

## **EORTC-1559-HNCG - UPSTREAM**

### **Etude pilote portant sur une stratégie thérapeutique personnalisée basée sur des biomarqueurs ou une immunothérapie chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en récurrence ou métastatique**

**Phase :** II

**Type d'essai :** Académique / Institutionnel

**Etat de l'essai :** Ouvert

## **Objectif principal**

---

L'objectif principal de cet essai clinique est l'évaluation de l'efficacité de médicaments agissant au niveau de cibles moléculaires ou d'une immunothérapie chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) en récurrence ou métastatique porteurs de biomarqueurs prédéfinis.

## **Objectifs secondaires**

---

Survie sans progression (SSP).

Taux de réponse objective selon les critères RECIST 1.1, si ce n'est pas le critère d'évaluation principal.

Durée de la réponse.

Survie globale.

Taux de réponse objective selon les critères iRECIST (pour les cohortes de patients sous immunothérapie).

Toxicité selon les critères CTCAE version 4.03.

Pourcentage de patients inclus dans chaque cohorte de patients en fonction de l'analyse des biomarqueurs.

Description des anomalies génétiques de la population sélectionnée.

Pourcentage de patients avec une biopsie tumorale fraîche évaluable.

## **Résumé / Schéma de l'étude**

---

Il s'agit d'un essai axé sur les biomarqueurs dans lequel seront inclus des patients atteints d'un CETC en récurrence ou métastatique en progression après une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

En se basant sur les biomarqueurs et les altérations moléculaires potentiels identifiés sur la biopsie par la plateforme centrale, les patients seront placés dans différentes cohortes. Il y aura une cohorte d'immunothérapie et trois cohortes de patients positifs pour des biomarqueurs.

**Cohorte de patients I1** : patients naïfs de traitement par anti-PD(L)1. Étude de phase II, multicentrique, à bras unique, de validation de concept. Agent unique : monalizumab 10 mg/kg administré sous forme de perfusion intraveineuse de 60 minutes, tous les 14 jours, 1 cycle correspondant à 14 jours.

**Cohorte de patients B1** : expression négative de p16 et amplification/mutation du gène EGFR ou taux de PTEN élevé ou amplification/mutation du gène HER2. Étude de phase II, multicentrique, randomisée, en ouvert. Rapport de randomisation de 2/1 (afatinib/traitement recommandé). Afatinib 40 mg administré par voie orale, une fois par jour, 1 cycle correspondant à 28 jours.

**Cohorte de patients B2** : patients avec expression négative de p16 et naïfs de traitement par cétuximab. Étude de phase II, multicentrique, randomisée, en ouvert. Rapport de randomisation de 2/1 (afatinib/traitement standard). Afatinib 40 mg administré par voie orale, une fois par jour, 1 cycle correspondant à 28 jours.

**Cohorte de patients B3** : expression négative de p16 et amplification du gène CCND1. Étude de phase II, multicentrique, randomisée, en ouvert. Rapport de randomisation de 2/1 (palbociclib/traitement standard). Palbociclib 125 mg administré par voie orale, une fois par jour, 1 cycle correspondant à 28 jours (21 jours de traitement, puis 7 jours sans traitement).

## Critères d'inclusion

---

### Critères d'inclusion généraux :

- 1 CETC en récurrence et/ou métastatique histologiquement confirmé de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx, incurable.
- 2 Au minimum une lésion mesurable par IRM ou tomodensitométrie selon les critères RECIST 1.1, évaluée dans les 2 semaines précédant l'inclusion. Cette lésion ne doit pas avoir été irradiée antérieurement ; si la ou les lésion(s) mesurable(s) a/ont été irradiée(s), une progression nette doit être documentée.
- 3 Progression de la maladie après une première ligne de chimiothérapie à base de platine associée ou non au cétuximab administrée comme traitement palliatif ou progression de la maladie dans l'année suivant une chimiothérapie à base de platine administrée dans le cadre du traitement multimodal à visée curative.
- 4 Indice de performance ECOG de 0 - 1.
- 5 Biopsie par forage de la tumeur effectuée au niveau de tout site tumoral accessible, disponible pour une évaluation par un laboratoire central.
- 6 Les patients doivent avoir des fonctions organiques satisfaisantes, évaluées au cours des 14 jours précédant l'assignation à la cohorte :
  1. Taux d'hémoglobine  $\geq 9$  g/100 ml.
  2. Nombre de neutrophiles  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ .
  3. Nombre de plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ .
  4. Taux de bilirubine totale  $< 1,5 \times \text{LSN}$  ( $< 3 \times \text{LSN}$  en cas de maladie de Gilbert).
  5. Taux sériques d'ALAT et d'ASAT  $< 1,5 \times \text{LSN}$  pour l'âge.
  6. Clairance de la créatinine  $> 45$  ml/min calculée en utilisant la formule de Cockcroft et Gault.
  7. Le rapport normalisé international (International Normalized Ratio, INR) ou le taux de prothrombine (TP) doit être compris dans l'intervalle des valeurs normales selon les normes de l'établissement. Un écart de 5 % est autorisé.
  8. Les patients recevant un traitement prophylactique/à court terme par une héparine de bas poids moléculaire sont autorisés à participer à condition que les valeurs de TP/INR soient comprises dans l'intervalle des valeurs attendues pour leur dose actuelle.
- 7 Fonction cardiaque cliniquement normale d'après la fraction d'éjection ventriculaire gauche ( $\geq 50$  %), telle

qu'évaluée soit par angiographie isotopique (Test MUGA), soit par échocardiographie cardiaque ou ECG à 12 dérivation, sans anomalies cliniquement pertinentes.

8 Patients âgés de  $\geq 18$  ans et devant être capables de donner par écrit un consentement éclairé.

9 Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent présenter un test de grossesse négatif (sérique ou urinaire entre l'inclusion et l'assignation dans la cohorte).

10 Les patients en âge d'avoir des enfants/âtes à procréer doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces selon les recommandations du Groupe de facilitation des essais cliniques (Clinical Trial Facilitation Group, CTFG), de l'inclusion jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose de traitement. Des méthodes de contraception hautement efficaces sont des méthodes associées à un taux d'échec inférieur à 1 % par an lorsqu'elles sont utilisées de manière systématique et correcte. Ces méthodes comprennent : contraception hormonale combinée (contenant des œstrogènes et des progestatifs) associée à une inhibition de l'ovulation (par voie orale, intravaginale et transdermique), contraception hormonale uniquement à base de progestatif associée à une inhibition de l'ovulation (par voie orale, injectable, implantable), dispositif intra-utérin, système intra-utérin à libération hormonale, ligature bilatérale des trompes, partenaire vasectomisé et abstinence sexuelle.

11 Les patientes qui allaitent doivent accepter d'interrompre cette pratique avant l'administration de la première dose du traitement à l'étude et jusqu'à 6 mois après la dernière administration du traitement à l'étude. Des recommandations spécifiques relatives à la contraception sont incluses dans les annexes spécifiques au médicament et dans le document PISIC (Patient information sheet and informed consent, lettre d'information pour le patient et consentement éclairé).

12 Avant l'inclusion/la randomisation du patient, un consentement éclairé écrit doit être donné conformément à l'ICH/aux BPC et aux réglementations nationales/locales.

#### **Critères d'inclusion pour la cohorte I1 :**

Aucun critère spécifique.

#### **Critères d'inclusion pour la cohorte B1 :**

- 1 Expression négative de p16 analysée par immunohistochimie et confirmée (une expression p16 positive est définie par un score-H  $\geq 210$ ) sur une biopsie fraîche.
- 2 Un des critères suivants :
  1. Amplification du gène EGFR confirmée (l'amplification est définie par au minimum 8 copies pour 90 % des amplicons et nombre de copies  $>$  médiane + 2\* écarts types après normalisation par comparaison à une population de référence).
  2. Mutation activatrice du gène EGFR.
  3. Insertion ou suppression de l'exon 19/20 du gène EGFR.
  4. PTEN élevé (IHC : score-H  $> 150$ ).
  5. Mutation activatrice du gène HER2.
  6. Amplification confirmée du gène HER2.
- 3 Type sauvage pour les mutations activatrices connues des gènes KRAS, NRAS et HRAS.

#### **Critères d'inclusion pour la cohorte B2 :**

- 1 Expression négative de p16 analysée par immunohistochimie et confirmée (une expression p16 positive est définie par un score-H  $\geq 210$ ) sur une biopsie fraîche.
- 2 Patient naïf de cétuximab.
- 3 Type sauvage pour les mutations activatrices connues des gènes KRAS, NRAS et HRAS.

#### **Critères d'inclusion pour la cohorte B3 :**

- 1 Expression négative de p16 analysée par immunohistochimie et confirmée (une expression p16 positive est définie par un score-H  $\geq 210$ ) sur une biopsie fraîche.
- 2 Amplification de la cycline D1.

## Critères de non-inclusion

---

### Critères d'exclusion généraux

- 1 Toxicité significative et non résolue de grade  $\geq 2$  selon les critères CTCAE version 4.03 due à un traitement anticancéreux antérieur autre qu'une alopecie.
- 2 Antécédents de l'une des pathologies cardiovasculaires suivantes dans les 6 mois précédant l'inclusion :
  1. Infarctus du myocarde.
  2. Angor sévère/instable.
  3. Dysrythmies cardiaques en cours, de grade 2 ou supérieur selon les critères CTCAE version 4.03.
  4. Fibrillation auriculaire de tout grade.
  5. Pontage aorto-coronarien/artériel périphérique.
  6. Insuffisance cardiaque congestive symptomatique de classe III ou IV selon la NYHA (New York Heart Association).
  7. Cardiopathie active significative y compris hypertension artérielle non contrôlée de grade 3 selon les critères CTCAE version 4.03.
  8. Accident vasculaire cérébral comprenant accident ischémique transitoire et événement thromboembolique comme une embolie pulmonaire symptomatique.
- 3 Tumeur du nasopharynx et sino-nasale.
- 4 Intervention chirurgicale ou médicaments expérimentaux, chimiothérapie ou autre traitement anticancéreux au cours des 4 semaines précédant l'inscription. Radiothérapie à visée curative (60 à 70 Gy) dans les 8 semaines précédant l'inscription. Une radiothérapie palliative (par ex., 8 Gy sur une lésion douloureuse) sera autorisée.
- 5 Métastases cérébrales connues non traitées et non contrôlées ou méningite carcinomateuse.
- 6 Diagnostic connu d'immunodéficience ou antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (anticorps anti-VIH 1/2).
- 7 Hépatite B active connue (par ex., AgHbS positif) ou hépatite C (par ex., détection [qualitative] de l'ARN du VHC) ou cirrhose hépatique préexistante.
- 8 Pneumopathie interstitielle (PI) préexistante connue. Un bronchoemphysème ne doit pas être considéré comme une PI.
- 9 Autres pathologies actives non contrôlées (infections actives nécessitant des antibiotiques, troubles hémorragiques, diabète non contrôlé, etc.).
- 10 Toute situation psychiatrique, psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant empêcher de se conformer au protocole de l'étude et au calendrier du suivi.
- 11 Toute tumeur maligne (autre qu'un CETC, un cancer de la peau autre qu'un mélanome, un cancer localisé du col de l'utérus, un cancer de la prostate localisé et supposé guéri ou un carcinome basocellulaire cutané et un carcinome in situ du col de l'utérus ou de la vessie) au cours des 3 dernières années précédant l'inscription.

### Critères d'exclusion pour la cohorte I1 :

- 1 Traitement systémique par des corticoïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs au cours des 7 jours précédant le début de l'administration du médicament de l'étude. L'utilisation intermittente de corticoïdes inhalés, de corticoïdes locaux, d'applications topiques de corticoïdes, de collyres ou d'injections locales de corticoïdes est autorisée. Un traitement substitutif physiologique par hydrocortisone ou équivalent est également autorisé.
- 2 Maladie auto-immune active traitée par des immunosuppresseurs systémiques au cours des 3 derniers mois ou antécédents de maladie auto-immune cliniquement sévère. Les patients atteints d'un diabète de type 1 stable, d'asthme juvénile/atopie résolu(e), d'un syndrome de Sjögren peuvent participer. À noter: Les patients atteints d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie mais qui sont stabilisés sous traitement hormonal sont également autorisés à participer.
- 3 Traitement par des cytokines ou des facteurs de croissance.

### Critères d'exclusion pour les cohortes B1 et B2 :

- 1 Les patients atteints de troubles héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de

malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. (Ce médicament contient du lactose.).

2 Toxicités cutanées non résolues de grade > 1 selon les critères CTCAE v4.03 causées par un traitement antérieur par des anticorps ciblant l'EGFR.

3 Traitement concomitant par tout médicament interdit, relatif à l'afatinib qui ne peut pas être arrêté au moment de la participation à l'essai.

4 Affections gastro-intestinales aiguës significatives ou récentes dont les diarrhées sont le symptôme majeur par ex., maladie de Crohn, malabsorption ou diarrhée de toute étiologie de grade > 1 selon les critères CTCAE v4.03 lors de l'assignation dans la cohorte.

5 Hypersensibilité connue à l'afatinib ou aux excipients de l'un des médicaments de l'essai.

### **Critères d'exclusion pour la cohorte B3 :**

1 Aliments ou médicaments connus pour être des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 dont la liste se trouve dans l'Annexe I relative au palbociclib.

2 Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. QTc > 480 ms, antécédents personnels de syndrome du QT long ou court, syndrome de Brugada ou antécédents connus d'allongement du QTc, ou torsade de pointes (TdP).

3 Troubles électrolytiques non contrôlés qui peuvent aggraver les effets d'un médicament allongeant le QTc (par ex., hypocalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie).

4 Hypersensibilité connue au palbociclib et à ses excipients.

5 Les patients ayant reçu antérieurement une radiothérapie sur 25 % de la moelle osseuse ne sont pas éligibles quelque soit la date de ce traitement.

6 Incapacité à avaler ou alimentation par une sonde.

7 Affections gastro-intestinales aiguës significatives dont les diarrhées sont le symptôme majeur par ex., maladie de Crohn, malabsorption ou diarrhée de toute étiologie de grade > 1 selon les critères CTCAE au début du traitement de l'étude.

## **Calendrier prévisionnel**

---

Lancement de l'étude : Novembre 2017

Fin estimée des inclusions : Juin 2021

Nombre de patients à inclure : 205 patients au total dans les 4 cohortes.

Cohorte I1 : 40 patients éligibles. Cohortes B1 à B3 : 55 patients éligibles dans chaque cohorte (37 dans le bras expérimental et 18 dans le bras de contrôle).

## **Informations complémentaires**

---

Recherche translationnelle : Tissu tumoral (échantillons FFIP et frais congelé). Échantillons sanguins (sérum, plasma, sang total).

## **Etablissement(s) participant(s)**

---

### **> Centre Antoine Lacassagne (CAL)**

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Esmâ SAADA-BOUZID  
Investigateur principal

## Coordonnateur(s)

---

Dr. Christophe LE TOURNEAU  
Institut Curie - CLCC Paris  
**Téléphone** : 01 44 32 40 86  
**Email** : [christophe.letourneau@curie.fr](mailto:christophe.letourneau@curie.fr)

## Promoteur(s)

---

### European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

*Dernière mise à jour le 09 mars 2018*

---

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >