

SEQTOR

Etude ouverte randomisée visant à comparer l'efficacité et la sécurité du traitement par évérolimus suivi, à progression de la maladie, d'une chimiothérapie avec STZ-5FU, ou la séquence inverse à savoir, une chimiothérapie avec STZ-5FU suivie, à progression de la maladie, d'un traitement par évérolimus, dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEp) bien différenciées et avancées

Phase : III

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Comparer l'efficacité et la survie sans progression d'une séquence de chimiothérapie avec sa séquence inverse.

Objectifs secondaires

Evaluer l'efficacité des deux séquences de traitement avec STZ-5FU et évérolimus 10 mg/jour, en tant que variable continue du hazard ratio (HR).

Déterminer si la survie globale peut être modifiée selon le traitement administré en 1ère ligne jusqu'à progression, évérolimus 10 mg/jour ou chimiothérapie avec STZ-5FU.

Comparer les résultats cliniques du traitement avec STZ-5FU et évérolimus 10mg/jour selon leur positionnement dans la séquence (1ère ou 2ème ligne de traitement), en termes d'intervalle libre entre la 1ère et la 2ème ligne, de taux de réponse et de réponse biologique précoce (concentration de chromogranine A à 4 semaines), de qualité de vie et de ratio coût-efficacité de chaque séquence, de déterminer les critères d'évaluation de survie sans progression (entre les critères RECIST 1.0, 1.1, les critères composites RECIST 1.0 et 1.1) qui sont le mieux corrélés avec la survie globale.

Comparer la sécurité et la tolérance du traitement avec STZ-5FU et évérolimus 10 mg/jour, l'un ou l'autre prescrit jusqu'à progression en 1ère ligne.

Comparer le ratio coût-efficacité du traitement avec STZ-5FU et évérolimus 10 mg/jour, l'un ou l'autre prescrit jusqu'à progression en 1ère ligne.

Résumé / Schéma de l'étude

Bras A (expérimental) : Les patients reçoivent en 1ère ligne du streptozocine (STZ) en perfusion IV de J1 à J5 et du 5-fluorouracil (5-FU) de J1 à J5 toutes les 6 semaines (protocole Moertel) ou du STZ en perfusion IV de J1 à J5 et du 5-FU de J1 à J3 et toutes les 3 semaines une journée de traitement avec STZ et une journée de traitement avec 5-FU (protocole Uppsala), puis après progression de la maladie, une 2ème ligne de traitement avec de l'évérolimus tous les jours jusqu'à arrêt du bénéfice thérapeutique apporté ou apparition de toxicités intolérables.

Bras B (comparateur) : Les patients reçoivent en 1ère ligne de l'évérolimus tous les jours jusqu'à arrêt du bénéfice thérapeutique apporté ou apparition de toxicités intolérables, puis après progression de la maladie, une 2ème ligne de traitement avec du STZ en perfusion IV de J1 à J5 et du 5-FU de J1 à J5 toutes les 6 semaines ou du STZ en perfusion IV de J1 à J5 et du 5-FU de J1 à J3 et toutes les 3 semaines, une journée de traitement avec STZ et une journée de traitement avec 5-FU.

