

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1003 LADIE

Code	IFCT-1003
N° Eudract	2011-003571-11
Acronyme	LADIE : Lung cancer in women treated with Anti-oestrogens and Inhibitors of EGFR
Investigateur Coordinateur	Pr Julien Mazières Unité d'Oncologie Cervico-Thoracique Service de Pneumologie Hôpital Larrey, CHU de Toulouse Chemin de Pouvoirville, 31059 TOULOUSE FRANCE
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Coordination	M. Franck Morin (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Titre	Essai clinique randomisé de phase II évaluant un traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI) versus un EGFR-TKI associé à un traitement anti-œstrogène (fulvestrant) chez les femmes porteuses d'un cancer bronchique non à petites cellules de type non-épidermoïde de stade avancé.
Objectifs	<p><u>Principal :</u></p> <p>Analyse de la survie sans progression à 3 mois et 9 mois pour respectivement les patientes EGFR WT (wild type = non mutées) et EGFR mutées et traitées par EGFR-TKI associés ou non au fulvestrant.</p> <p><u>Secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse de la toxicité de l'association EGFR-TKI et fulvestrant • Analyse du taux de réponse • Analyse de la survie globale • Analyse de la qualité de vie
Considérations statistiques	<p><i>Patientes non mutées EGFR :</i></p> <p>Dans les essais ISEL et INTEREST, la PFS à 3 mois des patients traités par gefitinib était respectivement de 50 et 30%. Dans les essais BR-21 et SATURN, elle était de 40 et 50% respectivement chez les patients traités par erlotinib.</p> <p>Les hypothèses statistiques chez les patientes mutées sont les suivantes :</p> <p>H0 : p0 (Taux de survie sans progression à 3 mois) \leq 30%</p> <p>H1 : p1 (Taux de survie sans progression à 3 mois) \geq 45%</p> <p>Sous ces hypothèses 95 patients sont nécessaires dans chacun des bras, soit 190 patientes.</p> <p><i>Patientes mutées EGFR :</i></p> <p>Dans les essais WTOG-3405, NEJO-02 et IPASS (population mutée), la PFS à 9 mois des patients traités par gefitinib était respectivement de 50, 55 et 50%. Chez les patients traités par Erlotinib, elle était de 56% dans l'essai Rosell, et 62% dans les essais OPTIMAL et ESMO 2010.</p> <p>Les hypothèses statistiques chez les patientes mutées sont les suivantes :</p> <p>H0 : p0 (Taux de survie sans progression à 9 mois) \leq 45%</p> <p>H1 : p1 (Taux de survie sans progression à 9 mois) \geq 60%</p> <p>Sous ces hypothèses 102 patients sont nécessaires dans chacun des bras, soit 204 patients.</p> <p>Soit un total de 394 patients.</p>
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 56 mois, période de suivi 2 ans

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1003 LADIE

Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde prédominant confirmé histologiquement. 2. Présence de tissu analysable pour la recherche de mutation activatrice de l'EGFR. L'analyse doit être réalisée dans des laboratoires ou plateformes labellisées INCa selon une technique validée. 3. Stade III non opérable, non irradiable ou stade IV 4. Les patientes porteuses de mutation de l'EGFR doivent être chimio-naïve ou être évolutive après une seule ligne de chimiothérapie antérieure (incluant la maintenance). Les patientes sans mutation de l'EGFR doivent avoir reçu une ou deux lignes de chimiothérapie auparavant. La chimiothérapie de maintenance n'est pas considérée comme une ligne de traitement. La chimiothérapie adjuvante n'est pas considérée comme une première ligne de traitement si elle date de plus de un an. 5. Présence d'au moins une lésion mesurable en tomодensitométrie (RECIST v1.1) : cible de plus de 10 mm dans son plus grand diamètre (15 mm de petit axe pour les adénopathies), non précédemment irradiée et analysable par tomодensitométrie. 6. Sexe féminin 7. Ménopausée : âge supérieur à 60 ans ou antécédent d'ovariectomie ou âge inférieur à 60 ans avec aménorrhée depuis plus de 12 mois ou taux de FSH correspondant au taux post-ménopausique (selon le laboratoire) 8. Age \geq 18 ans 9. Indice de performance OMS de 0, 1 ou 2 10. Patiente ayant signé un consentement éclairé 11. Patiente apte, selon l'investigateur, à se plier aux impératifs et contraintes de l'étude 12. Espérance de vie estimée > 3 mois, 13. Affiliation à un régime de sécurité sociale
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antécédent de cancer à l'exception d'épithélioma cutané ou de cancer datant de plus de 5 ans et considéré comme guéri. 2. Métastases cérébrales ou compression de la moelle épinière connues ou suspectées sauf si asymptomatiques sans traitement ou stable après avoir été traitées par chirurgie, et/ou radiothérapie. Les traitements corticoïdes à visée symptomatique doivent être stoppés depuis plus de 4 semaines. 3. Antécédent inférieur à 3 mois de maladie veineuse thromboembolique (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire), 4. Traitement anticoagulant curatif au long cours ou affection hémorragique (injection IM). L'utilisation d'une Héparine à Bas Poids Moléculaire (HBPM) au long court est acceptée si la maladie thrombo-embolique veineuse date de plus de 3 mois et que l'investigateur accepte d'arrêter l'anticoagulant pendant 24h pour faire l'injection du fulvestrant. 5. Hypersensibilité sévère connue à l'un des produits évalué dans l'étude ou à l'un des excipients. 6. Antécédents de prise d'EGFR-TKI ou d'anti-hormones. 7. Présence de mutations EGFR connues pour conférer une résistance aux EGFR-TKI : mutation de l'exon 20 (T790M ou S768I/EGFR) ou insertion dans l'exon 20 déterminées selon une technique robuste et validée. 8. Patiente en cours de traitement avec une molécule expérimentale dans le cadre d'un autre essai thérapeutique. Les patientes ayant reçu une molécule expérimentale dans le cadre d'un autre essai thérapeutique sont éligibles si le traitement a été interrompu et si la patiente est sortie de l'essai. Un délai de 20 jours devra être respecté entre la fin du traitement expérimental et le début du traitement dans le cadre de l'essai LADIE. 9. Patiente suivant un traitement hormonal substitutif de la ménopause dont l'arrêt est inférieur à 2 semaines avant le début du traitement à l'essai. 10. Altération des fonctions médullaires, rénales et hépatiques compatibles avec le traitement : Hb < 9 g/L, pq < 75 000/L, PNN < 1500 / mm³; transaminases, phosphatases alcalines > 3 N sauf en cas de métastases hépatiques. Clairance de la créatinine < 30 ml/mn 11. Preuve de maladies sévères ou systémiques (maladie cardiaque, respiratoire, hépatique, rénale non contrôlée) ou autre anomalie clinique ou de laboratoire

