

OLYMPIA - D081CC00006 / NSABP B-55 / BIG 6-13 (dernière mise à jour : 25/09/2017)

ARCHIMAIDindex.php?action=show&id=32

Informations générales

Titre de l'étude : Etude de phase III, multicentrique, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par olaparib comparé à un placebo chez les patients présentant un cancer du sein primitif avec mutation germinale BRCA1/2 et HER2 négatif à haut risque ayant entièrement terminé leur traitement local et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante

Traitement : Adjuvant

Type d'étude : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

Phase : III **Stade** : Localisé à Localement avancé **Ligne(s)** : 1, 2

Schéma : 2 bras:

- Experimental: Olaparib (comprimés d'Olaparib 300mg 2/jour)
- Placebo Comparator: Placebo (comprimés de Placebo 2/jour)

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Seins, organes génitaux de la femme

CIM10 - Localisation n°1 : C50 - Tumeur maligne du sein

Critères

Critères d'inclusion : 1. Consentement éclairé signé

2. Age \geq 18 ans

3. a) Pour les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale initiale et ayant reçu une chimiothérapie adjuvante:

_ En cas de CSTN, les patients doivent avoir présenté des ganglions axillaires positifs (\geq pN1, quelle que soit la taille de la tumeur) ou négatifs (pN0) avec une tumeur primitive invasive mesurant $>$ 2 cm (\geq pT2)

_ En cas de cancer du sein ER et/ou PgR positif/HER2 négatif, les patients doivent avoir présenté \geq 4 ganglions lymphatiques positifs confirmés par l'anatomo-pathologie.

3. b) Pour les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale:

_ En cas de CSTN, les patients doivent présenter des signes de cancer du sein invasif résiduel au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques qui ont été réséqués (sans RC histologique)

_ En cas de cancer du sein ER et/ou PgR positif/HER2 négatif, les patients doivent présenter un cancer invasif résiduel dans le sein et/ou les ganglions lymphatiques réséqués (sans RC histologique) ET un score CPS&EG \geq 3. Les instructions relatives au calcul du score CPS&EG (Mittendorf et al 2011; Jeruss et al 2008) sont fournies dans l'Annexe J du protocole.

4. Adénocarcinome primitif du sein invasif, non métastatique confirmé par un examen histologique présentant un des deux phénotypes suivants :

a) CSTN défini comme :

_ ER et PR-négatif, défini comme une coloration nucléaire IHC $<$ 1 %.

Toutes les évaluations d'ER et de PgR localement disponibles doivent être négatives. ET

_ HER2-négatif (non éligible pour un traitement anti-HER2), défini comme :

? IHC 0, 1+ sans ISH OU

? IHC 2+ et ISH non amplifiée avec rapport inférieur à 2,0 si le nombre moyen mesuré de copies HER2 est < 6 signaux/cellule OU

? ISH non amplifiée avec rapport inférieur à 2,0 si le nombre moyen mesuré de copies HER2 est < 6 signaux/cellule sans IHC

b) Cancer du sein ER et/ou PgR positif, HER2 négatif défini de la façon suivante:

_ ER et/ou PgR positif, défini par une coloration nucléaire à l'IHC $\geq 1\%$.

Toute tumeur évaluée localement comme ER et/ou PgR positive dans l'échantillon de biopsie ou l'échantillon chirurgical est considérée comme ER et/ou PgR positive ET

_ HER2 négatif (non éligible pour un traitement anti-HER2) défini ainsi:

? IHC 0, 1+ sans HIS OU

? IHC 2+ et HIS sans amplification, avec un rapport inférieur à 2,0 et si rapporté, nombre moyen de copies d'HER2 < 4 signaux/cellules

OU
? HIS sans amplification, avec un rapport inférieur à 2,0 et si rapporté, nombre moyen de copies d'HER2 < 4 signaux/cellules (sans IHC)

Les patients présentant un cancer invasif multifocal ou multicentrique sont éligibles tant que toutes les lésions pour lesquelles une caractérisation HER2 est disponible sont HER2 négatives.

Les patients présentant un cancer invasif bilatéral synchrone sont éligibles tant que toutes les lésions ayant fait l'objet d'une caractérisation HER2 des deux côtés sont négatives.

Dans les deux cas ci-dessus, la lésion considérée comme présentant le risque le plus élevé de récurrence selon l'investigateur sera utilisée pour déterminer l'éligibilité.

