

SAFIR-PI3K

Etude randomisée de phase II comparant l'alpelisib associé au fulvestrant à la chimiothérapie en traitement de maintenance chez les patients avec un cancer du sein avancé porteur d'une mutation PIK3CA

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer si un traitement associant alpelisib et fulvestrant prolonge la survie sans progression (PFS) en comparaison à une chimiothérapie de maintenance chez les patient(e)s avec un cancer du sein métastatique RH+/HER2- muté sur PIK3CA, stabilisé ou en réponse après 6 à 8 cycles d'une 1ère ou 2ème ligne de chimiothérapie.

Objectifs secondaires

Procéder à une analyse commune d'une partie des patients issus de l'étude SAFIR-PI3K avec l'étude SAFIR 02 Breast dans la perspective de répondre à l'objectif principal de l'étude SAFIR-02.

Comparer la survie globale des 2 bras de traitement.

Comparer les taux de réponse et le changement de taille de la tumeur dans chaque bras de traitement.

Evaluer la sécurité dans chaque bras.

Comparer la survie globale dans l'analyse commune faite entre une partie des patients de l'étude SAFIR-PI3K et les données de SAFIR-02.

Comparer les taux de réponse et le changement de taille de la tumeur dans l'analyse commune faite entre une partie des patients de l'étude SAFIR-PI3K et les données de SAFIR-02.

Evaluer la sécurité dans l'analyse commune faite entre une partie des patients de l'étude SAFIR-PI3K et les données de SAFIR-02.

Fusionner une partie de la base de données de l'étude SAFIR-PI3K à la base SAFIR-02 Breast afin de procéder à une analyse prospective commune des études SAFIR 02 Breast et SAFIR 02 Lung.

Corréler les caractéristiques moléculaires chez les patients avec les critères d'efficacité (taux de réponse, survie globale et sans progression).

Résumé / Schéma de l'étude

L'étude est un essai de phase II randomisée comparant la combinaison fulvestrant + alpelisib à une chimiothérapie de maintenance au choix de l'investigateur chez les patients avec un cancer du sein métastatique RH+/HER2- muté PIK3CA mutant, qui ne progresse pas après 6-8 cycles (après 4 cycles si stoppés pour toxicité) d'une 1ère ou 2ème ligne de chimiothérapie.

Les femmes préménopausées recevront également un analogue de le LH-RH.

Les mutations PIK3CA auront été préalablement déterminées par NGS sur des échantillons de métastases ou sur le l'ADN tumoral circulant dans le sang. Seules les mutations hotspots (exon 9 et 20) seront considérées pour l'inclusion des patients.

Dans la phase de randomisation, les patients seront randomisés pour recevoir selon un ratio 2 : 1 :

Bras expérimental (A3) : fulvestrant (500 mg intramusculaire tous les 28 jours \pm 3 jours avec une injection supplémentaire à 15 jours après la toute première) + Alpelisib (300 mg per os quotidien en cycles de 21 jours).

Bras contrôle (B3) : chimiothérapie de maintenance, c'est à dire le même régime de chimiothérapie administré durant les premiers 6-8 cycles (laissés au choix de l'investigateur) ou pas de traitement en cas d'arrêt de la chimiothérapie pour toxicité après 4 cycles pleins.

Critères d'inclusion

- 1 Femme (ou homme) porteuse d'un cancer du sein histologiquement prouvé.
- 2 Patient avec un cancer du sein RH+, sans surexpression de HER2, établi localement.
- 3 Patient avec un cancer porteur d'une mutation PIK3CA sur l'exon 9 ou 20, déterminé sur tissu métastatique (congelé ou fixé en paraffine) ou sur de l'ADN tumoral circulant prélevé à la progression de la maladie et avant le démarrage d'une chimiothérapie.
- 4 Patient avec une maladie résistante à l'hormonothérapie (définie par une maladie en progression pendant le traitement pour la maladie métastatique ou dans les 12 mois après la fin du traitement hormonal adjuvant).
- 5 Patient ayant reçu 6 à 8 cycles d'une 1ère ligne de chimiothérapie, ou patient ayant reçu 6 à 8 cycles d'une 1ère ligne de chimiothérapie arrêtée pour progression suivi de 6 à 8 cycles d'une 2ème ligne, avec une maladie stable ou en réponse au moment de la randomisation (l'administration minimale de 4 cycles plein de chimiothérapie est acceptée si arrêtée pour toxicité).
- 6 Age \geq 18 ans.
- 7 Score OMS de 0 ou 1.
- 8 Présence de lésion cible mesurable ou maladie évaluable selon les critères RECIST version 1.1.
- 9 Patient ayant eu une période d'interruption (wash-out) de 14 jours minimum pour les chimiothérapies hebdomadaire (à l'exception des anticorps monoclonaux) ou quotidienne ou de 28 jours minimum pour les autres chimiothérapies entre l'administration de la chimiothérapie et la randomisation avec une résolution des toxicités résiduelles (grade \leq 1) à l'exception de l'alopécie.
- 10 Patient avec une fonction hématopoïétique ou d'organes adéquats comme indiqué par les critères suivants :
 1. Polynucléaires neutrophiles \geq $1.5 \times 10^9/L$.
 2. Plaquettes \geq $100 \times 10^9/L$.
 3. Hémoglobine \geq 9,0 g/L.
 4. INR \leq 1.5.
 5. Potassium, magnésium, et calcium (corrige sur l'albumine), dans les limites normales de l'établissement, ou \leq grade 1 selon le NCI-CTCAE version 4.03 et si jugé non cliniquement significatif par l'investigateur.
 6. Créatinine sérique \leq 1.5 LSN ou clairance de la créatinine \geq 50mL/min (mesurée ou calculée selon Cockcroft et Gault).
 7. Bilirubine sérique totale \leq LSN (ou \leq 1.5xLSN si des métastases hépatiques sont présentes, ou bilirubine totale \leq 3.0 x LSN avec une bilirubine directe dans les valeurs normales chez les patients avec un syndrome de Gilbert bien documenté).
 8. ALAT/ASAT \leq 2.5 x LSN (ou $<$ 5 x LSN en présence de métastases hépatiques).

9. Glycémie à jeun (FPG) \leq 140mg/dL ou \leq 7.7 mmol/L* et hémoglobine glyquée (HbA1c) \leq 6.4% (les 2 critères doivent être remplis). * Pour les patients avec une FPG \geq 100 mg/dL ou HbA1c \geq 5.7% (c'est-à-dire le seuil d'un pré-diabète) à la baseline, des changements d'habitudes de vie doivent être recommandés selon les critères ADA, c'est-à-dire des conseils diététiques (par exemple des repas légers plus fréquents, à faible teneur en hydrate de carbone, riche en fibres, avec une prise équilibrée des hydrates de carbone sur la journée, 3 petits repas et 2 encas préférés à un seul repas riche) et de l'activité physique. Une consultation avec un endocrinologue/diabétologue est fortement recommandée.
- 11 Note d'information et consentement éclairé daté et signé avant la réalisation de toutes procédures, prélèvements et analyses spécifiques à l'étude.
- 12 Les patients doivent être couverts par un régime de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

- 1 Compression médullaire ou métastases cérébrales symptomatiques ou progressives (sauf si asymptomatiques ou traitées et stables sans stéroïdes au cours des 30 derniers jours).
- 2 Patient ayant reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie en situation métastatique avant la randomisation.
- 3 Traitement préalable aux anthracyclines ou à la mitoxantrone avec des doses cumulatives supérieures à 360 mg / m² pour la doxorubicine, 720 mg / m² pour l'épirubicine, ou 72 mg / m² pour la mitoxantrone (pour tout autre type de cancer durant les 5 dernières années).
- 4 Selon le jugement de l'investigateur, patient ayant une espérance de vie < 3 mois.
- 5 Patient présentant une progression de la maladie survenue avant la randomisation.
- 6 Patient ayant reçu un traitement préalable par un inhibiteur de PI3K ou d'AKT (inhibiteurs de mTOR sont autorisés).
- 7 Patient avec une hypersensibilité connue à tout médicament ou métabolite de classe chimique similaire à l'alpelisib ou avec une hypersensibilité aux excipients actifs ou inactifs aux autres traitements de l'étude.
- 8 Patient présentant une non-résolution à grade \leq 1 des effets secondaires reliés aux traitements anti-néoplasiques antérieurs.
- 9 Patient ayant reçu une radiothérapie datant de 4 semaines ou moins, ou une radiothérapie palliative (champ de radiation limité) datant de 2 semaines ou moins avant la randomisation, et qui n'a pas récupéré des effets reliés à la radiothérapie à un grade \leq 1 ou dont la moelle osseuse a été irradiée à \geq 25%.
- 10 Patient ayant participé à une autre étude clinique avec un produit expérimental durant les 30 derniers jours.
- 11 Patient ayant subi une chirurgie majeure dans les 14 jours précédant la mise sous traitement ou n'ayant pas récupéré des effets secondaires majeurs d'une telle chirurgie.
- 12 Le patient est en cours de traitement ou a reçu des corticoïdes par voie systémique \leq 2 semaines avant de débiter le traitement à l'étude, ou n'a pas totalement récupéré des effets secondaires liés à ce traitement (grade \leq 1).
- 13 Patient avec un diagnostic établi de diabète mellitus de type I, ou de type II non contrôlé, ou de diabète induit par les corticoïdes de manière documentée.
- 14 Patient nécessitant de maintenir les médicaments suivants pendant la durée du traitement de l'étude :
 1. Médicaments connus comme inhibiteurs forts ou inducteurs forts de l'isoenzyme CYP3A4 incluant des médicaments à base de plantes.
 2. Médicaments avec un risque connu d'induction de Torsades de Pointes. Note : Le patient doit avoir arrêté les inducteurs forts depuis au moins une semaine et doit avoir arrêté les inhibiteurs forts avant que le traitement soit initié. Il est autorisé de substituer un de ces produits par un autre médicament avant de démarrer le traitement de l'étude.
- 15 Le patient est en cours de traitement par warfarine ou par un autre anti-coagulant dérivé de la coumarine, à visée curative ou prophylactique, ou pour tout autre raison. Un traitement par héparine, héparine de bas poids moléculaire ou fondaparinux est autorisé.
- 16 Le patient présente d'autres pathologies sévères ou non contrôlées qui, selon le jugement de l'investigateur, contre-indiquent la participation du patient à l'étude (ex. : infection active ou non contrôlée, hépatite chronique active, immunodéficiência, pancréatite aigüe ou chronique, hypertension artérielle non contrôlée, pneumopathie interstitielle, etc.).
- 17 Le patient présente une pneumopathie documentée.

18 Le patient a un antécédent connu d'infection par le VIH (dépistage non obligatoire). Le patient présente l'une des pathologies cardiaques suivantes :

1. Insuffisance cardiaque congestive symptomatique.
2. Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (classification fonctionnelle III-IV New York Heart Association).
3. Fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF) < 50% déterminée par scintigraphie cardiaque ou échocardiographie.
4. Infarctus du myocarde \leq 6 mois précédent la randomisation.
5. Angor instable.
6. Arythmie cardiaque grave non contrôlée.
7. Péricardite symptomatique.
8. QTcF > 480 msec sur l'ECG baseline (avec la formule QTcF) avec traitement en cours comprenant un médicament à risque connu de prolongation de l'intervalle QT ou d'induction de Torsades de Pointes, et le traitement ne peut pas être interrompu ou substitué par un autre médicament avant de débiter le traitement de l'étude.

19 Le patient présente une altération de la fonction gastro-intestinale ou une maladie gastro-intestinale qui altère significativement l'absorption des traitements de l'étude (par exemple, maladies ulcéreuses, nausées incontrôlées, vomissements, diarrhée, syndrome de malabsorption, ou résection de l'intestin grêle).

20 Le patient présente ou a présenté d'autres pathologies malignes dans les 5 dernières années, à l'exception d'un carcinome in situ du col et d'un carcinome basocellulaire ou épidermoïde cutané traité de manière appropriée.

21 Femme enceinte ou allaitante.

22 Patient ne souhaitant pas se soumettre à une méthode de contraception hautement efficace pendant la durée de l'étude et après la dernière dose de traitement à l'étude. Les hommes sexuellement actifs doivent utiliser un préservatif pendant le traitement et pendant au moins 4 semaines après la dernière dose du traitement de l'étude et ne doivent pas concevoir d'enfant pendant cette période. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant l'étude et pendant au moins 4 semaines après la dernière dose du traitement de l'étude et jusqu'à recouvrement de leur menstruation (si au-delà de 4 semaines).

23 Le patient a des antécédents de non compliance à une prise en charge médicale ou n'est pas en capacité de donner son consentement.

24 Individus privés de liberté ou placés sous l'autorité d'un tuteur.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2018

Fin estimée des inclusions : Septembre 2020

Nombre de patients à inclure : 90

Informations complémentaires

ETUDES BIOLOGIQUES ASSOCIEES :

Corréler pAKt avec un bénéfice et corréler la présence d'une altération sous clonale de PTEN dans l'ADN tumoral circulant à la baseline avec la résistance.

Compléter les objectifs de recherche biologiques associées au protocole SAFIR 02 Breast, qui sont :

- Analyse de l'ADN tumoral circulant pour : étudier la corrélation entre les profils des ADN circulants tumoraux et les profils obtenus par NGS sur l'échantillon tumoral et identifier les altérations moléculaires liées à la résistance aux thérapies ciblées.

- Validation de l'activation des protéines fonctionnelles et exploration de la séquence des événements des voies de signalisation, en utilisant les analyses par FISH et CISH, marquage IHC, kinome arrays et RPPA.

- Etude des changements moléculaires impliqués dans la progression de la maladie et dans la formation des métastases en utilisant le séquençage de l'exome entier sur des cellules normales, sur la tumeur primitive et les

métastases ; et en comparant les variations des profils moléculaires de différents sites métastatiques.

- Construction d'une cellule virtuelle pour développer un algorithme optimal capable d'identifier les anomalies et de donner un choix optimal de thérapies.

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 GONÇALVES
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. Alice MEGE
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Anthony GONÇALVES

> Institut Paoli-Calmettes (IPC) (13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Email : goncalvesa@ipc.unicancer.fr

Promoteur(s)

UNICANCER

Mme Marta JIMENEZ

Chef de Projet

Email : m-jimenez@unicancer.fr

Dernière mise à jour le 15 avril 2020

< PRÉCÉDENT

^
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >