

IFCT-1703 R2D2

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

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

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 le pourcentage de patient présentant une réponse objective confirmée à 6 semaines selon RECIST 1.1. Le critère principal sera le taux de réponse objective.

Objectifs secondaires

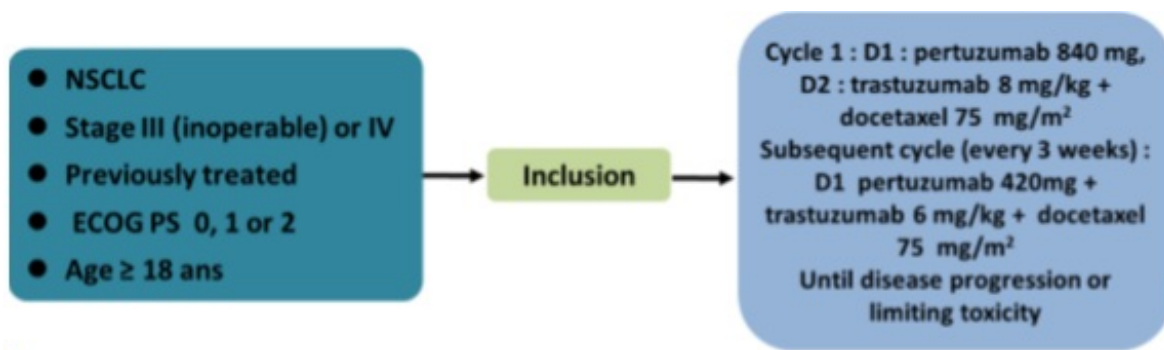
Survie sans progression.

Durée de réponse.

Survie globale.

Tolérance.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- 1 Patient ayant signé le formulaire de consentement éclairé.
- 2 CBNPC confirmé histologiquement ou cytologiquement (classification TNM 8ème édition de 2015).
- 3 Stade III ou IV non irradiable, non opérable.
- 4 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'investigateur principal. 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.
- 6 Présence d'au moins une lésion mesurable pouvant être mesurée par scanner thoracique (RECIST v1.1).
- 7 Age ≥ 18 ans.
- 8 Fonction organique adéquate comme attestée par les résultats de laboratoire suivant :
 1. Neutrophiles > 1500 cellules/mm³.
 2. Plaquettes $> 100\ 000$ cellules/ mm³.
 3. Hémoglobine > 9.0 g/dL. Les patients sont autorisés à recevoir une transfusion pour atteindre ce niveau.
 4. Bilirubine total $\leq 1.5 \times$ LSN 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 LSN.
 5. ASAT et ALAT $\leq 2.5 \times$ LSN.
 6. Phosphatase alcaline $\leq 2.5 \times$ LSN. Pour les patients présentant des métastases hépatiques ou osseuses : phosphatase alcaline $< 5 \times$ LSN et ASAT et ALAT $< 5 \times$ LSN.
 7. Clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min
 8. INR et TCA $\leq 1,5 \times$ LSN. 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 2.
- 10 FEVG $\geq 50\%$ mesurée par échocardiographie.
- 11 Patient capable, selon l'investigateur, de respecter les impératifs et restriction de l'étude.
- 12 Espérance de vie > 3 mois.
- 13 Les femmes sont éligibles si :
 1. Elles ne sont plus fertiles (cad physiologiquement incapable de démarrer une grossesse) ceci inclus les femmes ayant eues :
 1. Une hystérectomie.
 2. Une ovariectomie bilatérale.
 3. Une ligature des trompes bilatérale.
 4. 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 status post-ménopausique ; la longueur de cet intervalle dépend du type et de la dose du THS.

2. Les femmes non post-ménopausées devront utiliser une contraception adéquate comme définie ci-dessous. Les femmes fertiles incluant les femmes ayant un test de grossesse négatif dans les 2 semaines précédant le début du traitement à l'étude et de préférence aussi proche que possible de la 1ère 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 :

1. Dispositif intra-utérin avec un taux d'échec documenté de moins de 1% par an.
2. Partenaire vasectomisé, stérile avant l'inclusion de la patiente et étant le seul partenaire sexuel de la patiente.
3. 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.
4. Contraception double-barrière (préservatif avec gel, suppositoire, mousse ou film spermicide ; diaphragme avec spermicide ; ou préservatif masculin et diaphragme avec spermicide).
5. Note : les contraceptifs oraux ne sont pas autorisés du fait des potentielles interactions médicamenteuses.

- 14 Les femmes allaitantes doivent arrêter l'allaitement avant la 1ère 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.
- 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.
- 16 Les patients seront éligibles à l'inclusion dans cette étude uniquement s'ils sont affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

- 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.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2019
Fin estimée es inclusions : Décembre 2020
Nombre de patients à inclure : 45

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Josiane OTTO
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire Nord

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Fabrice BARLESI
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Julien MAZIERES
CHRU - Toulouse

Promoteur(s)

Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >