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".

TEDOVA

Etude de phase II, randomisée, comparant un traitement de maintenance par le vaccin OSE2101 (TEDOPI®), composé de multiples néo-épitopes tumoraux, seul ou en association avec un anti PD1 (Pembrolizumab) par rapport au traitement standard chez des patientes présentant un cancer de l'ovaire en rechute sensible au platine

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

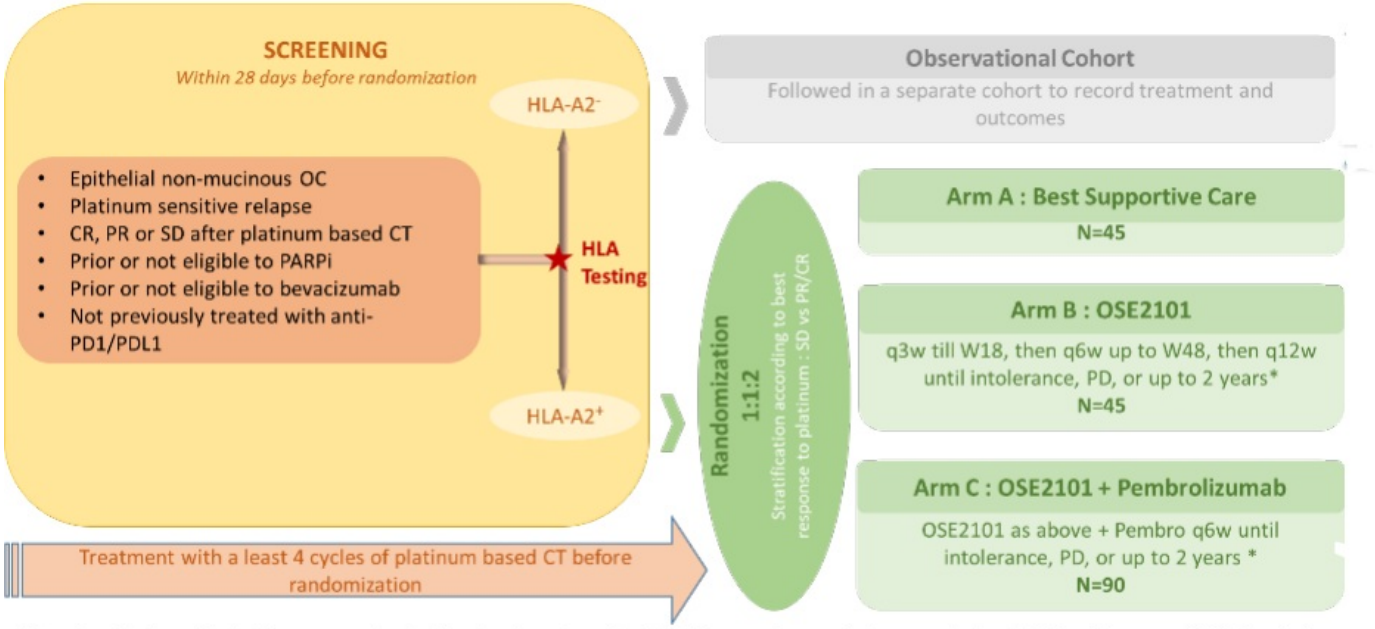
Objectif principal

Déterminer l'efficacité, en terme de Survie Sans Progression (SSP), évaluée par l'investigateur selon RECIST1.1, d'un traitement de maintenance par le vaccin OSE2101 seul ou en association avec un anti-PD1 chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute sensible aux sels de platine.

Objectifs secondaires

Comparer le meilleur taux de réponse globale (ORR) chez les patientes avec une maladie mesurable selon RECIST 1.1 à la randomisation.
Evaluer la sécurité et la tolérance d'OSE2101 seul ou en association avec le pembrolizumab selon l'échelle NCI CTC AE v5.0.
Déterminer le délai entre randomisation et initiation du traitement après la rechute (TTST-1).
Déterminer le délai entre randomisation et second traitement après la rechute (TTST-2).
Evaluer la Survie globale (OS).

Résumé / Schéma de l'étude



* Even after objective radiological disease progression, study treatments may be continued up to 2 years as long as patients are experiencing clinical benefit as assessed by the investigator. After 24 months of treatment, and in case the investigator thinks that the patient may get a clinical benefit by prolonging the experimental treatment OSE2101, the investigator and the sponsor will discuss the best option of how to pursue this treatment.

PHENOTYPAGE HLA-A2

La détermination du phénotype HLA-A2 par test génétique doit être effectuée sur **TOUTES les patientes ayant signées un consentement**. Considérant qu'environ 50% des patientes auront un phénotype HLA-A2 positif il est nécessaire de screener environ 240 patientes en France de manière à pouvoir en randomiser 120.
Le prélèvement doit être fait après signature du consentement et au moins 15 jours avant la date de randomisation estimée. Le prélèvement sera envoyé en laboratoire centralisé.

Critères d'inclusion

1 Signature du consentement éclairé capacité à respecter les exigences du protocole notamment :
   1. La détermination du phénotype HLA-A2 par test génétique (sang).
   2. La participation à la recherche translationnelle pour les patientes HLA-A2 positives.
   3. L'autorisation de la collecte des données à long terme pour les patientes HLA-A2 négatives.

2 Diagnostic histologique ou cytologique d'un cancer épithélial non mucineux de l'ovaire.

3 Phénotype HLA-A2 positif.

4 Age ≥ 18 ans.

5 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1.

6 1 ère ou 2ème rechute clinique ou radiologique d'un cancer ovarien sensible au platine en réponse complète, partielle ou stable selon RECIST 1.1 à la fin d'une chimiothérapie à base de platine. Les patientes doivent avoir reçu au moins 4 cycles de chimiothérapie à base de platine pendant cette thérapie.

7 Traitement antérieur par PARPi ou non éligibilité aux PARPi (i.e pas de réponse complète ou partielle à la chimiothérapie).

8 Traitement antérieur par Bevacizumab ou avec contre-indication au Bevacizumab (i.e évènements thromboemboliques artériels, antécédents de perforation intestinale, ou tout autre contre-indication selon le RCP).

9 Randomisation dans les 8 semaines après la dernière dose de platine.

10 Fonctions adéquates des organes :
   1. Fonction médullaire adéquate :

1. Leucocytes (WBC) ≥ 3000/mm^3.

2. Neutrophiles ≥ 1500/mm^3.

3. Plaquettes ≥ 100 × 10^3/mm^3 (en l'absence de transfusion dans les 2 semaines précédentes la randomisation).

4. Hémoglobine ≥ 9 g/dL (en l'absence de transfusion dans les 2 semaines précédentes la randomisation).

2. Autres fonctions organiques adéquates :

1. ALAT and ASAT ≤ 2.5 × LSN, (≤ 5.0 × LSN si des métastases hépatiques sont présentes).

2. Bilirubine totale ≤ 1.5 × LSN (< 3.0 mg/dL chez les patientes atteintes du syndrome de Gilbert).

3. Créatinine sérique ≤ 1.5 × LSN ou clairance de la créatinine (CrCl) ≥ 40 mL/min (calculée selon la formule de CockcroftGault).

11 Disponibilité d'un échantillon tumoral archivé (ou frais si possible) (de préférence bloc de tissu inclus en paraffine, ou au minimum 30 lames non colorées) afin de pouvoir évaluer les biomarqueurs pertinents.

12 Les femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse sanguin ou urinaire dans les 72 heures précédentes l'attribution du traitement, et doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant la période de traitement et au moins pendant 120 jours après la dernière de dose de traitement à l'étude.

13 Volonté exprimée de se conformer à toutes les procédures d'étude et disponibilité pour la durée de l'étude.

14 Pour les pays où cela s'applique : Patiente bénéficiaire ou affiliée au système de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

1 Traitement antérieur par des inhibiteurs de contrôle immunitaire dont anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, ou Anti-corps anti-CTLA-4.

2 Contre-indications à l'utilisation d'immunothérapie.

3 Administration simultanée d'une autre immunothérapie (inhibiteur de contrôle immunitaire, immunothérapie antigénique).

4 Traitement, par les agents immuno-modulateurs suivants, dans les 30 jours qui précèdent la dose du traitement à l'étude :

1. Corticoïdes systémiques (à une dose dépassant 10 mg de prednisone par jour ou équivalent). Possibilité d'inclusion si arrêt dans les 7 jours avant la première dose du médicament à l'étude.

2. Interférons.

3. Interleukines.

4. Vaccins vivants.

5. Remarque : Les exemples de vaccins vivants comprennent, sans s'y limiter, les suivants : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle/zona, fièvre jaune, rage, Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et vaccin contre la typhoïde. Les vaccins injectables contre la grippe saisonnière sont généralement des vaccins inactivés et au même titre que les autres vaccins inactivés ils sont autorisés s'ils sont administrés dans les 2 semaines précédentes la 1ère dose de traitement à l'étude ; cependant, les vaccins intranasaux contre la grippe (par exemple, FluMist®) sont des vaccins atténués vivants et ne sont pas autorisés.

5 Traitement antérieur par un vaccin anticancéreux.

6 Patiente éligible à une chirurgie de cytoréduction au moment de l'inclusion.

7 Patientes ayant été traitées par radiothérapie dans les 2 semaines précédentes le début de l'étude. Les patientes doivent avoir récupéré de toutes les toxicités liées aux radiations, ne pas nécessiter de corticoïdes et ne pas avoir eu de pneumonie radio-induite. Une semaine de sevrage est autorisée en cas de radiations palliatives (≤2 semaines de radiothérapie) pour les maladies non liées au système nerveux central.

8 Patientes présentant une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années (c'est-à-dire avec l'utilisation d'agents modificateurs de la maladie, de corticostéroïdes ou de médicaments immunosuppresseurs).

1. Remarque : La thérapie de substitution (exemples : Thyroxine, insuline ou corticothérapie physiologique substitutive pour l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire) n'est pas considérée comme une forme de traitement systémique et est autorisée.

9 Antécédents d'effets indésirables graves après l'administration de tout vaccin, y compris des chocs anaphylactiques et les symptômes associés tels que des urticaires, des difficultés respiratoires, ou antécédents

d'hypersensibilité, en particulier à l'un des composants du vaccin à l'étude.

10 Antécédents de tumeurs malignes autres que la maladie à l'étude (à l'exception du carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau ou du carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un autre cancer in situ considéré comme guéri), sauf si la patiente est indemne de la maladie depuis au moins 5 ans.

11 Patientes immunodéprimées (VIH, sous immunosuppresseurs, tumeurs hématologiques et antécédents de transplantation d'organes).

12 Antécédents de pneumonie (non infectieuse) / maladie pulmonaire interstitielle qui ont nécessité des stéroïdes ou ayant une pneumonie (non infectieuse) / maladie pulmonaire interstitielle en cours qui nécessite des stéroïdes.

13 Antécédents d'hépatites chroniques prouvés par :

1. Test positif à l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs).
2. Test positif de la charge virale qualitative de l'hépatite C (mesurée par PCR).
3. Remarque : Les patientes positives aux anticorps anti-hépatite C et négatives à l'hépatite C par PCR sont éligibles. Les antécédents d'hépatite A résolus ne constituent pas un critère d'exclusion.

14 Maladie cardiovasculaire significative ou non contrôlée, notamment (mais non exclusivement) :

1. Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire au cours des 6 derniers mois.
2. Angor non contrôlé au cours des 3 derniers mois.
3. Antécédents d'autres maladies cardiaques cliniquement significatives (par exemple, cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), péricardite, épanchement péricardique important ou myocardite).
4. Tout antécédent d'arythmie cliniquement significative (tels que tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ou torsades de pointes).
5. Intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque en utilisant la formule de Fridericia (QTcF) > 480 msec.
6. Oxygénothérapie journalière liée à une maladie cardiovasculaire.

15 Patientes avec métastases du système nerveux central (SNC) connues ou suspectées, ou avec des métastases du SNC non traitées, sont exclues.

1. Remarque : A l'exception des métastases cérébrales contrôlées définies par l'absence de progression radiologique au moins 4 semaines après une radiothérapie et/ou chirurgie (ou 4 semaines d'observation si aucune chirurgie n'est cliniquement indiquée), et l'absence de corticostéroïdes pendant au moins 2 semaines, et absence de nouveaux signes et symptômes de progression neurologique.

16 Chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant l'administration du traitement à l'étude. Les patientes doivent avoir récupéré complètement des effets de la chirurgie au moins 14 jours avant la date de randomisation.

17 Patientes présentant une hypersensibilité sévère (grade 3 ou supérieur) au pembrolizumab et / ou à l'un de ses excipients (consulter le BI pour la liste des excipients).

18 Patientes présentant une infection active nécessitant une thérapie systémique.

19 Antécédents ou preuves actuelles de toute affection médicale qui pourraient, selon l'investigateur, masquer les effets du traitement vaccinal de l'étude en terme de sécurité et d'efficacité.

20 Trouble mental ou psychiatrique connu qui pourrait, selon l'investigateur, nuire à sa coopération avec les exigences de l'étude.

21 Espérance de vie inférieure à 12 semaines.

22 Femmes enceintes ou allaitantes.

23 Participation à une autre étude clinique.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Août 2021
Fin estimée des inclusions : Décembre 2025
Nombre de patients à inclure : 180

Etablissement(s) participant(s)

> 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. Alexandra LEARY
Gustave Roussy - CLCC Villejuif

Promoteur(s)

ARCAGY-GINECO

Mme Sophie BRUTTO
Chef de Projet

Dernière mise à jour le 06 décembre 2023