

VICTORIA

Etude multicentrique, randomisée en ouvert, de phase I/II évaluant un inhibiteur de mTOR (AZD2014) en association avec l'anastrozole versus anastrozole en monothérapie pour le traitement de patientes atteintes d'adénocarcinome de l'endomètre avec récepteurs hormonaux positifs en phase métastatique ou avancée

Phase : II

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

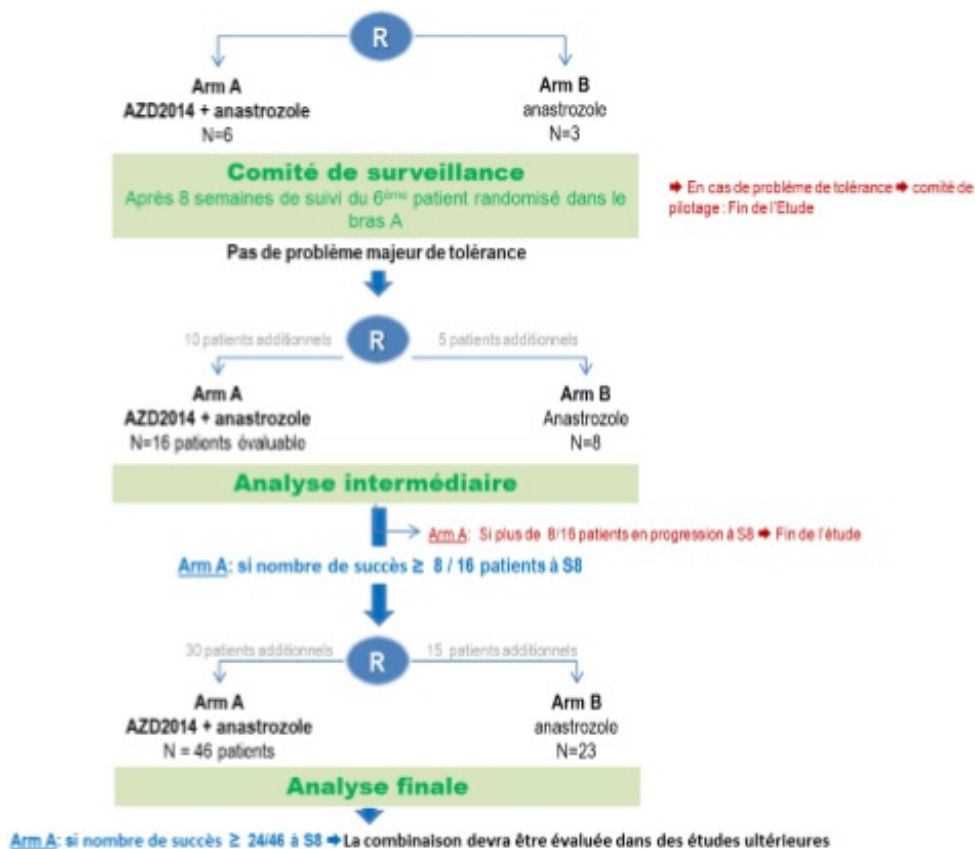
Objectif principal

Evaluer le bénéfice clinique de la combinaison AZD2014 + anastrozole versus monothérapie par anastrozole en termes de taux de non-progression après 8 semaines de traitement chez des patientes atteintes d'adénocarcinome de l'endomètre avec récepteurs hormonaux positifs, en phase métastatique ou avancée.

Objectifs secondaires

Définir le profil de tolérance de la combinaison.
Evaluer l'efficacité de la combinaison.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- 1 Femme adulte ménopausée à la signature du consentement.
- 2 Diagnostic histologique confirmé d'adénocarcinome avancé ou métastatique de l'endomètre ne pouvant bénéficier d'aucun traitement curatif. Les carcinosarcomes sont non éligibles.
- 3 Cancer de l'endomètre positif pour les récepteurs aux œstrogènes et/ou les récepteurs à la progestérone : ER/PR+. La positivité de ces récepteurs hormonaux est définie indépendamment par chaque centre participant selon sa pratique courante.
- 4 Disponibilité de matériel tumoral avant l'initiation du traitement (bloc archivé FFPE ou biopsie fraîche si réalisable) et présence d'au moins une lésion tumorale accessible pour la réalisation d'une biopsie en cours de traitement.
- 5 Progression documentée de la maladie après au maximum une ligne de chimiothérapie et/ou 2 lignes d'hormonothérapie en phase métastatique.
- 6 ECOG Performance Status (PS) ≤ 1 et espérance de vie ≥ 8 semaines.
- 7 Au moins une lésion tumorale mesurable selon les critères RECIST 1.1.
- 8 Fonctions médullaire, hépatique et rénale normales, selon les valeurs biologiques minimales requises suivantes :
 1. ANC $> 1.5 \times 10^9/L$, Plaquettes $> 100 \times 10^9/L$, hémoglobine > 9 g/dL.
 2. Bilirubine sérique ≤ 1.5 LSN, ALT et AST ≤ 2.5 LSN (ou ≤ 5 LSN pour les patientes avec des métastases hépatiques).
 3. Clearance de la créatinine > 50 mL/min (calculée selon la formule de Cockcroft ou selon la formule du MDRD pour les patientes de plus de 65 ans).
- 9 Cholestérol à jeun ≤ 300 mg/dL (7.75 mmol/L) ET Triglycérides à jeun ≤ 2.5 LSN (les traitements hypolipémiants sont autorisés).
- 10 Glucose plasmatique à jeun < 7 mmol/L (126 mg/dL).
- 11 Toxicités spécifiques liées aux précédents traitements anti-cancer résolues : les patientes ne doivent présenter de toxicités persistantes de Grade > 1 selon l'échelle CTCAE v4.3 à l'exception de l'alopecie Grade 2 et de l'anémie mais avec une valeur d'Hb > 9 g/dL.
- 12 Période minimale de « wash-out » avant le début des traitements de l'étude à respecter pour les traitements suivants :

1. Toute chimiothérapie, radiothérapie, traitement par un androgène ou tout autre agent anti-cancer : > 21 jours (en dehors de la radiothérapie palliative localisée).
 2. Tout anticorps monoclonal : > 4 semaines.
 3. Toute chirurgie majeure : > 4 semaines.
 4. Toute chirurgie mineure : > 14 jours (à l'exception de biopsie tumorale).
 5. Facteur de croissance hématopoïétique : > 14 jours.
 6. Vaccination avec un vaccin vivant atténué : > 4 semaines.
 7. Substrats à marge thérapeutique étroite des enzymes du métabolisme CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou des protéines de transport Pgp (MDR1), BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et OCT2 : ≥ 5 x la demi-vie du traitement.
 8. Inhibiteur puissant ou modéré de CYP3A4/5, Pgp (MDR1) et BCRP ≥ 5 x la demi-vie du traitement.
- 13 Patiente disposée à prendre des mesures adéquates de protection solaire. Les patientes doivent être averties de la nécessité de se protéger du rayonnement solaire pendant toute la durée du traitement par l'AZD2014 et pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement par l'AZD2014.
- 14 Patiente capable de comprendre et de signer le consentement éclairé et volonté de se conformer aux visites de suivi imposées par le protocole.
- 15 Patiente affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

- 1 Patiente précédemment traitée par un inhibiteur de l'aromatase non-stéroïdien.
- 2 Métastases évolutives ou symptomatiques du système nerveux central ou compression médullaire.
- 3 Taux plasmatiques de potassium ou de sodium anormaux et jugés cliniquement significatif..
- 4 Nécessité d'utilisation d'un traitement concomitant interdit en cours de traitement ou non-respect des restrictions associées à leur utilisation :
 1. Tout agent anti-cancer non mentionné dans ce protocole.
 2. Traitement chronique par des corticostéroïdes ou tout autre traitement immunosuppresseur. Des doses faibles et stables de corticostéroïdes sont autorisées à condition que le traitement ait été commencé avant la dernière progression de la maladie ou au moins 4 semaines avant la première prise des traitements de l'étude. Les corticostéroïdes topiques ou inhalés sont autorisés
 3. Inhibiteur ou d'inducteur puissant ou modéré de CYP3A4/5, Pgp (MDR1) ou BCRP si les restrictions précisées en Annexe 5 ne sont pas respectées.
 4. Substrats à marge thérapeutique étroite des enzymes du métabolisme CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou des protéines de transport Pgp (MDR1), BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et OCT2 si les restrictions précisées en Annexe 5 ne sont pas respectées. E5.
- 5 Hypersensibilité connue à l'anastrozole ou à un de ses excipients (Lactose monohydraté, Polyvidone, Glycolate d'amidon sodique, Stéarate de magnésium, Hypromellose, Macrogol 300, Dioxyde de titane).
- 6 Hypersensibilité connue à l'un des excipients de l'AZD2014 ou à un médicament présentant une structure chimique proche ou de même classe que celle de l'AZD2014.
- 7 Historique d'autre cancer excepté le carcinome basocellulaire, le cancer cervical in situ ou tout type de cancer sans récurrence depuis au moins 5 ans.
- 8 Patiente souffrant de pathologie grave et/ou non contrôlée telle que :
 1. Antécédent récent d'accidents cardiovasculaires, ou des paramètres de laboratoire susceptibles d'influer sur les paramètres cardiaques incluant: l'angine pectorale instable, l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique, l'infarctus du myocarde ≤ 6 mois avant la première prise du traitement expérimental de l'étude, l'arythmie cardiaque sévère non contrôlée, ou tout autre maladie cardiaque cliniquement significative ; insuffisance cardiaque congestive symptomatique de classe III ou IV de la New York Heart Association.
 2. Intervalle (QTcF) > 470 msec sur 3 ECGs, ou antécédent familial / personnel de syndrome de QT long ou court, syndrome de Brugada ou antécédent d'épisodes d'allongement du QT ou de Torsades de Pointes dans les 12 mois précédents l'inclusion dans l'étude.
 3. Fonction cardiaque anormale au screening avec fraction d'éjection du ventricule gauche [LVEF] < 50% et fraction de raccourcissement [SF] < 15%.

4. Pneumopathie interstitielle et de troubles respiratoires non compensés.
5. Infection active (aigüe ou chronique) ou infection sévère non contrôlée, maladie hépatique telle que la cirrhose, l'hépatopathie décompensée, et l'hépatite chronique ou active (i.e. ADN-VHB quantifiable et /ou anti HBc positif, ARN-VHC quantifiable).
6. Diathèse hémorragique active.
7. Nausées et vomissements non contrôlés, maladie de Crohn chronique, incapacité à avaler les gélules ou les comprimés, ou résection chirurgicale de l'intestin antérieur qui empêcherait l'absorption adéquate de l'AZD2014.
8. Problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose).
9. Diabète de Type 1 ou de type 2 non contrôlé.
10. Maladie rénale incluant glomérulonéphrite, syndrome néphrétique syndrome de Fanconi ou acidose rénale tubulaire.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Avril 2016
Fin estimée des incursions : Novembre 2019
Nombre de patients à inclure : 72

Informations complémentaires

Une étude biologique exploratoire est associée à ce protocole afin de :

- Evaluer l'activité pharmacodynamique de l'AZD2014 et identifier des biomarqueurs indicateurs de réponse ou de résistance à la combinaison AZD2014 + anastrozole.
- Evaluer l'activité et la qualité de la biogenèse des ribosomes et l'effet de la combinaison sur la biogenèse des ribosomes.
- Suivre l'évolution des mutations identifiées au niveau de l'ADN tumoral circulant en cours de traitement et les corrélérer à des critères cliniques d'efficacité.
- Comparer les types de mutations identifiées par séquençage dans le plasma au début du traitement et à la progression dans les 2 bras de traitement.
- Evaluer l'impact de la combinaison avec l'anastrozole sur le profil pharmacocinétique de l'AZD2014

Etablissement(s) participant(s)

> Institut Sainte-Catherine (ISC)

(84) VAUCLUSE

Dr. Antoine ARNAUD
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Pierre-Etienne HEUDEL
Centre Léon Bérard - CLCC Lyon

Promoteur(s)

Centre Léon Bérard - CLCC Lyon

Dernière mise à jour le 02 août 2019

[< PRÉCÉDENT](#)

[RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)