5. Mutation germinale documentée de BRCA1 ou BRCA2 délétère connue ou suspectée délétère (aboutissant à une perte de fonction). Les résultats des analyses de gBRCA effectuées par un laboratoire local seront utilisés pour établir l'éligibilité.

Si les résultats des analyses de gBRCA effectuées par un laboratoire local ne sont pas disponibles, une analyse sera effectuée par le laboratoire centralisé pour les patients apparaissant par ailleurs comme éligibles

6. a) Chirurgie mammaire complète, définie comme :

? Les marges encrées lors d'une chirurgie de conservation mammaire ou d'une mastectomie doivent être histologiquement libres de cellules de cancer du sein invasif et de carcinome canalaire in situ, à l'exception de la marge postérieure s'il s'agit du fascia du grand pectoral ou de la marge antérieure si elle est située dans le derme. Les patients chez qui les marges de l'exérèse sont positives pour un carcinome lobulaire in situ sont éligibles.

? Les patients traités par chirurgie mammaire conservatrice doivent avoir reçu une radiothérapie adjuvante. Les patients traités par mastectomie peuvent avoir reçu une radiothérapie adjuvante conformément aux pratiques locales et/ou aux recommandations internationales

6. b) Chirurgie axillaire complète définie comme :

Patients sous chimiothérapie adjuvante :

? Seule biopsie d'un ganglion lymphatique sentinelle si négative ou si un ou plusieurs ganglions lymphatiques contiennent uniquement des micrométastases

(<= 2,0 mm) OU

? Biopsie positive d'un ganglion sentinelle suivie d'une dissection des ganglions axillaires ou d'une radiothérapie, conformément aux pratiques locales OU

? Dissection axillaire

Patients sous chimiothérapie néoadjuvante :

? Biopsie d'un ganglion lymphatique sentinelle avant la chimiothérapie néoadjuvante :

? si le résultat est négatif ou si un ou plusieurs ganglions lymphatiques contiennent uniquement des micrométastases (<= 2,0 mm), aucune intervention chirurgicale axillaire complémentaire n'est nécessaire

? si le résultat est positif une dissection ou une radiothérapie des ganglions axillaires doit être effectuée à la fin de la chimiothérapie néoadjuvante

? Biopsie d'un ganglion lymphatique sentinelle après la chimiothérapie néoadjuvante :

? si le résultat est négatif aucune intervention chirurgicale axillaire complémentaire n'est nécessaire

? si le résultat est positif (les micrométastases sont considérées comme positives), une intervention chirurgicale axillaire supplémentaire est exigée sauf si le patient est enrôlé dans une étude clinique multicentrique de phase III proposant une radiothérapie en traitement axillaire alternatif.

L'étude doit avoir été approuvée au préalable par le Comité Exécutif d'OlympiA.

? Dissection axillaire

7. A terminé au moins 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante contenant des anthracyclines et/ou des taxanes.

L'administration précédente d'un dérivé de platine en intention curative pour le traitement d'un autre cancer (par exemple de l'ovaire) ou à titre de traitement adjuvant ou néoadjuvant du cancer du sein est autorisée. (Pour les patients sous chimiothérapie néoadjuvante, toute la chimiothérapie doit avoir été administrée avant la chirurgie. Aucun autre cycle de chimiothérapie n'est autorisé après la chirurgie.)

8. Fonctions organiques et médullaire normale, évaluées au cours des 28 jours précédant la randomisation, comme définies de la façon suivante :

- Hémoglobinémie $\geq 10,0$ g/dl sans transfusion sanguine au cours des 28 jours précédents
- Numération des neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/l$
- Bilirubine totale \leq LSN (limite supérieure de la normale), ou $\leq 1,5 \times$ LSN en cas de maladie de Gilbert ou d'un syndrome similaire comportant une conjugaison lente de la bilirubine.
- ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT) $\leq 2,5 \times$ LSN
- PAL $\leq 2,5 \times$ LSN

Les patients présentant à la sélection un taux d'ASAT/ALAT ou de PAL supérieur à la limite supérieure de la normale de l'établissement devront avoir une TDM/IRM ou une échographie hépatique avant la randomisation. Une scintigraphie osseuse sera requise si le taux de PAL et/ou la calcémie corrigée excèdent la LSN. (Un PET scan peut être utilisé à titre de technique d'imagerie alternative).

9. Créatininémie $\leq 1,5 \times$ LSN

10. Indice de performance ECOG 0-1

11. Pour les femmes non ménopausées ou n'ayant pas subi d'hystérectomie un test urinaire ou sérique de grossesse négatif documenté dans les 28 jours précédant la randomisation. La ménopause est définie par les critères suivants :

- Age ≥ 60 ans
- Age < 60 ans et aménorrhée depuis au moins 1 an en l'absence d'une chimiothérapie et/ou d'un traitement hormonal
- Taux plasmatiques d'hormone lutéinisante (LH), de folliculostimuline (FSH) et d'oestradiol présentant des valeurs compatibles avec la ménopause chez les femmes âgées ≤ 60 ans
- ovariectomie radio-induite avec dernières menstruations datant de plus d'un an
- ovariectomie bilatérale

** Les femmes en âge de procréer participant à l'étude et leurs partenaires, qui sont sexuellement actifs, doivent accepter d'utiliser deux moyens de contraception efficaces pendant toute la période du traitement à l'étude et pendant au moins 1 mois après la dernière dose de traitement à l'étude ; sinon, ils doivent totalement/réellement s'abstenir de toute forme de rapport sexuel. Les hommes participant à l'étude et leurs partenaires, qui sont sexuellement actifs et en âge de procréer, doivent accepter d'utiliser deux moyens de contraception efficaces pendant toute la période du traitement à l'étude et pendant 3 mois après la dernière dose de traitement à l'étude ; sinon, ils doivent totalement/réellement s'abstenir de toute forme de rapport sexuel (pour plus de détails, se reporter à l'Annexe F Moyens de contraception acceptables).

12. Volonté et capacité du patient à respecter le protocole pendant la durée de l'étude, y compris à recevoir le traitement et à être présent aux visites et examens programmés.

13. Échantillon tumoral fixé par le formol et inclus en paraffine (FFPE) de la tumeur primitive, issu de la tumeur primitive, obligatoire. Pour les patients sous traitement adjuvant, cela fait référence aux échantillons chirurgicaux ; pour les patients sous traitement néoadjuvant, la ponction biopsie effectuée avant le traitement et l'échantillon chirurgical avec maladie résiduelle sont tous deux demandés mais seul un est obligatoire. Si les blocs tumoraux prélevés lors de la chirurgie sont disponibles mais qu'ils ne peuvent pas être envoyés au laboratoire centralisé, les centres pourront alors adresser une section de la tumeur invasive provenant du bloc original, soit en prélevant un fragment d'au moins 3 mm de diamètre soit en divisant le bloc d'origine en deux parties, dont une sera réintégrée dans un nouveau bloc destiné à l'envoi. Si les blocs contenant les biopsies effectuées avant le traitement néoadjuvant sont disponibles mais qu'ils ne peuvent pas être envoyés, des coupes sur lames préparées à partir du bloc pourront être envoyées. Si aucun échantillon tumoral ne peut être fourni conformément aux exigences ci-dessus ou s'il n'est pas disponible, l'inclusion du patient doit être approuvée par l'équipe de l'étude.

Les patients doivent idéalement être randomisés dans l'étude dans un délai maximum de 8 semaines après la fin de leur dernier traitement (chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie) mais en aucun cas supérieur à 12 semaines.

Pour l'inclusion dans :

- (a) la recherche génétique exploratoire optionnelle : obtention d'un consentement éclairé signé pour la recherche génétique.
- (b) la recherche optionnelle sur des biomarqueurs tumoraux (biopsie tumorale lors d'une récurrence de la maladie) : obtention d'un consentement éclairé pour la recherche sur des biomarqueurs.

Un patient peut participer à l'étude principale et refuser de participer à la recherche génétique exploratoire optionnelle ou à la recherche optionnelle sur des biomarqueurs.

Critères de non-inclusion : 1. Participation à la planification et/ou à la conduite de l'étude.

2. Absence de mutations gBRCA1 et/ou 2 délétères ou suspectées délétères mais présence uniquement de mutations de BRCA1 et/ou de BRCA2 considérées comme non délétères (par exemple « variant de signification clinique incertaine » ou « variant de signification inconnue » ou « variant en faveur d'un polymorphisme » ou « polymorphisme bénin », etc.)

3. Patient précédemment randomisé dans la présente étude

4. Signes de cancer du sein métastatique. Une TDM/IRM du thorax, de l'abdomen et du bassin ou de toute autre zone comme cliniquement indiqué et une scintigraphie osseuse doivent être effectuées à n'importe quel moment entre le diagnostic du cancer du sein en cours et la randomisation, pour écarter un cancer du sein métastatique chez les patients jugés à haut risque de métastases (c'est-à-dire ayant un cancer localement avancé, N2-3 clinique ou N1-3 anatomo-pathologique à l'exception de pN1a chez les patients sous traitement adjuvant). Les patients ayant des taux d'ALAT/ASAT ou PAL supérieurs à la limite supérieure de la normale à la sélection devront effectuer un examen d'imagerie hépatique (échographie, TDM ou IRM) à n'importe quel moment entre le diagnostic du cancer du sein en cours et la randomisation. Une scintigraphie osseuse est exigée

à la sélection si les taux de PAL et/ou la calcémie corrigée sont supérieurs à la limite supérieure de la normale (Note : un PET scan peut être utilisé à titre de technique d'imagerie alternative).

5. Exposition à un produit expérimental au cours de 30 jours ou de 5 demi-vies (selon la plus longue de ces durées) avant la randomisation.
6. Tout traitement précédent par un inhibiteur de PARP, dont l'olaparib, et/ou hypersensibilité connue à l'un des excipients du traitement à l'étude.
7. Patient présentant un second cancer primitif, EXCEPTIONS :
? cancer cutané non mélanomateux adéquatement traité, cancer in situ du col de l'utérus traité de façon curative, carcinome canalaire in situ (CCIS) du sein, cancer de l'endomètre de grade 1 au stade 1
? autre tumeur solide et lymphome (sans atteinte médullaire)
diagnostiqués >5 ans avant la randomisation et traités sans signe de récurrence de la maladie et pour lesquels au maximum une ligne de chimiothérapie a été administrée.
8. QTc > 470 msec sur au moins 2 ECG au repos au cours d'une période de 24 heures ou antécédents familiaux de syndrome du QT long. Si l'ECG met en évidence un QTc > 470 msec, le patient ne sera éligible que si l'ECG suivant démontre un QTc <= 470 msec.
9. Patient ayant reçu une chimiothérapie systémique au cours des 3 semaines précédant le début du traitement à l'étude.
10. Patient ayant reçu une radiothérapie adjuvante au cours des 2 semaines précédant le début du traitement à l'étude.
11. Traitement concomitant par un inhibiteur puissant connu du CYP3A4, tel que kétoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, télicycline, clarithromycine et nelfinavir. (Voir l'annexe I pour plus de détails notamment sur la période minimum de wash-out avant l'administration de l'olaparib).
12. Toxicité persistante (grade CTCAE >= 2) due à un traitement anticancéreux antérieur, hormis une alopécie et une neuropathie périphérique de grade 2 CTCAE.
13. Syndrome myélodysplasique ou une leucémie myéloïde aiguë liée à un traitement.
14. Intervention chirurgicale majeure au cours des 2 semaines précédant le début du traitement à l'étude. Le patient doit s'être rétabli d'éventuels problèmes liés à une intervention chirurgicale majeure.
15. Risque médical défavorable en raison d'une pathologie médicale grave non contrôlée, d'une affection systémique non maligne ou d'une infection active non contrôlée. Par exemple : arythmie ventriculaire non contrôlée, infarctus du myocarde récent (au cours des 3 mois précédents), troubles épileptiques majeurs non contrôlés, pneumopathie bilatérale étendue sur une tomodensitométrie à haute résolution ou troubles psychiatriques ne permettant pas d'obtenir le consentement éclairé.
16. Incapacité à avaler un médicament administré par voie orale ou présentant des troubles gastro-intestinaux susceptibles d'interférer avec l'absorption du médicament à l'étude.
17. Grossesse ou allaitement
18. Patient présentant une hépatite B ou C active ou une infection par le VIH
19. Antécédents de transplantation médullaire allogénique
20. Transfusion de sang total au cours des 120 jours précédant l'entrée dans l'étude, pouvant interférer avec l'analyse gBRCA (les transfusions de culots érythrocytaires et de plaquettes sont acceptables ; pour les délais à respecter, voir le critère d'inclusion n°8)

Informations promoteur

Nom du promoteur : AstraZeneca

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 : Christelle LEVY

TEC / ARC / IDE : Sara GROSSI - *Mail* : s.grossi@baclesse.unicancer.fr - *Tél* :

Ouverture de l'essai : CLOS

Liens utiles

ClinicalTrials : <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02032823>

INCa : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-OlympiA-etude-de-phase-3-randomisee-en-double-aveugle-evaluant-l-efficacite-et-la-tolerance-d-un-traitement-adjuvant-par-olaparib-compare-a-un-placebo-chez-des-patients-presentant-un-cancer-du-sein-primitif-avec-mutation-germinale-de-BRCA1-2-et>