

DOLAF

Essai international de phase II multicentrique évaluant Durvalumab (MEDI4736), OLaparib et Fulvestrant chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé, ER-positif et HER2-négatif, sélectionnés selon des critères prédictifs de sensibilité à l'olaparib

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer l'efficacité de la combinaison d' olaparib, de durvalumab et du fulvestrant dans le traitement des patients avec un cancer du sein métastatique ou localement avancé ER+ et HER2- avec des altérations de gènes BRCA ou des altérations de gènes impliqués dans HRR ou dans le statut MSI, en terme de taux de survie sans progression (PFSR) à 24 semaines.

Objectifs secondaires

Sécurité dans la population globale et la population BRCA germinale mutée :

- Déterminer la sécurité de l'association olaparib, durvalumab et fulvestrant.

Efficacité dans la population globale de l'étude :

- Déterminer l'efficacité en terme de survie globale (OS).
- Déterminer l'efficacité en terme de taux de réponse objective (ORR).
- Déterminer l'efficacité en terme de durée de réponse (DoR).
- Déterminer l'efficacité en terme de survie sans progression (PFS).

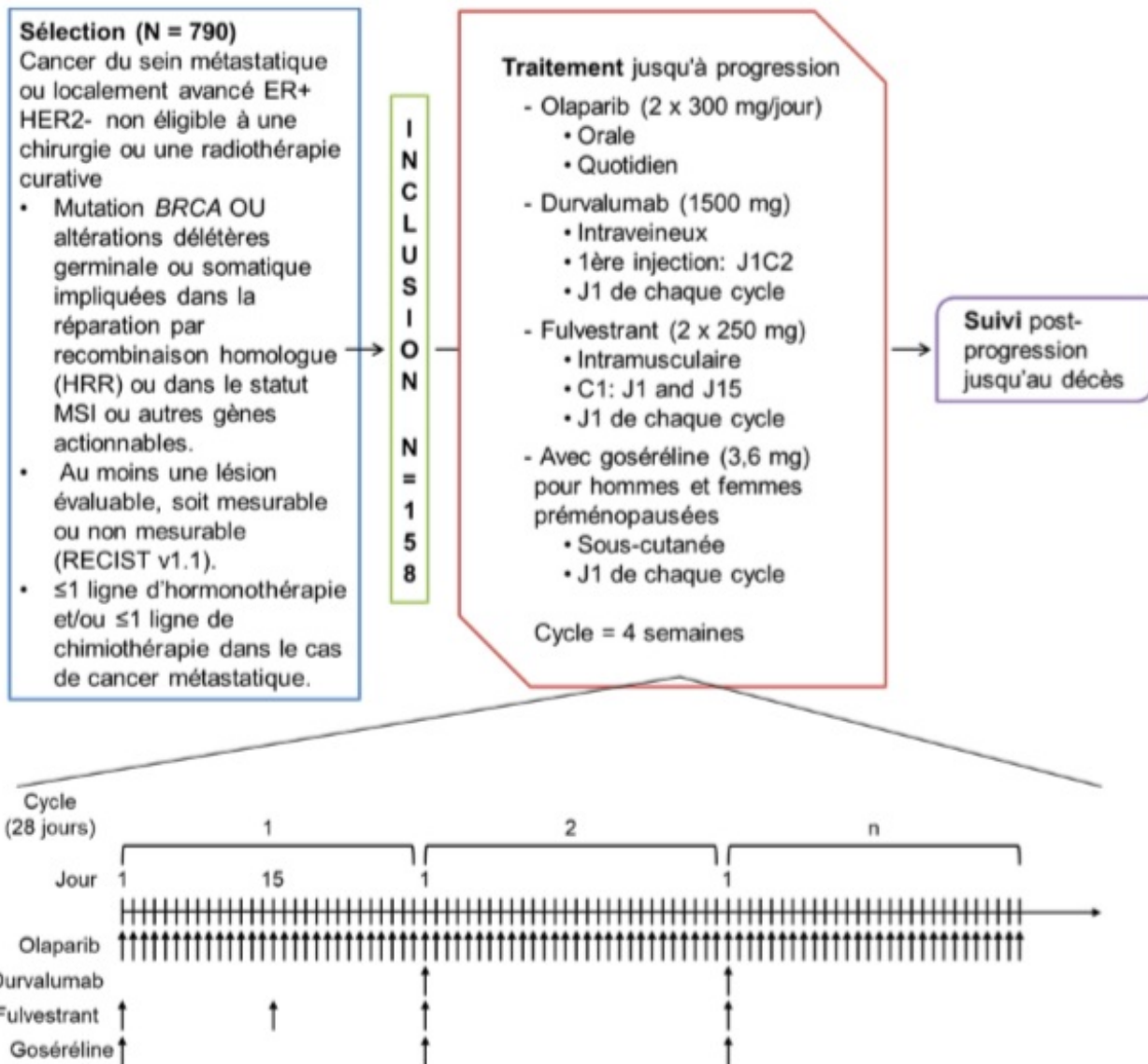
Efficacité dans la population BRCA germinale mutée :

- Déterminer l'efficacité en terme de OS.
- Evaluer l'efficacité en terme de PFSR à 24 semaines.
- Déterminer l'efficacité en terme de ORR.
- Déterminer l'efficacité en terme de DoR.
- Déterminer l'efficacité en terme de PFS.

Des analyses exploratoires de l'efficacité et la tolérance de l'association médicamenteuse seront réalisées dans les populations de patients avec :

- Des traitements antérieurs d'inhibiteurs de CDK4/6.
- Différents statuts d'expression de PD-L1.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- 1 Cancer du sein métastatique ou localement avancé ER positif ($\geq 10\%$), HER2 négatif (0, 1+, 2+ et aucune amplification du gène HER2 par HIS), histologiquement confirmé, non éligible à une chirurgie ou une radiothérapie curative.
- 2 Patients âgés ≥ 18 ans (femmes pré/post-ménopausées ou hommes).
- 3 Altération :
 1. Altération délétère germinale BRCA1 ou BRCA2 documentée. Les tests peuvent être effectués à tout moment avant l'inclusion.
 2. OU Altérations délétères germinale ou somatique impliquées dans la réparation par recombinaison homologue (HRR) (ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCA, FAND2, FANCL, MRE11A,

- NBN, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D et RAD54L) ou dans le statut MSI ou autres gènes « actionnables » (AKT1, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, and PIK3CA), déterminées via un séquençage nouvelle génération (NGS) dans un laboratoire central à la visite de sélection.
3. Un échantillon de biopsie tumorale doit être disponible: si l'obtention d'une biopsie de la tumeur métastatique est impossible (métastase osseuse comprise), les analyses seront effectuées sur la biopsie de la tumeur primaire du sein.
- 4 Patients ayant une espérance de vie de plus de 16 semaines.
- 5 Statut de performance ECOG 0-1.
- 6 Au moins une lésion évaluable, soit mesurable ou non mesurable qui peut être évaluée avec précision à la visite de référence avec un CT Scan ou une IRM selon les critères RECIST v1.1.
- 7 Les patients pourraient avoir reçu une ligne d'hormonothérapie (incluant l'inhibiteur CDK4/6 mais excluant le fulvestrant ou l'inhibiteur de mTOR) et/ou une ligne de chimiothérapie en situation métastatique.
- 8 Patients ayant des fonctions normales de leurs organes vitaux et de la moelle osseuse dans les 28 jours précédant l'administration des traitements à l'étude :
1. Hémoglobine ≥ 10 g/dL sans aucune transfusion au cours des 28 derniers jours.
 2. Neutrophiles (en nombre absolu) $\geq 1.5 \times 10^9/L$.
 3. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.
 4. Bilirubine totale $\leq 1.5 \times$ LSN.
 5. ASAT/ALAT $\leq 2.5 \times$ LSN sauf si des métastases hépatiques sont présentes, auquel cas les taux d'ASAT / ALAT doivent être $\leq 5 \times$ LSN.
 6. Clairance de la créatinine estimée ≥ 51 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault ou selon un test urinaire de 24h.
- 9 Femmes post-ménopausées ou femmes en âge de procréer ayant un test de grossesse (urinaire ou sanguin) négatif dans les 28 jours précédant l'initiation du traitement à l'étude, et confirmé 1 jour avant le début du traitement.
- 10 Les femmes en âge de procréer doivent accepter de prendre une contraception efficace pendant toute la durée de l'essai et jusqu'à 3 mois après la dernière dose d'olaparib. Les patients de sexe masculin doivent utiliser un préservatif pendant le traitement et pendant les 3 mois suivant la dernière dose d'olaparib lors des rapports sexuels avec une femme enceinte ou avec une femme en âge de procréer. Les partenaires féminins des patients masculins doivent également utiliser une forme de contraception extrêmement efficace.
- 11 Patients ayant signé leurs consentements avant toute procédure liée à l'étude.
- 12 Patients bien disposés et capables de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude.
- 13 Patients doivent être couverts par un régime de sécurité sociale (applicable uniquement en France).

Critères de non-inclusion

- 1 Patients sans anomalie génomique ciblée par olaparib, identifiée lors de la phase de sélection.
- 2 Variants génétiques (classes 1, 2 et 3) de signification pronostique inconnue pour la sensibilité à l'olaparib.
- 3 Patients ayant des antécédents de tumeurs malignes autres qu'un cancer de la peau non-mélanome, un cancer du col utérin in situ ou des tumeurs solides comprenant des lymphomes (sans atteinte de la moelle osseuse) traités de façon curative et sans signe de maladie depuis au moins 5 ans avant le début de l'étude.
- 4 Patients atteints du syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë ou présentant des signes évocateurs d'un syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë.
- 5 Patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques non contrôlées. De plus, le traitement de la maladie du système nerveux central doit être terminé (radiothérapie du cerveau, radiochirurgie) au moins 2 semaines avant le premier jour du cycle 1. Les patients ne doivent pas avoir besoin de prednisone à une dose > 10 mg/jour ou d'autres corticostéroïdes à dose équivalente.
- 6 Traitement antérieur avec un inhibiteur de PARP (incluant olaparib) et/ou un inhibiteur de PD-1 ou PD-L1 (incluant durvalumab).
- 7 Patients ayant reçu une chimiothérapie ou tout autre traitement anticancéreux expérimental dans les 3 semaines précédant l'étude. L'hormonothérapie doit avoir été interrompue au moins 7 jours avant le premier jour de cycle 1. La radiothérapie palliative doit être terminée au moins 14 jours avant le premier jour de cycle 1. Les biphosphonates et le dénsumab sont autorisés.

- 8 Chirurgie majeure dans les 2 semaines précédant l'enrôlement. Les patients doivent être rétablis des suites d'une chirurgie antérieure avant l'enrôlement.
- 9 Toxicités persistantes (grade NCI-CTCAE \geq 2) causées par un traitement anticancéreux antérieur, à l'exception de l'alopécie et de la neuropathie périphérique (grade \leq 2).
- 10 Patients ayant des antécédents connus de diathèse hémorragique ou d'hémorragie.
- 11 Infection active incluant la tuberculose (évaluation clinique incluant les antécédents cliniques, l'examen physique et les résultats radiographiques, et dépistage de la tuberculose conformément à la pratique locale), l'hépatite B (résultat positif connu pour l'antigène de surface du VHB [HBsAg]), l'hépatite C (VHC), ou virus de l'immunodéficience humaine (anticorps anti-VIH 1/2 positifs). Les patients présentant une infection VHB antérieure ou résolue (définie par la présence d'un anticorps de l'hépatite B [anti-HBc] et par l'absence d'HBsAg) sont éligibles. Les patients positifs pour l'anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si la réaction en chaîne par polymérase est négative pour l'ARN du VHC.
- 12 Patients considérés en mauvaise condition médicale en raison d'un trouble médical grave et non contrôlé, d'une maladie systémique non maligne ou d'une infection active non contrôlée, d'une insuffisance cardiaque congestive symptomatique, d'une hypertension non contrôlée, d'un angor instable, d'une arythmie cardiaque, d'un ulcère gastrique actif ou d'une gastrite, et de diathèses hémorragiques actives. Infarctus récent du myocarde (dans les 3 mois), crise épileptique majeure non contrôlée, compression de la moelle épinière instable, syndrome de la veine cave supérieure, pneumopathie bilatérale interstitielle étendue en tomographie haute résolution (HRCT) ou tout trouble psychiatrique empêchant l'obtention d'un consentement éclairé.
- 13 ECG au repos indiquant des maladies cardiaques non contrôlées et potentiellement non réversibles selon le jugement de l'investigateur (par exemple, ischémie instable, arythmie symptomatique non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QTcF $>$ 470 ms, troubles électrolytiques, etc.) ou des patients avec un syndrome du QT long congénital.
- 14 Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 28 jours précédant la première dose de durvalumab, à l'exception des corticostéroïdes intranasaux ou inhalés ou des corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques, ne dépassant pas 10 mg / jour de prednisone ou d'un corticostéroïde équivalent.
- 15 Maladies auto-immunes actives ou précédemment documentées au cours des 2 dernières années, à l'exception des patients atteints de vitiligo ou de psoriasis sans traitement systémique au cours des 2 dernières années.
- 16 Maladies inflammatoires antérieures ou actives de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse).
- 17 Antécédents de greffe d'organes allogènes, y compris une greffe de moelle osseuse allogénique ou une double greffe de sang de cordon ombilical.
- 18 Patients ayant reçu des vaccins vivants atténués dans les 30 jours précédant l'entrée dans l'étude.
- 19 Patients incapables d'avaler les médicaments administrés par voie orale, patients présentant des troubles gastro-intestinaux susceptibles de nuire à l'absorption de l'olaparib et patients recevant un traitement anticoagulant oral à long terme (à l'exception de la Warfarine).
- 20 Femmes enceintes ou allaitantes.
- 21 Hypersensibilité connue au durvalumab, à l'olaparib et / ou au fulvestrant ou à l'un des excipients de ces produits.
- 22 Traitements concomitants utilisés :
 1. Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A. La période de sevrage requise avant de commencer l'olaparib est de 2 semaines.
 2. Inducteurs puissants ou modérés de CYP3A. La période de sevrage requise avant le début du traitement par l'olaparib est de 5 semaines pour l'enzalutamide ou le phénobarbital et de 3 semaines pour les autres agents. NB: Chez les hommes et les femmes non ménopausées qui recevront de la gosérelène (Zoladex®) en association avec les médicaments à l'étude, l'utilisation concomitante de médicaments pouvant allonger l'intervalle QT ou induire des Torsades de pointes doit être évaluée avec précaution.
- 23 Transfusions de sang total dans les 120 jours précédant l'enrôlement (les transfusions de culots globulaires et de plaquettes sont acceptables si elles ont lieu en dehors des 28 jours précédant le début du traitement).
- 24 Personnes privées de liberté ou placées sous tutelle ou curatelle.
- 25 Les patients enrôlés dans un essai thérapeutique dans les 30 jours précédant l'inclusion.
- 26 Personnes impliquées dans la planification et/ou la conduite de l'essai.

Lancement de l'étude : Septembre 2019
Fin estimée des inclusions : Septembre 2021
Nombre de patients à inclure : 158

Informations complémentaires

OBJECTIFS ANCILLAIRES :

Rechercher des biomarqueurs prédictifs de réponse à la trithérapie.

Analyser la modulation des populations de cellules immunitaires qui peut être prédictive de la réponse tumorale à la trithérapie.

Evaluer le statut mutationnel de l'ADN circulant avant et après traitement.

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Phillipe FOLLANA
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Anthony GONCALVES
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Severine GUIU
Institut de Cancérologie de Montpellier (ICM)

Promoteur(s)

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >