondaire. Les évaluations de l'efficacité du traitement (critères RECIST) étaient réalisées toutes les 6 semaines, puis toutes les 8 semaines après la semaine 24. L'analyse a été réalisée en intention de traiter.

La médiane de SSP était significativement prolongée sous pazopanib (9,2 versus. 4,2 mois - Hazard Ratio (HR) = 0,46, Intervalle de Confiance (IC) 95 % 0,34 à 0,62, $p < 0,0001$). Une analyse intermédiaire de la SG réalisée à la date de l'analyse de la SSP ne montrait pas de différence significative entre les deux bras ; le HR était de 0,73 (IC 95 % 0,53 à 1,00) avec une valeur de p de 0,02 en situation unilatérale (c'est-à-dire supérieur à la valeur de 0,004, seuil de significativité dans cette analyse intermédiaire). L'analyse finale de la SG sera menée après l'observation de 287 décès (176 décès lors de l'analyse intermédiaire). Le TRO était de 30 % (IC 95 % 25,1 % à 35,6 %) sous pazopanib, avec une durée de réponse médiane de 59 semaines, contre 3 % dans le bras placebo ($p < 0,001$).

L'étude multicentrique de phase II VEG102616 ($n = 225$), initialement conçue comme une étude randomisée comparant pazopanib 800 mg/jour en une prise à un placebo (« randomization discontinuation design ») a secondairement été amendée en une étude en ouvert non randomisée après recommandation du comité de surveillance indépendant de l'étude (52). Le comité a en effet estimé que les données de taux de réponse à la 12^{ème} semaine témoignaient d'une activité thérapeutique suffisante pour stopper la randomisation. Le critère de jugement principal a ainsi été modifié, passant d'un taux de non-progression à 16 semaines à un TRO. L'étude a montré un TRO de 35%, pour une durée médiane de réponse de 68 semaines. Le taux de contrôle de la maladie (réponses objectives plus maladies stables) était de 80 %. La médiane de SSP chez les patients sous pazopanib était de 11,9 mois après revue par un comité de relecture indépendant.

Les données de l'étude d'extension en cours VEG107769 ($n = 71$), initiée en septembre 2006, sont encore préliminaires. Cette étude permettait aux patients initialement randomisés dans le bras placebo de l'étude VEG105192 de recevoir du pazopanib après progression. L'objectif principal était de compléter les données de tolérance du pazopanib administré à la dose de 800 mg/jour. A la date de la dernière analyse, le TRO était de 32 % pour un taux de contrôle de la maladie de 49 %. La médiane de SSP était de 8,3 mois (IC à 95% : 6,1 - 11,4 mois) pour une médiane de SG de 16,3 mois.

b. Cancer de l'ovaire

L'étude de phase II VEG104450, qui incluait des patientes présentant un risque de rechute élevé d'un cancer de l'ovaire (objectivé par des taux de CA-125 élevés) après une première ou une seconde ligne de traitement anticancéreux, a montré lors d'une analyse intermédiaire une réponse biologique au pazopanib chez 11 patientes sur 36 (31 %) avec une durée médiane de réponse de 113 jours. Le taux de réponse globale (clinique et biologique) était de 18 % et la médiane de SSP de 84 jours.

c. STM avancés ou métastatiques

L'étude de phase II de l'EORTC VEG20002 ($n = 142$) a objectivé des taux de SSP à 12 semaines de 43,9 % ($n = 18/41$), 48,6 % ($n = 18/37$), 26,3 % ($n = 5/19$) et 39 % ($n = 16/41$) pour les patients atteints respectivement d'un léiomyosarcome, d'un sarcome synovial, d'un liposarcome ou d'un autre type de STM en situation avancée ou métastatique (53).

d. Cancer bronchique non à petites cellules

Dans l'étude VEG105290 (n = 35), une réduction du volume tumoral a été objectivée par tomodynamométrie haute résolution chez 86 % (n = 30) des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stades précoces (IA et IIB), inclus après un traitement de courte durée en préopératoire par pazopanib (durée médiane de traitement 16 jours) (54).

e. Cancer du sein avancé ou métastatique

Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique ErbB2 +, l'étude de phase II randomisée VEG20007 évaluait en première ligne de traitement le pazopanib à la dose de 400 mg/j en combinaison au lapatinib (1000 mg/j) *versus* le lapatinib seul (1500 mg/j). Après relecture par des experts indépendants, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 bras sur le critère de jugement principal qui était le taux de progression à 12 semaines (36,2 % dans le bras association, n = 69 contre 38,9 % dans le bras monothérapie, n = 72). Cependant, le taux de réponse à la semaine 12 était de 36,2 % dans le bras association contre 22,2 % dans le bras lapatinib seul (55).

f. Cancer cervical

Il a été démontré une réduction du risque de progression de 34 % chez les patients recevant du pazopanib par rapport aux patients sous lapatinib (HR=0,66, IC à 90 % = 0,48 0,91). La durée médiane d'évaluation de la SSP était de 17,1 semaines dans le bras lapatinib et 18,1 semaines dans le bras pazopanib (unilatéral p = 0,013).

Les résultats des études de phase II menées dans le myélome multiple (VEG20006) et le gliome (VEG102857) n'ont pas montré d'éléments en faveur d'une efficacité potentielle du pazopanib.

Les résultats détaillés de l'évaluation de l'efficacité du pazopanib sont disponibles dans la BI (56).

Tout laisse à penser que le pazopanib pourrait être une alternative thérapeutique intéressante chez les patients atteints de GIST nécessitant un traitement antinéoplasique et réfractaires à l'imatinib et au sunitinib, chez qui, comme vu précédemment, peu d'option sont jusqu'à présent disponibles. L'efficacité et la tolérance du pazopanib n'ont jamais été investiguées dans ce contexte et c'est ce que nous proposons de faire dans le cadre du présent essai.

3. Plan expérimental

3.1. Type d'étude

Il s'agit d'un essai de phase II randomisé (1 : 1), multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du pazopanib + soins de support (SS) *versus* SS seuls, dans le GIST avancé réfractaire à l'imatinib et au sunitinib.

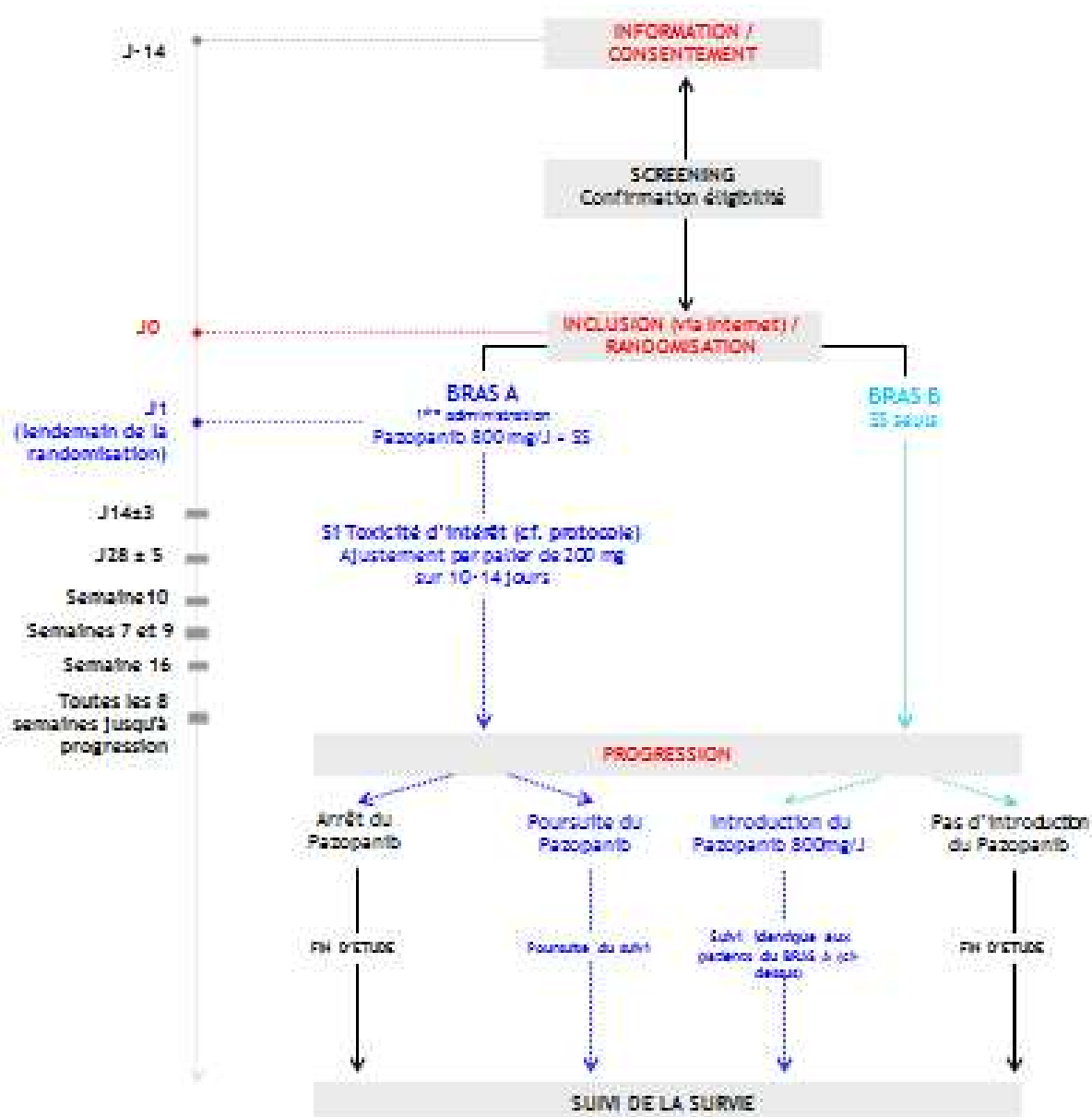
Cette étude impliquera 12 à 15 centres du Groupe Sarcome Français (GSF).

Les patients seront traités conformément à la stratégie thérapeutique allouée par randomisation jusqu'à progression documentée selon les critères RECIST v1.1 (cf. Annexe 4 p.77), soit :

- **Bras A = stratégie expérimentale :** Administration *per os* quotidienne de pazopanib conformément aux modalités d'administration décrites au § 6.1.2 p.36 + SS conformes aux pratiques des centres investigateurs.
NB : En cas de progression documentée, le traitement par pazopanib pourra être poursuivi à la discrétion de l'Investigateur si un bénéfice clinique est observé (réduction de la douleur, réduction de 1 point du performance status (PS) ECOG (cf. Annexe 3 p.76), etc.). Dans ce cas, une demande circonstanciée devra être adressée par l'Investigateur au Chef de projet et à l'Investigateur-coordonnateur. En cas de détérioration clinique, le traitement par pazopanib sera interrompu.
- **Bras B = stratégie de référence :** SS conformes aux pratiques des centres investigateurs.
NB : En cas de progression documentée, les patients initialement inclus dans le bras B pourront recevoir du pazopanib à titre compassionnel conformément aux modalités d'administration décrites au § 6.1.2 p.36.

Les modalités de mise en œuvre des stratégies thérapeutiques sont détaillées au § 6 p.35.

3.2. Schéma de l'étude



3.3. Calendrier de l'étude

- Le début des inclusions est prévu pour janvier 2011.
- La durée des inclusions est estimée à 36 mois.
- La base de données sera gelée 4 mois après la randomisation du dernier patient inclus.
- La durée prévue de la recherche sera donc de 40 mois.

4. Objectifs et critères de jugement associés

4.1. Objectif et critère principaux

- Comparer la SSP de patients traités avec du pazopanib + SS (bras A) versus SS seuls (bras B)
↳ Objectivé par : la distribution de la SSP dans les 2 bras. La progression sera évaluée selon les critères RECIST v.1.1 (cf. Annexe p.77).

4.2. Objectifs et critères secondaires

4.2.1. Dans les 2 bras

Evaluer et comparer:

- La SG,
↳ Objectivé par : la distribution de la SG.
- Le taux de réponse objective (TRO) après 4 mois de traitement,
↳ Objectivé par : la proportion de patients présentant une réponse partielle ou complète 4 mois après la randomisation, évaluée selon les critères RECIST v.1.1 (cf. Annexe p.77).
- La meilleure réponse obtenue durant l'étude,
↳ Objectivé par : meilleure réponse obtenue, évaluée selon les critères RECIST v.1.1 (cf. Annexe 4 p.77).
- Le profil de tolérance au pazopanib et aux SS,
↳ Objectivé par : toxicités rencontrées dans chacun des bras, en utilisant la classification du NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v.4.0 (cf. Annexe 1 p.70).
- La SSP dans les différents sous-types moléculaires,
↳ Objectivé par : la distribution de la SSP, par sous-type moléculaire. La progression sera évaluée selon les critères RECIST v.1.1 (cf. Annexe 4 p.77).

4.2.2. Dans le bras A et dans le bras B après progression et passage sous pazopanib

Déterminer :

- La variabilité de la Cmin de pazopanib intra- et inter-patients,
↳ Objectivé par : concentration plasmatique de pazopanib (prélèvements aux temps suivants : 4, 10 et 16 semaines suivant la 1^{ère} administration du traitement expérimental, puis à progression. Les prélèvements seront réalisés avant la prise du traitement).

4.2.3. Dans le bras B après progression et passage sous pazopanib

Evaluer :

- La SSP.
- La SG.

5. Population de l'étude

5.1. Critères d'éligibilité à l'inclusion

NB : toute demande d'information ou de confirmation d'éligibilité d'un patient devra être systématiquement adressée au Chef de projet de l'étude (pazogist@lyon.unicancer.fr).

5.1.1. Critères d'inclusion

- Adulte (âge \geq 18 ans).
- Atteint de GIST confirmé à l'examen histologique, non résécable, métastatique et/ou localement avancé.
- En échec (progression ou intolérance) de traitement par imatinib (400 mg/j puis éventuellement 600/800 mg/j) et sunitinib (50 mg/j pendant 4 sem/6 ou 37,5 mg/j en schéma continu).

NB : Une intolérance est définie par la survenue d'une toxicité de grade \geq 3 nécessitant un arrêt du traitement.

Les patients pouvant tirer un bénéfice de la ré-introduction d'un traitement systémique (ex : imatinib, sunitinib, etc.) ne seront pas inclus.

Le nombre de ligne de traitement systémique antérieur n'est pas limité.

- Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1. (cf. Annexe 4 p.77).
- Performance status (PS) ECOG \leq 2 (cf. Annexe 3 p.76).
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (MUGA ou ECHO) conforme aux normes du centre investigateur.
- Paramètres biologiques conformes aux valeurs suivantes :

- Hématologiques

- Polynucléaires neutrophiles (PNN) \geq 1,5 G/L,

- Hémoglobine (Hb) \geq 9 g/dL,

NB : les patients ayant reçu une transfusion de sang dans les 7 jours précédant l'inclusion ne sont pas éligibles.

- Plaquettes \geq 100 G/L,

NB : les patients ayant reçu une transfusion de plaquettes dans les 7 jours précédant l'inclusion ne sont pas éligibles.

- Taux de prothrombine (TP) ou International Normalized Ratio (INR) \leq 1,2 x Limite supérieure de la normale (LSN),

NB : les patients sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont éligibles si leur INR est stable à la dose recommandée pour l'activité anticoagulante requise.

- Temps de céphaline activée (TCA) \leq 1,2 x LSN.

- Hépatiques

- Bilirubine \leq 1,5 x LSN,

- ASAT et ALAT \leq 2,5 x LSN,

NB : les patients présentant une élévation concomitante de la bilirubine et des ASAT et/ou ALAT $>$ 1 x LSN ne sont pas éligibles.

- Rénaux

- Créatinine sérique \leq 1,5 mg/dL (133 μ mol/L). Si la créatinine $>$ 1,5 mg/dL, la clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft doit être \geq 50 mL/min.

- Ratio protéinurie/créatininurie (RPC) $<$ 1. Si le RPC \geq 1, la protéinurie sur 24h doit être $<$ 1 g.

- Biochimique

- Kaliémie \geq 1 x limite inférieure de la normale (LIN).

- Les femmes sont éligibles à condition d'être :

- physiologiquement incapables de procréer (hystérectomie, ovariectomie bilatérale, ligature des trompes, ménopause).

NB : Les femmes n'utilisant pas de traitement hormonal substitutif (THS) doivent avoir éprouvé une aménorrhée totale depuis au moins 1 an et être âgées de plus de 45 ans, OU, en cas de doute, avoir un taux de follicle stimulating hormone (FSH) $>$ 40 mIU/mL et un taux d'œstradiol $<$ 40pg/mL ($<$ 140 pmol/L).

Les femmes sous TSH doivent avoir éprouvé une aménorrhée totale depuis au moins 1 an et être âgées de plus de 45 ans OU pouvoir présenter la preuve documentée de ménopause basée sur les concentrations de FSH et d'œstradiol avant l'initiation du TSH.

Ou - capables de procréer, à condition d'avoir eu un test de grossesse sérique négatif dans les 2 semaines précédant l'inclusion, et de consentir à utiliser une méthode contraceptive adéquate, conformément aux instructions du médecin.

NB : les méthodes contraceptives autorisées sont :

- Stérilet avec un taux d'échec documenté de moins de 1 % par an.
 - Partenaire vasectomisé, stérile avant l'entrée du sujet féminin dans l'essai et qui est le seul partenaire sexuel pour cette femme.
 - Abstinence complète de relations sexuelles pendant 14 jours précédant l'inclusion, la durée de l'essai et jusqu'au moins 21 jours après la fin du traitement à l'étude.
 - Contraception double.
 - Contraceptifs oraux.
- Affilié à un régime de sécurité sociale.
 - Ayant donné son consentement éclairé de participation à l'étude.

5.1.2. Critères de non-inclusion

- Antécédents de cancer autre que le GIST traité dans les 3 ans précédant l'inclusion, à l'exception d'un cancer du sein *in situ* OU d'un cancer *in situ* du col de l'utérus OU d'un carcinome basocellulaire OU d'un carcinome spinocellulaire OU d'une tumeur superficielle de la vessie (Ta [tumeur non invasive], et Tis [carcinome in situ]), traité depuis plus de 6 mois et sans signe de récurrence.

