

PAZOGLIO

Etude de phase I-II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association du pazopanib et du témozolomide comme traitement d'entretien après chirurgie, chez des patients ayant un glioblastome

Phase : II

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer l'efficacité, en termes de survie sans progression à 6 mois, du pazopanib par voie orale en phase d'entretien du « protocole STUPP ».

Objectifs secondaires

Définir la tolérance globale du pazopanib associé au « protocole STUPP » en phase d'entretien.
Evaluer l'activité anti-tumorale de l'ajout du pazopanib en phase d'entretien du « protocole STUPP ».
Déterminer la médiane de la Survie Sans Progression (SSP) et le taux de survie sans progression à 12 mois.
Déterminer la médiane de Survie Globale (SG) et le taux de survie globale à 6 et 12 mois.
Etudier la pharmacocinétique (PK) du pazopanib administré en combinaison avec le témozolomide.
Etudier la pharmacocinétique (PK) du témozolomide administré en combinaison avec le pazopanib.

Résumé / Schéma de l'étude

Cette étude est divisée en 2 étapes, une étape d'induction suivie d'une étape d'entretien.
Lors de l'étape d'induction avant inclusion, les patients reçoivent un traitement par le protocole STUPP associant une radiothérapie au témozolomide.
Après une période de 4 semaines sans traitement, lors de l'étape d'entretien, les patients continuent le traitement par témozolomide de J1 à J5 associé à du pazopanib tous les jours.

Ces traitements sont répétés tous les 28 jours jusqu'à 6 cycles.

Le pazopanib sera administré selon un schéma d'escalade de dose avec 4 paliers de dose et entre 3 à 6 patients par paliers.

Critères d'inclusion

- 1 Age \geq 18 ans et \leq 70 ans.
- 2 Glioblastome supratentorial histologiquement confirmé avec résection complète ou partielle et pour lequel une chimiothérapie-radiothérapie adjuvante est indiquée.
- 3 Tissu tumoral disponible pour une analyse des biomarqueurs avant et/ou pendant le traitement avec le produit expérimental.
- 4 Dose de corticostéroïdes stable depuis plus d'une semaine.
- 5 Le traitement par témozolomide ne devra pas avoir été interrompu suite à une toxicité hématologique ET au moins 80% de la dose d'irradiation totale auront dû être administrés selon le protocole Stupp. Le patient ne doit pas avoir progressé depuis le bilan initial à l'inclusion.
- 6 Indice de performance \leq 1 (OMS) et indice de Karnofsky \geq 80 %.
- 7 Espérance de vie \geq 3 mois.
- 8 Fonction hématologique normale : polynucléaires neutrophiles \geq $1,5 \times 10^9/L$, hémoglobine \leq 9 g/dL, plaquettes \leq $100 \times 10^9/L$, TCA \leq $1,2 \times$ LSN.
- 9 Fonction rénale : créatinine = 50 mL/min.
- 10 Test de grossesse sanguin négatif dans les 14 jours précédant l'administration de la première dose de médicament et 6 mois après la dernière dose du produit à l'étude et contraception efficace tout au long de l'étude.
- 11 Affiliation à un régime d'assurance maladie.
- 12 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Traitements antérieurs par cytotoxique ou radiothérapie du glioblastome.
- 2 Traitement chirurgical qui consiste en une biopsie exclusive ou absence de chirurgie initiale.
- 3 Anomalies gastro-intestinales cliniquement significatives susceptibles d'augmenter le risque de saignement gastro-intestinal, notamment : ulcère gastroduodéal actif, lésion(s) métastatique(s) intraluminaire(s) connue(s) avec risque de saignement, maladie entérique inflammatoire (par exemple, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) ou autre affection gastro-intestinale avec risque accru de perforation, antécédents de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale ou d'abcès intra-abdominal dans les 28 jours précédant le début du traitement de l'étude.
- 4 Anomalies gastro-intestinales cliniquement significatives susceptibles d'affecter l'absorption du produit expérimental, notamment : syndrome de malabsorption, résection majeure de l'estomac ou de l'intestin grêle.
- 5 Intervalle QT corrigé (QTc) $>$ 480 ms.
- 6 Antécédents de maladie cardiovasculaire dans les six derniers mois : angioplastie cardiaque ou pose de stent, infarctus du myocarde, angor instable, intervention de pontage aortocoronarien, maladie vasculaire périphérique symptomatique, insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV, telle que définie par la New York Heart Association (NYHA).
- 7 Hypertension mal contrôlée : pression artérielle systolique ou PAS \geq 140 mmHg ou pression artérielle diastolique ou PAD \geq 90 mmHg.
- 8 Antécédents d'accident vasculaire cérébral, notamment accident ischémique transitoire (AIT), embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde (TVP) non traitée, au cours des six derniers mois.
- 9 Chirurgie ou traumatisme majeurs survenus dans les 28 jours précédant la première administration de médicament expérimental ou présence d'une plaie non cicatrisée, d'une fracture ou d'un ulcère (les procédures telles que la mise en place d'un cathéter ne sont pas considérées comme des chirurgies majeures).
- 10 Saignement actif ou diathèse hémorragique.
- 11 Lésions endobronchiales connues ou lésions infiltrant les principaux vaisseaux pulmonaires, augmentant le

risque d'hémorragie pulmonaire.

12 Hémoptyisie récente (\geq 1/2 cuillère à café de sang rouge dans les huit semaines précédant la première administration du médicament de l'étude).

13 Antécédents de cancer, à l'exception des cancers en rémission complète depuis plus de 5 ans, des carcinomes basocellulaire cutanés totalement réséqués, des carcinomes in situ ou épithélioma in situ du col utérin traités.

14 Toute affection préexistante grave ou instable, médicale, psychiatrique ou autre, susceptible de menacer la sécurité du patient, le consentement éclairé ou le respect des procédures de l'étude.

15 Patient incapable ou refusant d'arrêter les médicaments interdits pendant au moins 14 jours ou cinq demi-vies du médicament (le plus long des deux) avant la première administration du médicament expérimental et pendant la durée de l'étude : inhibiteurs puissants du CYP3A4 susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de pazopanib ou substrats de CYP3A4, CYP2C8 et CYP2D6 avec une fenêtre thérapeutique étroite. Les inducteurs du CYP3A4 doivent être évités car ils risquent de réduire les concentrations plasmatiques de pazopanib.

16 Les antiépileptiques inducteurs d'enzyme (EIAED) ne sont pas autorisés.

17 Le traitement par l'un des traitements anticancéreux suivants :

1. Radiothérapie, chirurgie ou embolisation tumorale dans les 14 jours avant la première dose de pazopanib.

2. Chimiothérapie, immunothérapie, thérapie biologique, traitement expérimental ou hormonothérapie dans les 14 jours ou cinq demi-vies d'un médicament (période la plus longue) avant la première dose de pazopanib.

18 Administration d'un médicament expérimental non anticancéreux dans les 30 jours ou les cinq demi-vies (le plus long des deux) précédant la première administration du médicament de l'étude.

19 Les personnes vulnérables définies à l'article L1121-5 à -8 : les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1121-8 et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche, les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement.

20 Toute participation à d'autres études biomédicales sauf les études ne portant pas sur les médicaments, dispositifs et produits.

21 Personnes privées de liberté ou sous tutelle.

22 Toute toxicité présente liée à un traitement anti-cancéreux antérieur de grade > 1 et/ou évoluant, excepté l'alopécie.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Juin 2015

Fin estimée des inclusions : Décembre 2018

Nombre de patients à inclure : 51

Etablissement(s) participant(s)

> **Centre Antoine Lacassagne (CAL)**

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Esmâ SAADA-BOUZID

Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Esma SAADA-BOUZID

Centre Antoine Lacassagne - CLCC Nice

Promoteur(s)

Centre Antoine Lacassagne - CLCC Nice

Dernière mise à jour le 31 juillet 2018

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >