REPARP

Etude clinique prospective et multicentrique, évaluant l'expression de facteurs de réparation des cassures double-brin de l'ADN (POLQ, protéines du complexe Shieldin et 53BP1) comme biomarqueurs de la résistance aux inhibiteurs de PARP chez les patient(e)s présentant une mutation germinale délétère de BRCA 1/2 et un cancer du sein HER2-négatif, métastatique ou localement avancé

Phase : Sans

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Etude principale
Evaluer la capacité discriminante de l'expression de POLQ à la Baseline, mesurée par RNAscope® (et éventuellement d'autres techniques si disponibles) dans les biopsies tumorales à identifier les patient(e)s avec un cancer du sein HER2-négatif localement avancé ou métastatique présentant une progression de la maladie ou le décès dans les 6 mois suivant le traitement par inhibiteur de PARP en monothérapie (résistance primaire).

Etude secondaire
Décrire dans chaque sous-groupe BRCA (BRCA1 et BRCA 2) le taux de patients présentant une perte du complexe Shieldin et/ou 53BP1 à progression sous traitement par PARPi seul.

Objectifs secondaires

Etude principale
Evaluer :
- Si les niveaux à la Baseline des facteurs de réparation des cassures double brin (DSBs) POLQ/Polθ, complexe Shieldin et 53BP1, indépendamment ou en combinaison sont associés avec :
  → La progression dans les 6 premiers mois de traitement par PARPi = résistance primaire.
  → La survie sans progression (PFS), Réponse Objective (OR) et durée de réponse (DOR).
- La cinétique d'expression des facteurs de réparation des DSBs POLQ/Polθ, complexe Shieldin et 53BP1 sous PARPi (à progression versus Baseline) et déterminer si POLQ/Polθ peut agir comme un biomarqueur inductible et une cible thérapeutique à progression et/ou si le complexe Shieldin et/ou 53BP1 peuvent être perdus sous traitement.
- Le lien entre les niveaux modifiés des facteurs de réparation des DSBs POLQ/Polθ, complexe Shieldin et 53BP1 et la résistance secondaire (=acquise).
Quantifier le marqueur RAD51 dans les cellules tumorales à la Baseline et à la progression en fonction de l'expression de POLQ/Polθ, du complexe Shieldin et de 53BP1.

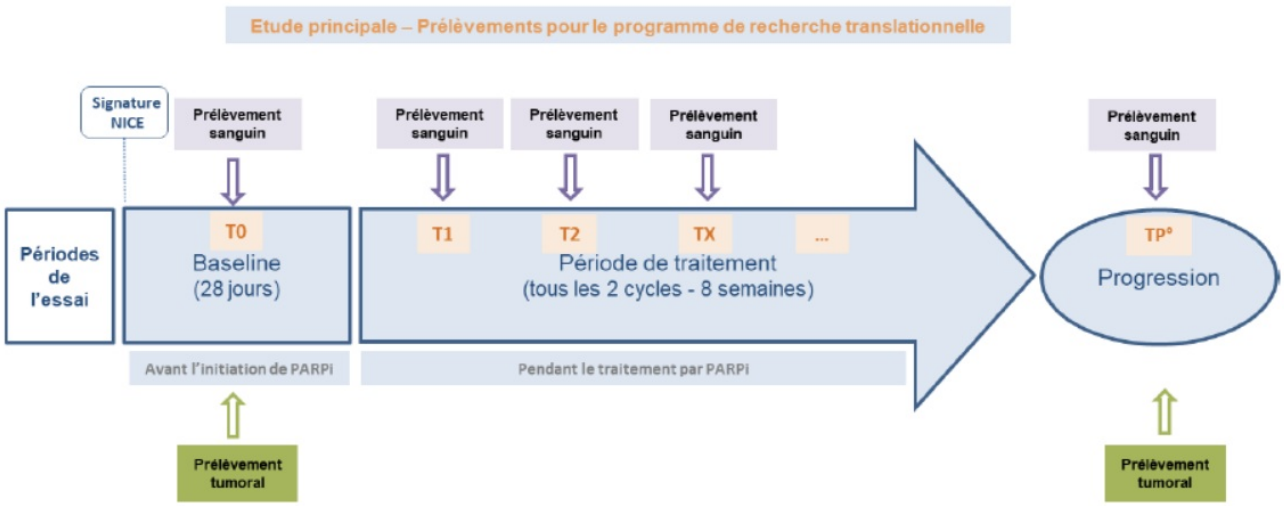
Explorer à la baseline si l'expression de POLQ/Polθ, complexe Shieldin et/ou 53BP1 peut varier par type et localisation de mutation BRCA1/2.
Etablir une cohorte de patients pour lesquels des biopsies tumorales ou liquides ont été collectées à des fins de recherches translationnelles futures, afin d'identifier d'autres biomarqueurs/mécanismes de résistance primitive et acquise au PARPi.

Etude secondaire
Décrire :
- L'expression du complexe Shieldin et 53BP1 dans les biopsies tumorales à progression sous traitement par PARPi seul.
- L'expression/les mutations des gènes de réponse aux dommages à l'ADN (DDR) par des analyses de transcriptomique et WES dans les biopsies tumorales à progression sous traitement par PARPi seul.
- Le taux de patient(e)s présentant sur l'ADN tumoral circulant (ctDNA) des mutations des gènes de réponse aux dommages à l'ADN constitutivement présentes lors de la progression sous traitement par PARPi seul.
Evaluer le taux d'ARNm et protéines du complexe Shieldin et 53BP1 à progression dans les CTCs.
Quantifier le marqueur RAD51 dans les cellules tumorales à la progression en fonction de l'expression de POLQ/Polθ, du complexe Shieldin et de 53BP1.
Etablir une cohorte de patients pour lesquels des biopsies tumorales ou liquides ont été collectées à des fins de recherches translationnelles futures, afin d'identifier d'autres biomarqueurs/mécanismes de résistance primitive et acquise au PARPi.

Résumé / Schéma de l'étude

Etude translationnelle composée de 2 études multicentriques, non randomisées, prospectives dans une population de patient(e)s présentant un cancer du sein HER-2 négatif localement avancé ou métastatique :
Etude principale menée dans une population de patient(e)s (N=80) éligible à un traitement par PARPi (selon le jugement de l'investigateur).
Etude secondaire menée dans une population de patient(e)s (N=40) en progression sous traitement par PARPi seul.
Les inhibiteurs de PARP ne feront pas l'objet direct de l'investigation de ce projet de recherche translationnelle, ils seront donc administrés selon les modalités décrites dans les Résumés des Caractéristiques des Produits correspondants.

SCHEMA DE L'ETUDE PRINCIPALE



Critères d'inclusion

Etude principale

1. Femmes (ou hommes) âgé(e)s de ≥ 18 ans présentant un cancer du sein histologiquement prouvé.

2. Cancer du sein en rechute métastatique ou localement avancé.
3. Pas de surexpression ou d'amplification de HER2.
4. Cancer du sein triple-négatif (défini comme ER<1%, PR<1% et HER2-négatif selon les guidelines de l'ASCO/CAP) ou à récepteurs hormonaux positifs (défini comme ER et/ou PR ≥ 1%).
5. Patient(e)s présentant des métastases pouvant être biopsiées, à l'exception des métastases osseuses. A la baseline, en cas de de biopsie archivée disponible d'un site secondaire ou primitif (si stade IV) de la maladie actuelle, ce matériel pourra être utilisé pour l'étude à la condition qu'il ait été collecté dans les 3 mois précédant l'inclusion et qu'un échantillon congelé et un échantillon FFPE soient tous les deux disponibles pour l'essai.
6. Indice de performance ECOG ≤ 2.
7. Les patient(e)s doivent présenter une maladie mesurable ou évaluable selon RECIST v1.1.
8. Patient(e) présentant une mutation germinale délétère BRCA 1 et/ou 2, éligible à un traitement par inhibiteur de PARP (olaparib ou talazoparib), selon le jugement de l'investigateur.
9. Pas de restriction concernant le nombre de lignes de traitements antérieurs reçus.
10. Traitement actuel par un inhibiteur de PARP non initié.
11. Patiente ménopausée ou acceptant d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement par inhibiteur de PARP.
12. Patient(e) apte à participer à l'essai et disposé(e) à donner son consentement éclairé avant la réalisation de toute procédure à l'étude, et à se conformer au protocole de l'étude.
13. Patient(e) affilié(e) à un régime de Sécurité Sociale en France.

Critères de non-inclusion

Etude principale

1. Anomalie de la coagulation contre-indiquant la réalisation de biopsies.
2. Métastases osseuses lorsque c'est la seule localisation de la maladie pouvant être biopsiée.
3. Patient(e)s dont toutes les cibles se trouvent dans une région précédemment irradiée, sauf si une nette progression a été observée avant l'entrée dans l'étude pour au moins l'une d'entre elles.
4. Patient(e)s présentant une autre tumeur maligne connue qui progresse ou nécessite un traitement actif. Les exceptions comprennent le carcinome basocellulaire de la peau ou le carcinome épidermoïde de la peau ayant subi un traitement potentiellement curatif ou le cancer du col de l'utérus in situ.
5. Patient(e)s présentant des métastases connues et non traitées du système nerveux central et/ou une méningite carcinomateuse.
6. Patient(e)s ayant un antécédent connu au virus d'immunodéficience humaine (VIH).
7. Patient(e)s présentant une hépatite B ou C active connue.
8. Les patient(e)s ne doivent pas être traité(e)s par d'autre thérapies anticancéreuses (chimiothérapie, thérapie endocrinienne, immunothérapie, thérapie personnalisée ou thérapie alternative expérimentale).
9. Patiente enceinte ou allaitante.
10. Toute condition psychologique, familiale, géographique ou sociale, qui serait susceptible d'empêcher l'obtention du consentement éclairé ou qui pourrait gêner la compliance au protocole à l'étude selon le jugement de l'investigateur.
11. Patient(e) privé(e) de liberté sur décision administrative ou de justice ou se trouvant sous protection juridique (curatelle et tutelle, sauvegarde de justice).

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Juin 2022
Fin estimée des inclusions : Janvier 2025
Nombre de patients à inclure : 120

Etablissement(s) participant(s)

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Anthony GONCALVES
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Florence DALENC
Institut Claudius Regaud - CLCC Toulouse

Promoteur(s)

Institut Claudius Regaud - CLCC Toulouse

Dernière mise à jour le 29 décembre 2023

< PRÉCÉDENT RETOUR AUX RÉSULTATS SUIVANT >