- Antécédents ou suspicion de métastases du système nerveux central (SNC) ou de méningite carcinomateuse.

NB : les patients ayant des antécédents de métastases du SNC précédemment traitées ou asymptomatiques et ne nécessitant pas de thérapie par stéroïdes ou anticonvulsivants depuis au moins 6 mois sont éligibles.

La réalisation d'examens d'imagerie (tomographie ou imagerie à résonance magnétique) est requise uniquement en cas d'indication clinique ou si le patient présente des antécédents de métastases du SNC.

- Traitement par :
 - radiothérapie, chirurgie ou embolisation tumorale dans les 14 jours précédant l'inclusion, Nota Bene : la radiothérapie à visée antalgique est autorisée (les lésions irradiées ne seront pas retenues comme cibles dans l'évaluation tumorale selon RECIST)
 - toute médication anticancéreuse dans les 14 jours précédant l'inclusion. Toutefois, cette durée minimale de 14 jours devra être majorée dans les cas où la durée correspondant à 5 fois la demi-vie de la médication anticancéreuse est supérieure à 14 jours ; le cas échéant, la durée minimale d'interruption devra être égale à 5 fois cette demi-vie.
- Toxicité persistante d'une précédente thérapie anticancéreuse, de grade > 1 selon la classification NCI-CTCAE v.4.0 et/ou en cours de progression, à l'exception de l'alopécie.
- Pathologie sévère non contrôlée (ex : diabète, insuffisance rénale ou hépatique, immunodéficience, etc.).
- Infection non contrôlée.
- Anomalie gastro-intestinale cliniquement significative :
 - pouvant augmenter le risque d'hémorragie digestive,
 - NB : incluant mais ne se limitant pas à : ulcère gastro-duodénal ; lésions métastatiques intraluminales ; maladie inflammatoire de l'intestin (ex : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) ou autre pathologie gastro-intestinale présentant un risque accru de perforation ; antécédents de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale ou d'abcès intra-abdominal dans les 28 jours précédant l'inclusion.
 - pouvant altérer l'absorption du médicament expérimental.
 - NB : incluant mais ne se limitant pas à : syndrome de malabsorption ; antécédent de chirurgie de résection gastro-intestinale majeure.
- Hypertension artérielle non contrôlée.
 - NB : définie par une pression artérielle systolique (PAs) \geq 140 mmHg ou diastolique (PAd) \geq 90 mmHg. L'initiation ou l'ajustement du traitement antihypertenseur est autorisé avant l'inclusion dans l'étude. La pression artérielle doit être évaluée au minimum à 2 reprises espacées de 1 heure. A chacune de ces occasions, 3 lectures seront réalisées et la moyenne des PAs et PAd doit être respectivement < à 140 et 90 mmHg.
- Antécédents de troubles cardiovasculaires dans les 6 mois précédant l'inclusion.

NB : incluant mais ne se limitant pas à : angioplastie, implantation d'endoprothèse vasculaire ; infarctus du myocarde ; angine de poitrine ; pontage coronarien ; pathologie vasculaire périphérique symptomatique ; insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association.

- Durée de l'intervalle QT corrigé par la formule de Bazett (Qtcb) > 480 msec.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans les 6 mois précédant l'inclusion.
NB : incluant mais ne se limitant pas à : accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde (TVP).
Les patients atteints de TVP ayant été traité par des agents anticoagulants depuis au moins 6 semaines précédant l'inclusion sont éligibles.
- Chirurgie majeure ou traumatisme dans les 28 jours précédant l'inclusion et/ou présence de plaies non cicatrisées, de fracture ou d'ulcère.
NB : la pose d'un cathéter n'est pas considérée comme une chirurgie majeure.
- Hémorragie ou prédispositions hémorragiques.
- Hémoptysie dans les 8 semaines précédant l'inclusion.
- Transfusion de plaquettes dans les 7 jours précédant l'inclusion.
- Lésion endobronchique et/ou lésions infiltrant le système circulatoire pulmonaire.
- Elévation concomitantes de la bilirubine et des ASAT et/ou ALAT > 1 x LSN.
- Traitement par un anti-vitamine K.
NB : les patients traités par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont éligibles.
- Incapable ou non disposé à interrompre l'utilisation de traitement(s) contre-indiqué(s) (cf. § 6.1.2.c p.38 ; Annexe 2 p.71 et Annexe 2 bis p.75).
NB : l'interruption devra intervenir au minimum 14 jours avant l'inclusion OU 5 demi-vies du traitement contre-indiqué si > 14 jours et persister pendant la durée de l'étude.
- Incapable de déglutir.
- Femme enceinte ou en cours d'allaitement.
NB : Les femmes allaitant doivent cesser d'allaiter avant la première administration de traitement à l'étude et s'abstenir d'allaiter jusqu'à 14 jours après la dernière administration de traitement à l'étude.
- Ayant une faible probabilité de compliance aux procédures de l'étude selon l'appréciation de l'Investigateur.

5.2. Critères d'éligibilité au traitement à titre compassionnel (cas particulier des patients du bras B après progression)

NB : toute demande d'information ou de confirmation d'éligibilité d'un patient doit être systématiquement adressée au Chef de projet de l'étude (pazogist@lyon.unicancer.fr).

5.2.1. Critères autorisant l'accès au traitement

- Performance status (PS) ECOG ≤ 2 (cf. Annexe 3 p.76)
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (MUGA ou ECHO) conforme aux normes du centre investigateur
- Paramètres biologiques conformes aux valeurs suivantes :
 - *Hématologiques*
 - Polynucléaires neutrophiles (PNN) ≥ 1,5 G/L
 - Hémoglobine (Hb) ≥ 9 g/dL
 - Plaquettes ≥ 100 G/L
 - NB : les patients ayant reçu une transfusion de plaquettes dans les 7 jours précédant l'inclusion ne sont pas éligibles.
 - Taux de prothrombine (TP) ou International Normalized Ratio (INR) ≤ 1,2 x Limite supérieure de la normale (LSN)
 - NB : les patients sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont éligibles si leur INR est stable à la dose recommandée pour l'activité anticoagulante requise.
 - Temps de céphaline activée (TCA) ≤ 1,2 x LSN
 - *Hépatiques*
 - Bilirubine ≤ 1,5 x LSN

- ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times$ LSN

NB : les patients présentant une élévation concomitante de la bilirubine et des ASAT et/ou ALAT $> 1 \times$ LSN ne sont pas éligibles.

- *Rénaux*

- Créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L). Si la créatinine $> 1,5$ mg/dL, la clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft doit être ≥ 50 mL/min.
- RPC < 1 . Si le RPC ≥ 1 , la protéinurie sur 24h doit être < 1 g.

- *Biochimique*

- Kaliémie $\geq 1 \times$ LIN.

- Les femmes sont éligibles à condition d'être :

- physiologiquement incapables de procréer (hystérectomie, ovariectomie bilatérale, ligature des trompes, ménopause).

NB : Les femmes n'utilisant pas de traitement hormonal substitutif (THS) doivent avoir éprouvé une aménorrhée totale depuis au moins 1 an et être âgées de plus de 45 ans, OU, en cas de doute, avoir un taux de follicle stimulating hormone (FSH) > 40 mIU/mL et un taux d'œstradiol < 40 pg/mL (< 140 pmol/L).

Les femmes sous TSH doivent avoir éprouvé une aménorrhée totale depuis au moins 1 an et être âgées de plus de 45 ans OU pouvoir présenter la preuve documentée de ménopause basée sur les concentrations de FSH et d'œstradiol avant l'initiation du THS.

- Ou - capables de procréer, à condition d'avoir eu un test de grossesse sérique négatif dans les 2 semaines précédant l'inclusion, et de consentir à utiliser une méthode contraceptive adéquate, conformément au résumé des caractéristiques produit (RCP) et aux instructions du médecin.

NB : les méthodes contraceptives autorisées sont :

- Stérilet avec un taux d'échec documenté de moins de 1 % par an.
- Partenaire vasectomisé, stérile avant l'entrée du sujet féminin dans l'essai et qui est le seul partenaire sexuel pour cette femme.
- Abstinence complète de relations sexuelles pendant 14 jours précédant l'inclusion, la durée de l'essai et jusqu'au moins 21 jours après la fin du traitement à l'étude.
- Contraception double.
- Contraceptifs oraux.

5.2.2. Critères n'autorisant pas l'accès au traitement

- Antécédents ou suspicion de métastases du système nerveux central (SNC) ou de méningite carcinomateuse.

NB : les patients ayant des antécédents de métastases du SNC précédemment traitées ou asymptomatiques et ne nécessitant pas de thérapie par stéroïdes ou anticonvulsivants depuis au moins 6 mois sont éligibles.

La réalisation d'exams d'imagerie (tomographie ou imagerie à résonance magnétique) est requise uniquement en cas d'indication clinique ou si le patient présente des antécédents de métastases du SNC.

- Traitement par :

- radiothérapie, chirurgie ou embolisation tumorale dans les 14 jours précédant l'inclusion (la radiothérapie à visée antalgique est autorisée),
- toute médication anticancéreuse dans les 14 jours précédant l'inclusion. Toutefois, cette durée minimale de 14 jours devra être majorée dans les cas où la durée correspondant à 5 fois la demi-vie de la médication anticancéreuse est supérieure à 14 jours ; le cas échéant, la durée minimale d'interruption devra être égale à 5 fois cette demi-vie.

- Toxicité persistante d'une précédente thérapie anticancéreuse, de grade > 1 selon la classification NCI-CTCAE v.4.0 et/ou en cours de progression, à l'exception de l'alopécie.
- Pathologie sévère non contrôlée (ex : diabète, insuffisance rénale ou hépatique, immunodéficience, etc.).
- Infection non contrôlée.
- Anomalie gastro-intestinale cliniquement significative :

- pouvant augmenter le risque d'hémorragie digestive,

NB : incluant mais ne se limitant pas à : ulcère gastro-duodéal ; lésions métastatiques intraluminales ; maladie inflammatoire de l'intestin (ex : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) ou autre pathologie gastro-intestinale présentant un risque accru de perforation ; antécédents de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale ou d'abcès intra-abdominal dans les 28 jours précédant l'inclusion.

- pouvant altérer l'absorption du médicament expérimental.

NB : incluant mais ne se limitant pas à : syndrome de malabsorption, antécédent de chirurgie de résection gastro-intestinale majeure.

- Hypertension artérielle non contrôlée.

NB : définie par une pression artérielle systolique (PAS) \geq 140 mmHg ou diastolique (PAD) \geq 90 mmHg.

L'initiation ou l'ajustement du traitement antihypertenseur est autorisé avant l'inclusion dans l'étude.

La pression artérielle doit être évaluée au minimum à 2 reprises espacées de 1 heure. A chacune de ces occasions, 3 lectures seront réalisées et la moyenne des PAS et PAD doit être respectivement $<$ à 140 et 90 mmHg.

- Antécédents de troubles cardiovasculaires dans les 6 mois précédant l'inclusion.

NB : incluant mais ne se limitant pas à : angioplastie, implantation d'endoprothèse vasculaire ; infarctus du myocarde ; angine de poitrine ; pontage coronarien ; pathologie vasculaire périphérique symptomatique ; insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association.

- Durée de l'intervalle QT corrigé par la formule de Bazett (Qtcb) $>$ 480 msec.

- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans les 6 mois précédant l'inclusion.

NB : incluant mais ne se limitant pas à : accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde (TVP).

Les patients atteints de TVP ayant été traité par des agents anticoagulants depuis au moins 6 semaines précédant l'inclusion sont éligibles.

- Chirurgie majeure ou traumatisme dans les 28 jours précédant l'inclusion et/ou présence de plaies non cicatrisées, de fracture ou d'ulcère.

NB : la pose d'un cathéter n'est pas considérée comme une chirurgie majeure.

- Hémorragie ou prédispositions hémorragiques.

- Hémoptysie dans les 8 semaines précédant l'inclusion.

- Transfusion de plaquettes dans les 7 jours précédant l'inclusion.

- Lésion endobronchique et/ou lésions infiltrant le système circulatoire pulmonaire.

- Elévation concomitantes de la bilirubine et des ASAT et/ou ALAT $>$ 1 x LSN.

- Traitement par un anti-vitamine K.

NB : les patients traités par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont éligibles.

- Incapable ou non disposé à interrompre l'utilisation de traitement(s) contre-indiqué(s) (cf. § 6.1.2a.1.1.c. p.38 ; Annexe 2 p.71 et Annexe 2 bis p.75).

NB : l'interruption devra intervenir au minimum 14 jours avant l'inclusion OU 5 demi-vies du traitement contre-indiqué si $>$ 14 jours et persister pendant la durée de l'étude.

- Incapable de déglutir.

- Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

NB : Les femmes allaitant doivent cesser d'allaiter avant la première administration de traitement à l'étude et s'abstenir d'allaiter jusqu'à 14 jours après la dernière administration de traitement à l'étude.

- Ayant une faible probabilité de compliance aux procédures de l'étude selon l'appréciation de l'Investigateur.

6. Mise en œuvre des stratégies thérapeutiques à l'étude

6.1. Patients du bras A et patients du bras B après progression et passage sous pazopanib

6.1.1. Gestion des unités de traitement

a. Présentation

Tableau 5 : Généralités concernant le pazopanib

Laboratoires	GLAXOSMITHKLINE (GSK)
Document de référence	Version actuelle de la Brochure Investigateur
Forme / Conditionnement	Comprimés (cps) à 200 mg (flacon de 34 cps) ou 400 mg (flacon de 68 cps) de monohydrochlorure de pazopanib (code GW786034B).
Conservation	Conservation à 25°C.
Mode d'administration	Administration par voie orale une fois par jour, en dehors du repas (au moins une heure avant ou deux heures après un repas). Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau (attention : le jus de fruit est absolument interdit) et ne doivent pas être coupés ou écrasés. Le moment d'administration dans la journée doit être relativement constant. En cas d'oubli, si la dose suivante est prévue dans moins de 12 h, ne pas prendre la dose oubliée. En cas de vomissement après la prise de pazopanib, ne pas prendre une autre dose et attendre la dose suivante prévue. Si les vomissements persistent, en informer l'Investigateur.

Pour les besoins de l'étude, le traitement sera à prendre de préférence le matin.

b. Fourniture, conditionnement et étiquetage

Le pazopanib sera fourni au Promoteur par les Laboratoires GSK.

Le conditionnement et l'étiquetage seront réalisés sous la responsabilité des Laboratoires GSK selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

c. Approvisionnement des centres participants

L'approvisionnement de la pharmacie de chaque centre participant sera réalisé sous la responsabilité du Promoteur.

Des réapprovisionnements en cours d'étude seront réalisés sur demande de la pharmacie des centres investigateurs adressée au Centre de coordination.

d. Dispensation et comptabilité des produits expérimentaux

Chaque pharmacie assurera la réception, le stockage, la dispensation et la gestion du traitement de l'étude (gestion des stocks, comptabilité des produits délivrés et retournés, qu'ils aient ou non été utilisés, etc.).

6.1.2. Protocole thérapeutique

a. Initiation du traitement

Le traitement par pazopanib devra être initié à la dose de 800 mg/j le lendemain de la randomisation (J1 - cf § 7.1.2 p.40). Le bilan d'évaluation initial devra avoir été réalisé dans les 15 jours précédant l'initiation du traitement, à l'exception du contrôle de la kaliémie qui devra avoir été réalisé dans les 72 heures précédant l'initiation du traitement. Dès lors, ces patients recevront du pazopanib tous les jours à la dose de 800 mg.

b. Réductions de dose

Des ajustements de posologie du pazopanib pourront être réalisés pour les patients présentant un ou plusieurs EI.

De manière générale, la réduction de dose de pazopanib se fera par palier de 200 mg, sur une durée de 10 à 14 jours. Si la toxicité ne diminue pas pendant cette durée, il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement et/ou de diminuer d'un autre palier pendant 10-14 jours supplémentaires, et ainsi de suite.

Les patients présentant des toxicités à 400 mg de pazopanib et nécessitant une réduction de dose devront interrompre le traitement expérimental.

Si la toxicité décroît avec la réduction de dose et que la ré-escalade de dose est considérée par l'investigateur comme ne présentant pas de risque, la dose de pazopanib pourra être ré-augmentée de la même manière (par palier de 200 mg d'une durée de 10-14 jours pour s'assurer que la toxicité ne réapparaît pas ou ne s'aggrave pas).

Si les toxicités requièrent une interruption de traitement supérieure à 21 jours consécutifs, l'arrêt de traitement sera définitif.

↳ Modifications/Interruptions de doses pour toxicités non-hépatiques

Les recommandations concernant l'interruption/modification du pazopanib en cas d'EI non-hépatique sont données en Annexe 5 p. 80.

↳ Modifications/Interruptions de doses pour toxicités hépatiques

Les recommandations concernant l'interruption/modification du pazopanib en cas d'EI hépatique sont données en Annexe 6 p. 86.

De manière générale, compte tenu des multiples traitements médicamenteux concomitants chez de nombreux sujets, il est essentiel de :

- faire une liste exhaustive des traitements concomitants (via le CRF) pris dans les 4 semaines précédant la date de randomisation et tout au long de l'étude,
- identifier et arrêter ceux qui sont connus pour être hépatotoxiques pour les remplacer si nécessaire, pour la même indication, par un traitement équivalent non-hépatotoxique.

L'insuffisance hépatique doit être évaluée de manière complète même si les signes cliniques et symptômes indiquent une progression des lésions tumorales hépatiques. L'imagerie est nécessaire pour documenter la progression de la maladie.

c. Traitements concomitants

↳ Traitements autorisés

Il sera demandé à tous les sujets de l'étude de fournir une liste complète des médicaments, avec ou sans prescription, qui ont été pris dans les 4 semaines précédant le J0 (cf. § 7.1.2 p.40) et pendant toute la durée de l'étude. L'Investigateur doit être informé dès que possible de la prise de tout nouveau(x) médicament(s) pris entre le début de l'évaluation initiale et la fin de la visite de surveillance post-traitement. L'ensemble des traitements concomitants pendant la durée de l'étude sera notifié dans le CRF avec l'indication, la posologie et les dates d'administration.

Des traitements de support pourront être administrés, tels que transfusion de sang frais et de dérivés du sang, antibiotiques, analgésiques, érythropoïétine, ou bisphosphonates, si nécessaire.

Les antiémétiques (tels que le lorazépam, l'ondansétron ou d'autres antagonistes sérotoninergiques) pourront être utilisés de manière prophylactique en cas de nausées.

Les anti-diarrhéiques comme le lopéramide pourront être administrés si besoin en cas de diarrhées. Bien que l'acétaminophène soit autorisé à des doses ≤ 2 g/jour, il est recommandé de l'employer avec précaution en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Recommandations particulières :

♦ Concernant les anticoagulants

Les résultats des études menées sur les interactions médicamenteuses conduites chez les sujets atteints d'un cancer suggèrent que le pazopanib n'a aucun effet sur le métabolisme de la S-warfarine. Cependant, des cas d'hémorragies ont été rapportés dans des études cliniques avec pazopanib. Le pazopanib est donc à utiliser avec précaution chez les sujets à haut risque hémorragique ou qui reçoivent un traitement anticoagulant (ex : warfarine et ses dérivés, HBPM, ou héparine standard), sous surveillance clinique et biologique régulière.

Dans le cadre de l'essai PAZOGIST, l'utilisation d'anti-vitamine K n'est pas autorisée. Seule l'utilisation d'HBPM est possible.

♦ Concernant les traitements hypoglycémiant y compris l'insuline

Les résultats des études menées sur les interactions médicamenteuses conduites chez les sujets atteints d'un cancer suggèrent qu'il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre le pazopanib et des agents hypoglycémiant. Des hypoglycémies transitoires (principalement de grade 1 et 2, rarement de grade 3) ont été observées dans des études cliniques avec pazopanib. De plus, des hypoglycémies ont récemment été décrites chez des sujets traités par un autre ITK, le sunitinib. Ces éléments peuvent amener à réajuster les doses des traitements hypoglycémiant et/ou insuline. Il est donc conseillé aux sujets de l'étude de signaler tout symptôme d'hypoglycémie (ex : confusion, troubles visuels, palpitations, sueurs). La glycémie devra être mesurée pendant le traitement par pazopanib comme prévu par le protocole et comme indiqué cliniquement.

♦ Concernant les traitements pouvant allonger l'intervalle QT

Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant ou pouvant développer un allongement du QT. Une utilisation concomitante avec un anti-arythmique (tel que amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine et sotalol, etc.) ou un autre traitement pouvant prolonger le QT (tel que chloroquine, chlorpromazine, domperidone, droperidol, halofantrine, haloperidol, methadone, pentamidine, pimozide, thioridazine, clarithromycin, etc.) doit être évitée pendant l'étude ou introduit avec beaucoup de précautions en absence de traitement alternatif. Une liste non exhaustive de ces traitements est disponible en Annexe p. 71 (source : <http://www.qtdrugs.org>).

Une surveillance attentive doit être réalisée en cas d'association du pazopanib avec un médicament connu pour allonger l'intervalle QT (contrôle de l'ECG à chaque visite, tel que prévu pour tous les patients participant à l'essai). NB : Si, à l'occasion d'une visite de suivi, l'intervalle QTcB est > 60 ms par rapport à sa valeur évaluée avant l'initiation du traitement OU ≥ 500 ms, se reporter aux recommandations de modification de traitement en Annexe 5 p.80 du présent protocole.

♦ **Concernant les autres médicaments**

Les données des expérimentations *in vitro* indiquent que le pazopanib est un inhibiteur potentiel de certaines isoformes du cytochrome P-450 (CYP3A4, CYP2C8, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2B6, et CYP2E1). Ainsi, l'utilisation concomitante du pazopanib et de substrats du CYP3A4, CYP2C8, ou CYP2D6 devra être réalisée avec précaution, sous surveillance clinique et biologique régulière, et ce jusqu'à 15 jours après la dernière administration du pazopanib. Des informations détaillées sur ce sujet sont disponibles dans la BI (57).

Parmi ces médicaments, on trouve notamment :

- **Dérivés de l'Ergot de seigle** : dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, methylelrgométrine (potentielle augmentation du risque d'ergotisme : vasoconstrictions sévères entraînant des accidents ischémiques périphériques ou cérébraux)
- **Neuroleptiques** : pimozide (potentielle augmentation des risques suivants : allongement du QT, arythmie ventriculaire et mort subite)
- **Antiarythmique** : bepridil, flecaïnide, mexilétine, amiodarone, quinidine, propafenone, lidocaïne (potentielle augmentation des risques d'allongement du QT et de torsades de pointes)
- **Immunomodulateurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus (potentielle augmentation des risques de néphrotoxicité et de neurotoxicité)
- **Autres** : quétiapine, risperidone, clozapine, atomoxétine

Pour plus d'information, vous pouvez consulter la liste disponible sur le site de l'ANSM.

Inducteurs du CYP3A4 : Les inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine peuvent diminuer la concentration plasmatique de pazopanib. Il est recommandé de sélectionner un traitement concomitant alternatif n'ayant pas ou peu de potentiel d'induction enzymatique.

Parmi les inducteurs du CYP3A4, on trouve notamment :

- Glucocorticoïdes : cortisone (>50 mg), hydrocortisone (>40 mg), prednisone (>10 mg), méthylprednisolone (>8 mg), dexaméthasone (>1,5 g).
- Anticonvulsivants : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, oxcarbazépine, primidone.
- Antiviraux anti HIV : efavirenz, névirapine.
- Antibiotiques : rifampicine, rifabutine, rifapentine.
- Divers : St. John's Wort (millepertuis), modafinil, pioglitazone.

↳ **Traitements contre-indiqués en association avec le pazopanib**

A l'exception du pazopanib dont les modalités d'utilisation sont décrites ci-avant, aucun autre traitement anticancéreux agréé ou en cours d'investigation n'est autorisé pendant la durée de l'étude y compris les agents de chimiothérapie, les thérapeutiques ciblées telles que les anti-angiogéniques, l'hormonothérapie (sauf leuproréline ou d'autres analogues de la GnRH) et l'immunothérapie, à l'exception des biphosphonates.

L'utilisation de rifampicine est proscrite dans le cadre de ce protocole.

Les traitements inhibiteurs du CYP3A4 sont interdits dans les 2 semaines précédant la première dose du traitement de l'étude (ou 5 demi-vies, selon le plus long) et jusqu'à 14 jours après la fin de l'étude (cf.supra).

Inhibiteurs du CYP3A4 : La co-administration de pazopanib avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut accroître la concentration plasmatique de pazopanib. Cette association est donc interdite, un traitement concomitant alternatif n'ayant pas ou peu de potentiel d'inhibition du CYP3A4 doit alors être sélectionné. En cas de nécessité de co-administration avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, signaler ce cas au Centre de coordination et à l'Investigateur coordonnateur pour avis. Une réduction de dose du pazopanib à 400 mg/jour pourra être considérée.

Parmi les puissants inhibiteurs du CYP3A4, on trouve notamment (liste non exhaustive) :

- Antibiotiques : clarithromycine, tétracycline, troléandomycine.

- HIV : inhibiteurs de protéase (ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir).
- Antifongiques : itraconazole, kétoconazole, voriconazole.
- Antidépresseurs : néfazodone.
- Divers : jus de pamplemousse

Ces molécules sont susceptibles de majorer les effets indésirables du pazopanib.

Enfin, aucun autre traitement en cours d'investigation n'est autorisé dans les 14 jours (ou 5 demi-vies, selon le plus long) précédant l'administration de la première dose de traitement de l'étude, pendant l'étude et jusqu'à 14 jours (ou 5 demi-vies selon le plus long) après la dernière dose du traitement de l'étude reçue.

d. Durée du traitement

Le traitement expérimental sera administré jusqu'à progression documentée selon les critères RECIST v.1.1 (cf. Annexe p.77) ou jusqu'à l'apparition de toxicité nécessitant son arrêt définitif.

En cas de progression documentée, le traitement par pazopanib pourra être poursuivi à la discrétion de l'Investigateur si un bénéfice clinique est observé (réduction de la douleur, réduction de 1 point du PS ECOG (cf. Annexe 3 p.76)). Le suivi, notamment de la toxicité, sera alors poursuivi à chaque visite d'évaluation. En cas de détérioration clinique, le traitement par pazopanib sera interrompu.

e. Critères d'arrêt définitif du traitement

Le traitement sera arrêté en cas de :

- Progression de la maladie,
- EI inacceptable,
- Toxicité persistante à la posologie de 400 mg/j nécessitant une nouvelle réduction de dose,
- Arrêt du traitement de plus de 21 jours consécutifs,
- Grossesse,
- Décision du patient,
- Non compliance aux procédures de l'étude,
- Autres événements empêchant la poursuite du traitement selon l'avis de l'Investigateur,
- Décision du Promoteur,
- Sortie d'étude (cf. § 7.1.5).

6.2. Patients du bras B

Les patients randomisés dans le bras B recevront des SS laissés à l'appréciation de l'Investigateur, excluant toute thérapeutique anticancéreuse (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie, radiothérapie, etc.)

Tous les soins qualifiés de palliatifs seront autorisés.

NB : La radiothérapie à visée antalgique sera possible si cette dernière n'est pas ciblée sur une lésion cible. La chirurgie sera tolérée, uniquement en situation d'urgence. Dans ces 2 derniers cas, une demande circonstanciée devra être formulée par l'Investigateur et adressée au Chef de projet et à l'Investigateur-coordonnateur (julien.gautier@lyon.unicancer.fr et jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr).

Tous les traitements administrés seront colligés dans le cahier de recueil des données.

7. Mise en œuvre de l'évaluation

7.1. Déroulement de l'étude

7.1.1. Information/Consentement - Screening - Inclusion/Randomisation

① Information et recueil du consentement

L'information du patient et le recueil de son consentement surviendront avant toute procédure d'évaluation dans le cadre de cette étude.

Le patient sera informé oralement de l'essai par l'Investigateur qui lui remettra également une note d'information écrite ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé.

Après en avoir pris connaissance et après un délai de réflexion suffisant, le participant devra donner son consentement par écrit. Il devra pour cela dater et signer personnellement le formulaire de consentement qui sera également daté et signé par l'Investigateur (original archivé par l'Investigateur, copie remise au patient ou à son représentant légal).

② Screening

Tous les examens de screening seront réalisés dans les 14 jours précédant le J0.

③ Inclusion / randomisation

Si le patient est éligible, l'Investigateur complètera le formulaire de demande d'inclusion/randomisation. Au J0, il procédera à l'inclusion et à la randomisation du patient par connexion Internet.

④ Confirmation d'inclusion/randomisation

Une confirmation d'inclusion/randomisation sera envoyée à l'Investigateur par courrier électronique et par courrier postal, rappelant l'identification du patient (monogramme et numéro identifiant) ainsi que le bras de traitement alloué par randomisation (A ou B).

7.1.2. Définition du J0 et du J1

Le jour de la randomisation correspond au J0 de l'étude.

Pour les patients inclus dans le bras A, le traitement par pazopanib sera initié le lendemain de la randomisation et en tout état de cause au plus tard dans les 15 jours suivant l'exécution du bilan de screening. Le J1 sera défini comme étant le jour de 1^{ère} administration du médicament expérimental.

Pour les patients inclus dans le bras B, le J1 sera défini comme étant le lendemain de la randomisation.

7.1.3. Enregistrement du passage sous pazopanib des patients du bras B après progression

① Validation des critères d'éligibilité au traitement à titre compassionnel

Tous les examens de confirmation de l'éligibilité au traitement seront réalisés dans les 14 jours précédant la date prévue d'initiation du traitement.

② Screening

Si le patient est éligible, l'Investigateur complètera le formulaire de demande de passage sous pazopanib puis procédera à l'enregistrement du passage sous pazopanib par connexion Internet.

③ Confirmation de passage sous pazopanib

Une confirmation de passage sous pazopanib sera envoyée à l'Investigateur par courrier électronique et par courrier postal. L'identification du patient (monogramme et numéro identifiant) restera inchangée.

7.1.4. Suivi

Les bilans d'évaluation sont colligés dans le tableau 6, § 7.2 p.43.

a. Suivi de tous les patients inclus

Tous les patients seront suivis à J0, J14±3, J28±5, au cours des semaines 10, 16, toutes les 8 semaines après la 16^{ème} semaine et à la progression de la maladie.

Un contrôle du bilan hépatique sera demandé au cours des semaines 7 et 9 ; ce bilan pourra être réalisé en laboratoire de ville.

Des visites supplémentaires auprès du médecin Investigateur pourront intervenir en cas d'évènement intercurrent.

b. Suivi spécifique des patients du bras B après progression

Les patients initialement inclus dans le bras B et ayant progressé auront la possibilité d'être traité par pazopanib à titre compassionnel s'ils répondent aux critères d'éligibilité définis au § 5.2 p.32. Un bilan de confirmation des critères d'éligibilité au traitement compassionnel devra être réalisé dans les 15 jours précédant l'initiation du traitement par pazopanib.

Les modalités de traitement sont décrites au § 6.1.2 p.36. Le jour de 1^{ère} administration du pazopanib sera alors défini comme étant J_{pazo}1.

Le cas échéant, ces patients seront également suivis : J_{pazo}0 (jour précédant la 1^{ère} prise de pazopanib), J_{pazo}14±3, J_{pazo}28±5, 10 et 16 semaines après la 1^{ère} administration de pazopanib, puis toutes les 8 semaines après la 16^{ème} semaine et à la progression de la maladie.

Un contrôle du bilan hépatique sera demandé au cours des semaines 7 et 9 ; ce bilan pourra être réalisé en laboratoire de ville.

c. Suivi en cas d'arrêt prématuré du traitement expérimental

En cas d'arrêt prématuré définitif du traitement expérimental (autre que pour retrait du consentement ou décès), le suivi sera réalisé conformément au protocole (cf. § 7.2 p.43) jusqu'à la progression ou l'introduction d'un nouveau traitement antitumoral (à l'introduction de ce nouveau traitement, le suivi sera arrêté). En cas de progression sous un autre traitement, les données concernant cette progression seront recueillies.

d. Suivi des patients toujours sous pazopanib au moment du gel de la base de données

Le gel de la base de données pour analyse du critère principal sera réalisé après 4 mois de suivi du dernier patient inclus.

Les patients toujours sous pazopanib au décours du gel de la base de données seront suivis jusqu'à arrêt définitif du traitement.

7.1.5. Critères de sortie d'étude

Un patient pourra être amené à interrompre l'étude de façon prématurée pour diverses raisons. Celles-ci peuvent être :

- En cas de progression et en absence de poursuite (bras A) ou d'introduction (bras B) du traitement par pazopanib,
- Une décision du Promoteur ou de l'Investigateur,
- Le retrait de son consentement,
- L'introduction d'un nouveau traitement antitumoral,
- L'absence de nouvelles du patient (patient perdu de vue),
- Le décès du patient.

Hormis dans les deux derniers cas cités précédemment, une évaluation finale doit être réalisée, établissant les raisons pour lesquelles le patient est sorti de l'étude. Les sorties dues à des maladies intercurrentes ou des événements indésirables doivent être parfaitement documentées dans le CRF en ajoutant toute information complémentaire appropriée.

7.1.6. Arrêt prématuré de l'étude

L'étude pourra être interrompue pour des raisons administratives, ou dans le cas où l'on disposerait de nouvelles données sur la recherche mettant en jeu le rapport bénéfice/risque et/ou sur décision du Promoteur ou de l'Autorité Compétente.

Si l'étude est arrêtée prématurément ou suspendue, le Promoteur informera immédiatement les Investigateurs, l'Autorité Compétente et le CPP de la raison de l'arrêt ou de la suspension. Dans tous les cas, un suivi des patients devra être assuré par l'Investigateur.

7.2. Bilans d'évaluation

7.2.1. Récapitulatif des bilans d'évaluation

Tableau 6 : Récapitulatif des bilans d'évaluation

	Screening (≤ 15 j précédant J1)	J0 Le cas échéant Jpazo0	J14±3 Le cas échéant Jpazo14±3	J28±5 Le cas échéant Jpazo28±5	S7 Le cas échéant Spazo7	S9 Le cas échéant Spazo9	S10 Le cas échéant Spazo10	S16 Le cas échéant Spazo16	Toutes les 8 semaines après la S16 / Spazo16	Progression de la maladie	Ajustement du traitement / pazopanib ¹
⇒ REALISE CHEZ TOUS LES PATIENTS²											
Démarches règlementaires et logistiques											
<ul style="list-style-type: none"> Information / Consentement Inclusion / Randomisation 	x	x									
Biologie moléculaire											
<ul style="list-style-type: none"> Statut mutationnel de la tumeur³ → échantillon de tissus tumoral 	x										
Bilan clinique											
<ul style="list-style-type: none"> Histoire de la maladie, antécédents et traitements 		x									
<ul style="list-style-type: none"> Examen clinique (dont poids ; taille à l'inclusion uniquement) 	x	x	x	x			x	x	x	x	x
<ul style="list-style-type: none"> Signes vitaux (fréquence cardiaque, PA systolique/diastolique, etc.) 	x	x	x	x			x	x	x	x	x
<ul style="list-style-type: none"> PS ECOG (cf. Annexe 3 p.76) 	x	x	x	x			x	x	x	x	x
<ul style="list-style-type: none"> Examens cardiaques (ECG ; FEVG à l'inclusion uniquement) 	x	x ⁴	x ⁴	x ⁴			x ⁴	x ⁴	x ⁴	x ⁴	
Bilans biologiques (sanguins et urinaires)											
<ul style="list-style-type: none"> Hématologie : - numération formule plaquettes (NFP), Hb - TP/INR, TCA 	x		x	x			x	x	x	x	Cf § 6.1.2b p.36

	Screening (≤ 15 j précédant J1)	J0 Le cas échéant Jpazo0	J14±3 Le cas échéant Jpazo14±3	J28±5 Le cas échéant Jpazo28±5	S7 Le cas échéant Spazo7	S9 Le cas échéant Spazo9	S10 Le cas échéant Spazo10	S16 Le cas échéant Spazo16	Toutes les 8 semaines après la S16 / Spazo16	Progression de la maladie	Ajustement du traitement / pazopanib ¹
<ul style="list-style-type: none"> Biochimie <ul style="list-style-type: none"> ionogramme sanguin : ionogramme (sodium, potassium, chlore, magnésium, glycémie, protéine, créatinine, clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft, urée, calcium et calcium corrigé, albumine) ; CRP ; protéinurie, créatininurie, RPC ; LDH, TSH 	x ⁵		x	x			x	x	x	x	
<ul style="list-style-type: none"> Bilan hépatique <ul style="list-style-type: none"> bilirubine (totale, libre, conjuguée), ASAT, ALAT, GGT, PAL acide urique 	x		x	x	x	x	x	x	x	x	
<ul style="list-style-type: none"> Test de grossesse (femmes en âge de procréer) OU dosages FSH et œstradiol (femmes incapables de procréer) 	x										
Tolérance / Sécurité											
<ul style="list-style-type: none"> Traitements concomitants Evaluation des EI (critères NCI-CTCAE v.4.0 - cf. Annexe 1 p.70) Pharmacovigilance 	x	x	x	x			x	x	x	x	x
Evaluation tumorale (critères RECIST v.1.1 - (cf. Annexe 4 p.77))											
<ul style="list-style-type: none"> Tomodensitométrie ± IRM cérébrale → transmission des examens anonymisés (CD-rom) 	x			x			x	x	x		
⇒ REALISE CHEZ LES PATIENTS DU BRAS A, ET LES PATIENTS DU BRAS B APRES PROGRESSION ET PASSAGE SOUS PAZOPANIB											
Traitement expérimental											
<ul style="list-style-type: none"> Administration quotidienne Relevé de l'observance dans Carnet patient 											
<ul style="list-style-type: none"> Comptabilité des unités de traitement retournées par les pharmacies⁴ 			x	x			x	x	x	x	x
Dosage plasmatique pazopanib⁴											
<ul style="list-style-type: none"> Prélèvement sanguin (tubes héparine) → 2mL plasma congelé à -20°C 				x ⁶			x ⁶	x ⁶		x ^{6,7}	x ^{6,8}

¹ Examens réalisés chez les patients du bras A et ceux du bras B après progression et passage sous pazopanib.

- ² Chez les patients initialement inclus dans le bras B, après progression et passage sous pazopanib, le suivi sera réalisé : le jour précédant la 1^{ère} administration de pazopanib ($J_{\text{pazo}0}$), $J_{\text{pazo}14\pm3}$, $J_{\text{pazo}28\pm5}$, 10 et 16 semaines après la 1^{ère} administration de pazopanib, toutes les 8 semaines après la 16^{ème} semaine et à la progression de la maladie.
- ³ Si non réalisé à l'inclusion, réserver un fragment tumoral pour sa détermination *a posteriori*.
- ⁴ Examens non réalisés dans la pratique courante. Prise en charge financière par le Promoteur.
- ⁵ Si le contrôle de la kaliémie a été réalisé plus de 72h avant l'initiation du traitement, le reconstrôler avant l'initiation du traitement par pazopanib.
- ⁶ Avant traitement.
- ⁷ En cas de confirmation de la progression de la maladie : faire un prélèvement si aucun prélèvement n'a été réalisé dans les 28 jours précédant.
- ⁸ En cas d'adaptation de la dose de pazopanib (réduction ou augmentation) : le jour de l'adaptation et ≥ 7 jours suivant l'adaptation ;
En cas d'arrêt du traitement par pazopanib (temporaire ou définitif) : le jour de l'arrêt ;
En cas de reprise du traitement par pazopanib : ≥ 7 jours suivant la reprise.

7.2.2. Bilan de screening / d'inclusion

Les examens de screening devront être réalisés dans les 15 jours précédant le J1 (tel que défini au § 7.1.2 p.40).

NB : toute demande de déviation à cette période d'exécution des examens de screening devra systématiquement être adressée au Chef de projet de l'étude (julien.gautier@lyon.unicancer.fr)

Il permettra d'apprécier l'éligibilité du patient dans l'essai, d'évaluer l'extension initiale de la maladie et de déterminer les cibles pour l'appréciation de la réponse. Les examens réalisés dans le cadre de la prise en charge courante, avant signature du consentement éclairé pourront être utilisés s'ils ont été réalisés conformément au présent protocole.

a. Biologie moléculaire

- Analyse du statut mutationnel de la tumeur (c-Kit, PDGF)
- Si celle-ci n'a pas été réalisée avant l'inclusion et n'est pas prévue au cours de l'essai, et dans la mesure où une biopsie a été réalisée, réserver un fragment de tissus tumoral pour son analyse qui sera réalisée par le Promoteur.

b. Bilan clinique

- Examen clinique (dont poids, taille) ;
- Signes vitaux (fréquence cardiaque, PA systolique/diastolique, etc.) ;
- PS ECOG (cf. Annexe 3 p.76) ;
- Examen de la fonction cardiaque (ECG, FEVG).

c. Bilans biologique et urinaire

- NFP ;
- Hb ;
- TP, INR, TCA ;
- Ionogramme (sodium, potassium, chlore, magnésium - NB : la kaliémie doit obligatoirement être contrôlée dans les 72 heures précédant l'initiation du traitement),
- Urée, créatinine, clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft, acide urique, glucose protéine, Albumine, calcium et calcium corrigé
- CRP ;
- Protéinurie ;
- Créatininurie ;
- RPC ;
- Bilirubine (totale, libre et conjuguée) ;
- Transaminases (ASAT, ALAT), GGT, PAL, LDH ;
- TSH ;
- Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer.

d. Evaluation tumorale

- Examen d'imagerie (tomodensitométrie ± IRM cérébrale) avec mesure des cibles tumorales selon les critères RECIST v.1.1 (cf. Annexe 4 p.77).

NB : les examens d'imagerie seront anonymisés, gravés sur des CD-Rom et transmis au Centre de coordination (à l'intention de la Technicienne de Recherche Clinique), pour relecture par le Comité de relecture.

7.2.3. Bilans de suivi

NB : Les patients initialement inclus dans le bras B, ayant progressé et pour lesquels un traitement par pazopanib est initié seront également suivis conformément aux recommandations du § 7.1.4b p.41 et du tableau 6, § 7.2 p.43.

a. Tolérance

La tolérance sera surveillée à chacune des visites de suivi : J0, J14±3, J28±5, au cours des semaines 10, 16, toutes les 8 semaines après la 16^{ème} semaine ; ainsi que, le cas échéant, à la progression ou en cas d'ajustement de dose.

Le bilan de surveillance comportera les examens suivants :

i- Bilan clinique

- Histoire de la maladie, antécédents et leurs traitements (à J0 uniquement) ;
- Examen clinique (dont poids) ;
- Signes vitaux (fréquence cardiaque, PA systolique/diastolique, etc.) ;
- PS ECOG (cf. Annexe 3 p.76) ;
- Appréciation des toxicités selon les critères NCI-CTCAE v.4.0 (cf. Annexe 1 p.70) ;
- Maladies et traitements concomitants (à J0 tous les traitements pris dans les 4 semaines précédant le J1 doivent être recueillis) ;
- ECG (NB : une attention particulière doit être portée à la surveillance des patients sous pazopanib en cas d'association avec un médicament connu pour allonger l'intervalle QT - En cas d'allongement de l'intervalle QTcB > 60 ms par rapport à sa valeur évaluée avant l'initiation du traitement OU ≥ 500 ms, se référer à l'Annexe 5) ;

ii- Bilans biologique et urinaire (à ne pas refaire à J0 si réalisé ≤ 14 jours)

- NFP ;
- Hb ;
- Ionogramme (sodium, potassium, chlore, magnésium),
- Urée, créatinine, clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft, glucose, protéine albumine, calcium et calcium corrigé
- CRP ;
- Protéinurie ;
- Créatininurie ;
- RPC ;
- Bilirubine (totale, libre et conjuguée) ;
- Transaminases (ASAT, ALAT), GGT, PAL, LDH ;
- TSH (uniquement si indiqué cliniquement).

Un contrôle du bilan hépatique (Bilirubine [totale, libre, conjuguée], transaminases [ASAT, ALAT], GGT, PAL) sera demandé aux semaines 7 et 9 ; ce bilan pourra être réalisé en laboratoire de ville.

iii- Recueil des EI

Les EI de tout grade devront être recueillis à compter de l'inclusion et jusqu'à la sortie du patient de l'étude.

Tous les grades devront être détaillés dans le CRF (nature de l'EI, dates de début, de fin du grade considéré, imputabilité au pazopanib le cas échéant).

Lorsque l'évènement est imputable à la stratégie expérimentale l'Investigateur est responsable du suivi médical approprié des patients jusqu'à la résolution ou la stabilisation de l'EI ou jusqu'au décès du patient. Cela peut impliquer parfois que ce suivi se prolonge après la sortie du patient de l'essai.

b. Efficacité

L'efficacité du traitement sera évaluée : à J28±5, au cours des semaines 10 et 16, toutes les 8 semaines après la semaine 16.

Examen d'imagerie avec mesure des cibles tumorales selon les critères RECIST v.1.1 (cf. Annexe 4 p.77).

NB : les examens d'imagerie seront anonymisés, gravés sur des CD-Rom et transmis au Centre de coordination (à l'intention de la Technicienne de Recherche Clinique), pour relecture par le Comité de relecture.

c. Dosages plasmatiques pazopanib (patients des bras A et bras B après progression et passage sous pazopanib)

La variabilité inter- et intra-patient de la Cmin du pazopanib sera évaluée à partir de prélèvements sanguins, réalisés avant l'administration quotidienne du pazopanib (idéalement 24±3h après la dernière prise), sur tube héparine. Le plasma (2 mL minimum) sera récupéré et congelé à -20°C.

- à J28±5 ;
- aux 10^{ème} et 16^{ème} semaines ;
- en cas d'adaptation de la dose de pazopanib (réduction ou augmentation) : le jour de l'adaptation et ≥ 7 jours suivant l'adaptation ;
- en cas d'arrêt du traitement par pazopanib (temporaire ou définitif) : le jour de l'arrêt ;
- en cas de reprise du traitement par pazopanib : ≥ 7 jours suivant la reprise ;
- en cas de confirmation de la progression de la maladie : faire un prélèvement si aucun prélèvement n'a été réalisé dans les 28 jours.

8. Vigilance

8.1. Généralités

8.1.1. Définitions

- **Événement indésirable** : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
- **Effet indésirable de la recherche ou du médicament expérimental** : toute réaction nocive survenant et non désirée due à la recherche ou au médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.
- **Événement ou Effet Indésirable Grave (EIG)** : tout événement ou tout effet indésirable qui, quelle que soit la dose administrée :
 - entraîne le décès ;
 - met en jeu le pronostic vital ;
 - entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ;
 - provoque une invalidité permanente ou une incapacité temporaire grave ;
 - se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ;
 - est jugé médicalement significatif (i.e. a nécessité un acte pour éviter une évolution vers une gravité supérieure).

NB : La confusion est fréquente entre gravité et événement : l'hospitalisation n'est pas un EIG à elle seule mais elle est motivée par un EIG.

NB : dans le cadre de ce protocole, d'autres événements indésirables seront également considérés comme graves :

- ALAT > 3,0 x LSN avec élévation concomitante de la bilirubine (définie comme bilirubine totale \geq 2,0 x LSN et bilirubine conjuguée > 35 %)
 - ALAT > 3,0 x LSN et symptômes d'hypersensibilité (fièvre, rash...)
 - ALAT > 8,0 x LSN sans élévation de la bilirubine (définie comme bilirubine totale < 2,0 x LSN ou bilirubine conjuguée \leq 35 %) et sans symptômes d'hypersensibilité (fièvre, rash...)
- **Effet indésirable inattendu** : pour une recherche portant sur un produit ou un médicament expérimental, tout effet indésirable du produit/médicament dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les dossiers suivants :
 - dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament est utilisé conformément à l'AMM,
 - dans la BI lorsque le produit n'est pas autorisé ou lorsque le médicament est utilisé en dehors de l'AMM.
 - **Fait nouveau** : toute nouvelle donnée de sécurité pouvant conduire à une réévaluation du rapport bénéfices / risques de la recherche ou du produit/médicament faisant l'objet de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'utilisation du produit/médicament, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche. Il s'agit notamment de toute augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave inattendu, des suspicions d'effets indésirables graves (EIG) survenus chez des participants ayant terminé l'essai, de tout fait nouveau concernant l'essai clinique ou l'utilisation du produit/médicament lorsqu'il est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants.

8.1.2. Intensité

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

En priorité, l'Investigateur doit utiliser les critères d'intensité de l'échelle étendue publiée par le NCI-CTCAE v.4.0 (cf. Annexe 1 p.70).

L'Investigateur doit arrondir la mesure au grade supérieur correspondant à la toxicité observée.

Si l'événement indésirable ne correspond à aucun de ceux listés, l'Investigateur utilisera les conventions suivantes :

- légère (grade 1) : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient ;
- modérée (grade 2) : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient ;
- sévère (grade 3) : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient ;
- très sévère (grade 4) : impose des mesures de réanimation/ menace le pronostic vital ;
- décès (grade 5).

8.1.3. Imputabilité

L'imputabilité est appréciée selon les critères suivants (imputabilité critères OMS) :

- **Certaine** :
 - l'événement survient dans un délai compatible avec l'utilisation du produit/médicament ;
 - il ne peut être expliqué par la maladie intercurrente ou par l'utilisation concomitante d'un autre traitement ;
 - l'évolution est favorable à l'arrêt du traitement ;
 - l'événement est expliqué par un mécanisme pharmacologique ou récidive lors de la réadministration.
- **Probable** :
 - l'événement survient dans un délai raisonnable avec l'utilisation du produit/médicament ;
 - il ne peut être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'un autre traitement ;
 - l'évolution est favorable à l'arrêt du traitement ;
 - **l'information sur la réadministration manque ou bien elle est peu claire.**
- **Possible** :
 - l'événement survient dans un délai raisonnable avec l'utilisation du produit/médicament ;
 - **il peut être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'un autre traitement ;**
 - l'information sur la réadministration manque ou bien elle est peu claire.
- **Improbable** :
 - **le délai d'apparition de l'événement après l'utilisation du produit/médicament rend la relation de cause à effet improbable ;**
 - l'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un autre traitement est à l'origine d'une autre explication plausible.

8.2. Événements indésirables ne nécessitant pas une déclaration immédiate

8.2.1. Événements indésirables graves non liés au médicament expérimental

- Toute hospitalisation prévue initialement dans le cadre du protocole,
- Toute hospitalisation dans le cadre d'une progression tumorale du cancer étudié (GIST),
- Tout décès en relation avec la progression du cancer, et survenant au-delà de la période de notification au Promoteur qui a été définie dans le protocole.

8.2.2. Événements indésirables non graves

- Toute hospitalisation de moins de 24 heures,
- Toute hospitalisation au cours desquelles aucune complication n'est observée.

NB : les évènements non liés au médicament et non graves seront néanmoins notés dans le cahier de recueil de données du patient.

8.3. Définition du document de référence - Effets indésirables graves attendus (EIGA)

Le document de référence du pazopanib est la BI du produit.

Sont considérés comme EIGA, les effets indésirables déjà rapportés et décrits lors d'utilisations préalables.

8.4. Responsabilités de l'Investigateur - Procédure de notification au Promoteur

8.4.1. Notification des événements indésirables graves

L'Investigateur informe immédiatement le Promoteur de tous les événements indésirables graves, dans un rapport écrit, qu'ils soient jugés imputables ou non à la recherche, qui se produisent durant l'étude, à l'exception des événements indésirables décrits au paragraphe 8.2 p.50.

8.4.2. Procédure de déclaration

Ⓞ L'investigateur documente le plus précisément possible, date et signe le formulaire de Notification d'un évènement indésirable.

Pour être recevable, ce formulaire doit contenir au moins :

- un patient identifié par son numéro de code dans la recherche,
- un notificateur,
- le diagnostic posé et la description de la réaction ainsi que toute information pertinente pour l'évaluation de l'évènement,
- un médicament ou produit expérimental.

L'Investigateur indique sur le formulaire son évaluation du lien de causalité de l'évènement avec le produit à l'essai, ou avec le protocole, ou avec les traitements concomitants, ou avec une pathologie sous-jacente, ou avec une autre cause. (cf § 8.1.3 p.50)

Ⓞ Il faxe le formulaire immédiatement à Anne MILLARET au ☎ 09 81 40 42 80.

Les différents bilans et comptes-rendus (d'hospitalisation, d'imagerie) nécessaires à l'évaluation de l'évènement sont impérativement joints à la fiche de déclaration initiale ou transmis dans les meilleurs délais. Tous ces documents doivent être anonymisés.

En cas de données manquantes nécessaires à l'évaluation du cas, un complément d'information sera demandé à l'Investigateur. Celui-ci devra adresser les différents éléments à la pharmacovigilance dans les 48 heures ou dans les meilleurs délais.

L'Investigateur est responsable du suivi médical approprié des patients jusqu'à la résolution ou la stabilisation de l'effet ou jusqu'au décès du patient. Cela peut impliquer parfois que ce suivi se prolonge après la sortie du patient de l'essai.

Il transmet dans les 48 heures les informations de suivi à la pharmacovigilance à l'aide du formulaire de déclaration d'évènement indésirable grave (en cochant la case Suivi n° X pour préciser qu'il s'agit d'un suivi et non d'un rapport initial). Il transmet également le dernier suivi à la résolution ou à la stabilisation de l'évènement.

Il conserve les documents concernant l'évènement indésirable grave afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

De même, l'Investigateur fait part à la pharmacovigilance de tout fait nouveau de sécurité, et lui adresse les informations complémentaires et les données de suivi concernant ce fait nouveau.

8.4.3. Période de déclaration

Tout évènement indésirable grave doit être déclaré, s'il survient pour un participant à la recherche :

- A partir de la date de signature du consentement,
- Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai,
- Jusqu'à 28 jours après la fin du suivi du participant prévue par l'essai, si l'Investigateur juge que l'évènement est susceptible d'être dû à la recherche,
- Sans limitation de durée si l'Investigateur juge que l'évènement est susceptible d'être dû au médicament expérimental.

8.4.4. Notification de grossesse

L'Investigateur informe immédiatement le Promoteur de toute grossesse survenant au cours de l'étude. Il effectue un suivi de chaque grossesse jusqu'à son terme et informe le Promoteur de l'évolution de la grossesse.

L'Investigateur pourra utiliser la fiche de déclaration d'évènement indésirable en précisant les données sur la patiente, sur les traitements (médicament expérimental, traitements associés et habituels), la datation de la grossesse et le lieu du suivi de la grossesse et de l'accouchement.

8.5. Responsabilités du Promoteur

Anne MILLARET représente le CLB pour la pharmacovigilance des essais cliniques dont il est le Promoteur.

Le Promoteur recueille les déclarations d'évènements indésirables et leurs suivis adressés par l'Investigateur.

Il recueille, auprès de l'Investigateur notificateur, toutes les informations complémentaires nécessaires à l'évaluation des cas.

Il évalue le lien de causalité de l'évènement indésirable grave avec le(s) produit(s) à l'essai, ou avec le protocole de l'essai, ou avec les traitements concomitants, ou avec une pathologie sous-jacente, ou avec une autre cause.

Il qualifie les EIG en effets indésirables graves attendus (EIGA) ou effets indésirables graves inattendus (EIGI).

Le Promoteur déclare toutes les suspicions d'EIGI à l'European Medicine Agency (EMA) (saisie dans la base Eudragilance), à l'ANSM, au comité de protection des personnes (CPP) et aux Investigateurs principaux.

La déclaration des suspicions d'EIGI doit être faite :

- dans un délai de 7 jours pour les cas fatals ou menaçant le pronostic vital. Des informations de suivi doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.
- dans un délai de 15 jours calendaires dans tous les autres cas. Les informations de suivi doivent être transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Le Promoteur tient un répertoire des évènements indésirables qui lui ont été notifiés.

Le Promoteur communique les informations complémentaires demandées par le CPP en cas de décès d'une personne participant à la recherche.

Le Promoteur rédige un rapport annuel de sécurité colligeant notamment tous les effets indésirables graves (attendus et inattendus) et le transmet à l'ANSM, au CPP et aux Investigateurs principaux.

Le Promoteur alerte l'Investigateur coordonnateur en cas d'identification d'un fait nouveau de sécurité et propose des mesures urgentes de sécurité à appliquer.

Le Promoteur adresse toute déclaration de fait nouveau, ainsi que les éventuelles mesures à proposer discutées avec l'Investigateur coordonnateur, et les données de suivi à l'ANSM, au CPP et aux Investigateurs principaux.

8.6. Archivage des EIG

L'original des déclarations d'évènements indésirables graves complété par l'Investigateur est vérifié par l'ARC lors des visites de monitoring afin de s'assurer de la conformité avec les données du dossier médical et avec le formulaire faxé préalablement à la pharmacovigilance.

Les déclarations d'évènements indésirables graves et les documents s'y rapportant sont classés par le Promoteur suivant ses procédures.

Une copie est conservée par l'Investigateur dans le cahier d'observation (CRF).

9. Statistiques

9.1. Nombre de patients

Le calcul du nombre de patients à inclure dans l'étude a été basé sur la comparaison du taux de SSP 4 mois (16 semaines) après randomisation entre les 2 bras de traitement, en considérant un taux de 45 % dans le bras A (pazopanib + SS) vs un taux de 15 % dans le bras B (SS seuls), soit un rapport de risque HR = 2,376.

Sous ces hypothèses, en utilisant un test du log-rank bilatéral avec un seuil de signification de 0,05 et une puissance de 80 % (15) (nQuery Advisor V7.0), 34 patients évaluables par bras sont requis pour un total de 42 évènements au moment de l'analyse finale.

Ce calcul implique que tous les patients seront évaluables pour la progression à 4 mois. En considérant que 10 à 20 % des patients seront non évaluables pour ce critère, 80 patients seront randomisés selon un ratio 1 : 1 entre le bras expérimental (n=40) et le bras de référence (n=40).

9.2. Analyses statistiques

9.2.1. Randomisation / Stratification

La randomisation sera réalisée selon un ratio 1 : 1 et sera stratifiée sur le nombre de ligne de drogues anticancéreuses préalablement reçues, quel que soit le contexte (adjuvant ou non) :

- 2 drogues (imatinib 400 mg/j puis éventuellement 600/800 mg/j et sunitinib),
- > 2 drogues (imatinib 400 mg/j puis 600/800 mg/j et sunitinib + autres traitements).

NB : sont considérés comme drogues toutes les médications anticancéreuses (thérapie ciblée, chimiothérapie, etc.).

Une même molécule utilisée lors de deux lignes de traitement sera comptabilisée comme une seule drogue.

9.2.2. Population d'analyse

Toutes les analyses d'efficacité seront conduites sur la population en intention de traiter (ITT) : elle comprend tous les patients randomisés.

9.2.3. Méthodes statistiques

L'analyse finale sera réalisée lorsque le suivi du dernier patient inclus sera de 12 mois.

Les données qualitatives seront décrites par leur fréquence et leur pourcentage. Le nombre de données manquantes sera présenté si nécessaire.

Les données quantitatives seront décrites par le nombre de présent, la moyenne, l'écart type, la médiane, le minimum et le maximum, et le nombre de données manquantes si nécessaire.

La comparaison de données qualitatives entre 2 sous-groupes sera réalisée à l'aide du test du chi-2 si les effectifs le permettent et par un test de Fisher le cas échéant. Le test non paramétrique de Wilcoxon sera utilisé pour la comparaison de données quantitatives entre 2 sous-groupes.

La durée médiane de suivi sera décrite. Le calcul du recul (suivi) médian des patients sera réalisé selon la méthode de Kaplan-Meier inversé (16).

Les caractéristiques des patients lors de l'inclusion (démographie, antécédents, histoire de la maladie, localisations tumorales, examen clinique, signes vitaux, bilan biologique, traitements concomitants, pathologies présentes à l'inclusion) seront analysées. Aucun test statistique ne sera effectué sur ces caractéristiques sauf en cas d'hétérogénéité flagrante entre les deux bras de traitement. La comparabilité des bras en cours d'étude sera également étudiée à l'aide des

paramètres suivants : motifs de report et/ou d'arrêt de traitement, violations des consignes protocolaires, traitements concomitants administrés.

Afin d'assurer la cohérence entre les bras de traitement et par conséquent faciliter l'interprétation des résultats d'efficacité, une analyse descriptive du délai de réalisation des évaluations tumorales sera présentée.

a. Analyse du critère de jugement principal

Le critère principal sera analysé sur la population ITT.

La SSP sera calculée à compter de la date de randomisation jusqu'à la date de première mise en évidence d'une progression documentée, ou jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date de dernières nouvelles (données censurées). La SSP sera évaluée dans chaque bras en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (16).

Dans chaque bras de traitement, le taux de SSP 4 mois après randomisation sera présenté avec son intervalle de confiance à 95 %, de même que la durée médiane de SSP. Le test du log-rank (15) sera utilisé pour comparer la distribution de la SSP entre les 2 bras. Le test statistique sera réalisé en situation bilatérale et au seuil de significativité de 5 % et sera stratifié sur le nombre de ligne de traitement préalable (2 *versus* > 2).

b. Analyse des critères de jugement secondaires

Les critères secondaires seront analysés sur la population ITT.

i- La SG sera calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date de dernières nouvelles (données censurées), et sera évaluée dans chaque bras par la méthode de Kaplan-Meier (16). Les courbes de SG seront comparées entre les 2 bras à l'aide du test du Log-Rank (15).

ii- Le TRO à 4 mois sera comparé entre les deux bras au moyen du test du chi-2 ou du test exact de Fisher selon les effectifs. Le risque relatif sera présenté avec son intervalle de confiance à 95 %.

La catégorisation des patients comme « répondeurs à 4 mois » versus « non répondeurs à 4 mois » sera basée sur les règles suivantes :

- Les patients pour qui une progression est documentée dans les 4 mois suivant le début du traitement ou pour qui l'évaluation tumorale à 4 mois montre une maladie stable seront considérés comme « non-répondeurs à 4 mois »,
- Les patients pour qui l'évaluation tumorale à 4 mois montre une réponse complète ou une réponse partielle seront considérés comme « répondeurs à 4 mois ».
- Les patients pour qui l'évaluation tumorale à 4 mois est manquante ou ceux pour qui la réponse à 4 mois est non-évaluable et n'ayant pas antérieurement présenté de progression documentée ne seront pas pris en considération dans les calculs (données manquantes).

Une analyse de sensibilité complémentaire sera réalisée, en considérant les mêmes règles que celles définies ci-dessus, mais avec des données manquantes traitées comme suit :

- Dans le bras B, les patients pour qui l'évaluation tumorale à 4 mois est manquante ou ceux pour qui la réponse à 4 mois est non-évaluable et n'ayant pas antérieurement présenté de progression documentée seront considérés comme « répondeurs à 4 mois »,
- Dans le bras A, les patients pour qui l'évaluation tumorale à 4 mois est manquante ou ceux pour qui la réponse à 4 mois est non-évaluable et n'ayant pas antérieurement présenté de progression documentée seront considérés comme « non-répondeurs à 4 mois ».

iii- La meilleure réponse au traitement obtenue durant l'étude sera décrite dans chaque bras de traitement puis comparée entre les 2 bras par le test du chi-2 ou le test exact de Fisher selon les effectifs.

iv- Le profil de tolérance de chacune des stratégies thérapeutiques sera analysé au moyen de statistiques descriptives. Les patients n'ayant pas débuté le traitement de l'étude (ex : patients inclus à tort) ne seront pas inclus dans cette analyse.

v- L'analyse des autres critères secondaires sera détaillée dans le plan d'analyse.

c. Analyse intermédiaire

Une analyse intermédiaire sera réalisée après 4 mois de suivi du premier tiers des patients inclus (soit 27 patients). Les données seront présentées au Comité de surveillance (cf. § 10.4 p.58) qui pourra décider d'arrêter prématurément l'essai pour intolérance ou futilité. En fonction du rapport bénéfice/risque observé, il émettra des recommandations destinées au Comité de pilotage de poursuite ou non de l'essai, le cas échéant avec ou sans amendement. Il n'est pas prévu d'arrêt précoce pour efficacité. Pour l'aider dans sa prise de décision, le comité de surveillance aura la possibilité de se référer à des règles d'arrêt de l'essai pour futilité, préétablies à titre purement indicatif. Ces règles ont été définies grâce à une méthodologie statistique utilisant une « fonction de dépense du risque beta » (beta spending function) (58) qui permet de contrôler la « dépense » du risque de 2^{ème} espèce au cours des analyses successives de manière à obtenir en fin d'étude la puissance qui a initialement été définie (le risque de première espèce α n'étant par ailleurs pas affecté par la mise en place de ces règles d'arrêt pour futilité). Selon ces règles, si au moment de l'analyse intermédiaire sur les 27 premiers patients, la valeur de p correspondant au test du Log-Rank utilisé pour comparer la SSP entre les 2 bras est $\geq 0,66$, il sera recommandé d'interrompre l'essai pour manque d'efficacité du traitement expérimental au regard des hypothèses initialement définies dans le calcul du nombre de sujets.

Le comité sera également chargé de vérifier si le taux d'évènements observé dans le bras contrôle au moment de l'analyse intermédiaire est conforme aux hypothèses initialement définies, dans le but de réévaluer le nombre de sujets en cours d'essai si jugé nécessaire.

10. Organisation des ressources humaines de l'étude

10.1. Centre de coordination

La gestion et la coordination du projet seront assurées par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du Centre Léon Bérard.

Toute communication ou demande de renseignements devra être adressée au Centre de coordination qui fera suivre si nécessaire (cf. coordonnées en début de protocole) :

- Au Chef de projet de manière systématique,
- A l'ARC pour les questions relatives au recueil des données, contrôle qualité, etc.,
- A la TRC pour toutes les questions relevant de la logistique de l'essai.

10.2. Recueil et traitement des données

10.2.1. Recueil des données

L'Investigateur s'assurera de la bonne organisation et de la qualité de l'étude, notamment en ce qui concerne le respect du protocole, le recueil des données, et d'une manière générale, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Il pourra être assisté par des Assistants d'Essai Cliniques (AEC) qui assureront le travail administratif et logistique de l'essai, participeront au contrôle des documents sources et au remplissage des cahiers de recueil des données.

Le cahier d'observation de l'essai sera renseigné pour chaque patient sous la responsabilité de l'Investigateur. Il est impératif de suivre les instructions de remplissage notifiées dans le CRF.

Un monitoring de l'essai sera réalisé au moyen de visites régulières de chaque centre investigateur. Au cours des visites, l'ARC de la DRCI affecté au projet sera chargé de vérifier la conformité des données recueillies aux dossiers sources des patients et le respect du protocole. L'Investigateur devra consacrer le temps nécessaire à ces visites. Il devra également veiller à ce que l'ARC ait accès aux documents sources (dossier complet du patient).

10.2.2. Traitement informatique des données

L'infogérance de l'ensemble des données recueillies sur les bordereaux prévus à cet effet sera traitée par la TRC de la DRCI affectée au projet ou sa remplaçante désignée en cas d'absence, sous la responsabilité du Chef de projet.

10.2.3. Contrôle de la qualité des données

Une liste de contrôles sera définie et appliquée à l'ensemble des données saisies.

Ces contrôles seront constitués de contraintes que les données doivent respecter (présence, bornes, format de donnée, réponse conditionnée, cohérence intra/inter bordereaux impliquant une ou plusieurs variables) et de messages d'erreur associés, à éditer au cas où la contrainte n'est pas respectée.

Ces contrôles seront ensuite activés à la demande et généreront des demandes de corrections destinées aux Investigateurs.

Les corrections seront ensuite appliquées aux données, en vérifiant la valeur originale, et en gardant trace de toutes les modifications. Les contrôles seront activés jusqu'à ce qu'aucune donnée en erreur ne soit plus générée.

10.3. Comité de pilotage

Le Comité de pilotage sera constitué de l'Investigateur coordonnateur de l'étude, des représentants des principaux Investigateurs actifs, de l'un des responsables de l'essai du Centre de coordination (Chef de projet et/ou Responsable statistique).

Le Comité de pilotage se réunira pour prendre les décisions nécessaires suite aux recommandations du Comité de surveillance.

10.4. Comité de surveillance

Un Comité de surveillance de l'étude (Independent Data Safety Monitoring Board - iDSMB) sera mis en place afin de garantir la protection des patients, de s'assurer que l'étude est conduite de façon éthique, de réévaluer systématiquement le rapport bénéfice/risque de l'essai.

L'iDSMB sera constitué, avant le début des inclusions, de 4 membres indépendants : 3 oncologues cliniciens et d'un méthodologiste, spécialistes du sarcome.

L'iDSMB se réunira après 4 mois de suivi du premier tiers des patients inclus (soit 27 patients). D'autres réunions pourront survenir en cas de nécessité.

Les conclusions de l'iDSMB seront transmises aux Laboratoires GSK après validation du Promoteur, de l'Investigateur-coordonnateur et du Chef de projet.

10.5. Comité de relecture

Un Comité de relecture des examens d'imagerie, composé de radiologues experts spécialistes du sarcome, sera mis en place afin de garantir la fiabilité des résultats relatifs à l'évaluation de la réponse aux traitements.

Le Comité de relecture sera constitué de 2 radiologues indépendants. Les clichés d'imagerie seront relus en fin d'étude.

10.6. Assurance qualité

L'étude pourra être auditée par des spécialistes proposés par le Centre de coordination.

Au cours des audits réalisés par des auditeurs qualifiés, l'Investigateur et son équipe se rendront disponibles, leur autoriseront l'accès au plateau technique, au matériel de l'étude ainsi qu'aux dossiers des patients (accès direct).

L'anonymat des patients devra être respecté et les informations vérifiées lors des audits devront rester confidentielles.

10.7. Autorités de santé

Lors d'une éventuelle inspection par les autorités de santé, les points suivants pourront être contrôlés :

- l'organisation générale de l'étude,
- la qualification du personnel chargé de sa réalisation,
- la qualité des équipements,
- l'obtention de l'avis du CPP,
- la conduite de l'étude (données recueillies, etc.),
- l'archivage des documents relatifs à l'étude.

La confidentialité des données vérifiées et l'anonymat des patients devront être respectés au cours de ces inspections.

11. Aspects éthiques et réglementaires

L'étude clinique doit être conduite conformément :

- aux principes éthiques de la dernière version en vigueur de la déclaration d'Helsinki,
- aux Bonnes Pratiques Cliniques de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH-E6, 17/07/96),
- à la Directive Européenne (2001/20/CE) sur la conduite des études cliniques,
- à la loi Huriot (n°88-1138) du 20 décembre 1988 relative à la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale et modifiée par la loi de Santé Publique (n°2004-806) du 9 août 2004,
- à la loi Informatique et Libertés n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractères personnel,
- à la loi bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004.

11.1. Instances impliquées dans la recherche

11.1.1. Comité de Protection des Personnes

Le protocole d'étude clinique ainsi que les différentes modifications substantielles sont soumis par le Promoteur auprès d'un CPP de la région où l'Investigateur-coordonnateur exerce son activité (art. L1123-6).

Il a reçu l'avis favorable du CPP Sud-Est IV le 25/11/2010.

11.1.2. Autorité compétente

Le protocole d'étude clinique ainsi que les différentes modifications substantielles sont soumis par le Promoteur auprès de l'autorité compétente. Pour les recherches biomédicales portant sur les médicaments, l'autorité compétente est l'ANSM.

Il a reçu l'autorisation de l'AFSSAPS (ANSM) le 11/01/2011.

11.1.3. Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé - Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

La DRCI a validé les critères de conformité à la Méthodologie de Référence (MR-01) de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Elle a obtenu un avis favorable pour le dossier enregistré sous le numéro :

- 00.S.018 pour le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS),
- 00-1142 pour la CNIL.

11.2. Information et consentement des participants (Art. L1122-1 du CSP)

L'information destinée aux participants de l'essai comprenant l'ensemble des éléments définis dans la Loi de Santé Publique du 9 août 2004 doit être écrite de façon simple et dans un langage compréhensible par le patient.

Préalablement à la réalisation d'une recherche visant à évaluer les soins courants, l'Investigateur fait connaître au patient :

- l'objectif, la méthodologie, les bénéfices attendus et la durée de l'étude,
- la possibilité pour le sujet de s'opposer à sa participation à la recherche,
- la possibilité pour le sujet de demander les résultats globaux à la fin de la recherche et les modalités de transmission de ces résultats,
- l'avis du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente.

Avant toute procédure de sélection pour l'étude, le consentement libre, éclairé, exprès et écrit des patients devra être recueilli après information des participants par l'Investigateur et un délai de réflexion suffisant.

11.3. Responsabilités du Promoteur

Le Promoteur de l'essai clinique est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche biomédicale sur l'être humain, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Les principales responsabilités du Promoteur sont :

- l'obligation de souscription d'une assurance de responsabilité civile,
- l'enregistrement de l'essai dans la base de données européenne et l'obtention du n° EudraCT (European Drug Regulatory Authorities Clinical Trials),
- la demande d'avis du projet initial et des amendements substantiels auprès du CPP,
- la demande d'autorisation du projet initial et des amendements substantiels auprès de l'autorité compétente,
- la déclaration des données médicales nominatives et informatisées, auprès du CCTIRS et de la CNIL, conformément aux conditions d'application de la procédure simplifiée (Loi n° 94-548 du 1/07/94 complétant la Loi n° 78-17 du 6/01/78),
- l'information de l'essai aux Directeurs d'établissements, aux Investigateurs et aux Pharmaciens,
- la déclaration à l'autorité compétente ANSM et EMEA (base de données européenne de pharmacovigilance, Eudravigilance) de toute suspicion d'EIGI en relation avec le traitement de l'essai et la transmission de cette information au CPP et aux Investigateurs de l'essai,
- la communication aux Investigateurs toutes les informations nécessaires pour la conduite de la recherche (art. R.5122 du CSP),
- la déclaration annuelle du rapport de sécurité à l'autorité compétente et au CPP,
- la déclaration à l'autorité compétente du début et de la fin de l'essai,
- la rédaction du rapport final de l'essai,
- l'information des résultats de l'essai à l'autorité compétente, au CPP et aux participants à la recherche,
- l'archivage des documents essentiels de l'essai dans des conditions assurant leur sécurité pendant la durée minimale prévue par les BPC, soit 15 ans après la fin de la recherche.

Le Promoteur a souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de chaque Investigateur en cas de dommage dû à la recherche.

L'assurance garantit une indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, dues à l'application exacte du protocole, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

11.4. Responsabilités des Investigateurs

Les Investigateurs s'engagent à conduire la recherche conformément au protocole qui a été approuvé par le CPP et l'autorité compétente. Ils ne doivent apporter aucune modification au protocole sans l'autorisation du Promoteur et sans que le CPP et l'autorité compétente aient donné leur autorisation sur les modifications proposées.

Il est de la responsabilité de l'Investigateur-coordonnateur :

- de fournir au Promoteur son curriculum vitae daté, signé et comportant son numéro d'inscription au Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM), ainsi que ceux des co-Investigateurs,
- d'identifier les membres de son équipe qui participent à l'essai et de définir leurs responsabilités,
- de démarrer le recrutement des patients après autorisation du Promoteur,
- de faire le maximum pour inclure le nombre requis de patients dans les limites de la période de recrutement établie.

Il est de la responsabilité de chaque Investigateur :

- d'informer le participant à la recherche et de recueillir son consentement éclairé daté et signé personnellement avant toute procédure de sélection spécifique à l'étude,
- de s'assurer de la bonne organisation et de la qualité de l'étude, notamment en ce qui concerne le respect du protocole, le recueil des données, et d'une manière générale, les Bonnes Pratiques Cliniques Il peut être assisté dans cette tâche par des TRC qui assurent le travail administratif et logistique de l'étude, participent au contrôle des documents sources et au remplissage des cahiers de recueil de données,
- de compléter régulièrement les cahiers de recueil de données pour chacun des patients inclus dans l'étude,
- de valider les données retranscrites dans le cahier de recueil de données (vérification de l'authenticité et de la cohérence),
- de dater, corriger et signer les corrections des cahiers de recueil de données pour chacun des patients inclus dans l'étude,
- de transmettre régulièrement les bordereaux complétés et validés au Centre de Coordination,
- d'accepter les éventuelles visites des auditeurs mandatés par le Promoteur ou des inspecteurs des autorités de tutelle,
- de s'assurer que l'anonymat des patients est respecté :
 - de conserver une liste confidentielle d'identification des patients,
 - de conserver dans un lieu sûr toute la documentation relative à l'étude (protocole, cahiers de recueil de données, dossier Investigateur, etc.), ainsi que les documents originaux (résultats de laboratoire, radiologies, comptes-rendus de consultations, rapports d'examen cliniques pratiqués, etc.),
- d'archiver des données ainsi que la liste d'identification des patients, selon la législation en vigueur, pendant une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude.

11.5. Propriété des données et confidentialité

Conformément à l'article R.5120 du CSP, les Investigateurs et toutes les personnes appelées à collaborer à l'étude sont tenues au secret professionnel en ce qui concerne notamment la nature des produits utilisés, l'étude, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus.

L'Investigateur doit s'assurer que l'anonymat des patients est respecté, et a l'obligation de conserver une liste confidentielle d'identification des patients.

Toute information relative à cette étude, et n'ayant fait l'objet d'aucune publication antérieure, est considérée comme une information confidentielle et privée. Ces informations confidentielles resteront la seule et unique propriété du Promoteur. Elles ne sauraient être divulguées à des tiers sans le consentement écrit préalable du Promoteur. Elles ne devront être utilisées que dans le cadre de l'exécution de cette étude.

12. Rapport et publications

Le rapport de l'analyse finale de l'étude sera remis par le Centre de coordination à l'Investigateur-coordonnateur de l'étude au maximum 6 mois après le gel de la base de données de l'étude.

L'Investigateur-coordonnateur de l'étude s'engage à publier les résultats de l'étude. Aucune publication (abstract, poster, communication, manuscrit, etc.) ne peut être effectuée sans l'accord de l'Investigateur-coordonnateur.

Règles de publication et de communication :

Toute publication ou communication (orale ou écrite) sera décidée d'un commun accord entre l'Investigateur coordonnateur et le responsable de la DRCI, et respectera les recommandations internationales (<http://www.icmje.org/>). La liste des auteurs sera définie conjointement par l'Investigateur-coordonnateur et le responsable de la DRCI, sur le principe suivant :

- Les personnes ayant participé activement à l'élaboration du protocole de l'étude, à son déroulement et à la rédaction des résultats seront les premiers signataires.
- Les Investigateurs ayant inclus et suivi des malades seront cités (dans la limite des restrictions liées à la revue). L'ordre de citation sera fonction du nombre d'inclusions dans l'étude.
- Les membres de la DRCI ayant participé à l'élaboration du protocole, dont le Chef de projet ; ceux qui prendront en charge l'analyse des données et l'aide à la rédaction des articles scientifiques figureront parmi les auteurs.
- Le Centre Léon Bérard sera cité comme Promoteur de l'étude et remercié.
- Les financeurs figureront également dans la liste des remerciements.

13. Bibliographie

Reference List

1. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, bieć-Richter M, Dei Tos AP et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann.Oncol* 2005;16:566-78.
2. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii35-ii38.
3. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J.Natl.Compr.Canc.Netw.* 2007;5 Suppl 2:S1-29; quiz S30.:S1-29.
4. Reichardt P, Blay JY, Mehren M. Towards global consensus in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Expert.Rev.Anticancer Ther.* 2010;10:221-32.
5. Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Joensuu H, Schutte J et al. Nilotinib in advanced GIST: A retrospective analysis of nilotinib in compassionate use. *ASCO Meeting Abstracts* 2008;26:10523.
6. Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Schutte J, Hartmann JT et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur.J.Cancer* 2009;45:2293-7.
7. Reichardt, P., Montemurro, M., Gelderblom, H., Blay, J., Rutkowski, P., Bui, B., Hartmann, J. T., Pink, D., Leyvraz, S., and Schutte, J. Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: A retrospective analysis. *Journal of Clinical Oncology* 27(15S (suppl. may 20)). 2009.

Ref Type: Abstract

8. Wiebe, L., Kasza, K. E., Maki, R. G., D'Adamo, D. R., Chow, W. A., Wade III, J. L., Agamah, E., Stadler, W. M., Vokes, E. E., and Kindler, H. L. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A

phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *Journal of Clinical Oncology* 26(15S (suppl. May 20)). 2010.

Ref Type: Abstract

9. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J.Natl.Compr.Canc.Netw.* 2007;5 Suppl 2:S1-29; quiz S30.:S1-29.
10. Reichardt P, Blay JY, Mehren M. Towards global consensus in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Expert.Rev.Anticancer Ther.* 2010;10:221-32.
11. GSK Laboratories. Brochure investigateur du Pazopanib. 2010.

Ref Type: Unpublished Work

12. Sleijfer S, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Ray-Coquard I, Collin F et al. Phase II study of pazopanib (GW786034) in patients (pts) with relapsed or refractory soft tissue sarcoma (STS): EORTC 62043. *ASCO Meeting Abstracts* 2007;25:10031.
13. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Schoffski P et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J.Clin.Oncol.* 2009;27:3126-32.
14. Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. *Stat Med.* 1982;1:121-9.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
16. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin.Oncol.* 2004;22:3813-25.
17. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am.J.Surg.Pathol.* 1983;7:507-19.

18. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am.J.Surg.Pathol.* 1983;7:507-19.
19. Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum.Pathol.* 1984;15:229-32.
20. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005;103:821-9.
21. Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann.Surg.* 2000;231:51-8.
22. Emile JF. [GIST: definition, physiopathology]. *J.Chir (Paris)* 2008;145 Suppl 3:6S1-3.
23. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology.* 2003;125:660-7.
24. Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2001;61:8118-21.
25. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-10.
26. Godwin AK, Rink L, Chi T, Flieder D, Testa J, Corless CL et al. Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R): A potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *ASCO Meeting Abstracts* 2008;26:10507.
27. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J.Natl.Compr.Canc.Netw.* 2007;5 Suppl 2:S1-29; quiz S30.:S1-29.

28. Reichardt P, Blay JY, Mehren M. Towards global consensus in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Expert.Rev.Anticancer Ther.* 2010;10:221-32.
29. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, biac-Richter M, Dei Tos AP et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann.Oncol* 2005;16:566-78.
30. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii35-ii38.
31. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J.Natl.Compr.Canc.Netw.* 2007;5 Suppl 2:S1-29; quiz S30.:S1-29.
32. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum.Pathol.* 2002;33:459-65.
33. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii35-ii38.
34. Blay JY, Le CESNE A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J.Clin.Oncol.* 2007;25:1107-13.
35. Verweij J, Casali PG, Zalcborg J, Lecesne A, Reichardt P, Blay JY et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004;364:1127-34.
36. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von MM, Benjamin RS et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J.Clin.Oncol.* 2008;26:626-32.

-
37. Blanke CD, Demetri GD, von MM, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J.Clin.Oncol.* 2008;26:620-5.
38. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004;364:1127-34.
39. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, DePrimo SE, Harmon CS et al. Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib (SU) in pts with advanced GIST: Updated efficacy, safety, PK and pharmacodynamic analysis. *ASCO Meeting Abstracts* 2008;26:10554.
40. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J.Clin Oncol* 2008;26:5352-9.
41. Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Schutte J, Hartmann JT et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur.J.Cancer* 2009;45:2293-7.
42. Gelderblom, H. J., Montemurro, M., Schutte, J., Rutkowski, P., rtmann, J. T., i, B., Pariente, A., Leyvraz, S., and Blay, J. Y. Sorafenib fourth-line treatment in imatinib, sunitinib, and nilotinib resistant metastatic GIST: A retrospective analysis. 2009.

Ref Type: Unpublished Work

43. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, Johnson JH, Crosby RM, Crouthamel MC et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol.Cancer Ther.* 2007;6:2012-21.
44. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:1061-8.

45. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:475-80.
46. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:1061-8.
47. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:1061-8.
48. Hutson, T. E., Davis, I. D., Machiels, J. H., DeSouza, P. L., Baker, K., Bordogna, W., Westlund, R., Crofts, T., Pandite, L., and Figlin, R. A. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. *J Clin Oncol* 26(suppl. May 20). 2008.

Ref Type: Abstract

49. Sleijfer S, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Ray-Coquard I, Collin F et al. Phase II study of pazopanib (GW786034) in patients (pts) with relapsed or refractory soft tissue sarcoma (STS): EORTC 62043. *ASCO Meeting Abstracts* 2007;25:10031.
50. Altorki, N., Guarino, M., Lee, P., Pass, H. I., Filip, E., Bauer, T., Roychowdhury, D., Zaks, T., Ottesen, L., and Yankelevitz, D. Preoperative treatment with pazopanib (GW786034), a multikinase angiogenesis inhibitor in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): A proof-of-concept phase II study. *J Clin Oncol* 26 (May 20 suppl). 2008.

Ref Type: Abstract

51. Altorki, N., Guarino, M., Lee, P., Pass, H. I., Filip, E., Bauer, T., Roychowdhury, D., Zaks, T., Ottesen, L., and Yankelevitz, D. Preoperative treatment with pazopanib (GW786034), a multikinase angiogenesis inhibitor in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): A proof-of-concept phase II study. *J clin oncol* 26 (May 20 suppl). 2008.

Ref Type: Abstract

52. Lan KKG, De Mets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70:659-63.

14. Annexes

ANNEXE	Titre	Pages
Annexe 1	Critères d'évaluation de la toxicité NCI-CTCAE v4.0.	70
Annexe 2	Liste des médicaments allongeant le QT	71
Annexe 2 bis	Liste des médicaments interagissant avec le CYP	75
Annexe 3	Performance status ECOG	76
Annexe 4	Critères RECIST v.1.1	77
Annexe 5	Modifications/Interruptions du traitement expérimental pour toxicité non-hépatique	80
Annexe 6	Modifications/Interruptions du traitement expérimental pour toxicité hépatique	86
Annexe 7	Procédure de calcul du ratio protéinurie / créatininurie	88

Annexe 1 Critères d'évaluation de la toxicité NCI-CTCAE v4.0.

Se référer à l'échelle d'évaluation de la toxicité CTCAE qui est joint séparément et que l'on peut télécharger sur le site du NCI



http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_v40

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0
(Publish Date June 14, 2010)

Annexe 2 Liste des médicaments allongeant le QT (non exhaustive)

Les médicaments prolongeant le QTc (liste non exhaustive)

Les noms commerciaux indiqués correspondent aux noms de médicaments les plus souvent utilisés. Cette liste n'est pas exhaustive et peut être amenée à être modifiée. Le site Internet le plus continuellement actualisé est le suivant : <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/bycategory.cfm#>

Médicaments prolongeant le QT (liste non exhaustive)

<u>DCI</u>	<u>Exemples</u>	<u>Liste</u>
A		
Albuterol	Proventil [®] , Ventolin [®]	3
Alfuzosine	(Xatral [®])	2
Amantadine	(Mantadix [®])	2
Amiodarone	(Cordarone [®] , Corbionax [®]) ⁽¹⁾	1
Amitriptyline	(Elavil [®] , Laroxyl [®])	4
Amphetamine	Adderall [®] , Dexedrine [®]	3
Arsenic trioxyde	(Trisenox [®])	1
Astemizole	Hismanal [®]	1
Atazanavir	Reyataz [®]	2
Atomoxétine	(Strattera [®])	3
Azithromycine	(Zithromax [®] , Azadose [®])	2
B		
Bépridil	(unicordium [®]) ⁽¹⁾	1
C		
Chloral hydrate	Noctec [®]	2
Chloroquine	(Nivaquine [®] , Savarine [®])	1
Chlorpromazine	(Largactil [®])	1
Ciprofloxacine	(Ciflox [®])	4
Cisapride	Propulsid [®]	1
Citalopram	(Seropram [®])	4
Clarithromycine	(Mononaxy [®] , Naxy [®] , Monozedar [®] , Zeclar [®])	1
Clomipramine	(Anafranil [®])	4
Clozapine	(Leponex [®])	2
Cocaïne		3
D		
Desipramine	Pertofrane [®]	4
Dexméthylphénidate	(Focaline [®]) ⁽²⁾	3
Diphenhydramine	Benadryl [®] , Nytol [®]	4
Disopyramide	(Isorythm [®] , Rythmodan [®]) ⁽¹⁾	1
Dobutamine	Dobutrex [®]	3
Dofetilide	Tikosyn [®]	1
Dolasétron	(Anzemet [®])	2
Dompéridone	(Bi-peridys [®] , Motilium [®])	1
Dopamine	Intropine [®]	3
Doxépine	(Quitaxon [®])	4
Dronedarone	Multaq [®]	2
Dropéridol	(Droleptan [®])	1
E		

Ephédrine	(Rhinamide [®] , Rhinosulfuryl [®])	3
Epinéphrine	(Adrenaline [®] , Alphacaine [®] , Anahelp [®] , Anapen [®] , Xylocaïne [®] ...)	3
Erythromycine	(Erythrocline [®] , Erythromycine [®] ...) ⁽¹⁾	1
Escitalopram	Ciprallex [®] , Lexapro [®]	2
F		
Felbamate	(Taloxa [®])	2
Fenfluramine	Pondimin [®]	3
Flécaïnide	(Flecaine [®])	2
Fluconazole	(Triflucan [®])	4
Fluoxétine	(Prozac [®])	4
Foscarnet	(Foscavir [®])	2
Fosphénytoïne	(Prodilantin [®])	2
G		
Galantamine	(Reminyl [®])	4
Gatifloxacin	Tequin [®]	2
Gemifloxacin	Factive [®]	2
Granisétron	(Kytril [®])	2
H		
Halofantrine	(Halfan [®]) ⁽¹⁾	1
Halopéridol	(Haldol [®])	1
I		
Ibutilide	(Corvert [®]) ⁽¹⁾	1
Imipramine	Norfranil [®]	4
Indapamide	Lozol [®]	2
Isoproterenol	Isupres [®] , Medihaler-Iso [®]	3
Isradipine	Dynacirc [®]	2
Itraconazole	(Sporanox [®])	4
K		
Kétoconazole	(Nizoral [®])	4
L		
Lapatinib	Tykerb [®] , Tyverb [®]	2
Levalbuterol	Xopenex [®]	3
Lévofloxacine	(Tavanic [®])	2
Levomethadyl	Orlaam [®]	1
Lisdexamfetamine	Vyvanse [®]	3
Lithium	(Téralithe [®] , Neurolithium [®])	2
M		
Mesoridazine	Serentil [®]	1
Metaproterenol	Alupent [®] , Metaprel [®]	3
Méthadone ⁽¹⁾	Dolophine [®] , Methadose [®]	1
Méthylphénidate	(Ritaline [®] , Concerta [®])	3
Mexiletine	Mexitil [®]	4
Midodrine	ProAmatine [®]	3
Moexipril/HCTZ	Uniretic [®]	2
Moxifloxacine	Avelox [®]	2
N		
Nicardipine	Cardene [®]	2
Nilotinib	Tasigna [®]	2
Norepinephrine	Levophed [®]	3
Nortriptyline	Pamelor [®]	4
O		
Octréotide	(Sandostatine [®])	2

Ofloxacine	(Oflocet®)	2
Ondansétron	(Zophren®)	2
Oxytocin	Pitocin®	2
P		
Paliperidone	Invega®	2
Paroxétine	Paxil®	4
Pentamidine	NebuPent®, Pentam®	1
Perflutren lipid microspheres	Definity®	2
Phentermine	Adipex®, Fastin®	3
Phényléphrine	(Néosynéphrine®)	3
Phenylpropanolamine	Acutrim®, Dexatrim®	3
Pimozide	(Orap®) ⁽¹⁾	1
Probulcol	Lorelco®	1
Procainamide	Procan®, Pronestyl®	1
Protriptyline	Vivactil®	4
Pseudoéphédrine	PediaCare®, Sudafed®	3
Q		
Quetiapine	Seroquel®	2
Quinidine	Cardioquin®, Quinaglute®	1
R		
Ranolazine	(Ranexa®)	2
Rispéridone	(Risperdal®)	2
Ritodrine	Yutopar®	3
Ritonavir	Norvir®	4
Roxithromycine	Rulide®	2
S		
Salmétérol	Serevent®	3
Sertindole	Serdolect®, Serlect®	2
Sertraline	(Zoloft®)	4
Sibutramine	Meridia®	3
Solifénacine	(Vésicare®)	4
Sotalol	Betapace®	1
Sparfloxacin	(Zagam®)	1
Sunitinib	(Sutent®) ⁽³⁾	2
T		
Tacrolimus	(Prograf®)	2
Tamoxifène	Nolvadex®	2
Télithromycine	(Ketek®)	2
Terbutaline	Brethine®	3
Terfenadine	Seldane®	1
Thioridazine	Mellaril®	1
Tizanidine	Zanaflex®	2
Toltérodine	Detrol LA®, Detrol®	3
Trazodone	Desyrel®	4
Triméthoprime + Sulfamides	Bactrim®, Sulfa®	4
Trimipramine	(Surmontil®)	4
V		
Vardénafil	(Lévitra®)	2
Venlafaxine	(Effexor®)	2
Voriconazole	(VFend®)	2
Z		
Ziprasidone	Geodon®	2

⁽¹⁾ Femmes > Hommes⁽²⁾ En attente AMM en France⁽³⁾ Sur prescription hospitalière

Liste 1	Médicaments qui sont considérés par les Autorités de Santé comme présentant un risque d'induire des torsades de pointes.
Liste 2	Médicaments qui sont suspectés d'être associés à des torsades de pointes mais pour lesquels il n'y a aujourd'hui aucune preuve certaine.
Liste 3	Médicaments dont l'utilisation doit être évitée chez des patients qui ont un syndrome QT long congénital suspecté ou diagnostiqué. (Les médicaments des listes 1,2 et 4 doivent donc être évités par les patients souffrant d'un syndrome QT)
Liste 4	Médicaments qui, dans certaines publications, ont été faiblement associés à des torsades de pointes ou/et à un allongement de l'intervalle QT mais qui ne représentent vraisemblablement pas un risque de torsades de pointes s'ils sont utilisés aux doses recommandées et chez des patients ne présentant pas d'autres facteurs de risque particulier (ex : l'utilisation concomitante d'un médicament qui allonge l'intervalle QT, la bradycardie, les troubles électrolytiques, le syndrome QT long, l'utilisation concomitante d'un médicament qui inhibe le métabolisme du premier médicament)

Annexe 2 bis

Liste des médicaments interagissant avec le CYP3A4 (non exhaustive)

(Source : [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1))

CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	<ul style="list-style-type: none"> • clozapine • théophylline 	<ul style="list-style-type: none"> • énoxacine • fluvoxamine 	<ul style="list-style-type: none"> • alcool (en prise chronique) • tabac • millepertuis
2C8	<ul style="list-style-type: none"> • répaglinide • rosiglitazone 	<ul style="list-style-type: none"> • gemfibrozil 	<p>anticonvulsivants :</p>
2D6	<ul style="list-style-type: none"> • flécaïnide, propafénone • métoprolol 	<ul style="list-style-type: none"> • fluoxétine, paroxétine • quinidine • thioridazine 	<ul style="list-style-type: none"> • carbamazépine • phénobarbital, • phénytoïne
3A4	<ul style="list-style-type: none"> • ergotamine • dihydroergotamine • amiodarone, disopyramide • midazolam, triazolam, zolpidem • cisapride • ifosfamide • ciclosporine, tacrolimus, sirolimus • alfentanil, fentanyl, méthadone • pimozide • sildénafil, tadalafil, vardénafil • simvastatine, atorvastatine • inhibiteurs de la tyrosine-kinase • alcaloïdes de l'ergot vasoconstricteurs 	<ul style="list-style-type: none"> • jus de pamplemousse • amiodarone • diltiazem, vérapamil • kétoconazole, itraconazole • voriconazole, posaconazole • fluconazole, miconazole • ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir... • érythromycine, clarithromycine, josamycine • telithromycine 	<p>anti-infectieux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • rifampicine • rifabutine • éfavirenz • névirapine • griséofulvine

Echelle de l'état général selon ECOG(*) -ZUBROD/WHO

ECHELLE	ETAT GENERAL ECOG-ZUBROD/WHO
0	Activité normale, sans restriction.
1	Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger.
2	Ambulatoire et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps d'éveil.
3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise.
4	Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise.

Ref.: Traduction de : A practical Guide to EORTC studies. p108, March 1994, Leuven, Belgium.

(*) ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version1.1) EJCI, 45 (2009)228-247

1. Mesure des Lésions tumorales

1.1 Définitions

Les lésions tumorales seront réparties en deux grandes catégories :

Lésions mesurables : lésions qui peuvent être mesurées avec précision dans au moins une dimension (le plus grand diamètre étant reporté) soit > à 20 mm avec un scanner conventionnel soit > à 10 mm avec un scanner spiralé ou avec un IRM.

Au maximum 5 lésions peuvent être prises pour lésions mesurables (et au maximum deux lésions par organe)

Pour être prises pour lésions mesurables, les nodules lymphatiques doivent être mesurés selon le petit axe et doivent avoir une taille > 15 mm par scanner spiralé.

Lésions non mesurables : toutes les autres lésions comprenant les petites lésions de plus grands diamètres < à 20 mm avec un scanner conventionnel ou < à 10 mm avec un scanner spiralé ou avec un IRM, et les véritables lésions non mesurables.

Toutes les mesures doivent être reportées dans le système métrique en utilisant une règle ou les calipers. Les évaluations de départ doivent être réalisées avec un délai le plus court possible (sans excéder 4 semaines) par rapport au début du traitement.

Les lésions qui sont considérées comme véritablement non mesurables sont les suivantes :

- Lésions osseuses
- Atteinte méningée
- Epanchement pleural et/ou péricardique
- Ascite
- Sein inflammatoire
- Lymphangite cutanée et/ou pulmonaire
- Masses abdominales qui ne sont pas confirmées ou suivies par une technique d'imagerie
- Lésion kystique

Les lésions tumorales situées en territoire irradié peuvent être considérées comme mesurables ou non selon les conditions définies dans le protocole.

1.2 Méthodes de mesure

La méthode de mesure et la technique utilisées pour les mesures des lésions doivent être identiques au début de l'étude et pendant le suivi.

Examen clinique

Seules les lésions superficielles (par exemple : nodules cutanés ou palpables) peuvent être considérées comme mesurables. Pour les lésions cutanées, une documentation photographique comportant une règle pour évaluer la taille de la lésion est recommandée.

Radiographie pulmonaire

Les lésions visibles sur les radiographies pulmonaires peuvent être considérées comme mesurables lorsqu'elles sont clairement définies et entourées de parenchyme aéré. Toutefois le scanner est préférable.

Scanner et IRM

Ce sont les méthodes recommandées pour le suivi de l'évolution des lésions. Sauf contre-indication particulière, un agent de contraste doit être administré.

Echographie

L'échographie n'est utilisée que pour la mesure des lésions accessibles à l'examen clinique (atteintes cutanées, sous-cutanées).

Endoscopie et laparoscopie

Ces techniques non encore validées et non standardisées ne sont utilisées que pour la confirmation de réponse complète histologique.

Marqueurs tumoraux

Ils ne peuvent être pris comme unique méthode d'évaluation de réponse. En cas de disparition de toutes les lésions à l'imagerie, les marqueurs devront être revenus dans les limites de la normale pour que la réponse soit dite complète.

Cytologie et histologie

Les techniques cytologiques et histologiques peuvent être utilisées pour différencier une réponse partielle d'une réponse complète dans quelques rares cas ou pour évaluer la nature d'un épanchement.

2. Evaluation de la réponse tumorale

2.1 Lésions à l'inclusion

Lésions cibles

Au maximum 5 lésions peuvent être prises pour lésions cibles (et au maximum deux lésions par organe)

Pour être prises pour lésions mesurables, les nodules lymphatiques doivent être mesurés selon le petit axe et doivent avoir une taille ≥ 15 mm par scanner spiralé. Ces lésions doivent être représentatives de tous les organes envahis.

Sont choisies les lésions qui ont le plus grand diamètre et qui pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée.

La somme des plus grands diamètres de toutes les lésions cibles calculées à l'inclusion sera utilisée comme référence pour objectiver une réponse tumorale. Toutes les autres lésions ou sites de la maladie doivent être notés et identifiés comme lésions non cibles à l'inclusion. Il n'est pas nécessaire de les mesurer. Dans le suivi, elles seront notées présentes ou absentes.

Lésions non-cibles

Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai

Pour être prises pour lésions non cibles, les nodules lymphatiques doivent être mesurés selon le petit axe et doivent avoir une taille comprise entre 10 et 14 mm par scanner spiralé

2.2 Critères de réponse au traitement

- Evaluation des lésions cibles

Réponse complète (RC) : Disparition de toute lésion et normalisation des marqueurs antitumoraux.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles par rapport à la somme des plus grands diamètres des lésions cibles à l'inclusion

Stabilisation (MS) : Diminution < 30 % ou augmentation < 20 % de la somme des diamètres mesurables reportés depuis le début de traitement.

Progression (MP) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles en prenant comme référence la plus petite valeur de la somme des plus grands diamètres reportés depuis le début du traitement, ou apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions ; avec une augmentation minimale en valeur absolue de 5 mm.

- Evaluation des lésions non cibles

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation des marqueurs antitumoraux.

Réponse incomplète - Stabilisation (RI) : Persistance d'au moins une lésion non cible et/ou marqueur élevé.

Progression (MP) : Augmentation non-équivoque de la taille des lésions non cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

- Evaluation de la meilleure réponse globale

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Non RC / Non MP	Non	RP
RP	Non MP	Non	RP
MS	Non MP	Non	MS
MP	Indifférent	Oui ou non	MP
Indifférent	MP	Oui ou non	MP
Indifférent	Indifférent	Oui	MP

Toute réponse complète ou partielle devra être confirmée dans un délai ≥ 4 semaines après son obtention. Une réponse non confirmée ne pourra être considérée comme une réponse.

3. Durée de la réponse**Durée de réponse**

La durée de réponse globale est le temps entre la réponse partielle ou complète (quelle que soit celle qui est observée en premier) et la progression (en prenant comme référence, pour la progression, la plus petite valeur enregistrée depuis le début du traitement).

La durée de réponse complète est le temps entre la première réponse complète enregistrée et la progression.

Durée de stabilité

La durée de stabilité est le temps entre le début du traitement et la progression (en prenant comme référence pour la progression la plus petite valeur enregistrée depuis le début du traitement).

Un intervalle minimum entre l'entrée dans l'étude et la prise en compte de la stabilité sera définie protocolairement, il est généralement de 6-8 semaines.

Annexe 5 Modifications/Interruptions du traitement expérimental pour toxicité non-hépatique

Grading based on NCI CTCAE version 4.

Dose Modification Algorithms for Potential Treatment-Related Adverse Events

AE Terms and Descriptions*	Dose Modification Algorithm
Hypertension	
Prior to the measurement of any BP the cuff sized should be confirmed appropriate for the patient's arm and the patient should have been resting for at least 5 minutes.	
Any symptomatic BP elevation (excluding Grade 4 below)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hold (ie, interrupt) IP 2. Confirm relationship between symptoms and hypertension 3. Start/adjust anti-hypertensive medication: If the subject is on an anti-hypertensive regimen then increase the dose, add another medication, or change the regimen entirely. If the subject is not on an anti-hypertensive regimen then one must be started. ACE inhibitors, angiotensin receptor blocking agents, beta-blockers, calcium channel blockers, and diuretics have all been shown to reduce the blood pressure in subjects on pazopanib. 4. Refer the subject to a hypertensive specialist (e.g internist, nephrologist, or cardiologist) for optimal management of hypertension (<140/90 mmHg) and its symptoms. 5. Restart IP when BP reading is stable at <140/90 and symptoms resolved
<p>Grade 1</p> <p>Asymptomatic, systolic blood pressure (BP) 120-139 mm Hg or diastolic BP 80-89 mm Hg or an increase in systolic BP of ≥ 20 mmHg but <30 mmHg and/or diastolic BP of ≥ 10 but <20 mmHg from Baseline values</p>	<p>Recheck BP once to confirm initial BP reading. If values are discrepant then proceed according to the value considered accurate and the appropriate Grade in this table.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. If Grade 1 is confirmed, no investigational product (IP) dose change is needed. 2. If there is an increase in systolic BP of ≥ 20 mmHg but <30 mmHg and/or diastolic BP of ≥ 10 but <20 mmHg from Baseline values, then: 3. If the subject is on an anti-hypertensive regimen then consider increasing the dose of the medication, adding another medication to the regimen, or changing the regimen entirely. 4. If the subject is not on an anti-hypertensive regimen then one should consider starting an anti-hypertensive agent. ACE inhibitors, angiotensin receptor blocking agents, beta-blockers, calcium channel blockers, and diuretics have all been shown to positively affect the BP in subjects on pazopanib. 5. If an anti-hypertensive medication is started or changed, then recheck BP in one week or sooner. If the upward trend in BP continues then proceed to the dose modification algorithm for hypertension Grade 2, unless BP readings qualify for higher Grade
<p>Grade 2</p> <p>Asymptomatic, systolic BP 140-159 mm Hg or diastolic BP 90-99 mm Hg or an increase of ≥ 30 mmHg systolic BP and/or ≥ 20 mmHg diastolic BP from Baseline</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recheck BP twice more at 5 minute intervals to confirm elevation; Then proceed as directed by the average BP reading <ol style="list-style-type: none"> a. If the average of the 3 BP readings is < Grade 1, then no further action needed b. If the average of the 3 readings is Grade 1 then proceed as per Grade 1 c. If the average of the 3 readings is \geq Grade 2 proceed as per the appropriate Grade guideline 2. Hold (ie, interrupt) IP 3. Start/adjust anti-hypertensive medication as described below. Consider referring the subject to a hypertensive specialist (internist, nephrologist, or cardiologist) for optimal management of hypertension (<140/90

AE Terms and Descriptions*	Dose Modification Algorithm
	<p>mmHg).</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. If the subject is on an anti-hypertensive regimen then increase the dose, add another medication, or change the regimen entirely. 5. If the subject is not on an anti-hypertensive regimen then one must be started. ACE inhibitors, angiotensin receptor blocking agents, beta-blockers, calcium channel blockers, and diuretics have all been shown to reduce the blood pressure in subjects on pazopanib. 6. Recheck BP at least weekly or more often if indicated until BP reading is stable at <140/90. 7. When the BP reading is stable at <140/90, restart IP at the same dose. <ol style="list-style-type: none"> a. Dose reductions in IP are permissible if the investigator feels it is in the best interest of the subject. b. Follow-up with BP checks at a minimum of weekly for 4 weeks after restarting IP. 8. If a BP of >140/90 or the increase in systolic/diastolic BP recurs then repeat steps 1-6 above. <ol style="list-style-type: none"> a. When the BP is < 140/90 restart IP with a 200mg dose reduction. Greater dose reductions are permissible if the investigator feels it is in the best interest of the subject. b. Follow-up with BP checks at a minimum of weekly for 4 weeks after restarting IP.
<p>Grade 3</p> <p>Asymptomatic, Systolic \geq160 mm Hg or Diastolic \geq100 mm Hg</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recheck BP twice more at 5 minute intervals to confirm the initial BP reading; <ol style="list-style-type: none"> a. If the average of the 3 BP readings is < Grade 1, then no change in IP b. If the average of the 3 readings is Grade 1 then proceed as per Grade 1 c. If the average of the 3 readings is \geq Grade 2 proceed as per the appropriate Grade guideline 2. Hold IP 3. If the subject is on an anti-hypertensive regimen then increase the dose, add another medication, or change the regimen entirely. If the subject is not on an anti-hypertensive regimen then one must be started. ACE inhibitors, angiotensin receptor blocking agents, beta-blockers, calcium channel blockers, and diuretics have all been shown to reduce the blood pressure in subjects on pazopanib. 4. Urgently refer the subject to a hypertensive specialist (internist, nephrologist, or cardiologist) for optimal management of hypertension (<140/90 mmHg). 5. Recheck BP at least weekly or more often if indicated. When the BP reading is stable at <140/90 on the new anti-hypertensive therapy, restart IP but dose reduce by 200mg. Further dose reduction in IP is permitted if the investigator feels it is in the best interest of the subject. Follow-up with BP checks at a minimum of weekly for 4 weeks after restarting IP. 6. Discontinue IP permanently if BP of \geq 160/100 occurs again despite optimal anti-hypertensive therapy and IP dose modification.
<p>Grade 4</p> <p>Life-threatening consequences (eg, malignant hypertension, transient or permanent neurologic deficit, HTN crisis)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. After you ensure the cuff size is appropriate; recheck BP twice more at 5 minute intervals to confirm elevation; <ol style="list-style-type: none"> a. If cuff size is inappropriate, disregard first reading and take the BP using the appropriately sized cuff. Then proceed as directed by the new BP reading b. If the average of the 3 BP readings is < Grade 1, then no

AE Terms and Descriptions*	Dose Modification Algorithm
	<p>change in IP</p> <ol style="list-style-type: none"> c. If the average of the 3 readings is Grade 1 then proceed as per Grade 1 d. If the average of the 3 readings is \geq Grade 2 proceed as per the appropriate Grade guideline <ol style="list-style-type: none"> 2. Permanently discontinue IP 3. Urgently refer the subject to a hypertensive specialist (internist, nephrologist, or cardiologist). Measures to control hypertension must be implemented urgently and as clinically indicated.
Proteinuria	
Grade 1 +1 or <1.0 g/day	No IP dose change
Grade 2 +2 or >1g/day	Reduce dose by 200mg daily but continue administration of IP Obtain 24hr urine for total protein – as clinically indicated until resolution
Grade 3 \geq +3 or \geq 3.0g/day (Despite CTCAE v4 using 3.5g/day)	Hold IP Monitor 24hr urine protein weekly Restart when grade 1 or less but dose reduce by 200mg If recurs then discontinue IP
Grade 4 Nephrotic syndrome	Discontinue IP
Haemorrhage/bleeding	
Grade 1 Mild no intervention	No IP dose change
Grade 2 Symptomatic needs intervention	Hold IP until cause of haemorrhage has been addressed. Consider dose reduction by 200mg if no underlying cause for haemorrhage is discernable but haemorrhage spontaneously resolved. If recurrent may need to discontinue IP.
Grade 3 Transfusion with intervention	Discontinue IP
Grade 4 Life threatening	Discontinue IP
Venous thrombosis	
Grade 1	No IP dose change
Grade 2 - 4 DVT, pulmonary embolism or cardiac thrombus	Discontinue IP, Treat DVT.
Arterial thrombus/CVA/Stroke/QTcB \geq 500 msec (in manually-read ECGs)/Pancreatitis	
All grades	Discontinue IP
Change in QTcB from Baseline	

AE Terms and Descriptions*	Dose Modification Algorithm
> 60 msec	<p>Confirm presence and extent of QTcB change by manually reading the original and 2 subsequent ECGs recorded over at least 15 minutes and averaging the QTcB values from the individual ECGs.</p> <p>If confirmed (average) prolongation of >60 msec from Baseline, hold IP.</p> <p>Check for presence of obvious reasons for the change (eg, electrolyte abnormalities) that can be corrected.</p> <p>If reasons for the change have been corrected, and change from Baseline has improved to \leq 60 msec, restart IP; otherwise, discontinue IP.</p>
Thrombocytopenia	
Grade 1 (LLN-75,000 $\times 10^6/L$)	No IP dose change
Grade 2 (50,000-74,999 $\times 10^6/L$)	<p>Hold IP until platelet count is Grade 1 or less</p> <p>Restart IP at same dose</p> <p>If recurrent dose reduce by 200mg</p>
Grade 3 (25,000-49,999 $\times 10^6/L$)	<p>Hold IP until platelet count is Grade 1 or less</p> <p>Restart IP but dose reduce by 200mg</p>
Grade 4 ($<25,000 \times 10^6/L$)	Discontinue IP
Anemia (non-hemorrhagic)	
Grade 1 (LLN-10 g/dL)	No IP dose change
Grade 2 (8.0-9.9 g/dL)	<p>Hold IP only if $<9.0g/dL$</p> <p>Perform anemia work up and treat as clinically indicated</p> <p>Upon resolution of anemia to Grade 1 or less restart IP but dose reduce by 200 mg</p> <p>If cause of anemia is not IP related dose may be titrated upwards once tolerance at new dose is demonstrated.</p>
Grade 3 (6.5-7.9 g/dL)	<p>Hold IP</p> <p>Perform anemia work up and treat as clinically indicated</p> <p>Upon resolution of anemia to Grade 1 or less restart IP but dose reduce by 200 mg</p> <p>If cause of anemia is not IP related dose may be titrated upwards once tolerance at new dose is demonstrated.</p> <p>If Grade 3 anemia recurs permanently discontinue IP</p>
Grade 4 ($<6.5 g/dL$)	Discontinue IP
Neutropenia (ANC)	
Grade 1	No IP dose change

AE Terms and Descriptions*	Dose Modification Algorithm
(1500 x10 ⁶ /L -LLN)	
Grade 2 (1000-1499 x10 ⁶ /L)	Hold IP until Grade 1 or less then decrease by 200mg
Grade 3 (500-999 x10 ⁶ /L)	Hold IP until Grade 1 or less then decrease by 200 mg If neutropenia recurs consider discontinuation of IP
Grade 4 (<500 x10 ⁶ /L)	Discontinue IP
Hand foot syndrome	
Grade 1 Erythema without pain	No IP dose change. Avoid hot water, use moisturizing creams, wear thick cotton gloves/socks when possible, and consider 20-40% urea
Grade 2 blisters/peel/bleed or pain	Hold IP until Grade 1 or less then restart IP with a decrease of 200mg Treat as Grade 1 with the following possible additions: clobetasol 0.05% ointment, 2% lidocaine, and codeine or pregabalin for pain.
Grade 3 Ulcerative or pain affecting function	Treat as Grade 2, further dose reduce by 200mg. If Grade 3 occurs three times then discontinue IP
General Guidance for Hand foot syndrome: Preventative measures include regular manicures and pedicures. Excessive pressure on bony prominences of feet should be avoided by adjusting the Grade of physical activity and by wearing appropriately fitting footwear. Shock absorbing soles when possible. Topical steroid-based creams may benefit some patients.	
Rash	
Grade 1 erythema/desquamation	No IP dose change. Avoid hot water, use moisturizing creams,
Grade 2 brisk erythema/moist desquamation in skin folds	Hold IP until Grade 1 or less then restart IP with a decrease of 200mg Treat as Grade 1 with the following considerations: topical steroids, and benzocaine, codeine or pregabalin for pain.
Grade 3 -4 3=moist desquamation outside skin folds bleeding with minor trauma 4 =Necrosis, full thickness desquamation or spontaneous bleeding	Treat as Grade 2, further dose reduce by 200mg. If Grade 3 occurs three times then discontinue IP Grade 4 requires discontinuation of IP
Diarrhea	
Grade 1 Increase <4 stools/day	No IP dose change
Grade 2 4-6 stools/day, need IVF	Reference guidelines on diarrhea Hold IP until resolved to Grade 1 or less; consider dose reduction

AE Terms and Descriptions*	Dose Modification Algorithm
Grade 3 ≥7 stools/day, IVF, hospital	Hold IP until resolved to Grade 1 or less then decrease by 200mg
Grade 4 Vascular collapse	Discontinue IP
Mucositis	
Grade 1 Erythema Mild pain	No IP dose change. Promote basic oral care
Grade 2 Patchy ulceration or pseudomembrane Moderate pain	Hold IP until Grade 1 or less then restart IP with a decrease of 200mg Treat as Grade 1 with the possible addition of topical lidocaine, diphenhydramine, and aluminum/magnesium hydroxide. Provide pain relief.
Grade 3 Confluent ulceration/pseudomembranes bleeding with minor trauma Severe pain	Treat as Grade 2, further dose reduce by 200mg. If Grade 3 occurs three times then discontinue IP
Grade 4 Necrosis, spontaneous bleeding	Discontinue IP
Other Clinically Significant Adverse Events	
Grade 1	Continue at present dose
Grade 2	Continue at present dose if not potentially life threatening Consider dose reduction by 200mg if life threatening or life altering
Grade 3	Hold IP until resolved to grade 1 then restart at a 200mg dose reduction
Grade 4	Discontinue IP

*For full description of individual grades please refer to NCI CTCAE v4.

Abbreviations: BP, blood pressure; HTN, hypertension; IVF, iv fluids; IP, investigational product (ie, pazopanib or placebo); WLN, within normal limits; LLN, lower limit of normal.

Annexe 6

Modifications/Interruptions du traitement expérimental pour toxicité hépatique

Investigational product dose interruptions/modifications in case of liver-related treatment-emergent AEs are described in As a general rule, since many subjects are taking multiple concurrent medications, it is critical to (a) do a thorough evaluation of the subject's concurrent medications, and (b) identify and discontinue those with known hepatotoxicity and replace with a non-hepatotoxic equivalent for the same indication if necessary. Record alcohol use on the liver event alcohol intake form in the eCRF. Liver dysfunction must be fully evaluated even if clinical signs and symptoms indicate progression of liver tumor lesions.

Guidelines for Management of Treatment Emergent Hepatotoxicity

Event	Dose Modification Algorithms
(A). ALT of $\leq 3.0 \times$ ULN	Continue IP at current dose.
(B). ALT $>3.0 \times$ ULN to $\leq 8.0 \times$ ULN without bilirubin elevation (defined as total bilirubin ^b $<2.0 \times$ ULN or direct bilirubin $\leq 35\%$) and without hypersensitivity symptoms (e.g., fever, rash)	<p>Liver Event Monitoring Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Continue IP at current dose Grades. Record as AE if event is considered clinically significant. Perform the following assessments for exclusion of hypersensitivity and other contributing factors, and complete the eCRF liver event forms: <ul style="list-style-type: none"> Eosinophil count Viral serology for hepatitis A, B and C Liver imaging Monitor subject closely for clinical signs and symptoms; perform full panel LFTs^a weekly or more frequently if clinically indicated until ALT/AST is reduced to Grade 1.
(C). ALT $>8.0 \times$ ULN without bilirubin elevation (defined as total bilirubin ^b $<2.0 \times$ ULN or direct bilirubin $\leq 35\%$) and without hypersensitivity symptoms (e.g., fever, rash)	<p>1st occurrence – Liver Event Interruption Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Interrupt IP until toxicity resolves to Grade 1 or baseline. Report the event to the sponsor as an SAE within 24 hours of learning of its occurrence, and complete the eCRF liver event forms. Make every reasonable attempt to have subjects return to the clinic within 24 to 72 hours for repeat liver chemistries and liver event follow up assessments. Collect PK sample^c and perform the following assessments for exclusion of hypersensitivity and other contributing factors: <ul style="list-style-type: none"> Eosinophil count Viral serology for hepatitis A, B, C and E, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus (IgM antibody, heterophile antibody, or monospot testing) Liver imaging Monitor subject closely for clinical signs and symptoms; perform full panel LFTs weekly or more frequently if clinically indicated until ALT/AST is reduced to Grade 1. If the subject is benefiting from the study treatment, contact the project manager for possible re-challenge. Re-treatment may be considered if ALL following criteria are met: <ul style="list-style-type: none"> ALT/AST reduced to Grade 1 Total bilirubin $<1.5 \times$ ULN or direct bilirubin $\leq 35\%$ No hypersensitivity signs or symptoms Subject is benefiting from therapy. <p>If the potential benefit for reinitiating pazopanib treatment is considered to outweigh the risk for hepatotoxicity, then reintroduce pazopanib at a reduced dose of 400 mg once daily and measure serum liver tests weekly for 8 weeks (see Dosage and Administration). Following reintroduction of pazopanib, if ALT elevations $>3 \times$ ULN recur, then pazopanib should be permanently discontinued.</p> <p>Recurrence – Liver Event Stopping Criteria:</p> <p>Discontinue IP permanently and monitor subject closely for clinical signs and symptoms; perform full panel LFTs weekly or more frequently if clinically indicated until ALT/AST is reduced to Grade 1. At the time of the recurrence, collect PK sample^c and complete the eCRF liver event forms.</p>
(D). ALT $>3.0 \times$ ULN with concomitant elevation in bilirubin (defined as total bilirubin ^b $\geq 2.0 \times$ ULN; with direct bilirubin $>35\%$) or with hypersensitivity	<p>Liver Event Stopping Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Discontinue IP immediately, report the event to the sponsor as an SAE within 24 hours of learning of its occurrence, and complete the eCRF liver event forms. Make every reasonable attempt to have subjects return to the clinic within 24 hours for repeat liver chemistries and liver event follow up assessments. Consult a gastroenterologist / hepatologist, collect PK sample^c and perform the following

Event	Dose Modification Algorithms
symptoms (e.g., fever, rash).	assessments to identify potential co-factors: <ul style="list-style-type: none"> - Eosinophil count - Viral serology for hepatitis A, B, C and E, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus (IgM antibody, heterophile antibody, or monospot testing) - Anti-nuclear antibody, anti-smooth muscle antibody, anti-mitochondrial antibody - Serum creatinine phosphokinase for possible muscle injury caused LFT elevation - Liver imaging - Consider toxicological blood screen for possible contributing chemical/medical factors (3) Monitor subject closely for clinical signs and symptoms; record the appearance or worsening of clinical symptoms of hepatitis, or hypersensitivity, such as fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever rash or eosinophilia as relevant on the AE report form. Perform full panel LFTs weekly or more frequently if clinically indicated until LFTs are reduced to Grade 1.
For isolated total bilirubin ^b elevation without concurrent ALT increases (defined as ALT <3 X ULN).	(1) Isolated hyperbilirubinemia (i.e., in the absence of elevated ALT or other signs/symptoms of liver injury) does not require dose modification. Pazopanib inhibits UGT1A1 and OATP1B1, which can cause elevation of indirect (unconjugated) bilirubin in the absence of liver injury. (2) If bilirubin is >2 x ULN in the absence of ALT elevation, results of fractionation of bilirubin should be reviewed. If the bilirubin is predominantly indirect (unconjugated), continue IP at the same dose. If bilirubin is >35% direct (conjugated), further evaluation for underlying cause of cholestasis should be performed.

Full panel LFTs include: AST, ALT, alkaline phosphatase, GGT, total and direct bilirubin.

Serum bilirubin fractionation should be performed if testing is available. If testing is unavailable and a subject meets the criterion of total bilirubin ≥ 2.0 x ULN, then the event should be promptly reported as defined above.

A PK sample should only be obtained if within 100 hours, or about 4 days, of last IP dose; see SPM for further instructions.

Abbreviations: ALT alanine aminotransferase; AST aspartate aminotransferase; eCRF electronic case report form; IP investigational product; LFT liver function tests; PK pharmacokinetics; SAE serious adverse event; ULN upper limit of normal

Annexe 7 Procédure de calcul du ratio protéinurie / créatininurie

Clinical meaning of UPC

There is a good correlation between the ratio of protein concentration to creatinine concentration in a random urine sample and the amount of protein excreted over 24 hours. Creatinine excretion is fairly constant throughout the day regardless of changes in urine flow rate.

Men excrete 20 mg to 25 mg of creatinine/kg of body weight/day.

Women excrete 15 mg to 20 mg of creatinine/kg of body weight/day.

Normal protein excretion is <100 mg to 150 mg/24 hours and is similar for men and women.

Calculating UPC

UPC ratio = Urine protein (mg/dL) / Urine creatinine (mg/dL).

UPC ratio ≈ equivalent to grams of protein excreted in urine over 24 hrs.

Example: Patient has a urine protein = 90 mg/dL and urine creatinine = 30 mg/dL.

UPC ratio = (90 mg/dL) / (30 mg/dL) = 3

The calculated UPC ratio is 3, which correlates to roughly 3 g protein excretion in a 24-hour period.

Units for UPC ratio

Note: To calculate UPC, protein and creatinine concentrations must be expressed in the same units (mg/dL, g/L, or $\mu\text{mol/L}$). If, for example, protein concentration is expressed in mg/dL and creatinine concentration is expressed in $\mu\text{mol/L}$, conversion of one of the concentration values is required. Conversion factors are:

From	To	Conversion Factor
Conventional Units: mg/dL	SI Units: $\mu\text{mol/L}$	Multiply by 88.4
SI Units: $\mu\text{mol/L}$	Conventional Units: mg/dL	Divide 88.4

Reference

Xin G, Wang M, Jian L, Xu F, Wang H. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria 2004. *Clinica Chimica Acta* 350:35-39.

NKF: NKF KDOQI Guidelines [Internet]. National Kidney Foundation; nd. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Available from http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p5_lab_g5.htm