

DERICATitre de l'étude clinique : Étude de phase I/II, en ouvert, multicentrique, de première administration chez l'Homme du DS-3939a chez des patients atteints de tumeurs solides avancées
Numéro EU CT : 2023-507937-14-00
Justification : Cette première étude chez l'Homme évaluera la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un nouveau médicament à l'étude (DS-3939a) dans les tumeurs solides avancées : des cancers qui débutent sous la forme d'une masse solide et qui se propagent au-delà de leur site d'origine. Le DS-3939a est un médicament conçu pour cibler la mucine 1 associée à la tumeur (TA-MUC1), une protéine qui est surexprimée dans différentes tumeurs solides, et qui induit des dommages à l'ADN entraînant la mort des cellules cancéreuses. Plusieurs études précliniques de laboratoire indiquent que le DS-3939a a une activité antitumorale puissante prometteuse dans des expériences sur des cellules et des animaux de laboratoire. Ces données, qui plaident en faveur d'un développement clinique, suggèrent que le DS-3939a pourrait être bénéfique pour les patients atteints d'un cancer exprimant TA-MUC1.
Objectif principal : Évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du DS-3939a (Parties 1 et 2) et déterminer si le DS-3939a peut faire disparaître ou diminuer la taille de la tumeur (taux de réponse objective [TRO]) (Partie 2 uniquement). Objectifs secondaires : Étudier l'efficacité, la pharmacocinétique (PK ; comment l'organisme absorbe, distribue et élimine un médicament), la réponse immunitaire au DS-3939a (immunogénicité) et l'expression de TA-MUC1 dans les échantillons de tissu tumoral.
Critères d'évaluation principaux : Les mesures de la sécurité d'emploi et de la tolérance comprennent : les toxicités limitant la dose (effets indésirables suffisamment graves pour empêcher une augmentation de la dose) à chaque niveau de dose (Partie 1 uniquement) ; les autres effets indésirables ; les résultats d'analyses biologiques, etc. Les mesures de l'efficacité comprennent le TRO évalué par les investigateurs (Partie 2 uniquement). Critères d'évaluation secondaires : Les mesures de l'efficacité comprennent le TRO (Partie 1 uniquement), la durée de vie des participants sans aggravation de la maladie (survie sans progression [SSP]), la durée de réponse des participants au traitement avant l'aggravation de la maladie ou le décès du participant (durée de la réponse [DR]), etc. Les mesures de la PK comprennent les concentrations plasmatiques de DS-3939a et de ses composants. La mesure de l'immunogénicité du DS-3939a comprend la proportion de participants présentant des anticorps anti-médicament contre le DS-3939a. L'analyse de l'expression de TA-MUC1 dans les échantillons de tissu tumoral comprend la relation de ce test de laboratoire avec les paramètres d'efficacité du DS-3939a.
Conception de l'étude : Il s'agit d'une étude de phase I/II internationale, multicentrique, en ouvert, portant sur un maximum de 540 participants atteints de tumeurs solides avancées, et visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité préliminaire du DS-3939a. L'étude comportera 3 périodes : la sélection, le traitement et le suivi. Dans la Partie 1, environ 30 participants présentant des tumeurs solides spécifiées (voir la section sur la population de l'étude) seront inclus. L'inclusion dans la Partie 1 ne sera pas limitée aux participants dont les échantillons de tissu tumoral présentent une expression de TA-MUC1. Trois patients minimum sont requis à chaque niveau de dose pour l'évaluation de la tolérance. Un comité d'examen de la sécurité d'emploi composé d'investigateurs et du promoteur examinera toutes les données relatives à la sécurité d'emploi et déterminera les doses à explorer. Si le promoteur et les investigateurs jugent que cela se justifie, l'inclusion de participants supplémentaires à tout niveau de dose peut être étendue pour approfondir l'évaluation du DS-3939a, jusqu'à environ 70 participants supplémentaires. Une fois que la ou les doses recommandées pour l'extension auront été identifiées d'après les données de la Partie 1, la Partie 2 débutera avec une cohorte multitumorale, qui inclura des participants présentant plusieurs types de tumeurs et dont les échantillons de tissu tumoral expriment TA-MUC1. Jusqu'à 10 participants par type de tumeur seront inclus pour un total de 60 participants dans la cohorte multitumorale. Les cohortes A à P seront divisées par type de tumeur et certaines cohortes pourront être ouvertes à l'inclusion à tout moment, à la discrétion du promoteur, après observation d'un signal d'efficacité préliminaire chez au moins un participant au cours de cette étude, y compris la Partie 1. Certaines cohortes parmi les cohortes A à P évalueront la sécurité d'emploi et l'efficacité du DS-3939a dans des types de tumeurs spécifiques chez jusqu'à 30 ou 40 participants. Les cohortes O-1, O-2 et O-3 évalueront 3 doses différentes pour sélectionner la dose la plus favorable pour la poursuite du développement. Les niveaux de dose seront affectés aléatoirement aux participants, avec un maximum de 40 participants à chaque niveau de dose. Jusqu'à 440 participants environ pourront être inclus dans la Partie 2.

Population de l'étude : Cette étude est destinée à des adultes âgés de 18 ans ou plus présentant des tumeurs dont les types correspondent aux critères ci-dessous.

Partie 1 : Participants atteints de tumeurs solides localement avancées, métastatiques ou non résécables.

Partie 2 : Participants atteints d'un cancer localement avancé, métastatique ou non résécable répondant aux critères suivants.

- Pour la cohorte multi tumorale : Être atteint(e) de l'un des types de tumeur indiqués ci-dessous. Seuls les participants présentant une expression de TA-MUC1 confirmée par le laboratoire centralisé seront inclus.
- Pour les cohortes A à P : Être atteint(e) de l'un des types de tumeur indiqués ci-dessous. Chaque cohorte portera sur un type de tumeur différent.
- Pour les cohortes O-1, O-2 et O-3 : Être atteint(e) d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde classé selon des caractéristiques spécifiques identifiées par des tests tels que les sous-types génomiques des types de tumeurs décrits ci-dessous.

Types de tumeur pour la Partie 2

- Être atteint(e) d'un carcinome urothélial non résécable ne se prêtant pas au traitement recommandé et ne PAS avoir été traité(e) avec un composé de la même classe (médicament similaire, ci-après).
- Avoir un cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde ou non épidermoïde, traité antérieurement par chimiothérapie à base de platine, etc., avec ou sans antécédents de traitement par un médicament similaire.
- Avoir un cancer du sein présentant diverses caractéristiques, y compris le taux d'expression de la protéine HER2, avec ou sans antécédents de traitement par un médicament similaire.
- Avoir un cancer de l'ovaire, un cancer des voies biliaires, un adénocarcinome canalaire pancréatique ou d'autres tumeurs solides ne se prêtant pas au traitement recommandé.

Les participants doivent également satisfaire à des critères supplémentaires définis par le protocole, notamment : présenter certaines valeurs biologiques sanguines et de bilan cardiaque à la référence ; ne pas être enceinte ni planifier de grossesse ou ne pas allaiter pendant l'étude. Les participants et leurs partenaires doivent accepter d'utiliser une contraception appropriée pendant l'étude et pendant un certain temps après la fin de celle-ci. Les traitements antérieurs pris dans un certain laps de temps avant le début de l'administration du DS-3939a, y compris la radiothérapie, les interventions chirurgicales, la chimiothérapie et le traitement anticancéreux à base d'anticorps, ainsi que les affections médicales actuelles ou passées, constituent un critère d'exclusion pour la participation à l'étude. Le respect du calendrier des visites et des procédures est également indispensable.

Interventions : Le DS-3939a sera administré par perfusion intraveineuse. Son administration sera poursuivie jusqu'à la survenue d'effets indésirables inacceptables, la progression de la maladie ou le décès du participant ; le retrait du consentement à la participation à l'étude ; ou jusqu'à ce que le participant présente un autre critère d'arrêt de l'étude. Le DS-3939a sera administré pendant 90 minutes le Jour 1 du Cycle 1. Une période d'observation de 21 jours (Cycle 1) suivra ensuite. Si aucune réaction liée à la perfusion (RLP ; effet indésirable dû à une forte réponse immunitaire au traitement intraveineux) n'est observée après la dose initiale pour ce participant, la dose suivante de DS-3939a pourra être perfusée sur 30 minutes. Le niveau de dose réel sera déterminé selon les données cliniques de la Partie 1.

Évaluations :

Sécurité d'emploi : Recueil continu et périodique des effets indésirables ; signes vitaux ; saturation en oxygène ; examen clinique ; bilan ophtalmologique ; explorations fonctionnelles cardiaques ; indice de performance ; prélèvement d'échantillons de sang pour des analyses biologiques standard (hématologie, biochimie et coagulation) et analyses d'urine. Efficacité : Évaluations périodiques de la tumeur par radiographie (imagerie) pour contrôler la taille de la tumeur. PK, immunogénicité et biomarqueurs : Prélèvement périodique d'échantillons de sang pour l'évaluation de la PK, des anticorps anti-médicament et des biomarqueurs (gènes, protéines et autres substances) qui peuvent être mis en corrélation avec l'efficacité ou la sécurité d'emploi du DS 3939a. Échantillons de tumeur : Pour évaluer l'expression de TA-MUC1 et les biomarqueurs exploratoires, un échantillon de tissu tumoral archivé et/ou une biopsie de tissu tumoral frais sont requis avant le début de l'administration du DS-3939a. Une biopsie au cours du traitement peut être prélevée au Cycle 2 si cela est médicalement possible. Une biopsie facultative de tissu tumoral frais peut être réalisée à la fin de l'étude. Autre : Des informations supplémentaires seront recueillies sur les caractéristiques démographiques des participants (âge, sexe, race, origine ethnique, etc., selon ce qu'autorise la réglementation locale), les antécédents médicaux et chirurgicaux, le groupe sanguin, la prise antérieure et actuelle de médicaments. Les données relatives

aux examens d'imagerie de la tumeur effectués avant la sélection de cette étude pourront également être recueillies pour des analyses supplémentaires.

Considérations éthiques : Le DS-3939a est actuellement développé pour le traitement des cancers avancés exprimant TA-MUC1. Le produit est actuellement étudié dans l'étude DS3939-077. Les résultats des études menées chez l'animal suggèrent que le DS-3939a présentait certains effets secondaires, comme des problèmes pulmonaires et sanguins à des doses élevées. Par le passé, certaines études cliniques ont été menées sur une portion anticorps du DS-3939a ; le nom du produit était PankoMab-GEX. Un effet indésirable identifié dans les études était une RLP à des niveaux de dose plus élevés que les niveaux de dose d'efficacité attendus du DS-3939a. Le produit a été arrêté pour manque d'efficacité. Le DS-3939a a montré une activité antitumorale puissante prometteuse et un profil de sécurité d'emploi tolérable dans les modèles précliniques, d'où le lancement de cette étude. Les effets secondaires connus du DS-3939 comprennent la pneumopathie interstitielle (PI/pneumopathie inflammatoire [un groupe d'affections causant une inflammation et des lésions cicatricielles dans les poumons, pouvant engager le pronostic vital ou être mortelles]), les réactions liées à la perfusion, les troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements) et la diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs (anémie, neutropénie). Tous les effets secondaires seront étroitement surveillés dans le cadre de l'étude clinique, et des mesures adéquates seront mises en place pour la gestion et l'atténuation de tout risque identifié ou potentiel. L'objectif de la recherche clinique est de fournir des connaissances généralisables sur le bénéfice possible du DS-3939a plutôt que de fournir un traitement thérapeutique à un participant particulier. Ainsi, s'il est possible que la participation à cette étude clinique apporte un certain bénéfice thérapeutique aux participants, cela n'équivaut pas au fait de recevoir des soins médicaux réguliers. La participation à l'étude est entièrement volontaire, et la décision de ne pas participer n'affectera pas la qualité des soins médicaux courants du participant. Tout participant à l'étude clinique est libre d'arrêter le traitement par DS-3939a ou de quitter définitivement l'étude à tout moment sans avoir à se justifier et sans subir de conséquences ou de perte de prestations médicales.