

PELICAN

Etude de phase II, prospective, multicentrique, randomisée et en ouvert, du Pembrolizumab en combinaison avec le traitement néoadjuvant (F)EC-Paclitaxel dans le cancer du sein inflammatoire HER2 négatif

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Estimer le taux de réponse complète histologique (yp/T0/Tis, ypN0) après le traitement de chimiothérapie néoadjuvante (F)EC-Paclitaxel et pembrolizumab.

Évaluer les taux de toxicités significatives de la combinaison de la chimiothérapie néoadjuvante d'induction à base d'anthracyclines avec le pembrolizumab.

Objectifs secondaires

Déterminer le profil de sécurité et de tolérance du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie néoadjuvante (F)EC-Paclitaxel.

Estimer le taux de réponse complète histologique, la survie sans maladie invasive, sans évènement et globale.

Obtenir des échantillons de tissus et de sang pré et post traitement pour des analyses pharmacodynamiques et de corrélats biologiques et immunologiques.

Résumé / Schéma de l'étude

Les patients dont la tumeur exprime les récepteurs hormonaux (RE et/ou RP \geq 10%) reçoivent une chimiothérapie de type FEC avec du fluorouracile, de l'épirubicine et du cyclophosphamide en IV toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cures en l'absence de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement.

Les patients de ce groupe sont randomisés en 2 bras pour recevoir un traitement associé à la chimiothérapie :

- Bras A : les patients reçoivent du pembrolizumab en IV toutes les 3 semaines à partir de la deuxième cure.

- Bras B : les patients ne reçoivent pas de traitement additionnel.

De la cinquième à la huitième cure, tous les patients reçoivent du paclitaxel en IV une fois par semaine toutes les 3 semaines et jusqu'à 4 cures en l'absence de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement. - Bras A : les patients reçoivent du pembrolizumab en IV toutes les 3 semaines pendant 4 cures.

- Bras B : les patients ne reçoivent pas de traitement additionnel.

Les patients dont la tumeur n'exprime pas les récepteurs hormonaux (RE et/ou RP < 10%) reçoivent une chimiothérapie avec de l'épirubicine et du cyclophosphamide en IV toutes les 2 semaines jusqu'à 4 cures en l'absence de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement.

Les patients de ce groupe sont randomisés en 2 bras pour recevoir un traitement associé à la chimiothérapie :

- Bras C : les patients reçoivent du pembrolizumab en IV à J1 de la 2ème cure et à J8 de la 3ème cure.

- Bras D : les patients contrôle ne reçoivent pas de traitement additionnel.

Puis, tous les patients reçoivent du paclitaxel en IV une fois par semaine pendant 4 cures. - Bras C : les patients reçoivent du pembrolizumab en IV toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cures en l'absence de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement. - Bras D : les patients ne reçoivent pas de traitement additionnel. Les patients ont une mastectomie complète avec dissection des ganglions lymphatiques de creux axillaire dans les 4 semaines après la fin de la chimiothérapie, puis ils ont une radiothérapie de 4 à 6 semaines dans les 2 à 4 semaines après la chirurgie puis un traitement adjuvant endocrine.

Critères d'inclusion

- 1 Age \geq 18 ans.
- 2 Cancer du sein confirmé histologiquement et statut de cancer du sein inflammatoire défini cliniquement et n'ayant jamais reçu de traitement.
- 3 Tumeurs de statut négatif pour HER2 déterminé par immunohistochimie ou par hybridation in situ révélée par fluorescence ou par détection chromogène.
- 4 Indice de performance \leq 2 (OMS).
- 5 Statut connu des récepteurs hormonaux.
- 6 Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles \geq $1,2 \times 10^9/L$, plaquettes \geq $100 \times 10^9/L$, hémoglobine \geq 9 g/dL.
- 7 Fonction hépatique : bilirubine totale \leq $1,5 \times$ LSN (sauf si l'élévation est due à la maladie de Gilbert ou à un syndrome similaire impliquant la conjugaison lente de la bilirubine), ASAT/ALAT \leq 2.5 LSN.
- 8 Fonction rénale : créatinine \leq $1,25 \times$ LSN ou clairance de la créatinine \geq 50 mL/min (formule de Cockcroft-Gault), protéinurie.
- 9 Fonction cardiaque : fraction d'éjection du ventricule gauche \geq 50% (méthode isotopique ou ultrasonore).
- 10 Fonction de coagulation : International Normalized Ratio (INR) \leq $1,5 \times$ LSN, temps de prothrombine (TP) \leq $1,5 \times$ LSN, temps de céphaline activé (TCA) \leq LSN.
- 11 Test de grossesse urinaire négatif dans les 72h précédant la 1ère dose du médicament expérimental.
- 12 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude et au moins 120 jours après la fin du traitement de l'étude.
- 13 Patient affilié au régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.
- 14 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 dernières années (agents modifiant la maladie, corticostéroïdes ou médicaments immunosuppresseurs).
- 2 Antécédent de pneumopathie interstitielle ou pneumopathie interstitielle active nécessitant un traitement par des

stéroïdes ou antécédent de maladie interstitielle active.

3 Infection active nécessitant une thérapie systémique.

4 Tumeur maligne additionnelle qui a progressé ou a nécessité un traitement dans les 5 dernières années, à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou squameux de la peau qui a subi un traitement potentiellement curatif ou un cancer in situ du col de l'utérus.

5 Traitement anti-inflammatoire stéroïdien systémique ou toute autre forme de thérapie immunosuppressive au cours des 7 jours précédant la 1ère dose de traitement.

6 Traitement antérieur avec un agent anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2.

7 Vaccin vivant dans les 30 jours précédant le début de l'étude.

8 Hypersensibilité au pembrolizumab ou à l'un de ses excipients.

9 Récupération des toxicités ou des complications liées à une chirurgie majeure antérieure avant le début du traitement de l'étude.

10 Antécédent ou preuve actuelle de toute condition, thérapie ou anomalie biologique qui pourrait modifier les résultats de l'essai, interférer avec la participation des sujets pendant toute la durée de l'étude ou qui ne soit pas, de l'opinion de l'investigateur, de l'intérêt de le/la patient(e) de participer à l'étude.

11 Patient inclus dans un essai en cours et recevant une thérapie expérimentale ou ayant participé à un essai concernant un médicament expérimental et ayant reçu la thérapie à l'étude ou utilisé le dispositif médical à l'étude dans les 4 semaines précédant la 1ère dose de traitement.

12 Toute condition, y compris des troubles psychiatriques connus ou une toxicomanie, qui peut empêcher la capacité du patient de se conformer aux contraintes du protocole.

13 Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.

14 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

15 Cancer du sein HER2 positif.

16 Cancer métastatique.

17 Antécédent connu de tuberculose active (*Mycobacterium tuberculosis*).

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Juillet 2018

Fin estimée des inclusions : Décembre 2020

Nombre de patients à inclure : 81

Etablissement(s) participant(s)

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Anthony GONCALVES
Investigateur principal

> Institut Sainte-Catherine (ISC)

(84) VAUCLUSE

Dr. Julien GRENIER
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Anthony GONCALVES
Institut Paoli-Calmettes - CLCC Marseille
Email : goncalvesa@ipc.unicancer.fr

Promoteur(s)

Institut Paoli-Calmettes - CLCC Marseille

Dernière mise à jour le 04 novembre 2019

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >