Information aux usagers : Le DSRC OncoPaca-Corse décline sa responsabilité concernant les contenus publiés sur d'autres sites web prétendant être liés à notre structure ou utilisant sans autorisation, en tout ou partie, nos dénominations, noms de domaine et marques "OncoPaca" et "OncoPaca-Corse".

TRAK-ER

Essai randomisé sur la détection précoce d'une rechute moléculaire par le suivi de l'ADN tumoral circulant et le traitement par palbociclib plus fulvestrant par rapport à une hormonothérapie standard chez les patients présentant un cancer du sein précoce ER-positif HER2-négatif

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Phase de surveillance : Évaluer l'incidence d'une détection de l'ADN tumoral circulant chez les patients présentant un cancer du sein ER+/HER2.

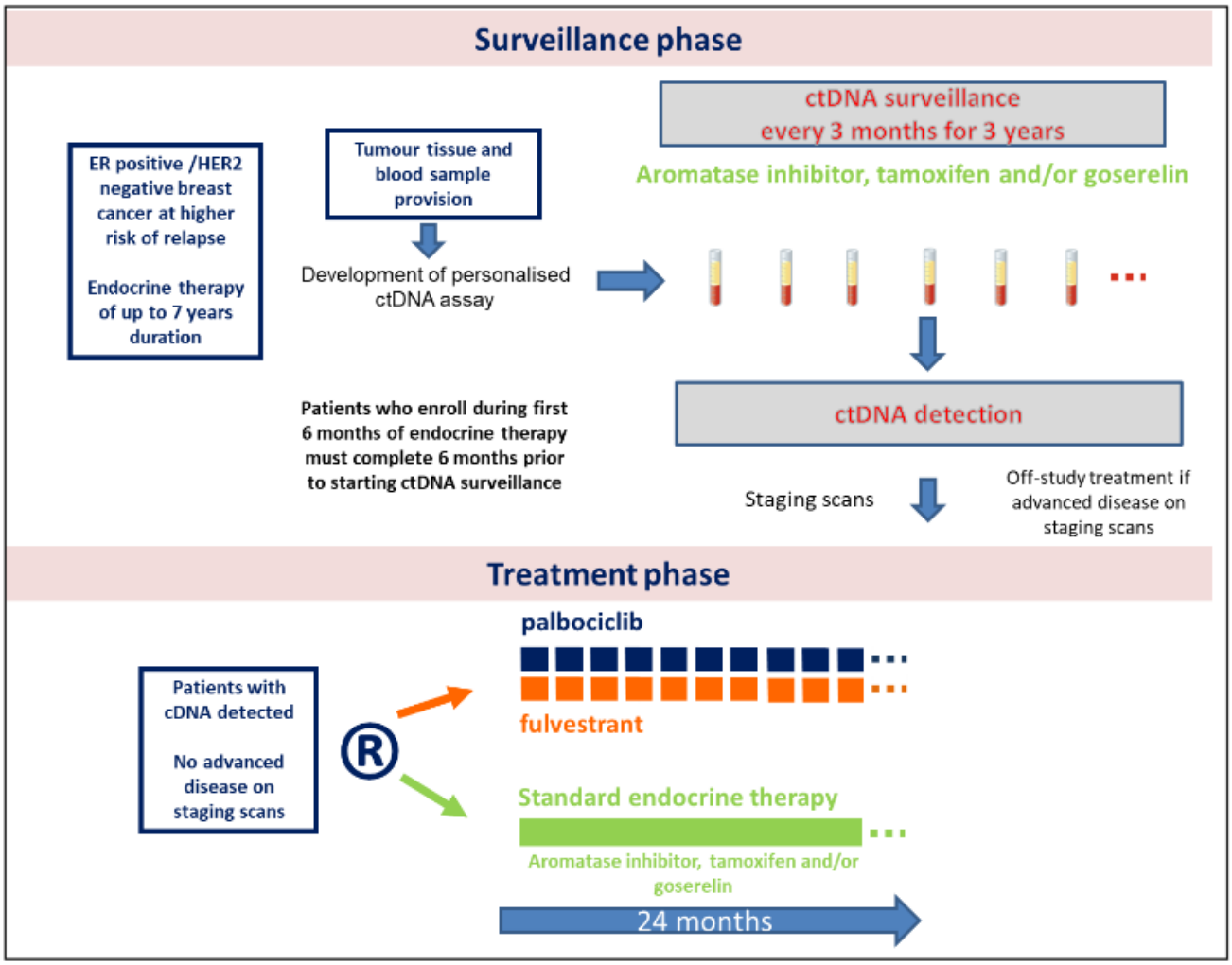
Phase de traitement : Déterminer si l'association du palbociclib et du fulvestrant améliore la survie sans récidive par rapport à une hormonothérapie standard chez les patients ayant un cancer du sein ER-positif / HER2-négatif et présentant de l'ADN tumoral circulant détectable au cours d'une hormonothérapie adjuvante.

Objectifs secondaires

Déterminer si l'association palbociclib/fulvestrant améliore l'intervalle sans rechute, la survie sans maladie invasive, la survie sans récidive distante et la survie globale par rapport à une hormonothérapie standard.
Comparer la survie sans rechute chez les patients qui présentent toujours un ADNtc négatif et les patients présentant un ADNtc positif randomisés afin de recevoir une hormonothérapie standard.
Déterminer si la clairance de l'ADNtc avec l'association palbociclib/fulvestrant est associée à une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale.
Déterminer si la clairance de l'ADNtc avec une hormonothérapie standard est associée à une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale.

Déterminer si l'association palbociclib/fulvestrant entraîne une amélioration de la clairance de l'ADNtc par rapport à une hormonothérapie standard.
Évaluer la tolérance et l'innocuité des traitements
Évaluer le taux de détection d'une maladie avancée déclarée au moment de la première détection de l'ADNtc.
Évaluer le taux de détection d'une récidive locale isolée au moment de la première détection de l'ADNtc.
Évaluer la proportion de récidives impliquant un ADNtc détecté avant une récidive clinique.
Évaluer le degré de détection de l'ADNtc lors de la première détection.
Évaluer le délai entre la détection d'un ADNtc et la récidive dans le groupe recevant une hormonothérapie à titre de soins courants.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

Phase de surveillance

1 Consentement éclairé signé pour participation à l'essai et au don d'échantillons de tissus et de sang.

2 Hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus.

3 Score de performance ECOG égal à 0, 1 ou 2.

4 Cancer du sein ER-positif (Score d'Allred 6/8 ou plus, ou coloration ≥ 10% des cellules cancéreuses) et HER2-negatif (immunohistochimie 0/1 + et/ou hybridation in situ négatif) prouvé histologiquement.

5 Patients présentant un cancer du sein précoce à haut risque de récidive selon au moins l'un des critères suivants

:

1. Chirurgie primaire (aucun autre traitement avant la chirurgie).
    1. Quatre ganglions lymphatiques axillaires ou plus envahis ou un ganglion lymphatique supraclaviculaire positif au moment du diagnostic,
    2. OU Taille de la tumeur > 5 cm, quel que soit le statut des ganglions lymphatiques,
    3. OU 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires envahis et au moins l'un des critères suivants :
        1. taille de la tumeur > 3 cm,
        2. grade histologique 3,
        3. risque génomique élevé défini par un score de récurrence Oncotype Dx ≥ 26, un score Prosigna ≥ 60, un score de risque EPclin >= 4,0 ou classé dans la catégorie de risque élevé selon Mammaprint,
    4. OU Au moins 15% de risque résiduel de décès prédit dans les 10 ans en utilisant le NHS PREDICT (voir l'annexe A3 sur le calcul du risque résiduel de décès prédit avec le PREDICT).
2. Chimiothérapie néoadjuvante (chimiothérapie avant la chirurgie).
    1. Au moins un ganglion lymphatique positif (micrométastase ou macrométastase) après chimiothérapie.
    2. Ganglion lymphatique négatif et taille de la tumeur > 3 cm après chimiothérapie.
3. Hormonothérapie néoadjuvante (Hormonothérapie avant la chirurgie)*. *Utiliser les critères de chirurgie primaire - la stadification de la taille de la tumeur et de l'envahissement des ganglions lymphatiques peut être soit la stadification pathologique après l'hormonothérapie, soit la stadification clinique initiale avant le traitement néoadjuvant.
    1. Au moins un ganglion lymphatique positif (micrométastase ou macrométastase) après chimiothérapie.
    2. Ganglion lymphatique négatif et taille de la tumeur> 3 cm après chimiothérapie.

6 Echantillon tumoral disponible issu de la biopsie tumorale archivée (provenant soit de la biopsie de diagnostic, de la chirurgie primaire ou, le cas échéant, de la maladie résiduelle post-chimiothérapie néoadjuvante).

1. Les patients atteints de tumeurs bilatérales sont éligibles si les deux tumeurs sont ER- positives et HER2-negatives et si un échantillon de la biopsie archivée peut être fourni pour chaque tumeur.
2. Les patientes atteintes d'un cancer du sein multifocal dont les tumeurs examinées histopathologiquement répondent toutes aux critères pathologiques du cancer du sein ER- positif et HER2-negatif, et dont deux échantillons de tissus archivés pouvent être fournis.

7 Aucun signe macroscopique de maladie métastatique à distance ou de maladie localement avancée incurable sur les scans effectués à tout moment depuis le diagnostic initial.

8 Patients recevant une hormonothérapie standard avec des inhibiteurs de l'aromatase (letrozole, exemestane), du tamoxifène, ou en combinaison pendant au moins six mois* et au maximum pendant sept ans, avec une hormonothérapie planifiée pour au moins trois ans supplémentaires. Les patientes pré-ménopausées ou péri-ménopausées peuvent également recevoir des analogues de la GnRH. *Les patients peuvent s'inscrire au cours des 6 premiers mois de traitement par hormonothérapie et attendre au moins 6 mois de traitement par hormonothérapie avant de commencer la surveillance de l'ADNct. Les patients qui ont déjà commencé et qui ont arrêté définitivement une hormonothérapie standard ne peuvent pas être inclues dans l'essai.

9 Les patients doivent avoir subi une intervention chirurgicale avec marges saines (conformément aux directives locales).

10 Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent être disposés à utiliser une méthode de contraception adéquate pendant les trois premières années de l'essai. S'ils/elles sont randomisés dans le bras hormonothérapie, une contraception efficace devra être utilisée pendant toute la durée du traitement de l'essai et jusqu'à au moins 4 semaines après la dernière dose de l'essai. S'ils/elles sont randomisés dans le bras fulvestrant et palbociclib, une contraception efficace devra être utilisée pendant toute la durée du traitement de l'essai et jusqu'à 2 ans après la dernière dose de fulvestrant.

11 Patients acceptant de subir des tests sanguins fréquents.

Phase de traitement

Les patients seront éligibles à la phase de traitement s'ils remplissent tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion énumérés ci-dessous. Les participants qui ont arrêté définitivement l'hormonothérapie pendant la phase de surveillance ne sont pas éligibles à la phase de traitement (section 6.4.3 du protocole).

1 Consentement éclairé signé pour participation à l'essai et au don d'échantillons de tissus et de sang.

2 Score de performance ECOG égal à 0, 1 ou 2.

3 Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse urinaire ou sérique négatif dans les 72 heures

précédant la première dose de traitement.

4 Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent être disposés à utiliser une méthode de contraception adéquate, dès la première dose de traitement reçue et jusqu'à 4 semaines après la dernière dose de traitement en cas de randomisation vers une hormonothérapie standard et jusqu'à 2 ans après la dernière dose de fulvestrant en cas de randomisation vers le traitement fulvestrant/palbociclib. Remarque: L'abstinence est acceptable s'il s'agit du mode de vie habituel et s'il est choisi par le patient. Les patientes seront considérées comme non fertile si elles sont ménopausées ou si elles ont subi une stérilisation irréversible.

5 Patients avec une moelle osseuse et une fonction organique adéquates, telles que définies par les valeurs de laboratoire suivantes :

1. Nombre absolu de neutrophiles (ANC) ≥ 1,5 × 10^9/L.
2. Plaquettes ≥ 100 × 10^9/L.
3. Hémoglobine ≥ 100 g/L.
4. INR ≤ 1,5.
5. Créatinine < 1,5 x LSN et clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min.
6. Bilirubine totale < LSN sauf pour les patients atteints du syndrome de Gilbert qui ne peuvent être inclus que si la bilirubine totale est ≤ 3,0 × LSN ou bilirubine directe ≤ 1,5 × LSN.
7. Alanine aminotransférase (ALT) < 2,5 x LSN.
8. Aspartate aminotransférase (AST) < 2,5 × LSN.

6 Les patientes doivent être ménopausées OU pré- ou péri-ménopausiques ou les hommes peuvent être inclus s'ils ont une suppression ovarienne/gonadique avec l'analogue de la GnRH goséréline. Les patients doivent avoir commencé la goséréline ou un autre analogue de la GnRH au moins 2 semaines avant le cycle 1 jour 1 et continuer tout au long de l'étude s'ils sont randomisés dans bras de traitement palbociclib/fulvestrant.

1. Patientes ménopausées, telles que définies par au moins l'un des éléments suivants :
    1. Âge ≥ 60 ans.
    2. Âge < 60 ans et arrêt des règles régulières pendant au moins 12 mois consécutifs sans autre cause pathologique ou physiologique, et taux sériques d'estradiol et de FSH dans la plage de référence du laboratoire institutionnel pour les femmes ménopausées.
    3. Ovariectomie bilatérale documentée.

Critères de non-inclusion

Phase de surveillance

1 Tout traitement concomitant ou planifié pour le diagnostic actuel de cancer du sein autre qu'une hormonothérapie adjuvante ou du bisphosphonate.

2 Les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de CDK4/6 dans le cadre du soin courant ne peuvent s'inscrire qu'après au moins 12 mois à compter de la fin du traitement par CDK4/6.

3 Une exposition préalable au fulvestrant n'est pas autorisée.

4 Diagnostic antérieur de cancer, y compris diagnostic antérieur de cancer du sein au cours des 5 années précédentes, autre que cancer de la peau de type non-mélanome ou le carcinome in situ du col de l'utérus. 5. Les patients ayant déjà participé à un essai thérapeutique dans lequel le traitement expérimental est poursuivi après la chirurgie. Les patients qui ont participé à un essai clinique avec un inhibiteur de CDK4/6 dans le cadre d'un traitement adjuvant ne sont pas éligibles. Les patients qui ont reçu un inhibiteur de CDK4/6 uniquement avant une opération, sans utilisation postopératoire adjuvante, sont éligibles.

5 Traitement avec un produit expérimental ou avec le produit de l'étude dans les 4 semaines précédant l'enregistrement à l'essai.

6 Les patients ne s'étant pas rétabli à un grade ≤ 1 (à l'exception de l'alopécie ou de certaines autres toxicités qui, de l'avis de l'investigateur, ne doivent pas exclure le patient) des effets secondaires liés à tout traitement antinéoplasique antérieur, à l'exclusion des effets secondaires du traitement hormonal.

7 Les patients présentant une altération de la fonction gastro-intestinale (GI) ou une maladie gastro-intestinale pouvant modifier considérablement l'absorption des médicaments oraux (par exemple, maladie de Crohn, maladies ulcéreuses, nausées incontrôlées, vomissements, diarrhée, syndrome de malabsorption ou résection de l'intestin grêle).

8 Les patients présentant tout autre problème médical grave et/ou incontrôlé qui, de l'avis de l'investigateur, entraînerait des risques inacceptables pour la sécurité, contre-indiquerait la participation du patient à l'essai clinique ou compromettrait le respect du protocole.

9 Maladie cardiaque non contrôlée cliniquement significative, y compris l'un des éléments suivants :

1. Antécédents d'infarctus du myocarde (IM), d'angine de poitrine, de péricardite symptomatique ou de pontage coronarien (PAC) dans les 6 mois précédant le début de l'essai.
2. Insuffisance cardiaque congestive symptomatique.
3. Syndrome du QT long ou antécédents familiaux de mort subite idiopathique ou syndrome du QT long congénital.
4. Arythmie cardiaque.

10 Antécédents de pneumonie, de maladie pulmonaire interstitielle ou de fibrose pulmonaire.

11 Antécédents connus du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (dépistage non requis dans le cadre du dépistage de l'étude)

12 Hépatite B ou hépatite C active connue (tests non requis dans le cadre du dépistage de l'étude).

13 Femmes dont on sait qu'elles sont enceintes ou qui allaitent.

14 Insuffisance hépatique avec un score Child-Pugh de classe C ou clairance de la créatinine < 30 ml/min.

Phase de traitement

1 Preuve de récidive de la maladie (métastatique ou locale, voir rubrique 6.6 pour la prise en charge des patients présentant des récidives locales potentiellement guérissables) sur des scanners d'évaluation réalisées depuis le résultat d'ADNct positif.

