

## **SAFIR 02 Breast**

### **Evaluation de l'efficacité de la génomique à haut débit comme outil de décision thérapeutique pour les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique**

**Phase :** II

**Type d'essai :** Interventionnel

**Etat de l'essai :** Ouvert

## **Objectif principal**

---

Evaluer si un traitement basé sur les analyses moléculaires à haut débit (CGH array, séquençage à haut débit) améliore la survie sans progression comparé au traitement de maintenance chez les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique.

## **Objectifs secondaires**

---

Comparer la survie globale.

Comparer les taux de réponse globale et les changements de taille de la tumeur.

Evaluer les toxicités.

Evaluer l'efficacité (taux de réponse, changement de taille de la tumeur, survie sans progression, survie globale) de chaque traitement ciblé.

Etudier l'efficacité (taux de réponse, changement de taille de la tumeur, survie sans progression, survie globale) selon l'ordre de préférence pour le traitement.

Corréler les mécanismes moléculaires chez les patients avec les critères d'efficacité (taux de réponse, survies globale et sans progression).

## **Résumé / Schéma de l'étude**

---

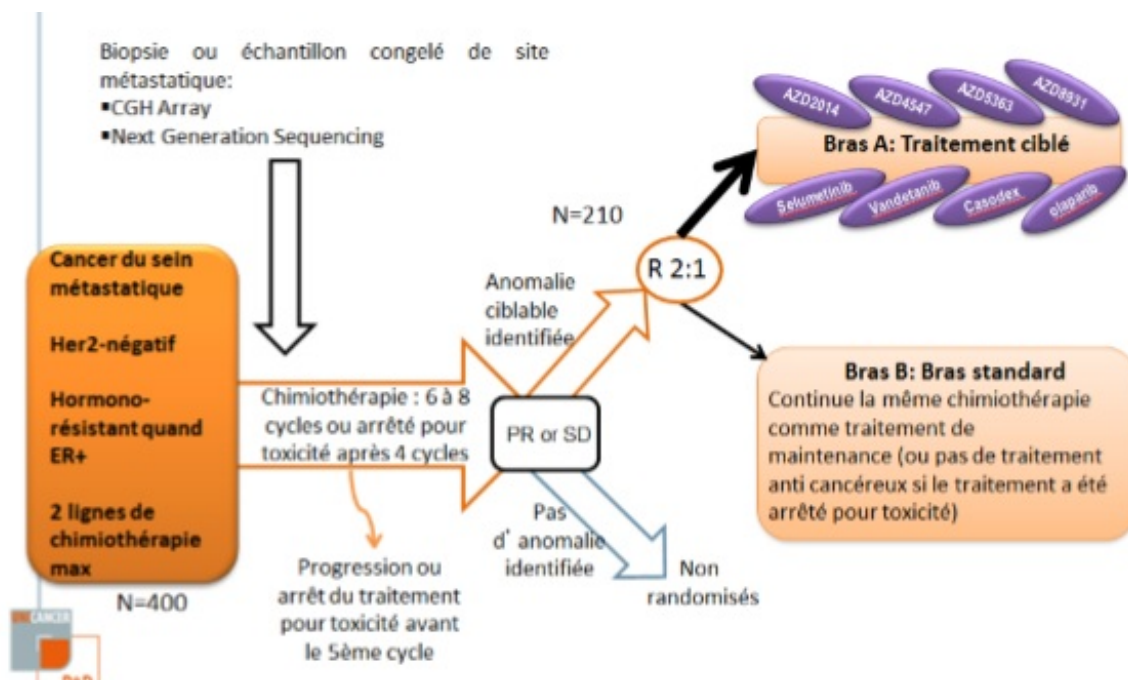
Les patients peuvent être considérés comme pré-éligibles pour la phase de randomisation quand les deux conditions obligatoires suivantes sont remplies : la maladie est stable ou en réponse tumorale (au jugement de l'investigateur) après 6 à 8 cycles de chimiothérapie (ou après 4 cycles minimum en cas d'arrêt pour toxicité) et une anomalie ciblable a

été identifiée par la commission multidisciplinaire.

Le programme de randomisation attribuera les traitements suivants selon un ratio 2 :1 en faveur du bras A.

**Bras A "génomique"** : une maintenance par une thérapie ciblée parmi la liste de 8 médicaments guidée par les analyses génomiques.

**Bras B "non-génomique"** : une chimiothérapie de maintenance standard (ou pas de traitement antinéoplasique en cas de toxicité au moment de la randomisation).



## Critères d'inclusion

### Phase de screening :

- 1 Femme (ou homme) porteuse d'un cancer du sein métastatique prouvé histologiquement.
- 2 Rechute métastatique ou progression ou stade IV au diagnostic.
- 3 Pas de surexpression de Her2.
- 4 Réalisation possible d'une biopsie de métastase (ou de la tumeur primitive pour les patientes présentant une maladie de stade IV ou localement avancée au diagnostic) à l'exception des localisations osseuses.
- 5 Patients éligibles pour une 1ère ou 2nde ligne de chimiothérapie en situation métastatique (laissée à la discrétion de l'investigateur), ou en cours de 1ère ou 2nde ligne de chimiothérapie avec un maximum de 2 cycles au moment de la biopsie. Les patients en cours de 2ème ligne de chimiothérapie doivent avoir une maladie stable.
- 6 Pour les patients avec une maladie RH+, rechute ou progression observée pendant le traitement hormonal ou moins de 12 mois après la fin de l'hormonothérapie adjuvante.
- 7 Age  $\geq$  18 ans.
- 8 Performance Status OMS 0/1.
- 9 Présence d'une lésion cible mesurable ou maladie évaluable selon les critères RECIST version 1.1.
- 10 Note d'information et consentement éclairés datés et signés avant la réalisation de toutes procédures, prélèvements et analyses spécifiques à l'étude.
- 11 Les patients doivent être couverts par un régime de sécurité sociale.

### Phase de randomisation :

- 1 Patients ayant reçu 6 à 8 cycles de chimiothérapie, ou 4 cycles minimum en cas d'arrêt pour toxicité, et qui présentent une maladie stable ou en réponse au moment de la randomisation.
- 2 Patients qui répondent toujours aux critères d'inclusion et de non-inclusion du screening.
- 3 Patients pour lesquels l'analyse moléculaire de la biopsie présente au moins une altération génomique prédéfinie

dans la liste des altérations génomiques ciblées et pour lesquels le comité pluridisciplinaire a rendu un avis d'orientation personnalisé.

- 4 Age  $\geq$  25 ans pour les patients susceptibles de recevoir le traitement AZD4547.
- 5 Patients ayant eu une période d'interruption de traitement (wash-out) d'au moins 15 jours pour les chimiothérapies quotidiennes ou hebdomadaires (sauf pour les anticorps monoclonaux) ou d'au moins 28 jours pour les autres chimiothérapies entre la dernière administration de chimiothérapie et la randomisation avec une amélioration et/ou résolution des toxicités résiduelles (grade  $\leq$  1), à l'exclusion de l'alopécie.
- 6 Les patients susceptibles de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception efficace ou pratiquer des méthodes adéquates de contrôle des naissances ou pratiquer l'abstinence complète en commençant 2 semaines avant la 1ère prise du médicament expérimental puis pendant toute la durée du traitement, et pendant au moins 3 mois après la dernière dose du traitement à l'étude.
- 7 Les femmes non stériles en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif dans les 14 jours précédant l'inclusion et/ou un test de grossesse urinaire 72 heures avant l'administration du traitement à l'étude.
- 8 Les femmes allaitante doivent arrêter l'allaitement avant la 1ère administration du produit à l'étude et jusqu'à 3 mois après la dernière dose.
- 9 Note d'information et consentement éclairé pour la randomisation datés et signés avant la réalisation de toutes procédures, prélèvements et analyses spécifiques à l'étude.

## Critères de non-inclusion

---

### Phase de screening :

- 1 Compression médullaire et/ou métastases cérébrales symptomatiques ou progressives (sauf si asymptomatiques ou traitées et stables en l'absence de stéroïdes au cours des 30 derniers jours ).
- 2 Métastases osseuses comme seul site biopsiable.
- 3 Patients dont toutes les lésions cibles sont présentes dans une région précédemment irradiée, sauf si au moins une des lésions cibles a montré une progression avant l'entrée du patient dans l'étude.
- 4 Patient ayant reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie au moment de la biopsie.
- 5 Progression tumorale observée avec la ligne de traitement en cours, si en cours de 2ème ligne.
- 6 Coagulation anormale contre indiquant la biopsie.
- 7 Incapacité à avaler des comprimés.
- 8 Trouble majeur de l'absorption intestinale.
- 9 Un des critères cardiaques suivants :
  1. Toutes anomalies cliniquement significatives du rythme, de la conduction ou de la morphologie de l'ECG au repos.
  2. Tout facteur augmentant le risque de prolongation du QTc ou risque d'arythmies tels que l'insuffisance cardiaque, l'hypokaliémie, les torsades de pointes, syndrome du QT long congénital, histoire familiale de syndrome de QT long ou mort subite inexplicée à moins de 40 ans ou prise concomitante de médicament connu pour allonger l'intervalle QT.
  3. Existence d'une des interventions ou conditions suivantes dans les 12 derniers mois : pontage coronarien, angioplastie, stent vasculaire, infarctus du myocarde, antécédent ou existence d'un angor non contrôlé (grade II-IV selon la Société Canadienne de Cardiologie malgré un traitement médical) insuffisance cardiaque congestive de grade  $\geq$  2, torsades de pointe, hypertension non contrôlée (PA  $\geq$  150/95 mmHg malgré un traitement médical), cardiomyopathie.
- 10 Antécédents de maladie interstitielle pulmonaire, maladie interstitielle médicamenteuse, pneumopathie radique nécessitant un traitement stéroïdien ou existence de signes cliniques de maladie interstitielle pulmonaire.
- 11 Antécédents ou existence d'autres cancers dans les 5 dernières années, sauf cancer utérin et cancers cutanés baso-cellulaires des cellules basales ou épidermoïdes traités.
- 12 Existence d'une maladie systémique grave ou non contrôlée (diathèses hémorragiques, ou hépatites B, C, HIV).
- 13 Diagnostic d'acné rosacée, de psoriasis ou d'eczéma atopique sévère.
- 14 Traitement préalable aux anthracyclines ou à la mitoxantrone avec une exposition cumulée supérieure à 360 mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine, 720 mg/m<sup>2</sup> pour l'épirubicine, ou 72 mg/m<sup>2</sup> pour la mitoxantrone.

- 15 Antécédent de maladie dégénérative de la rétine, d'une atteinte oculaire ou chirurgie de la cornée dans les 3 derniers mois, antécédent de rétinopathie séreuse centrale ou d'occlusion veineuse rétinienne, de pression intraoculaire > 21 mmHg, ou un glaucome instable.
- 16 Femmes enceintes.
- 17 Antécédent d'AVC hémorragique ou thrombotique, AIT ou autres saignements du SNC.
- 18 Maladie rénale telle qu'une glomérulonéphrite, un syndrome néphrotique, un syndrome de Fanconi, une acidose tubulaire rénale.
- 19 Antécédent de syndrome myélodysplasique.
- 20 Les patients ayant pris des médicaments reconnus comme des inhibiteurs ou inducteurs puissants ou modérés ou des substrats du cytochrome P450 sont non éligibles si ces traitements ne peuvent être substitués pendant la phase de randomisation de l'étude.
- 21 Toute condition pour laquelle la participation du patient au protocole présenterait un risque ou qui ne permettrait pas de respecter les exigences du protocole selon l'investigateur.
- 22 Individus privés de liberté ou placés sous l'autorité d'un tuteur.

#### **Phase de randomisation :**

- 1 Absence d'identification d'anomalie ciblée pendant la phase de screening (soit due à l'absence d'anomalie tumorale soit due à l'inéligibilité des échantillons pour les analyses génomiques) ou avis défavorable du comité pluridisciplinaire à la randomisation du patient.
- 2 Patient ayant reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie en situation métastatique avant randomisation.
- 3 Espérance de vie < 3 mois.
- 4 Progression de la maladie survenant pendant la chimiothérapie et avant la randomisation ou toxicité ayant conduit à l'interruption de la dernière chimiothérapie avant l'administration de 4 cycles complets.
- 5 Chirurgie majeure dans les 30 jours (sauf mise en place d'une chambre implantable) et chirurgie mineure dans les 14 jours précédant la randomisation.
- 6 Radiothérapie datant de moins de 28 jours (champ large d'irradiation), radiothérapie palliative (champ d'irradiation limité) datant de moins de 2 semaines. Les champs d'irradiation ne doivent pas inclure les lésions cibles.
- 7 Patients ayant reçu une thérapie ciblée de la même classe que les traitements expérimentaux dans les 30 derniers jours.
- 8 Participation à une autre étude clinique avec un produit expérimental durant les 30 derniers jours.
- 9 Hypersensibilité connue aux excipients actifs ou inactifs du traitement à l'étude.
- 10 Toxicités de grade  $\geq 2$  des traitements anti-cancéreux antérieurs à l'exception de l'alopecie.
- 11 Fonctions hématopoïétique ou d'organe altérées comme indiqué par les critères suivants :
  1. Polynucléaires neutrophiles <  $1.5 \times 10^9/L$ .
  2. Plaquettes <  $100 \times 10^9/L$ .
  3. Hémoglobine < 9 g/L.
  4. ALAT/ASAT >  $2.5 \times$  LSN en l'absence de métastase ou > 5 en présence de métastases hépatiques.
  5. Bilirubine >  $1.5 \times$  LSN.
  6. Clairance de la créatinine  $\leq 50$  mL/min (mesurée ou calculée selon Cockcroft et Gault).
  7. Protéines > 3+ sur bandelette urinaire ou > 3.5 g/24h ou ratio protéine/créatinine dans l'urine > 3.5 (pour les patients amenés à recevoir AZD5363).
  8. Sodium, magnésium, calcium et phosphate > LSN.
  9. Potassium < 4 mmol/L.
  10. Hémoglobine glycosylée (HbA1C)  $\geq 8.0\%$  (64 mmol/mol) (pour les patients amenés à recevoir l'AZD5363).
  11. Glycémie à jeun  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dL) (pas de prise alimentaire dans les 8 heures précédant l'analyse).
- 12 L'un des critères cardiaques additionnels suivants :
  1. Un intervalle QT corrigé (QTc) moyen au repos > 480 msec obtenu à partir de 3 ECG consécutifs.
  2. LVEF < 55% (scintigraphie ou échocardiogramme).
  3. Problèmes ophtalmiques décelés par un ophtalmologiste pour les patients qui seraient traités par :
    1. AZD4547 : antécédent ou existence d'un détachement épithélial de la rétine (RPED), prévision d'un traitement au laser ou d'injection intra oculaire pour traiter une dégénérescence maculaire, antécédent ou existence d'une dégénérescence maculaire sèche ou humide , antécédent ou existence d'une occlusion de

la veine rétinienne (RVO), antécédent ou existence de maladies dégénératives de la rétine (eg, héréditaire), antécédent ou existence d'une anomalie chorioretinienne.

2. AZD 8931 : lésion de l'œil dans les 3 derniers mois ou précédente lésion de l'œil associée à des symptômes persistants ou récurrents ou diminution de la vision, chirurgie de la cornée (la chirurgie au laser réalisée plus de 3 mois avant le début de l'essai est tolérée et doit être documentée dans le dossier médical du patient), irradiation orbitale, collagénose vasculaire, inflammation chronique ou maladie dégénérative avec atteinte de l'œil (eg, rhumatoïde, syndrome de Sjögren, lupus érythémateux systémique (SLE)), maladie cliniquement significative de la surface oculaire, maladie de la conjonctive et de la cornée, (incluant la kératoconjonctivite atopique, le syndrome de Stevens Johnson, pemphigoïde cicatricielle oculaire ou brûlures chimiques, virus de l'herpès simplex ou herpès zoster oculaire), signe de maculopathie chez des patients avec une acuité visuelle altérée (l'acuité visuelle altérée est définie (avec port de lunettes) comme la meilleure acuité de près < 0.4 ou la meilleure acuité de loin > 0.7).

3. Sélumétinib : pression intraoculaire > 21 mmHg, ou glaucome non contrôlé (pression intraoculaire non contrôlée), existence ou antécédent médical de rétinopathie séreuse ou d'occlusion de la veine rétinienne.

13 Diagnostic de diabète mellitus type I ou II, quelle qu'en soit la prise en charge.

14 Les patients prenant des médicaments connus comme des inhibiteurs ou inducteurs puissants ou modérés ou des substrats du cytochrome P450 sont non éligibles si ces traitements ne peuvent être substitués dans les 14 jours précédant la 1ère administration du traitement à l'étude (à l'exception de ceux pour lesquels la période de wash-out minimum est plus longue comme la Fluoxétine et Phénobarbital : 5 semaines, Rifabutine : 3 semaines et amiodarone: 27 semaines) et pendant l'étude.

15 Patients prenant des médicaments non substituables connus pour prolonger l'intervalle du QT ou induisant des Torsades de Pointes, dans les 14 jours avant la 1ère administration du traitement à l'étude (à l'exception des traitements pour lesquels la période de wash-out est plus longue) et durant l'étude, sont non éligibles s'ils sont susceptibles d'être traités avec Vandetanib, AZD5363, AZD8931.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Avril 2016

Fin estimée des inclusions : Décembre 2021

Nombre de patients à inclure : 1460 (phase de screening) / 240 (sous étude 1) / 140 (sous étude 2)

## Informations complémentaires

---

### Etudes biologiques associées :

- Analyse de l'ADN tumoral circulant pour étudier la corrélation entre les profils des ADN circulants tumoraux et les profils obtenus par NGS sur l'échantillon tumoral et identifier les altérations moléculaires liées à la résistance aux thérapies ciblées.
- Validation de l'activation des protéines fonctionnelles et exploration de la séquence des événements des voies de signalisation, en utilisant les analyses par FISH et CISH, marquage IHC, kinome arrays et RPPA.
- Etude des changements moléculaires impliqués dans la progression de la maladie et dans la formation des métastases (en utilisant le séquençage de l'exome entier sur des cellules normales, sur la tumeur primitive et les métastases / comparer les variations des profils moléculaires de différents sites métastatiques).
- Construction d'une cellule virtuelle pour développer un algorithme optimal capable d'identifier les anomalies et de donner un choix optimal de thérapies.

## Etablissement(s) participant(s)

---

> **Centre Antoine Lacassagne (CAL)**

(06) ALPES-MARITIMES

Pr. Jean-Marc FERRERO  
Investigateur principal

**> Institut Paoli-Calmettes (IPC)**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Anthony GONCALVES  
Investigateur principal

**> Institut Sainte-Catherine (ISC)**

(84) VAUCLUSE

Dr. Alice MEGE  
Investigateur principal

**Coordonnateur(s)**

---

Pr. Fabrice ANDRE  
Gustave Roussy - CLCC Villejuif

**Promoteur(s)**

---

**UNICANCER**

Mme Sophie VERRIE  
Chef de Projet  
**Téléphone** : 01 71 93 63 64  
**Email** : [s-verrier@unicancer.fr](mailto:s-verrier@unicancer.fr)

*Dernière mise à jour le 05 août 2019*

---

**< PRÉCÉDENT**

**RETOUR AUX RÉSULTATS**

**SUIVANT >**