

UTOLA

Etude de phase II multicentrique évaluant l'olaparib comme traitement de maintenance chez des patientes sensible au platine pour un carcinome endometrial avancé ou métastatique

Phase : II

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Déterminer l'efficacité d'une maintenance par Olaparib chez des patientes sensibles au platine avec un carcinome avancé ou métastatique de l'endomètre en évaluant la PFS selon RECIST.

Objectifs secondaires

La survie globale (OS).

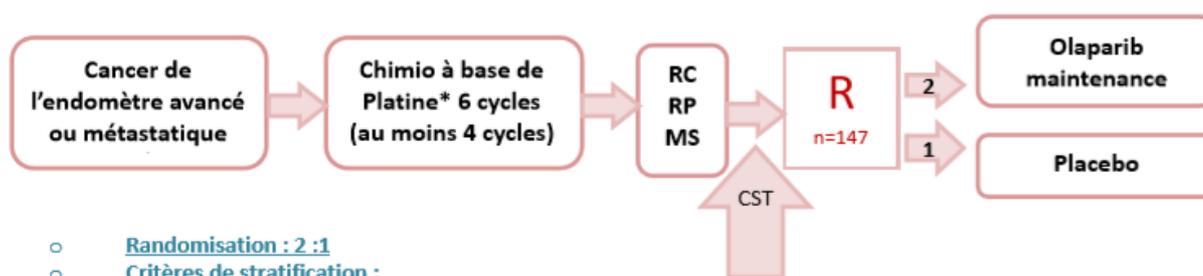
Le taux de réponses objectives (ORR).

Déterminer le temps de la randomisation à l'efficacité mesurée par la PFS et le taux de réponse objectif selon les statuts IHC P53 et MMR et NGS BRCA/HRD.

Déterminer le temps de la randomisation à la première et seconde thérapie suivante.

Résumé / Schéma de l'étude

SCHEMA DE TRAITEMENT



- Randomisation : 2 :1
- Critères de stratification :

- Statut P53 et MMR
- Réponse à la chimiothérapie : réponse objective VS stable

*Chimiothérapie recommandée : Carboplatine (AUC 5) plus Paclitaxel (175 mg/m²)

Critères d'inclusion

- 1 Age \geq 18 ans.
- 2 Signature du consentement éclairé et capacité de se conformer à la prise du traitement et au suivi.
- 3 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1.
- 4 Patiente atteinte d'un carcinome de l'endomètre avancé ou métastatique non candidate à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie.
- 5 Patiente ayant reçu avant randomisation un traitement de 6 cycles de chimiothérapie pour une maladie avancée comprenant un sel de platine (au moins 4 cycles). Patientes avec une maladie mesurable selon RECIST 1.1 au début de la chimiothérapie.
- 6 Avant randomisation, les patientes doivent être en non évidence de maladie (NED) ou en réponse complète, partielle ou stable.
- 7 Disponibilité d'un échantillon tumoral prélevé lors du geste chirurgical initial fixé dans le formol et inclus en paraffine, pour une analyse centralisée en vue de la stratification pour la randomisation sur IHC; P53 et MMR dans les 2 semaines précédant la randomisation et un test NGS : BRCA/HRD 3 mois après la randomisation.
- 8 Les patientes peuvent avoir reçu une hormonothérapie au préalable.
- 9 La chimiothérapie adjuvante est autorisée ainsi que la radiochimiothérapie locale (dans un délai de 12 mois). La 1^{ère} rechute doit avoir eu lieu au moins 12 mois après un traitement locorégional.
- 10 Les patientes peuvent avoir reçu au préalable un traitement beam externe +/- une curiethérapie vaginale.
- 11 Les patientes peuvent être sélectionnées quel que soit le sous type histologique et moléculaire du carcinome endométrial, sauf les carcinosarcomes, les carcinomes neuro-endocrine et à petite cellules.
- 12 Les patientes doivent avoir une fonction médullaire et organique normale :
 1. Hémoglobine \geq 10.0 g/dL, sans transfusion au cours des 28 jours précédant la randomisation.
 2. Neutrophiles \geq $1.5 \times 10^9/L$.
 3. Plaquettes \geq $100 \times 10^9/L$.
 4. Bilirubine \leq $1.5 \times$ LSN.
 5. Aspartate aminotransférase (ASAT) / alanine aminotransférase (ALAT) \leq $2,5 \times$ LSN, ou \leq $5 \times$ LSN si présence de métastases hépatiques.
 6. Créatinine \leq $1.25 \times$ LSN du laboratoire et clairance à la créatinine >50 mL/min.
- 13 Les toxicités majeures de la chimiothérapie et des traitements anticancéreux doivent être $<$ grade 1 (CTC-AE), excepté l'alopécie (tous grades) et les neuropathies périphériques ($<$ à grade 2).
- 14 Patiente capable de prendre un traitement oral.
- 15 Patiente ménopausée ou statut ménopausal pour les patientes en âge de procréer.
- 16 Espérance de vie supérieure à 16 semaines.
- 17 Patiente en état de pouvoir suivre le protocole de traitement sur la durée de l'essai, incluant la prise de

traitement, les visites et les examens.

18 Patiente affiliée au système de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

- 1 Patiente avec un carcinosarcome, ou histologie neuro-endocrine ou à petites cellules.
- 2 Patientes ayant reçu plus d'une ligne de chimiothérapie pour un cancer endométrial avancé ou métastatique.
- 3 Patiente avec une maladie localisée avancée qui pourrait être traitée par chirurgie.
- 4 Autres tumeurs malignes au cours des 5 dernières années à l'exception de cancer cutané non mélanomateux de la peau, de cancer in situ du col de l'utérus, et de carcinome canalaire in situ (CCIS), traités de manière adéquate.
- 5 Antécédent de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aigüe.
- 6 Patiente ayant été traitée par radiothérapie dans les 6 semaines du début du traitement.
- 7 Chirurgie majeure dans les 4 semaines du début du traitement. Les patientes doivent avoir récupéré complètement des effets de la chirurgie.
- 8 Antécédent d'allogreffe de moelle osseuse.
- 9 Antécédent de traitement par inhibiteur de PARP, dont l'Olaparib.
- 10 Maladie cardiovasculaire cliniquement significative dont :
 1. Infarctus du myocarde ou angor instable dans les 6 mois précédents la randomisation.
 2. Insuffisance cardiaque congestive (ICC) \geq grade 2 selon la "New York Heart Association" (NYHA).
 3. Arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement (excepté la fibrillation auriculaire ou la tachycardie supra ventriculaire paroxystique).
 4. Pathologie vasculaire périphérique de grade $>$ 3 (ex. symptomatique, interférant avec les activités quotidiennes et nécessitant une intervention ou une correction).
- 11 Antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire ou d'hémorragie sous arachnoïdienne dans les 6 mois précédents la randomisation.
- 12 Antécédent de troubles hémorragiques dans les 6 mois précédents la randomisation.
- 13 Antécédent de syndrome de QT long.
- 14 Utilisation concomitante d'un inhibiteur du cytochrome CYP3A4 comme le ketoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, telithromycine, clarithromycine ou le nelfinavir.
- 15 Utilisation concomitante d'un inducteur du cytochrome CYP3A4 ; tel que le phenobarbital, enzalutamide, phénytoïn, rifampicine etc...
- 16 Antécédent de crise hypertensive (CTC-AE grade 4) ou d'encéphalopathie hypertensive.
- 17 Evidence de diathèse hémorragique ou d'une coagulopathie importante (en l'absence de coagulation).
- 18 Antécédent ou suspicion de métastases cérébrales ou de compression de la moelle épinière. Un examen radiologique par scanner ou une IRM est obligatoire dans les 4 semaines avant la randomisation, en cas de suspicion de métastases cérébrales. Un IRM de la moelle épinière est obligatoire en cas de suspicion de compression de la moelle épinière.
- 19 Antécédent ou preuve à l'examen neurologique d'une pathologie du système nerveux central sauf si traitée efficacement par un traitement médical standard.
- 20 Evidence de toute autre maladie, trouble fonctionnel, anomalies à l'examen clinique ou anomalies des examens de laboratoires qui contre indiqueraient la prise du traitement à l'étude ou qui pourraient engendrer des risques pour la patiente.
- 21 Patiente enceinte ou allaitant.
- 22 Participation à une autre étude clinique avec un produit d'investigation durant la chimiothérapie et avant la randomisation.
- 23 Incapacité à prendre un médicament par voie orale ou patiente présentant des troubles gastro-intestinaux interférant avec l'absorption du médicament à l'étude.
- 24 Patiente présentant une hypersensibilité connue à l'Olaparib ou l'un de ces constituants.
- 25 Patiente immunodéprimée, avec par exemple une hépatite active connue (hépatite B ou C) du fait du risque de transmission ou patiente présentant une sérologie HIV positive connue.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Février 2019

Fin estimée des inclusions : Février 2021

Nombre de patients à inclure : 147

Informations complémentaires

Recherche translationnelle :

Cette étude prévoit l'analyse de facteurs exploratoires tels que les mutations PTEN (NGS), et l'évaluation d'éventuelles corrélations avec les paramètres d'efficacité tels que : BRCA 1/2, phenotype HRD, TP53, PTEN, POLE, PI3KCA, PI3KR1, HER2, FGR2, ARID1A, ARID5B, CTNNB1, KRAS, FBXW7, RPL22 Par analyse moléculaire conduit par 2 plateformes (testés dans l'essai Paola) Une évaluation de l'ADN circulant sera également réalisée.

Prélèvements de matériel tumoral à baseline : P53 et MMR dans les 2 semaines précédant la randomisation.

Prélèvements de matériel tumoral 3 mois après la randomisation : test NGS: BRCA/HRD à réaliser 3 mois après la randomisation.

Recherche translationnelle Optionnelle :

Prélèvements sanguins à baseline, à chaque cycle, chaque évaluation et à la fin du traitement. Prélèvements blocs tumoraux métastatique 1 bloc FFPE à baseline et à la rechute.

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Philippe FOLLANA
Investigateur principal

> Centre Azuréen de Cancérologie (CAC)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Rémy LARGILLIER
Investigateur principal

> Hôpital Saint-Joseph

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Cyril FOA
Investigateur principal

> Institut Sainte-Catherine (ISC)

(84) VAUCLUSE

Dr. Julien GRENIER
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Florence JOLY
Centre François Baclesse - CLCC Caen
Email : f.joly@baclesse.unicancer.fr

Promoteur(s)

ARCAGY-GINECO

Mme Aurélie MORVAN
Chef de Projet
Téléphone : 01 42 34 83 23
Email : amorvan@arcagy.org

Dernière mise à jour le 29 juillet 2019
