CANCÉROLOGIE

ProInfosCancer
Portail d'information
des acteurs de santé ville-hôpital

ABE-LIVER

Essai de phase IIb randomisé étudiant l'Ezurpimtrostat en combinaison avec l'association Atézolizumab-Bévacizumab en première ligne dans le carcinome hépatocellulaire non résécable

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

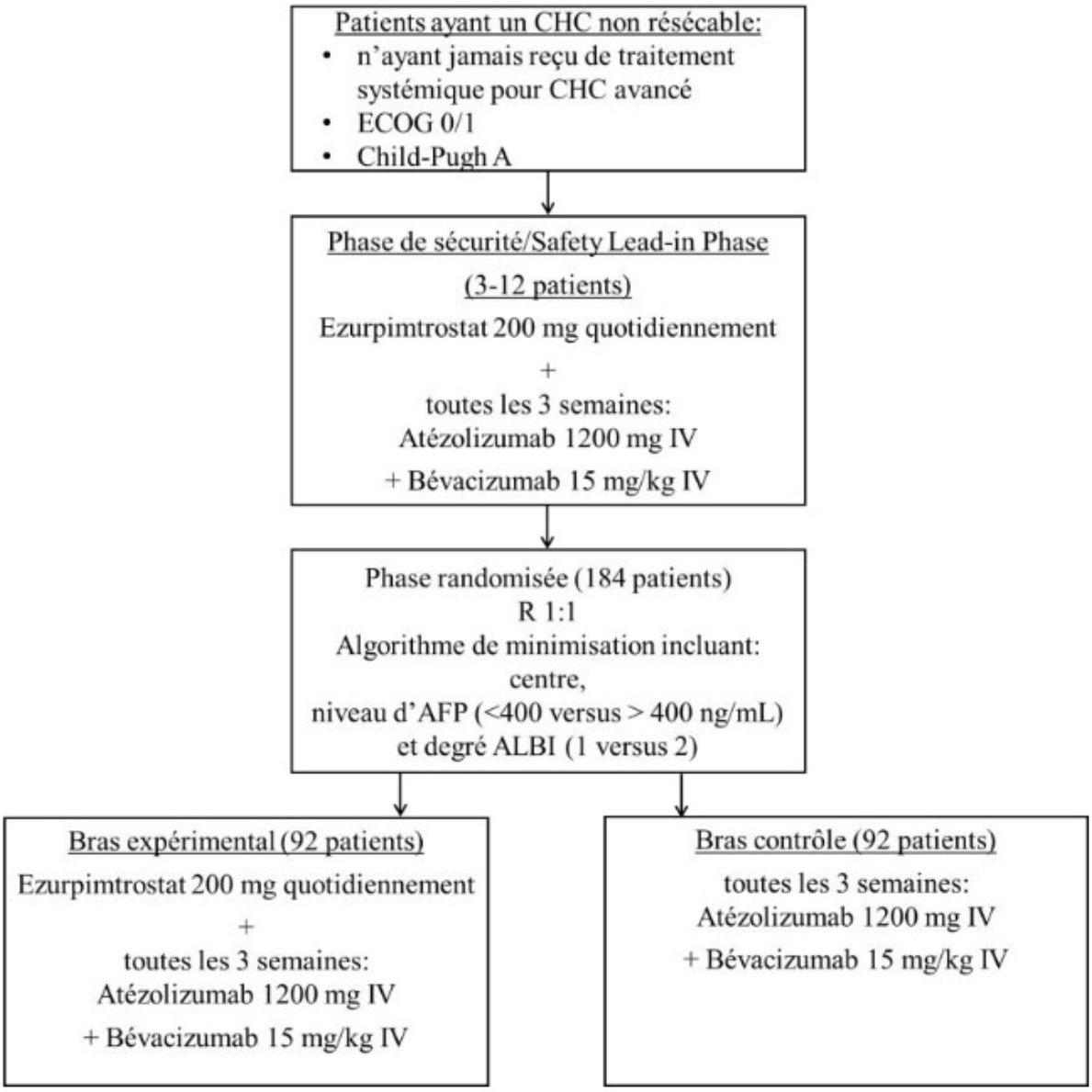
Objectif principal

Evaluer l'efficacité de l'association Ezurpimtrostat + Atézolizumab-Bévacizumab en comparaison au traitement de référence Atézolizumab-Bévacizumab dans le traitement de première ligne du carcinome hépatocellulaire non résécable.

Objectifs secondaires

Evaluer la réponse tumorale au traitement Ezurpimtrostat + Atézolizumab + Bévacizumab.
Evaluer l'impact de traitement Ezurpimtrostat + Atézolizumab + Bévacizumab sur la survie globale.
Evaluer la durée de réponse de traitement Ezurpimtrostat + Atézolizumab + Bévacizumab.
Evaluer la réponse de AFP à 3, 6 et 12 mois de traitement Ezurpimtrostat + Atézolizumab + Bévacizumab.
Evaluer le taux de survie globale à 6, 12 et 24 mois suite au traitement Ezurpimtrostat + Atézolizumab + Bévacizumab.
Evaluer le taux de survie globale sans progression à 6, 12 et 24 mois suite au traitement Ezurpimtrostat + Atézolizumab + Bévacizumab.
Evaluer la sécurité du traitement Ezurpimtrostat + Atézolizumab + Bévacizumab.
Evaluer la qualité de vie (questionnaire EORTC QLQ-C30) et le temps jusqu'à dégradation de la qualité de vie suite au traitement Ezurpimtrostat + Atézolizumab + Bévacizumab.
Evaluer la valeur prédictive de l'infiltrat lymphocytaire intratumoral CD4/CD8 sur la réponse tumorale et la survie 10.
Evaluer la valeur prédictive de l'expression préthérapeutique de la protéine PPT1 sur la réponse tumorale et la survie.
Analyse de pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'Ezurpimtrostat en association avec Atézolizumab-Bévacizumab.
Collection de cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) pour les études auxiliaires.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

1. Homme ou femme de 18 ans et plus.
2. Diagnostic de CHC non résécable confirmé et documenté par une analyse histologique (biopsie hépatique de moins de 6 mois).
3. Patient avec un score BCLC (C) selon la classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).
4. Patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique pour CHC avancé.
5. Volume tumoral hépatique inférieur à 50% du foie (selon l'avis de l'Investigateur).
6. Score Child-Pugh A (≤ 6) et absence d'épisode de décompensation cirrhotique dans les 6 derniers mois.
7. Traitement antiviral obligatoire pour les patients atteints de virus d'hépatite B (patients positifs pour l'antigène de l'hépatite B).
8. Présence d'au moins une tumeur mesurable selon les critères RECIST v.1.1.
9. Statut de performance de grade ≤ 1 selon l'échelle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).
10. Espérance de vie estimée supérieure à 12 semaines.
11. En cas de cirrhose, la détection de varices œsophagiennes doit être réalisée par endoscopie œsogastroduodénale dans les 6 mois précédant l'inclusion.
12. Fonction hématologique adéquate avant la première dose d'Ezurpimtrostat, définie par :

1. Nombre absolu de neutrophiles ≥ 1500 cellules/µL.
2. Hémoglobine ≥ 9 g/dL sans transfusion dans les 4 semaines précédant la première dose d'Ezurpimtrostat.
3. Plaquettes > 50,000/µL sans transfusion dans les 2 semaines précédant la première dose d'Ezurpimtrostat.

13 Fonction rénale adéquate avant la première dose de traitement (Ezurpimtrostat + Atézolizumab + Bévacizumab ou Atézolizumab + Bévacizumab), définie comme :
1. Créatinine sérique < 1.5 x LSN.
2. Clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min/m^2 (calculée selon la formule de Cockroft-Gault).

14 Fonction hépatique adéquate avant la première dose de traitement (Ezurpimtrostat + Atézolizumab + Bévacizumab ou Atézolizumab + Bévacizumab), définie comme : ASAT/ALAT ≤ 5 X la valeur supérieure de la normale.

15 Femmes : les patientes en mesure de débuter une grossesse (c.- à-d., toutes les femmes, à l'exception des femmes ménopausées depuis >24 mois ou stériles définitivement : hystérectomie, salpingectomie bilatérale, ovariectomie bilatérale) doivent avoir un test de grossesse négatif au screening et avant C1 et doivent consentir à utiliser une méthode de contraception hautement efficace (contraceptif hormonal combiné contenant œstrogènes et progestatifs associé à un inhibiteur d'ovulation oral, intra vaginal ou transdermique ; contraceptif hormonal à progestatifs seuls associé à un inhibiteur d'ovulation oral, injectable ou implantable ; dispositif intra-utérin ; dispositif intra-utérin à libération d'hormones ; occlusion tubaire bilatérale ; partenaire vasectomisé ; abstinence sexuelle) pendant toute la durée du traitement et jusqu'à au moins 6 mois après la dernière administration de l'Ezurpimtrostat.

16 Hommes : Les patients de sexe masculin doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception selon l'avis de l'Investigateur et du Promoteur), et/ou de s'abstenir de faire des dons de sperme à partir du screening et jusqu'à au moins 6 mois après la dernière administration du produit à l'étude.

17 Patient acceptant de faire des examens d'imagerie médicale à type de tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) avec injection de produit de contraste et/ou imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie pour les mesures initiales et les mesures de suivi de la tumeur.

18 Absence d'autres anomalies biologiques cliniquement significatives lors du screening (selon l'avis de l'investigateur et du Promoteur).

19 Capacité à comprendre et volonté de se conformer aux exigences du protocole, y compris au planning des visites, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et aux autres procédures de l'étude.

20 Capacité à comprendre et signer le consentement éclairé.

21 Patients couverts par le système d'assurance maladie.

Critères de non-inclusion

1 Tout antécédent connu d'encéphalopathie.

2 Les varices œsophagiennes et/ou gastriques non traitées ou incomplètement traitées accompagnées de saignement ou d'un haut risque de saignement.

3 Varices œsophagiennes connues avec antécédents récents de saignement (au cours des 6 derniers mois).

4 Épanchement pleural incontrôlé, épanchement péricardique ou ascite nécessitant des procédures récurrentes de drainage.

5 CHC fibrolamellaire connu, CHC sarcomatoïde connu ou forme mixte d'hépato-cholangiocarcinome.

6 Traitement chronique avec des agents immunosuppresseurs (ex : corticoïdes) ≤ 6 semaines avant la première dose de traitement.

7 Interventions chirurgicales majeures, biopsie ouverte ou blessure traumatique importante ≤ 4 semaines avant la première dose de traitement ou anticipation d'une intervention chirurgicale majeure au cours de l'essai, interventions chirurgicales mineures ≤ 1 semaine de la première dose prévue (la plaie chirurgicale doit être complètement guérie).

8 Traitement local du foie dans les 28 jours précédant le début du traitement.

9 Toute co-morbidité cardiovasculaire jugée cliniquement incompatible par l'investigateur (comme une insuffisance cardiaque de classe II ou plus selon New York Heart Association, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral dans les 3 mois précédant le jour 1 du cycle 1, une hypertension artérielle non contrôlée, une arythmie instable ou un angor instable).

10 Insuffisance rénale sévère.

11 Hépatite B chronique active non traitée.

12 Infection par le VHC non traitée.

13 Antécédents connus de déficit immunitaire (par exemple : VIH actif).

14 Utilisation de tout médicament concomitant interdit dans les 14 jours précédant la première dose d'Ezurpimtrostat.

15 Contre-indication à une biopsie hépatique complémentaire prévue entre cycle 4 et cycle 5 de traitement.

16 Contre-indication à la perfusion de produit de contraste iodé.

17 Consommation d'alcool > 20 g/jour pour les femmes et >30 g/jour pour les hommes ou autre consommation abusive connue de produits stupéfiants.

18 Problèmes de malabsorption (par exemple : pontage gastrique ou patients ayant subi une gastrectomie).

19 Antécédents de pathologie leptomeningée.

20 Antécédents ou maladie auto-immune active.

21 Antécédents : de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumonie organisée, de pneumonie d'origine médicamenteuse ou de pneumonie idiopathique, ou signes de pneumonie active lors du dépistage par tomodensitométrie thoracique.

22 Tuberculose active connue.

23 Antécédents de tumeur maligne autre que CHC dans les 3 ans précédant la visite de sélection, à l'exception d'un carcinome basocellulaire cutané, d'un carcinome épidermoïde ou d'un autre cancer de la peau non mélanocytaires, d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un cancer de la prostate contrôlé par hormonothérapie (les patients peuvent continuer l'hormonothérapie pendant l'étude).

24 Grossesse ou allaitement, ou intention grossesse pendant le traitement ou dans les 6 mois après la dernière dose de traitement.

25 Métastases du système nerveux central (SNC) symptomatiques, non traitées ou en progression active.

26 Douleur non contrôlée liée à la tumeur.

27 Hypercalcémie non contrôlée ou symptomatique.

28 Traitement avec des agents immunostimulants systémiques.

29 Antécédents de crise hypertensive sévère ou d'encéphalopathie hypertensive.

30 Preuve de diathèse hémorragique ou de coagulopathie importante Antécédents d'obstruction intestinale et/ou signes cliniques ou symptômes d'obstruction ou de sub-obstruction gastro- intestinale.

31 Plaie grave, non cicatrisée ou déhiscence, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée.

32 Maladie métastatique envahissant les voies respiratoires, les gros vaisseaux sanguins (troncs supra aortiques, artère pulmonaires, etc.) ou le médiastin.

33 Insuffisance d'organe cliniquement significative ou potentiellement mortelle qui peut compromettre la participation du patient à l'essai d'après l'investigateur.

34 Intolérance ou hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des composants du médicament à l'étude.

35 Toxicités persistantes liées à un traitement antérieur de grade supérieur à 1.

36 Sujet ayant une infection active.

37 Antécédents d'allogreffe de moelle osseuse ou de greffe d'organe solide.

38 Sujet nécessitant une corticothérapie à une dose équivalant à plus de 10 mg de prednisone par jour (l'administration de corticostéroïdes est permise par une voie entraînant une exposition systémique minimale [cutanée, rectale, articulaire, oculaire ou par inhalation]).

39 Hypersensibilité aux produits cellulaires des ovaires de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps humains ou humanisés recombinants.

40 Antécédents des troubles péricardiques à médiation immunitaire lors d'un traitement antérieur par des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, y compris les anticorps anti-CTLA4, anti-PD1 et anti-PDL1 42. Antécédents de perforations gastro-intestinales et de fistules.

41 Protéinurie non contrôlée ou symptomatique.

42 Antécédents d'anévrisme .

43 Sujet en période d'exclusion pour une autre étude.

44 Sujet qui ne peut pas être contacté en cas d'urgence.

45 Les personnes protégées : femmes enceintes ou parturientes, mères allaitantes, personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, personnes faisant l'objet d'une mesure de protection).

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Décembre 2022
Fin estimée des inclusions : Juin 2025
Nombre de patients à inclure : 187 à 196

Etablissement(s) participant(s)

> Hôpital Saint-Joseph

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Xavier ADHOUTE
Investigateur principal

> Hôpital Européen

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Yves RINALDI
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Gael ROTH
CHU Grenoble

Promoteur(s)

CHU Grenoble

Dernière mise à jour le 02 mai 2024