

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1703 R2D2

Code	IFCT-1703 R2D2
N° Eudract	2018-003506-11
Investigateur Coordinateur	Pr Julien MAZIERES Service de Pneumologie Hôpital Larrey - CHRU de Toulouse 24 chemin de Pouvoirville 31059 TOULOUSE CEDEX 9
Investigateur Coordinateur associé	Pr Benjamin BESSE Gustave Roussy BP217 114 rue Edouard Vaillant 94805 VILLEJUIF
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Titre	Etude de phase II du trastuzumab en combinaison avec le pertuzumab chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules pré-traité avec une mutation Her2 et recevant du docétaxel
Objectifs	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer l'efficacité du trastuzumab en combinaison avec le pertuzumab et le docetaxel chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé muté Her2 mesurée par la meilleure réponse selon RECIST 1.1. Le critère principal sera la meilleure réponse. <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réponse objective à 6 semaines confirmée au moins après 4 semaines, évalué par les investigateurs • Réponse objective à 6 semaines évaluée par un comité de relecture radiologique • Survie sans progression • Durée de réponse • Survie globale • Tolérance <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse des biomarqueurs : amplification (ISH) et expression (IHC). Corrélation entre l'efficacité et le type d'anomalie HER2 • NGS • TMB • Cinétique des mutations HER2 sur cfDNA • Analyse des mécanismes de résistance à la progression
Considérations statistiques	45 patients devront être inclus. L'hypothèse est que la meilleure réponse sera supérieure à 40%. Un taux de réponse égal ou inférieur à 20% sera considéré comme inacceptable.
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 18 mois, période de suivi : 1 an (après le dernier traitement du dernier patient).
Schéma	<p>● CBNPC ● Stade III (inopérable) ou IV ● Traité auparavant ● ECOG PS 0, 1 or 2 ● Age ≥ 18 ans</p> <p>→ Inclusion →</p> <p>Cycle 1 J1 : pertuzumab 840 mg J2 : trastuzumab 8 mg/kg + docetaxel 75 mg/m²</p> <p>Cycles suivants (toutes les 3 semaines) J1 pertuzumab 420mg + trastuzumab 6 mg/kg + docetaxel 75 mg/m² Jusqu'à progression ou toxicité limitante</p>

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1703 R2D2

Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none">1. Patient ayant signé le formulaire de consentement éclairé2. CBNPC confirmé histologiquement ou cytologiquement (classification TNM 8ème édition de 2015)3. Stade III ou IV non irradiable, non opérable4. Mutation de l'exon 20 de HER2 ou insertion parmi lesquelles : insertions in-frame de l'exon 20 entre les codons 775 et 881 incluant l'insertion de 12 paires de base (pb) avec duplication/insertion des 4 acides aminés (ACTG) au codon 775, insertion de 3 pb avec une insertion-substitution G776>VC et mutations des points L755S et G776C. Les autres mutations/insertions devront être discutées avec l'IFCT. Les analyses doivent être réalisées sur une plateforme ou dans un laboratoire labélisé INCa en respectant une procédure validée.5. Traitement précédent avec au moins une ligne de chimiothérapie à base de platine avec une progression documentée de la maladie. Note : les taxanes sont autorisés si aucun événement indésirable de grade > 2 n'est survenu (hors toxicités hématologiques).6. Présence d'au moins une lésion mesurable pouvant être mesurée par scanner thoracique (RECIST v1.1)7. Age \geq 18 ans8. Fonction organique adéquate comme attestée par les résultats de laboratoire suivant : Neutrophiles > 1500 cellules/mm³ Plaquettes > 100 000 cellules/ mm³ Hémoglobine > 9.0 g/dL Les patients sont autorisés à recevoir une transfusion pour atteindre ce niveau. Bilirubine total \leq 1.5 \times LNS à l'exception des patients présentant un syndrome de Gilbert documenté précédemment, dans ce cas la bilirubine directe doit être inférieure ou égale à la LNS ASAT et ALAT \leq 2.5 \times LNS, Phosphatase alcaline \leq 2.5 \times LNS. Pour les patients présentant des métastases hépatiques ou osseuses, Phosphatase alcaline < 5 \times LNS et ASAT et ALAT < 5 \times LNS. Clairance de la créatinine \geq 30 mL/min INR et TCA \leq 1,5 \times LNS Ceci s'applique uniquement aux patients ne recevant pas de traitement anticoagulant ; les patients recevant des anticoagulants doivent recevoir une dose stable.9. Performance Status 0, 1 ou 210. FEVG \geq 50%11. Patient capable, selon l'investigateur, de respecter les impératifs et restrictions de l'étude12. Espérance de vie > 3 mois13. Les femmes sont éligibles si : Elles ne sont plus fertiles (cad physiologiquement incapable de démarrer une grossesse) ceci inclut les femmes ayant eu :<ul style="list-style-type: none">• Une hystérectomie• Une ovariectomie bilatérale• Une ligature des trompes bilatérale• Ou post-ménopausée : Les patientes n'utilisant pas de traitement hormonal substitutif (THS) doivent avoir eu une cessation totale des menstruations pendant plus d'un an et doivent avoir plus de 45 ans OU dans les cas douteux avoir un taux de FSH > 40 mUI/mL et un taux d'oestradiol < 40 pg/mL (< 140 pmol/L)/ Les patientes doivent arrêter les THS avant le début de l'étude du fait du potentiel d'inhibition des enzymes du cytochrome qui métabolisent les oestrogènes et la progestérone. Pour la plupart des formes de THS, au moins 2 à 4 semaines doivent s'être écoulées entre la fin du THS et la détermination du statut post-ménopausique ; la longueur de cet intervalle dépend du type et de la dose du THS. Les femmes non post-ménopausées devront utiliser une contraception adéquate comme définie ci-dessous.
-----------------------------	--