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1003 LADIE

	<p>qui contre-indique l'inclusion du patient dans l'essai.</p> <p>12. Patiente devant bénéficier de radiothérapie sur le thorax au moment de l'inclusion, ayant des signes TDM de pneumopathie interstitielle préexistante idiopathique ou associé à une maladie de système (sclérodermie...), ayant des signes de fibrose pulmonaire au scanner initial ou une fonction respiratoire insuffisante avec SaO₂ ≤ 90%, sauf s'il existe une cause tumorale à l'hypoxie, ou une cause non liée à une pneumopathie interstitielle (embolie pulmonaire, BPCO prouvée aux EFR, défaillance cardiaque par péricardite tumorale...).</p> <p>13. Toxicité non résolue de grade > 2 des traitements anti-tumoraux précédents.</p> <p>14. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.</p> <p>15. Utilisation concomitante d'inducteur connu du CYP3A4 comme phénitoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou hypericum.</p>
<p style="text-align: center;">Schéma thérapeutique</p>	<p>Le schéma thérapeutique est structuré comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> Une boîte rose à gauche liste les critères d'inclusion : Femmes, Stades avancés, Ménopausée, CBNCP non épidermoïde, Tissu disponible. Deux chemins de sélection sont indiqués par des flèches roses : <ul style="list-style-type: none"> Le premier chemin mène à EGFR Mut (muté). Le second chemin mène à EGFR WT (sauvage). Les patients avec EGFR Mut sont répartis (via un cercle 'R') en deux groupes de traitement : <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib (boîte orange). Gefitinib + Fulvestrant (boîte orange). Les patients avec EGFR WT sont d'abord traités par Chimio 1L/2L (boîte bleue). Les patients survivants (via un cercle 'R') sont répartis en deux groupes de traitement : <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib (boîte violette). Erlotinib + Fulvestrant (boîte violette).
<p>Examens à réaliser</p>	<p>Bilan de sélection : Données démographiques, recueil des données sur le tabagisme (fumeur, ex-fumeur, jamais fumeur), antécédents médicaux, pathologies et traitements concomitants, examen clinique, poids, taille, indice de performance OMS, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique (albumine, glucose, ionogramme sanguin, créatinine, calcium), bilan hépatique (phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, gamma-GT, LDH), saturation en oxygène, imagerie tumorale EVA 1 (scanner thoracique et sus-mésocolique prenant le foie et les glandes surrénales), scanner ou IRM cérébrale, Tep-scanner facultatif, échelles de qualité de vie</p> <p>Bilan à chaque cycle et au J15 du 1^{er} cycle : Examen clinique, poids, indice de performance OMS, bilan hématologique (NFS, plaquettes), bilan biochimique* (albumine, ionogramme sanguin, créatinine, calcium), bilan hépatique (ASAT, ALAT et LDH), administration des traitements de l'étude, recueil des événements indésirables et suivi de ces événements jusqu'à résolution ou explication adéquate, même si la patiente a terminé le traitement de l'étude, questionnaire de qualité de vie</p> <p>Evaluation tumorale : Evaluation des cibles à réaliser tous les deux cycles.</p>

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1003 LADIE

BIO-IFCT-1003	<p>Prélèvements tissulaires : indispensable lors de l'inclusion. Recherche de mutations de l'EGFR requise (Plateformes labellisées INCa).</p> <p>Prélèvements sanguins : 2 tubes de 6 mL sur EDTA et 2 tubes secs de 5 mL à prélever au J1 des trois premières cures. 2 tubes de 6mL sur EDTA à prélever lors de la visite clinique suivant chaque évaluation tumorale</p> <p>Bio-marqueurs étudiés :</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Identification de biomarqueurs sériques et tissulaires pronostiques et prédictifs de réponse:</i> taux d'œstrogène circulant, expression des REα et REβ, RP, aromatase, de l'EGFR, mutations de l'EGFR, mutation de K-Ras, mutation et expression de Her2, statut cMET, PI3K-AKT, PTEN, RhoB.• <i>Analyse pharmacologique.</i>• <i>Détection de la mutation T790M dans l'ADN circulant des patientes EGFR mutées.</i>• <i>Corrélation entre l'ADN circulant et les paramètres cliniques.</i>
----------------------	---