2 Hypersensibilité connue aux excipients du palbociclib et fulvestrant.

3 Tout traitement anticancéreux depuis l'inclusion dans l'étude TRAK-ER autre qu'un traitement hormonal ou du bisphosphonate. Une exposition préalable au fulvestrant n'est pas autorisée.

4 Diagnostic d'un autre cancer depuis l'inscription à l'essai autre que le cancer non- mélanocytaire ou le carcinome du col de l'utérus in situ.

5 Patient ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement d'essai ou ne s'étant pas remis des principaux effets secondaires de cette procédure.

6 Patient reçevant actuellement de la warfarine ou un autre anticoagulant dérivé de la coumarine, pour un traitement, une prophylaxie ou autre. Le traitement par l'héparine, l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), le rivoroxiban ou le fondaparinux est autorisé.

7 Les patients ne s'étant pas rétabli à un grade ≤ 1 (à l'exception de l'alopécie ou de certaines autres toxicités qui, de l'avis de l'investigateur, ne doivent pas exclure le patient) des effets secondaires liés à tout traitement antinéoplasique antérieur, à l'exclusion des effets secondaires du traitement hormonal.

8 Les patients présentant une altération de la fonction gastro-intestinale (GI) ou une maladie gastro-intestinale pouvant modifier considérablement l'absorption des médicaments oraux (par exemple, maladie de Crohn, maladies ulcéreuses, nausées incontrôlées, vomissements, diarrhée, syndrome de malabsorption ou résection de l'intestin grêle).

9 Les patients ayant un autre problème médical grave et/ou incontrôlé qui, de l'avis de l'investigateur, entraînerait des risques inacceptables pour la sécurité, contre-indiquerait la participation du patient à l'essai clinique ou compromettrait le respect du protocole.

10 Maladie cardiaque non contrôlée cliniquement significative, y compris l'un des éléments suivants :

1. Antécédents d'infarctus du myocarde (IM), d'angine de poitrine, de péricardite symptomatique ou de pontage coronarien (PAC) dans les 6 mois précédant le début de l'essai.
2. Insuffisance cardiaque congestive symptomatique.
3. Syndrome du QT long ou antécédents familiaux de mort subite idiopathique ou syndrome du QT long congénital.
4. Arythmie cardiaque.

11 Patient recevant actuellement l'une des substances suivantes ne pouvant être arrêtée 7 jours avant le jour 1 du cycle 1 :

1. Médicaments qui sont de puissants inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 (section 8.5.2).
2. Préparations / médicaments à base de plantes, compléments alimentaires, fruits (ex. Pamplemousse,

pomelos, carambole, oranges de Séville) et leur jus.

12 Antécédents de pneumonie, de maladie pulmonaire interstitielle ou de fibrose pulmonaire.

13 Antécédents connus du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (dépistage non requis dans le cadre du dépistage de l'étude).

14 Hépatite B ou hépatite C active connue (tests non requis dans le cadre du dépistage de l'étude).

15 Le patient a des antécédents de non-respect du régime médical.

16 Antécédents de diathèse hémorragique (c.-à-d. Coagulation intravasculaire disséminée, déficit en facteur de coagulation), autres anomalies connues de la coagulation ou traitement par anticoagulants. L'héparine de faible poids moléculaire (HBPM), l'aspirine à faible dose ou le clopidogrel sont autorisés.

17 Les femmes dont on sait qu'elles sont enceintes ou qu'elles allaitent.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2022
Fin estimée des inclusions : Septembre 2027
Nombre de patients à inclure : 1100

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Renaud SABATIER
Investigateur principal

> Sainte-Catherine Institut du Cancer Avignon - Provence (ICAP)

(84) VAUCLUSE

Dr. Julien GRENIER
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Marie ROBERT
Institut de Cancérologie de l'Ouest -CLCC Angers

Promoteur(s)

UNICANCER

Dernière mise à jour le 10 août 2023

< PRÉCÉDENT
RETOUR AUX RÉSULTATS
SUIVANT >