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1703 R2D2

	<p>Les femmes fertiles incluant les femmes ayant un test de grossesse négatif dans les 2 semaines précèdent le début du traitement à l'étude et de préférence aussi proche que possible de la 1^{ère} dose, et étant d'accord pour utiliser une contraception adéquate pendant l'étude et au moins 7 mois après la dernière dose de produit expérimental. Les méthodes de contraception acceptables pour l'IFCT, utilisées systématiquement et dans le respect de l'étiquetage du produit et des instructions du médecin, sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispositif intra-utérin non hormonal avec un taux d'échec documenté de moins de 1% par an. • Partenaire vasectomisé, stérile avant l'inclusion de la patiente et étant le seule partenaire sexuel de la patiente. • Abstinence totale de relation sexuelle 14 jours avant l'exposition au produit expérimental, pendant la durée du traitement et au moins 7 mois après la dernière dose de produit expérimental. • Deux méthodes efficaces de contraception non hormonale (préservatif avec gel, suppositoire, mousse ou film spermicide ; diaphragme avec spermicide ; ou préservatif masculin et diaphragme avec spermicide). <p>Note : les contraceptifs oraux ne sont pas autorisés.</p> <p>14. Les femmes allaitantes doivent arrêter l'allaitement avant la 1^{ère} dose de produits à l'étude, pendant la période de traitement et dans les 15 jours suivant la dernière dose de produits à l'étude.</p> <p>15. Les hommes ayant comme partenaire une femme fertile peuvent être inclus et participer à l'étude s'ils utilisent une méthode barrière de contraception ou l'abstinence pendant l'étude et au moins 7 mois après la dernière dose de produit expérimental.</p> <p>16. Les patients seront éligibles à l'inclusion dans cette étude uniquement s'ils sont affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale.</p>
<p>Critères de non-inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antécédent de cancer à l'exception des cancers datant de plus de 2 ans et considérés comme guéris, carcinome du col in situ traité de façon appropriée, carcinome de la peau non mélanome et cancer utérin stade I. 2. Tout traitement anticancéreux autorisé \leq 21 jours avant l'inclusion. Note : les TKIs autorisés pour le traitement des CBNPC doivent être arrêtés \geq 7 jours avant le Cycle 1, Jour 1 du traitement à l'étude. (Le scanner initial de référence doit être fait après arrêt des TKIs). 3. Patients présentant des mutations concomitantes EGFR, ALK, ROS1, MET, BRAF et KRAS. Les autres co-altérations moléculaires doivent être discutées avec l'IFCT avant l'inclusion du patient. 4. Traitement précédent avec une thérapie anti-HER2. 5. Tout autre traitement expérimental \leq 28 jours avant inclusion. 6. Irradiation antérieure <14 jours avant l'inclusion. 7. Métastases cérébrales symptomatiques ou requérant une irradiation, une chirurgie ou une corticothérapie pour contrôler les symptômes des métastases cérébrales dans les 4 semaines avant l'inclusion. Les métastases cérébrales asymptomatiques avec une dose fixe de corticoïdes pendant au moins deux semaines sont éligibles. 8. Méningite carcinomateuse. 9. Antécédent d'intolérance (incluant les réactions à l'injection grade 3 ou 4) ou hypersensibilité au trastuzumab, pertuzumab ou docétaxel ou aux protéines murines ou à un des excipients. 10. Grossesse ou allaitement 11. Toute preuve de maladie systémique sévère ou non contrôlée (maladie respiratoire, cardiaque, hépatique ou rénale instable ou décompensée) ou tout autre trouble clinique significatif ou résultat de laboratoire rendant la participation du patient à l'étude non souhaitable. 12. Preuve de pneumopathie active pendant le screening. 13. Arythmie ventriculaire instable nécessitant un traitement, antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (classes II-IV NYHA New York Heart Association) et antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angine instable dans les 6 mois précédant l'inclusion. 14. Toxicité de grade > 2 non résolue des traitements anti-tumoraux précédents.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1703 R2D2

Examens à réaliser	<p><u>Période de sélection</u> :</p> <p>Démographie, tabagisme, antécédents, traitements précédents du CBNPC, maladies et traitements concomitants, examen clinique (taille, poids, PS, signes vitaux, recueil des événements indésirables), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (Na, K, Cl, bicarbonate, glucose, urée, créatinine, Ca, phosphore, Mg, bilirubine, protéines, albumine, ALAT, ASAT, PAL), INR, TCA, ECG, Echographie cardiaque, test de grossesse, analyse d'urine (densité, pH, protéine, glucose, sang, cétones et bilirubine), imagerie tumorale (EVA1) : scanner thoracique et abdominal et évaluation de tout site de la maladie connu ou suspecté, IRM ou scanner cérébral.</p> <p>Les analyses de laboratoire et l'examen clinique doivent être faits dans les 7 jours avant l'inclusion. Les autres examens doivent être faits dans les 28 jours.</p> <p><u>Avant chaque cycle</u> :</p> <p>Examen clinique (poids, PS, signes vitaux), traitements concomitants, hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (K, créatinine, bilirubine, ALAT, ASAT, PAL), échographie cardiaque (dernière semaine du cycle 2 puis tous les 4 cycles), administration des traitements de l'étude, recueil des événements indésirables et suivi des événements jusqu'à résolution ou explication même si le patient a arrêté le traitement.</p> <p><u>Toutes les 6 semaines</u> :</p> <p>Evaluation tumorale par scanner thoracique et abdominal et évaluation de tout site de la maladie connu ou suspecté.</p> <p><u>A la fin de traitement</u> :</p> <p>Examen clinique (poids, PS, signes vitaux), traitements concomitants, hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (K, créatinine, bilirubine, ALAT, ASAT, PAL), échographie cardiaque, recueil des événements indésirables et suivi des événements jusqu'à résolution ou explication même si le patient a arrêté le traitement.</p>
BIO-IFCT-1703	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> :</p> <p>Les prélèvements tissulaires seront récupérés pour l'analyse centralisée de HER2 et pour une analyse NGS.</p> <p>Les prélèvements tissulaires effectués à la progression dans le cadre des soins courants seront récupérés pour une analyse centralisée des mécanismes de résistance.</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> :</p> <p>2 tubes cell-free DNA au moment du bilan de sélection (avant la 1^{ère} administration du traitement expérimental), tous les 3 mois et à la progression. L'objectif de cette étude translationnelle est d'étudier la cinétique de mutation HER2 sur l'ADN circulant.</p>