

E7080-M000-213 - (dernière mise à jour : 07/08/2019)

[ARCHIMAIDindex.php?action=show&id=204](#)

Informations générales

Titre de l'étude : Etude de phase 2, multicentrique, en ouvert, à un seul bras, visant à évaluer le Lenvatinib dans le traitement du cancer anaplasique de la thyroïde

Traitement : Adjuvant / Métastatique ou localement avancé

Type d'étude : Hors ciblage moléculaire

Phase : II **Stade** : Localisé à Métastatique **Ligne(s)** : 1, 2, 3, 4, X

Schéma : L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le taux de réponse objective ([TRO] : réponse complète [RC] et réponse partielle [RP]) examiné par l'investigateur chez des patients atteints d'un cancer anaplasique de la thyroïde.

Le lenvatinib à la dose initiale de 24 mg/jour (deux capsules de 10 mg et une capsule de 4 mg) sera pris une fois par jour, recommandé le matin, approximativement à la même heure tous les jours. Des ajustements de dose seront effectués suivant les directives fournies dans le tableau 1 du Résumé afin d'atténuer les effets toxiques intolérables.

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Thyroïde et autres glandes endocrines

CIM10 - Localisation n°1 : C73 - Tumeur maligne de la thyroïde

Critères

Critères d'inclusion : 1. Hommes ou femmes âgés d'au moins 18 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé (FCE).

2. Les patients doivent avoir un diagnostic de CAT confirmé par histologie. Un diagnostic cytologique se basant uniquement sur une biopsie par ponction à l'aiguille fine ne suffit pas. Un diagnostic peut être posé sur la base d'une biopsie au trocart, d'une biopsie par incision, d'une thyroïdectomie ou d'autres biopsies chirurgicales. Lorsque cela est possible, une biopsie fraîche de la tumeur doit être prélevée. L'examen pathologique central doit avoir lieu avant ou après l'initiation du traitement par lenvatinib.

a. L'examen pathologique central est requis pour la participation à l'étude, mais il n'est pas nécessaire qu'il soit complété avant l'inclusion ou avant le début du traitement, pour éviter des retards. Si les résultats de l'examen pathologique central ne sont pas encore disponibles avant l'initiation du traitement à l'étude, la confirmation du diagnostic de CAT par le laboratoire local sera alors obligatoire avant de fixer la date d'initiation du traitement par lenvatinib.

b. Si les résultats de l'examen pathologique central indiquent un diagnostic autre que le CAT, le patient peut continuer le traitement par lenvatinib selon le traitement recommandé, à la discrétion de l'investigateur traitant. Les patients identifiés comme ayant un autre diagnostic (que celui de CAT) seront exclus de cette étude et seront remplacés dans les analyses d'efficacité.

c. Les carcinomes différenciés de la thyroïde (CDT) avec contingent focalisé de cellules ayant les caractéristiques d'un CAT sont permis. Si

l'analyse pathologique chez un patient montre un petit contingent focalisé de cellules ayant les caractéristiques d'un CAT se développant à partir d'un CDT, mais la maladie mesurable n'est pas entièrement compatible avec un CAT, une confirmation par biopsie est nécessaire.

d. Un contingent focalisé de cancer médullaire de la thyroïde (CMT), CDT et/ou un cancer de la thyroïde faiblement différencié

chez un patient atteint d'un CAT sont permis.

- e. Un diagnostic histologique de CAT posé sur la base d'une résection chirurgicale peut également être accepté.
3. L'exposition préalable à une chimiothérapie adjuvante, néoadjuvante ou palliative pour le CAT est acceptée.
4. Une maladie mesurable par les évaluations de l'investigateur remplissant les critères suivants :
 - a. Au moins 1 lésion de ≥ 10 mm dans le diamètre le plus long pour un ganglion non lymphatique ou ≥ 15 mm dans le diamètre de l'axe court pour un ganglion lymphatique mesurable en série d'après RECIST 1.1 par imagerie de tomographie assistée par ordinateur (TDM) ou par résonance magnétique (IRM).
 - b. Les lésions antérieurement traitées par radiothérapie à faisceau externe ou par thérapie locorégionale doivent présenter la preuve radiographique d'une progression de la maladie (augmentation de taille de ≥ 20 %) pour être considérées comme des lésions cibles.
5. Les patients qui ont des métastases au cerveau connues et qui ont effectué une radiothérapie du cerveau entier, une radiochirurgie stéréotaxique ou une résection chirurgicale complète, seront éligibles s'ils sont restés stables du point de vue clinique, asymptomatiques et s'ils ont cessé de prendre des stéroïdes depuis 1 mois avant l'inclusion.
6. Toute toxicité due à un traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie, à l'exception des sensations de bouche sèche, la dysphagie, l'oesophagite, la mucosite et l'alopecie, et les séquelles avancées irréversibles causées par la radiothérapie doivent être résolues au grade 0 ou 1 selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03, CTCAE).
7. Un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 1.
8. Une tension artérielle (TA) $\leq 140/90$ mm Hg à la visite de sélection avec ou sans médicament antihypertenseur et pas de changement de traitement antihypertenseur au cours de la semaine précédant le Cycle 1/Jour 1.
9. Une fonction rénale adéquate définie par un niveau de clairance de la créatinine calculée ≥ 30 ml/min, selon la formule de Cockcroft et Gault.
10. Fonction adéquate de la moelle osseuse :
 - a. Numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et
 - b. Hémoglobine $\geq 9,0$ g/dl (peut être corrigée par l'administration d'un facteur de croissance ou d'une transfusion) et
 - c. Numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/l$
11. Fonction de coagulation adéquate définie selon le rapport international normalisé (RIN) comme $\leq 1,5$
12. Fonction hépatique adéquate :
 - a. Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) sauf en cas d'hyperbilirubinémie non conjuguée ou présence d'un syndrome de Gilbert
 - b. Phosphatase alcaline (PAL), alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) $\leq 3 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN si le patient a des métastases hépatiques). Si PAL $> 3 \times$ LSN (sans métastase hépatique) ou $> 5 \times$ LSN (avec métastases hépatiques) ET les patients ont été identifiés comme ayant aussi des métastases osseuses, la PAL hépatique doit être séparée du total et utilisée pour évaluer la fonction hépatique au lieu de la PAL totale.
13. Volonté de fournir un consentement éclairé écrit ainsi que capacité et volonté de se conformer à tous les aspects du protocole.

- Critères de non-inclusion :**
1. Cancer de la thyroïde différencié (CTD) ou CMT. Toutefois, un CAT se développant à partir d'un CTD est permis, tant que la maladie mesurable est consistante cliniquement avec un CAT, c.-à-d., se développe progressivement et/ou présente une avidité pour le traceur ^{18}F fluorodésoxyglucose (FDG).
 2. Les patients avec un diagnostic récent qui sont considérés comme des candidats appropriés pour un traitement multimodal complet (impliquant la chirurgie et/ou la radiothérapie par faisceau externe ou une chimio/radiothérapie).
 3. Traitement antérieur par lenvatinib ou n'importe quel inhibiteur de tyrosine kinase (à l'exception des traitements combinant les radiations et des doses réduites d'ITK administrées dans le cadre d'une radio-sensibilisation).
 4. Une chirurgie majeure dans les 2 semaines qui précèdent la première dose de lenvatinib.
 5. N'importe quel médicament anticancéreux pendant les 14 jours précédant l'administration de la première dose de lenvatinib ou n'importe quel produit expérimental dans les 30 jours précédant l'administration de la première dose du produit à l'étude.
 6. Radiothérapie dans les 3 semaines précédant l'administration de la première dose de lenvatinib.
 7. Les patients présentant une protéinurie $> 1+$ sur bandelette réactive urinaire devront se soumettre à une collecte d'urine de 24 heures en vue d'une évaluation quantitative de la protéinurie. Les patients présentant un taux de protéines dans l'urine ≥ 1 g/24 heures seront inadmissibles.
 8. Une anomalie cardiovasculaire significative : Antécédents (a) d'insuffisance cardiaque congestive plus importants que ceux de la classe II de la New York Heart Association (NYHA), (b) d'angine instable, (c) d'infarctus du myocarde, (d) d'accident vasculaire cérébral ou (e) d'arythmie cardiaque dans les 6 mois précédant la première dose du produit à l'étude.
 9. Une anomalie de l'électrocardiogramme (ECG) cliniquement significative, y compris un allongement marqué de l'intervalle QT/QTc par rapport à la visite d'inclusion (p. ex., un résultat répété d'un intervalle QTc > 500 ms).
 10. Infection active nécessitant un traitement systémique.
 11. Hémoptysie ou saignement de la tumeur cliniquement significatif dans les deux semaines précédant l'initiation du traitement par lenvatinib.
 12. Preuve radiologique d'invasion/d'infiltration vasculaire majeure.
 13. Autre malignité active (sauf en ce qui concerne un mélanome in situ définitivement traité, un carcinome basocellulaire ou

spinocellulaire de la peau, ou un carcinome in situ du col de l'utérus ou de la vessie) au cours des 24 mois précédents.

14. Avoir une chirurgie majeure prévue pendant l'étude.

15. Les femmes qui allaitent ou sont enceintes lors de la sélection ou de la visite d'inclusion (grossesse documentée par un test positif de la bêta-gonadotrophine chorionique humaine [β -hCG] avec une sensibilité minimale de 25 UI/l ou unités équivalentes de β -hCG [ou gonadotrophine chorionique humaine, hCG]). Une évaluation d'inclusion distincte est exigée si un test de grossesse négatif à la sélection a été obtenu plus de 72 heures avant la première dose de produit à l'étude.

16. Pour les femmes en âge d'avoir des enfants :

? qui n'acceptent pas d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace (ie. abstinence totale [s'il s'agit de leur mode de vie habituel préféré], système ou dispositif intra-utérin, implant contraceptif, contraceptif oral, ou partenaire ayant subi une vasectomie avec azoospermie confirmée) dans les 30 jours précédant l'entrée dans l'étude, au cours de l'étude et pendant 30 jours après l'interruption de la prise du produit à l'étude.

? Qui pratiquent actuellement l'abstinence totale (comme mode de vie habituel préféré) mais refusent de ne pas être sexuellement actives pendant toute la durée de l'étude et dans les 30 jours suivant l'interruption de la prise du produit à l'étude.

? Qui utilisent des contraceptifs hormonaux, mais qui n'ont pas pris une dose stable du même produit contraceptif hormonal pendant au moins 4 semaines avant l'administration du produit à l'étude et qui n'acceptent pas de prendre le même contraceptif pendant l'étude et pendant 30 jours après l'interruption de la prise du produit à l'étude.

? Qui utilisent des contraceptifs hormonaux et n'acceptent pas d'ajouter une méthode barrière.

? (REMARQUE : Toutes les femmes seront considérées comme étant en âge d'avoir des enfants à moins d'être ménopausées [aménorrhéiques pendant au moins 12 mois consécutifs, appartenant au groupe d'âge approprié et sans autres causes connues ou suspectes] ou d'avoir été rendues stériles chirurgicalement [c.-à-d., avoir subi une ligature bilatérale des trompes, une hystérectomie totale ou ovariectomie bilatérale, toutes ces interventions chirurgicales devant avoir eu lieu au moins un mois avant l'administration de la dose]).

Pour les centres en dehors de l'Union Européenne, si une méthode de contraception hautement efficace ne semble pas appropriée ou acceptable au patient, alors ce dernier doit accepter d'utiliser une méthode de contraception médicalement acceptable, à savoir une méthode de contraception à double-barrière comme préservatif et diaphragme ou cape cervicale/voûte vaginale et spermicide.

17. Preuve de maladie cliniquement significative (par exemple, une maladie cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale ou rénale) qui de l'avis du ou des investigateurs pourrait affecter la sécurité du patient ou compromettre la conduite des évaluations de l'étude.

18. Antécédents d'intolérance ou d'hypersensibilité au produit à l'étude ou à certains de ses excipients.

19. Toute affection médicale ou autre qui, de l'avis du ou des investigateurs, pourrait empêcher la participation du patient à une étude clinique

Informations promoteur

Nom du promoteur : EISAI

Type de promoteur : Industriel

Adresse : - 00000 HORS FRANCE

Coordonnateur : - *Mail :* - *Tél :*

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : Centre François BACLESSE

Adresse : 3 avenue du Général Harris 14000 CAEN

Investigateur : Stéphane BARDET

TEC / ARC / IDE : Sophie DANET - *Mail :* s.danet@baclesse.unicancer.fr - *Tél :*

Ouverture de l'essai : CLOS

Liens utiles

ClinicalTrials : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02657369?titles=E7080&cntry=FR&rank=8>