Critères d'inclusion

- 1 Age \geq 18 ans et \leq 95 ans.
- 2 Tumeur neuroendocrine du pancréas avancée, non résécable ou métastatique de diagnostic histologique avéré, grades histologiques (ENETS) : G1 (2 et/ou indice Ki-67 \leq 2%) ou G2 (de 2 à 20 mitoses par 2 mm² et/ou indice Ki-67 $>$ 2% et \leq 20%) ; maladie mesurable (RECIST v1.1) démontrée par tomodensitométrie triphasique (CT scan) ou IRM multiphasique.
- 3 Bloc de paraffine de la tumeur principale ou de métastases disponible.
- 4 Maladie en progression avant l'entrée dans l'étude et documentée (RECIST v1.1) par imagerie effectuée dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude, avant de commencer le traitement de 2ème ligne. Si le patient a reçu un traitement anti tumoral dans l'année, la progression de la maladie doit être documentée par imagerie effectuée en cours ou après ce traitement. Le patient naïf de traitement peut également être admis si l'investigateur estime qu'il doit bénéficier d'un traitement actif à base de chimiothérapie ou d'évérolimus.
- 5 Antécédent de traitement incluant des analogues de la somatostatine. Seul le patient présentant un syndrome fonctionnel actif à l'inclusion peut poursuivre la prise d'analogues de la somatostatine pendant l'étude.
- 6 Indice de performance \leq 2 (OMS).
- 7 Espérance de vie $>$ 12 mois.
- 8 Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles $>$ $1,5 \times 10^9/L$, plaquettes $>$ $100 \times 10^9/L$, hémoglobine $>$ 9 g/dL, INR \leq 2, glycémie à jeun $<$ $2,5 \times$ LSN.
- 9 Fonction hépatique : bilirubine \leq 2 mg/dL, transaminases \leq $2,5 \times$ LSN ou \leq $5 \times$ LSN en cas de métastases hépatiques, cholestérol à jeun $<$ 300 mg/dL ou 7,75 mmol/L et triglycérides à jeun $<$ $2,5$ LSN.
- 10 Méthode de contraception efficace pour les patients en âge de procréer durant toute la durée de l'étude et jusqu'à 8 semaines après la fin du traitement.
- 11 Test de grossesse sanguin négatif dans les 2 semaines précédant l'inclusion et/ou urinaire dans les 2 jours avant l'administration du premier traitement de l'étude.
- 12 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Tumeur neuroendocrine du pancréas peu différenciée.
- 2 Antécédent de tumeur maligne ou tumeur simultanée, excepté : carcinome basocellulaire ou à cellules squameuses traité de façon adaptée ou tout autre cancer in situ traité de façon adaptée, ou tout autre cancer en rémission depuis au moins 3 ans.
- 3 Maladies sévères et/ou non contrôlées telles que : angor instable, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, infarctus du myocarde \leq 6 mois avant l'étude, arythmie cardiaque sévère non contrôlée, infection

sévère active ou non contrôlée, insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C), l'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B et A) impliquant une dose réduite d'évérolimus, insuffisance respiratoire sévère (spirométrie et mesure de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone inférieures à au moins 50 % de la normale et saturation en O2 de 88 % ou moins, au repos et à l'air ambiant), diathèse hémorragique active, diabète de type 2 non contrôlé.

4 Intolérance connue ou hypersensibilité à l'évérolimus ou à l'un de ses composants, ou à des analogues de la rapamycine ; problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase, ou de malabsorption du glucose et du galactose.

5 Intolérance connue ou hypersensibilité au 5-FU ou au STZ, ou à l'un de leurs composants ; déficit connu en dihydropyrimidine déhydrogénase.

6 Chimio-embolisation hépatique au cours des 6 derniers mois (1 mois s'il existe d'autres zones de maladie mesurable), ou ablation par cryoablation/radiofréquence des métastases hépatiques dans les 2 mois précédant l'inclusion.

7 Antécédent de thérapie par radiopeptide dans les 6 derniers mois avec ou sans progression suivant la thérapie par radiopeptide.

8 Traitements antérieurs incluant une chimiothérapie avec ou sans inhibiteurs de mTOR (sirolimus, temsirolimus, évérolimus, déforolimus) ou inhibiteurs de tyrosine kinase (sunitinib, sorafénib, axitinib, pazopanib, régorafénib).

9 Immunothérapie ou radiothérapie dans les 4 semaines précédant l'inclusion du patient dans l'étude.

10 Traitement par inhibiteurs ou inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A (rifabutine, rifampicine, clarithromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, télichromycine) dans les 5 jours précédant le début du traitement.

11 Traitement chronique aux corticostéroïdes ou tout autre agent immunosuppresseur.

12 Participation à toute autre étude clinique ou traitement concomitant avec un autre médicament expérimental.

13 Sérologie VIH positive.

14 Sérologie VHB ou VHC positive sauf si traitée de façon prophylactique.

15 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Octobre 2014

Fin estimée des inclusions : Mars 2020

Nombre de patients à inclure : 180

Etablissement(s) participant(s)

> **AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Jean Francois SEITZ
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Ramón Salazar.

ICO Hospital Duran i Reynals - Barcelona

Promoteur(s)

Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (GETNE)

Dernière mise à jour le 10 août 2018

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >