

Titre de l'étude clinique : Étude de phase II/III randomisée, en ouvert, évaluant le datopotamab déruxtécan (Dato-DXd) plus carboplatine ou cisplatine par rapport à la gemcitabine plus carboplatine ou cisplatine chez des participants atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (CUla/m) ayant progressé pendant ou après un traitement combiné par enfortumab védotin (EV) plus pembrolizumab (TROPION-Urothelial03) Numéro EU CT : 2024-516906-47-00
Justification : Le Dato-DXd est un médicament en cours d'évaluation pour le traitement du cancer urothélial très avancé ou qui s'est déjà propagé à d'autres parties du corps (cancer urothélial localement avancé ou métastatique [CUla/m]). Il cible une protéine appelée transducteur 2 de signal calcique associé à la tumeur (TROP2), que l'on retrouve à des taux élevés dans ces types de cancers et qui est associée à un mauvais pronostic du patient. L'association EV plus pembrolizumab est maintenant le premier traitement standard pour le cancer urothélial, mais si elle cesse d'agir, l'association gemcitabine plus chimiothérapie (carboplatine ou cisplatine) est le prochain traitement recommandé. L'utilisation de l'association EV plus pembrolizumab étant nouvelle, on en sait peu sur l'efficacité des autres traitements lorsque ce premier traitement cessera d'agir. L'étude de phase I portant sur la monothérapie par Dato-DXd pour les tumeurs solides (TROPION-PanTumor01) a révélé que le Dato-DXd a démontré des effets anticancéreux prometteurs et qu'il est sans danger pour les participants atteints d'un CUla/m. Les études de phase Ib portant sur le Dato-DXd en association avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire avec ou sans platine pour le cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique (TROPION-Lung02 et TROPION-Lung04) ont également révélé que l'utilisation du Dato-DXd à une dose de 4 ou 6 mg/kg en association avec le carboplatine ou le cisplatine est sans danger pour les patients. L'objectif de l'étude TROPION-Urothelial03 est 1) de déterminer la meilleure dose de Dato-DXd à utiliser avec un traitement à base de platine pour l'étude de phase III, et 2) de déterminer l'efficacité du Dato-DXd en association avec un traitement à base de platine et sa sécurité d'emploi par rapport à la gemcitabine en association avec un traitement à base de platine chez des participants dont le cancer a progressé après avoir utilisé l'association EV plus pembrolizumab.
Objectif Objectifs principaux : dans la partie de phase II, l'étude évaluera l'efficacité et la sécurité d'emploi des doses de 4 mg/kg et de 6 mg/kg de Dato-DXd en association avec le carboplatine ou le cisplatine pour trouver la meilleure dose de Dato-DXd à utiliser avec le platine dans la partie de phase III. La partie de phase II mesurera le nombre de participants présentant une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC) depuis leur inclusion dans l'étude ainsi que le taux de réponse globale (TRG, à savoir la proportion de participants présentant une RP ou une RC au traitement). Dans la partie de phase III, l'étude évaluera l'efficacité et la sécurité d'emploi du Dato-DXd à la meilleure dose issue de la partie de phase II en association avec le carboplatine ou le cisplatine par rapport à la gemcitabine en association avec le carboplatine ou le cisplatine. La partie de phase III mesurera la durée pendant laquelle les participants vivent avec le cancer sans qu'il progresse depuis leur inclusion dans l'étude (survie sans progression [SSP], déterminée par un examen central indépendant en aveugle [ECIA], réalisé par un groupe indépendant de radiologues) et la durée pendant laquelle les participants vivent à partir du moment de leur inclusion dans l'étude jusqu'au décès toutes causes confondues (survie globale, SG). Objectifs secondaires : au cours de la partie de phase II, l'étude examinera également l'efficacité du Dato-DXd à des doses de 4 mg/kg et de 6 mg/kg en association avec le carboplatine ou le cisplatine en matière de durée de la réponse au traitement (durée de la réponse, DR), de SSP selon l'investigateur, de SG, de délai jusqu'à l'obtention d'une réponse (délai de réponse, TTR) et de nombre de participants présentant une RP ou une RC, ou une maladie stable (taux de contrôle de la maladie, TCM). En outre, l'étude examinera la sécurité d'emploi et la tolérance du Dato-DXd à des doses de 4 mg/kg et de 6 mg/kg en association avec le carboplatine ou le cisplatine, la réaction du système immunitaire de l'organisme déclenchée par le Dato-DXd (immunogénicité), et l'activité du Dato-DXd dans l'organisme (pharmacocinétique), y compris les processus par lesquels le Dato-DXd est absorbé par l'organisme, distribué dans l'organisme, la façon dont l'organisme utilise le Dato-DXd et le décompose et la façon dont l'organisme élimine le Dato-DXd. Dans la partie de phase III, l'étude examinera également l'efficacité du Dato-DXd plus carboplatine ou cisplatine par rapport à la gemcitabine plus carboplatine ou cisplatine en matière de : SSP selon l'investigateur, TRG, DR, TTR et TCM. En outre, l'étude examinera la sécurité d'emploi et la tolérance du Dato-DXd plus carboplatine ou cisplatine par rapport à la gemcitabine plus carboplatine ou cisplatine, l'immunogénicité, et l'impact des symptômes du cancer ainsi que l'état de santé et le fonctionnement globaux des participants.
Critères d'évaluation principaux Phase II : TRG Phase III : SSP par ECIA et SG
Critères d'évaluation secondaires Phase II : DR, SSP selon l'investigateur, SG, TTR, TCM, sécurité d'emploi et tolérance du Dato-DXd à des doses de 4 mg/kg et de 6 mg/kg en association avec un traitement à base de platine, immunogénicité et pharmacocinétique.

Phase III : SSP selon l'investigateur, TRG, DR, TTR, TCM, sécurité d'emploi et tolérance du Dato-DXd en association avec un traitement à base de platine par rapport à la gemcitabine en association avec un traitement à base de platine, immunogénicité, impact des symptômes du cancer, et état de santé et fonctionnement globaux des participants.

Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II/III, menée dans environ 266 établissements médicaux situés, entre autres, en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, en Europe, en Asie de l'Est et en Océanie/Australie. Elle comporte deux parties : la partie de phase II dans laquelle les participants recevront du Dato-DXd à des doses de 4 mg/kg ou de 6 mg/kg en association avec le carboplatine ou le cisplatine, et la partie de phase III dans laquelle les participants recevront du Dato-DXd en association avec le carboplatine ou le cisplatine ou de la gemcitabine en association avec le carboplatine ou le cisplatine. Environ 60 participants et 570 participants seront affectés aléatoirement à ces cohortes selon un rapport de 1:1 dans les parties de phase II et III, respectivement. L'étude sera divisée en trois périodes : la sélection, le traitement et le suivi. Pendant la période de sélection (d'une durée maximale de 28 jours), les participants passeront des examens de sélection après avoir signé le formulaire de consentement éclairé et seront randomisés dans l'une des cohortes de l'étude une fois qu'ils auront été considérés comme admissibles. Pendant la période de traitement, les participants recevront le traitement attribué aléatoirement jusqu'à ce qu'ils atteignent le nombre maximum de traitements ou remplissent des critères spécifiques tels qu'une progression de la maladie, une progression clinique ou d'autres circonstances décrites dans l'étude. Les participants passeront des évaluations telles que des examens d'imagerie tumorale. Pendant la période de suivi, après l'arrêt de l'intervention de l'étude, les participants passeront des évaluations de suivi. Des examens d'imagerie tumorale seront réalisés toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie. Les participants seront contactés tous les 3 mois pour vérifier leur état de santé.

Participants à l'étude

Adultes âgés de 18 ans et plus atteints d'un CULa/m, dont le cancer a progressé pendant ou après le traitement initial par EV plus pembrolizumab pour le CULa/m. Les participants doivent être admissibles à recevoir un traitement à base de platine (carboplatine ou cisplatine). Les participants doivent être capables d'effectuer leurs activités quotidiennes sans aide. Tous les participants doivent faire l'objet d'une biopsie tumorale ou disposer d'un échantillon de tissu antérieur, avoir une maladie mesurable et présenter des fonctions médullaire, de coagulation, rénale et hépatique adéquates. Les participants ne doivent pas avoir d'antécédents de maladie pulmonaire, cardiaque ou oculaire sévère ou d'autres maladies graves ou maladies chroniques qui ne sont pas bien contrôlées. Les critères d'inclusion et d'exclusion détaillés sont définis dans le protocole de l'étude.

Interventions :

Partie de phase II :

À la clinique de l'étude, les participants seront randomisés pour recevoir le Dato-DXd par perfusion IV au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines à une dose de 4 ou de 6 mg par kilogramme de poids corporel en association avec le carboplatine ou le cisplatine. La première perfusion de Dato-DXd durera environ 90 minutes. Si aucune réaction indésirable n'est observée lors de la première perfusion, la durée des perfusions suivantes pourra être réduite à 30 minutes. Avant de recevoir la perfusion de Dato-DXd, les participants recevront une prémédication visant à réduire les effets indésirables. Après chaque dose, les participants seront surveillés à la clinique pour déceler l'apparition d'éventuels effets indésirables. Les participants se verront également attribuer soit le carboplatine, soit le cisplatine, en fonction de l'évaluation par le médecin de l'étude de la capacité du participant à recevoir du cisplatine. Après l'administration du Dato-DXd, le carboplatine ou le cisplatine sera également administré le même jour, puis toutes les 3 semaines conformément à la pratique ou aux directives locales.

Partie de phase III :

À la clinique de l'étude, les participants seront randomisés pour recevoir le Dato-DXd à la meilleure dose déterminée dans la partie de phase II (4 mg/kg ou 6 mg/kg) ou la gemcitabine en association avec le carboplatine ou le cisplatine. Pour les participants randomisés pour recevoir le Dato-DXd, la première perfusion IV de Dato-DXd durera environ 90 minutes. Si aucune réaction indésirable n'est observée lors de la première perfusion, la durée des perfusions suivantes pourra être réduite à 30 minutes. Avant de recevoir la perfusion de Dato-DXd, les participants recevront une prémédication visant à réduire les effets indésirables. Après chaque dose, les participants seront surveillés à la clinique pour déceler l'apparition d'éventuels effets indésirables. Le Dato-DXd sera administré au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines. Pour les participants randomisés pour recevoir le Dato-DXd, le carboplatine ou le cisplatine sera également administré au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines conformément à la pratique ou aux directives locales. Pour les participants randomisés pour recevoir la gemcitabine, cette dernière sera administrée conformément à la pratique ou aux directives locales. La gemcitabine est administrée aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines. Pour les participants randomisés pour recevoir la gemcitabine, le carboplatine ou le cisplatine sera également administré au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines conformément à la pratique ou aux directives locales.

Évaluations :

Des examens d'imagerie seront réalisés régulièrement pour rechercher des tumeurs dans l'organisme.

Sécurité d'emploi : vérification régulière de toute réaction négative, réalisation d'examens cliniques, évaluation de l'indice de performance et des signes vitaux, examen des yeux ; évaluation de la fonction cardiaque, prises de sang régulières pour des analyses de laboratoire (numérations globulaires, biochimie, coagulation) et analyse d'urine.

Pharmacocinétique, immunogénicité et biomarqueurs : les participants recevant le Dato-DXd auront des prises de sang régulières pour vérifier le taux du médicament dans leur organisme. Nous vérifierons également le développement d'anticorps et rechercherons des biomarqueurs susceptibles d'être liés à l'efficacité du Dato-DXd ou à sa sécurité d'emploi. Des biopsies tumorales seront également réalisées.

Autres : nous recueillerons des informations sur l'âge, le sexe, les antécédents médicaux et chirurgicaux et les médicaments actuels et passés des participants, ainsi que sur leur ressenti. Nous pourrions également analyser les gènes des participants afin de comprendre leur éventuelle relation avec les effets du médicament, son efficacité et sa sécurité d'emploi.

Considérations éthiques :

Le formulaire de consentement éclairé de l'étude clinique indiquera les effets indésirables potentiels du Dato-DXd, de la gemcitabine, du carboplatine et du cisplatine. Les participants prenant du Dato-DXd pourraient présenter des effets indésirables tels qu'une inflammation de la bouche, des nausées, de la fatigue, une perte de cheveux ou de poils, de la constipation, une diminution de l'appétit, des vomissements, de l'anémie, une éruption cutanée, une sécheresse oculaire, de la diarrhée, une réaction liée à la perfusion, et une inflammation des yeux. Il existe également des effets indésirables graves et, dans de rares cas, mortels du Dato-DXd, tels qu'une inflammation et une cicatrisation des poumons. Pour minimiser les risques, les participants seront étroitement surveillés pendant l'étude et une aide médicale sera fournie si nécessaire. Le promoteur estime que les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques. Il est important de noter que la participation à l'étude est volontaire et que le refus de participer n'affectera pas les soins médicaux de routine. Les participants peuvent également, à tout moment, arrêter le traitement à l'étude ou se retirer de l'étude, sans avoir à se justifier. La confidentialité des informations personnelles sera préservée conformément à la loi.