

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1503 ACE

<b>Code</b>	IFCT-1503 ACE
<b>N° Eudract</b>	2015-003390-15
<b>Investigateur Coordinateur</b>	Dr Alexis CORTOT Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique Hôpital Calmette - CHRU Lille Bd du Pr Leclercq 59037 LILLE Tél : + 33 (0)3 20 44 56 12, Email : alexis.cortot@chru-lille.fr
<b>Investigateur Coordinateur Associé</b>	Pr Jacques CADRANEL (Hôpital Tenon, Paris)
<b>Promoteur</b>	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
<b>Coordination</b>	M. Franck Morin (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
<b>Titre</b>	<b>Etude de phase II évaluant l'association de cetuximab à l'afatinib en première ligne de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules porteurs d'une mutation du récepteur à l'Epidermal Growth Factor (EGFR)</b>
<b>Objectifs</b>	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer l'efficacité et la toxicité de l'association d'afatinib et cetuximab en comparaison à l'afatinib seul, en première ligne de traitement des CBNPC avec mutation EGFR</li> </ul> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Survie sans progression</li> <li>• Survie globale</li> <li>• Taux de réponse objective et de contrôle de la maladie</li> <li>• Survie sans progression, survie globale et taux de réponse objective pour les patients porteurs de mutations EGFR classiques (délétions dans l'exon 19 et mutation L858R)</li> <li>• Toxicité (critères CTCAE 4.0)</li> <li>• Qualité de vie (EQ-5D)</li> </ul> <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cinétique d'évolution des mutations EGFR</li> <li>• Prévalence des mécanismes de résistance aux inhibiteurs d'EGFR dans chaque bras</li> </ul>
<b>Considérations statistiques</b>	172 patients (86 dans chaque bras) devront être inclus pour montrer une différence du taux de patients porteurs de mutations classiques sans échec du traitement à 9 mois de 15% (test unilatéral, puissance=90%, alpha=5%; % de patients sans échec du traitement de 50% dans le bras afatinib et 67% dans le bras afatinib-cetuximab). Un test d'interaction sur l'effet du type de mutations sera réalisé.
<b>Durée de l'étude</b>	Période d'inclusion : 3 ans, période de suivi : 2 ans

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1503 ACE

<b>Critères d'inclusion</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CBNPC de stade IV ou III (TNM 7<sup>ème</sup> édition), inaccessible à un traitement local (chirurgie ou radiothérapie)</li> <li>2. Diagnostic histologique ou cytologique de CBNPC non épidermoïde</li> <li>3. Absence de traitement anti-néoplasique antérieur systémique pour le CBNPC</li> <li>4. La chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante n'est pas prise en compte sauf si la rechute survient dans les 6 mois suivant la dernière injection de chimiothérapie. Une radiothérapie à visée symptomatique est autorisée si elle ne concerne pas la seule lésion mesurable et si elle est achevée dans les 14 jours précédant le début du traitement.</li> <li>5. Présence d'une mutation EGFR détectée sur une plateforme INCa (délétions dans l'exon 19, mutation L858R, mutations G719X, L861Q, S768I ou insertions dans l'exon 19).</li> <li>6. Présence d'au moins une lésion mesurable</li> <li>7. Age supérieur ou égal à 18 ans</li> <li>8. PS 0 ou 1</li> <li>9. Espérance de vie estimée supérieure à 3 mois</li> <li>10. Consentement éclairé signé</li> <li>11. Fonction hématologique : Clairance de la créatinine <math>\geq 30</math> mL/min calculée selon la formule de MDRD Nombre absolu de neutrophiles <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math> ET Plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> ET Hb <math>\geq 9</math> g/dL (les transfusions sont acceptées pour maintenir ou dépasser ce taux).</li> <li>12. Fonction hépatique : bilirubine totale <math>\leq 1,5</math> LSN ET ASAT / ALAT <math>&lt; 2,5</math> LSN si absence de métastases hépatiques ou <math>&lt; 5</math> LSN en cas de métastases hépatiques.</li> </ol>
<b>Critères de non-inclusion</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Traitement anti-néoplasique systémique antérieur pour le CBNPC (dont traitement par inhibiteurs d'EGFR)</li> <li>2. Métastases du système nerveux central symptomatiques ou requérant une radiothérapie cérébrale immédiate. Les patients qui ont des antécédents de métastases au niveau du système nerveux central ou de compression de la moelle épinière peuvent être inclus s'ils ont été traités de manière définitive (chirurgie et/ou radiothérapie) et sont stabilisés sur le plan clinique depuis au moins 1 mois avant le début du traitement. Les corticoïdes oraux sont autorisés sous réserve d'une dose stable depuis au moins 4 semaines avant le début du traitement.</li> <li>3. Présence d'une mutation EGFR T790M ou insertion dans l'exon 20</li> <li>4. Radiothérapie datant de moins de 2 semaines, incluant la radiothérapie réalisée à titre symptomatique</li> <li>5. Présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse sous-jacente</li> <li>6. Présence d'une autre pathologie néoplasique active, c'est-à-dire potentiellement fatale et pour laquelle le patient pourrait être amené à recevoir un traitement. Les patients avec un antécédent de cancer traité, sans signe de récurrence, peuvent être inclus si le traitement est achevé depuis plus de 6 mois (2 ans pour une greffe de moelle)</li> <li>7. Intervention chirurgicale lourde dans les 28 jours précédents le début du traitement</li> <li>8. Toute pathologie sévère ou non contrôlée concomitante, selon le jugement de l'investigateur.</li> <li>9. Antécédent de pathologie digestive sévère (incluant les maladies inflammatoires du tube digestif, les malabsorptions ou toute autre pathologie se traduisant par des diarrhées sévères) sauf si la maladie est contrôlée sans</li> </ol>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1503 ACE

<p style="text-align: center;"><b>Critères de non-inclusion</b></p>	<p>10. Femme avec un test de grossesse positif ou n'ayant pas effectué de test de grossesse, sauf si le risque de grossesse peut être définitivement écarté</p> <p>11. Femme allaitante</p> <p>12. Femme en période d'activité génitale n'utilisant pas de méthode de contraception hormonale ou mécanique efficace ou homme sexuellement actif, ayant une partenaire en période d'activité génitale refusant d'utiliser une méthode de contraception efficace, au cours de l'étude et des 6 mois suivants la dernière administration du traitement.</p> <p>13. Patient atteint d'une déficience ne lui permettant pas une bonne compréhension des impératifs de l'essai.</p> <p>14. Majeurs faisant l'objet d'une protection légale ou hors d'état de manifester leur volonté.</p> <p>15. Patient ayant déjà été inclus et traité dans le présent essai ou dans un autre essai clinique (en dehors des essais biologiques ne comprenant que des prélèvements).</p>
<p style="text-align: center;"><b>Schéma thérapeutique</b></p>	<p>Le schéma thérapeutique est divisé en deux parties :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>À gauche :</b> Un cadre contenant les critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBNPC avancé</li> <li>• Mutation EGFR</li> <li>• PS 0-1</li> <li>• Pas de traitement antinéoplasique antérieur</li> </ul> </li> <li><b>À droite :</b> Un grand 'R' centralise les deux bras de l'essai : <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bras A :</b> Afatinib 40mg/j jusqu'à progression</li> <li><b>Bras B :</b> Afatinib 40mg/j jusqu'à progression + Cetuximab 500mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines pendant 6 mois. Démarrage à J15 à 250 mg/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Examens à réaliser</b></p>	<p><u>Période de sélection</u> : données démographiques, données sur le tabagisme (fumeur, ex-fumeur, jamais fumeur), antécédents médicaux, histoire/traitement de la maladie, pathologies et traitements concomitants, examen clinique, poids, taille, indice de performance OMS, signes vitaux, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (créatinine, ionogramme incluant natrémie, kaliémie, calcémie, magnésémie, glycémie), bilan hépatique (bilirubine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, gamma-GT, LDH), électrocardiogramme, test sérique de grossesse (à réaliser chez les femmes en âge de procréer, ayant une stérilité non documentée ou ménopausées depuis moins de 1 an), prélèvement sanguin Bio-IFCT-1503, questionnaire de qualité de vie EQ-5D, imagerie tumorale EVA 1 (scanner thoracique et sus-mésocolique prenant le foie et les glandes surrénales), scanner ou IRM cérébrale, scintigraphie osseuse ou pet-scan, en cas de suspicion de métastases osseuses</p> <p><u>Période de traitement</u> : examen clinique, poids, indice de performance OMS, signes vitaux, traitements concomitants, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (créatinine, ionogramme incluant natrémie, kaliémie, calcémie, magnésémie, glycémie), bilan hépatique (bilirubine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT), administration des traitements de l'étude, recueil des événements indésirables et suivi de ces événements jusqu'à résolution ou explication adéquate, même si le patient a terminé le traitement de l'étude, prélèvement Bio-IFCT-1503 à J14 et J28 du premier cycle</p>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1503 ACE

	<p><u>Evaluation toutes les 8 semaines jusqu'à 12 mois puis toutes les 12 semaines</u> : scanner thoracique et sus mésocolique et un scanner ou une IRM cérébrale sont le minimum requis pour chaque évaluation, répétition des examens permettant d'évaluer la ou les lésions mesurables initiales, tout examen nécessaire pour confirmer l'apparition d'une nouvelle lésion en cas de suspicion clinique de progression de la maladie, prélèvement sanguin Bio-IFCT-1503, questionnaire de qualité de vie EQ-5D</p> <p><u>Bilan de fin de traitement</u> : examen clinique, poids, indice de performance OMS, signes vitaux, traitements concomitants, bilan hématologique, bilan biochimique (créatinine, ionogramme incluant natrémie, kaliémie, calcémie, magnésémie, glycémie), bilan hépatique (bilirubine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT), recueil des événements indésirables et suivi de ces événements jusqu'à résolution ou explication adéquate, même si le patient a terminé le traitement de l'étude, prélèvement sanguin Bio-IFCT-1503, optionnel : récupération du bloc en cas de nouveau prélèvement tumoral réalisé à la progression afin d'identifier les mécanismes de résistance</p>
BIO-IFCT-1503	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> : Les prélèvements tissulaires ayant conduit au diagnostic anatomo-pathologique seront analysés, de même que les prélèvements effectués au moment de la progression tumorale. Il n'y a pas de prélèvement supplémentaire à effectuer. Après discussion par le comité directeur de l'étude des tests seront réalisés afin de rechercher la présence d'anomalies associées au contrôle de la maladie et à la réponse objective à l'afatinib ou à l'association afatinib et cetuximab, mais aussi à la survie sans progression et à la survie globale dans l'intérêt de définir des facteurs biologiques prédictifs d'efficacité thérapeutique ou pronostiques de la survie.</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> : 2 tubes de 10 mL « Cell-Free DNA BCT® » au moment du bilan de sélection, à la première visite (J14), à la seconde visite (J28), à chaque évaluation (toutes les 8 semaines pendant 12 mois puis toutes les 12 semaines), au bilan de fin de traitement.</p> <p>Les objectifs de cette étude translationnelle sont d'évaluer si la détection et la quantification des altérations d'EGR dans l'ADN circulant est un moyen non invasif d'apprécier la réponse au traitement et l'apparition de résistance avant les signes radiologiques.</p>