

## START

**Etude de phase II randomisée chez les patientes avec un cancer du sein triple négatif et des récepteurs aux androgènes positifs en rechute loco-régionale (non opérable) ou métastatique traité par darolutamide ou capécitabine**

**Phase :** II

**Type d'essai :** Académique / Institutionnel

**Etat de l'essai :** Ouvert

## Objectif principal

---

Evaluer l'activité anti-tumorale du darolutamide ou de capécitabine dans chaque bras chez des patientes avec un cancer du sein avancé ou métastatique triple négatif et des récepteurs aux androgènes positifs, en mesurant le taux de bénéfice clinique à la semaine 16.

## Objectifs secondaires

---

Évaluer le taux de bénéfice clinique à la semaine 24 : réponse complète, réponse partielle ou maladie stable.

Évaluer le taux de réponse objective aux semaines 16 et 24.

Évaluer la durée de la réponse globale aux semaines 16 et 24.

Évaluer la survie globale aux années 1 et 2.

Évaluer la survie sans progression aux années 1 et 2.

Évaluer la tolérance.

Identifier des facteurs prédictifs de la résistance ou de la sensibilité au traitement.

Évaluer l'ADN circulant de la tumeur.

Évaluer la pharmacocinétique.

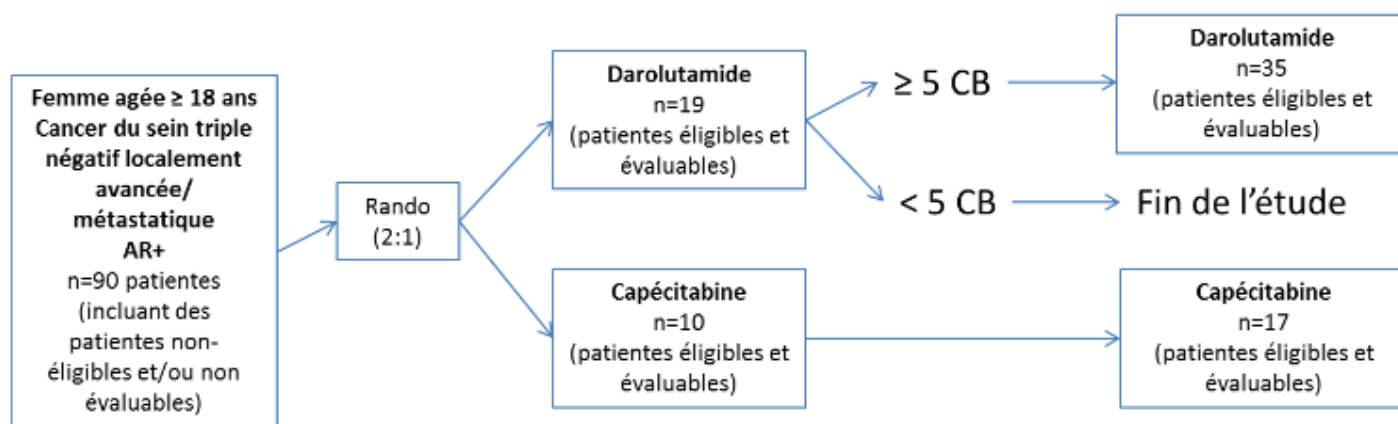
## Résumé / Schéma de l'étude

---

Randomisation entre deux groupes, avec un ratio 2 : 1.

**Bras 1 :** Darolutamide à 600 mg en oral, 2 fois/jour en continu jusqu'à progression ou toxicité non tolérable.

**Bras 2** : Capécitabine en oral, dose initiale minimum de 1000mg/m<sup>2</sup> 2 fois/jour, selon les pratiques de chaque centre, pendant 2 semaines suivies d'1 semaine de repos jusqu'à progression ou toxicité intolérable.



CB: Bénéfice clinique (CR, PR ou SD) à la semaine 16

## Critères d'inclusion

- 1 Femmes âgées ≥ 18 ans.
- 2 Cancer du sein en rechute loco-régionale (non opérable) ou métastatique confirmé histologiquement.
- 3 Cancer du sein triple-négatif :
  1. Les récepteurs aux oestrogènes (RO)-négatifs et récepteurs aux progestérones (RP)-négatifs, sont définis par un marquage des cellules tumorales < 10 % par immunohistochimie (IHC).
  2. Le statut HER2 négatif (c.à.d. un score IHC 0 ou 1+, ou un score IHC 2+ et une FISH/SISH/CISH négative), doivent être confirmé en central avant inclusion à partir d'un tissu FFPE provenant de la tumeur primitive.
- 4 Récepteurs aux androgènes (RA)-positifs, qui sont définis au niveau central par un marquage cellulaire tumoral par IHC ≥ 10%. Note : l'évaluation des RA par un anatomo-pathologiste local avant l'inclusion n'est pas obligatoire.
- 5 Les patientes ayant une rechute devront être naïves de chimiothérapie ou avoir reçues au maximum une ligne de chimiothérapie pour la maladie avancée (ne présentant pas métastases potentiellement fatales prouvées); les patientes peuvent avoir reçues de la thérapie adjuvante ou néo-adjuvante.
- 6 Dans la situation exceptionnelle où la patiente est pré-ménopausée, l'addition d'un analogue de la LHRH est recommandée (les androgènes pouvant agir comme des antagonistes des oestrogènes chez les patientes pré-ménopausées).
- 7 Présence de maladie mesurable ou évaluable selon les critères RECIST v1.1.
- 8 ECOG ≤ 1.
- 9 Fonction hématologique normale :
  1. Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles ≥ 1.500/mm<sup>3</sup>.
  2. Nombre de plaquettes ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>.
  3. Hémoglobine > 10 g/dL.
  4. Note : les patientes ne doivent avoir reçu aucun facteur de croissance dans les 4 semaines ou aucune transfusion sanguine dans les 7 jours qui précèdent l'analyse hématologique du screening).
- 10 Fonction hépatique normale :
  1. Bilirubine totale ≤ 1,5 LSN sauf si cette augmentation est due au syndrome de Gilbert.
  2. ASAT et ALAT ≤ 2,5 LSN (≤ 5 LSN en cas de métastases hépatiques).
- 11 Clairance de la créatinine (MDRD formule) ≥ 50 mL/min.
- 12 Pression artérielle systolique (PAS) < 160 mm Hg et diastolique (PAD) < 95 mm Hg, comme documenté le jour de l'enregistrement/du consentement (l'hypertension est autorisée si il est prouvé qu'elle est actuellement contrôlée).
- 13 Fraction de l'éjection ventriculaire gauche cardiaque ≥ 50% mesuré par MUGA ou ECHO faite dans les 4 semaines avant l'inclusion.
- 14 Pour les patientes pré-ménopausées, les patientes acceptant d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant et 6 mois après la fin du traitement de l'étude.

- 15 Les patientes doivent être capable de suivre le protocole.
- 16 Les patientes doivent avoir signé un consentement éclairé avant toutes procédures spécifiques de l'étude.
- 17 Les patientes doivent être affiliées à un régime de sécurité sociale.

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Statut HER2-positif (la positivité est défini par un IHC3+ et/ou une amplification par FISH > 2).
- 2 D'autres cancers, à l'exception de l'épithélioma basocellulaire cutané, du carcinome à cellules squameuses de la peau ou de l'épithélioma in situ du col utérin traités de façon adéquate; les patientes qui auront reçues un traitement potentiellement curatif pour un cancer antérieur sont éligibles s'il n'y a aucune évidence de maladie depuis au moins 5 ans et qu'elles sont considérées comme ayant un faible risque de récurrence.
- 3 Des métastases actives du cerveau ou une maladie lepto-méningée; un antécédent de métastases au cerveau est permis si les lésions sont stables depuis au moins 3 mois et documentés par un CT scan de la tête ou une IRM du cerveau.
- 4 Maladie systémique non maligne, incluant les infections actives ou des pathologies concomitantes sérieuses qui pourraient faire courir aux patientes un risque médical très élevé.
- 5 Maladie cardiovasculaire significative, incluant une des raisons suivantes :
  1. Insuffisance cardiaque congestive de classe III-IV selon le NYHA.
  2. Un accident vasculaire cérébral, une angine de poitrine instable, ou un infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois.
  3. Cardiopathie valvulaire sévère.
  4. Arythmie ventriculaire nécessitant un traitement.
- 6 Patientes avec des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas être incluses.
- 7 Toxicités persistantes d'un grade  $\geq 2$  quel qu'en soit la cause, sauf l'alopecie chimio-induit et un grade 2 de neuropathie périphérique.
- 8 Maladie auto-immune active ou non contrôlée nécessitant un traitement par corticostéroïdes.
- 9 Tous désordres gastro-intestinaux pouvant interférer avec l'absorption des traitements de l'étude.
- 10 Difficulté à avaler les comprimés de l'étude.
- 11 Une hépatite virale active, un HIV connu avec une charge virale détectable, ou une maladie chronique du foie qui nécessiterait un traitement.
- 12 Antécédent de traitement par des inhibiteurs des AR de seconde génération comme l'enzalutamide ARN-509, darolutamide, autres inhibiteurs des AR en cours d'investigation, inhibiteur de l'enzyme CYP17 comme l'abiraterone, la capécitabine... .
- 13 Patientes connue pour un déficit de l'activité de la déshydrogénase di-hydropyrimidine (DPD), ou en cas d'hypersensibilité à la capécitabine ou à l'un de ses excipients ou en cas d'hypersensibilité à la fluorouracile.
- 14 Tout traitement anticancéreux antérieurs, y compris la radiothérapie, les hormonothérapies, l'immunothérapie ; la chimiothérapie dans les 3 dernières semaines (6 semaines pour les nitrosourées et la mitomycin C), ou d'autres médicaments expérimentaux; une radiothérapie simultanée à visée palliative est autorisée.
- 15 Une inclusion simultanée dans un autre essai clinique dans lequel un traitement expérimental est administré.
- 16 Femmes enceintes, femmes qui désirent une grossesse ou allaitantes.
- 17 Patientes avec des problèmes psychologiques, familiaux, sociologiques ou des conditions géographiques qui pourraient entraver la compliance des visites et des suivis prévus par le protocole. Ces conditions doivent être discutés avec le patient avant l'inclusion dans l'essai clinique.
- 18 Patientes avec une histoire de non-compliance des traitements médicaux ou en incapacité de suivre un protocole; 19) Individu privé de leur droits ou placé sous une autorité de tutelle.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Mars 2018

Fin estimée des inclusions : Décembre 2020 (inclusions : 59 patientes/90 en septembre 2020)

Nombre de patients à inclure : 90

## **Etablissement(s) participant(s)**

---

### **> Centre Antoine Lacassagne (CAL)**

(06) ALPES-MARITIMES

Pr. Jean-Marc FERRERO  
Investigateur principal

### **> Institut Paoli-Calmettes (IPC)**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Anthony GONCALVES  
Investigateur principal

### **> Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon La Seyne-sur-mer (CHITS) - Hôpital Sainte Musse**

(83) VAR

Dr. Xavier TCHIKNAVORIAN  
Investigateur principal

### **> Institut Sainte-Catherine (ISC)**

(84) VAUCLUSE

Dr. Julien GRENIER  
Investigateur principal

## **Coordonnateur(s)**

---

Dr. Hervé BONNEFOI  
Institut Bergonié - CLCC Bordeaux  
**Email** : [h.bonnefoi@bordeaux.unicancer.fr](mailto:h.bonnefoi@bordeaux.unicancer.fr)

## **Promoteur(s)**

---

### **UNICANCER**

Mme Sibille EVERHARD  
Chef de Projet  
**Email** : [s-everhard@unicancer.fr](mailto:s-everhard@unicancer.fr)

*Dernière mise à jour le 26 octobre 2020*

---

< PRÉCÉDENT

^  
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >