

1. Numéro de l'étude dans l'UE et titre complet de l'étude

Numéro d'étude clinique pour l'UE : 2025-521606-18, Code du protocole : M25-709

Titre du protocole : Étude de Phase II, en ouvert, randomisée, Protocole principal, d'optimisation de dose, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de plusieurs associations de traitements avec le mirvétuximab soravtansine chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire (FLORENZA)

2. Justification

Le cancer est une maladie dans laquelle les cellules se développent et se reproduisent de manière incontrôlable. De récentes études ont montré que le cancer épithélial de l'ovaire (CEO ; cancer qui se forme dans le tissu recouvrant les ovaires, qui sont les glandes reproductrices produisant les ovocytes chez la femme), le cancer péritonéal (cancer qui se forme dans le tissu tapissant l'abdomen) et le cancer des trompes de Fallope (cancer des conduits qui relient les ovaires à l'utérus) pourraient ne pas être des cancers distincts, mais plutôt différentes manifestations du CEO, répondant à des options de traitement similaires et ayant des résultats similaires. Des traitements destinés aux patientes atteintes de CEO sont actuellement disponibles. Ils consistent notamment en une réduction tumorale chirurgicale (intervention chirurgicale visant à éliminer autant de masse tumorale que possible) suivie d'un traitement systémique (traitement passant dans la circulation sanguine visant à détruire les cellules cancéreuses dans tout l'organisme). Ce traitement systémique est souvent composé de sels de platine (c'est-à-dire de plusieurs médicaments, dont l'un à base de platine), qui ciblent l'ADN des cellules en division, provoquant des lésions qui tuent les cellules et les empêchent de produire davantage de cellules cancéreuses. Cependant, les traitements à base de sels de platine ne sont pas efficaces chez toutes les patientes ou peuvent cesser d'agir au fil du temps, ce qui entraîne une rechute du CEO (cancer récidivant), appelée cancer de l'ovaire résistant au platine (*platinum-resistant ovarian cancer*, PROC). Le mirvétuximab soravtansine (MIRV) est un type de médicament appelé conjugué anticorps-médicament. Il associe un agent destiné à tuer les cellules, à un anticorps (une protéine complexe) qui se fixe au récepteur alpha des folates (FR α), une protéine qui peut être présente à des taux élevés sur les cellules du CEO. Le MIRV est actuellement approuvé dans l'Union européenne (UE) et aux États-Unis (É.-U.) chez les patientes atteintes de PROC. Cette étude évaluera le MIRV en association avec différents traitements dans les sous-études proposées.

3. Objectif

Les principaux objectifs consistent à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité (dans quelle mesure le traitement à l'étude agit) du MIRV en association avec le bévacizumab (Sous-étude 1) ou du MIRV en association avec le carboplatine, suivi du MIRV seul (Sous-étude 2), et à identifier la dose appropriée de MIRV à utiliser en association avec le bévacizumab (Sous-étude 1) ou la dose de MIRV à utiliser en association avec le carboplatine, suivi du MIRV seul (Sous-étude 2). Les objectifs secondaires consistent à analyser la pharmacocinétique (PK ; la façon dont le traitement à l'étude se déplace dans, à travers et hors de la circulation sanguine de l'organisme) et l'immunogénicité (capacité du traitement à l'étude à déclencher une réponse immunitaire dans l'organisme) du MIRV en association avec le bévacizumab (Sous-étude 1) ou du MIRV en association avec le carboplatine, suivi du MIRV seul (Sous-étude 2).

4. Critères d'évaluation principaux de l'étude

Le critère d'évaluation principal décrit la mesure de résultat la plus importante utilisée pour déterminer si l'étude atteint son objectif. Pour cette étude, les principaux critères d'évaluation sont liés à la sécurité d'emploi et à la réponse au traitement. Pour la sous-étude 1 et la sous-étude 2, la sécurité d'emploi est mesurée par le pourcentage de patientes présentant des effets secondaires, des effets secondaires entraînant l'interruption du traitement et des effets secondaires oculaires (au niveau des yeux). La réponse au traitement est mesurée par la réponse globale (RG ; si les tumeurs d'une patiente répondent

ou non au traitement à l'étude) pour la sous-étude 1 et la sous-étude 2 et par la survie sans progression (SSP ; durée pendant laquelle le cancer d'un patient ne s'est pas aggravé) pour la sous-étude 1.

5. Critères d'évaluation secondaires de l'étude

Les critères d'évaluation secondaires sont les mesures des résultats qui aident à étayer le critère d'évaluation principal ou à évaluer si le traitement aide les patientes. Pour cette étude, les critères d'évaluation secondaires mesureront la sécurité d'emploi et la réponse au traitement. Pour la sous-étude 1 et la sous-étude 2, la sécurité d'emploi est mesurée par le pourcentage de patientes atteintes de neuropathie périphérique (lésion des nerfs du corps pouvant entraîner un engourdissement, des picotements, une douleur brûlante, une faiblesse musculaire et parfois une perte d'équilibre, touchant généralement les mains et les pieds) et de pneumonite (inflammation des poumons pouvant affecter la respiration). Pour la sous-étude 1 et la sous-étude 2, la réponse au traitement est mesurée par l'évolution du taux de CA-125 et la durée de réponse (DR). Pour la sous-étude 2, la SSP sera également évaluée. L'évolution du taux de CA-125 permet d'évaluer si le taux de CA-125 (une protéine mesurée dans le sang qui augmente souvent lorsque la masse tumorale du COE augmente dans l'organisme) diminue de manière significative pendant et après le traitement. La DR correspond à la durée pendant laquelle un patient est en vie après que son cancer a diminué ou disparu pour la première fois, aussi longtemps que son cancer ne se développe pas ou ne se propage pas.

6. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2, randomisée, en ouvert, portant sur le MIRV. Les études de phase 2 testent de nouveaux traitements potentiels auprès d'un petit nombre de patients atteints d'une affection médicale ou d'une maladie. Un programme informatique est utilisé pour répartir les patients de manière aléatoire (au hasard) dans des groupes. Ce processus s'appelle la randomisation ; il permet d'assurer la ressemblance des bras et de réduire les différences entre ceux-ci. Le terme « en ouvert » signifie que les patients comme les médecins de l'étude savent quel traitement à l'étude est administré aux patients.

7. Population de l'étude

Dans cette étude, seront incluses des patientes adultes âgées de 18 ans ou plus ayant reçu un diagnostic confirmé de CEO, de cancer péritonéal ou de cancer des trompes de Fallope de haut grade. Le cancer de la patiente doit être analysé et présenter des taux moyens ou élevés de FR α . Les patientes de la sous-étude 2 doivent présenter au moins une lésion cancéreuse mesurable à un examen d'imagerie tel qu'une tomodensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM). Le médecin de l'étude passera en revue d'autres critères d'inclusion et d'exclusion.

8. Interventions

Dans la sous-étude 1, les patientes seront réparties de manière aléatoire (randomisées) dans 1 des 3 bras de traitement. Les patientes recevront 1 des 2 doses de MIRV en association avec le bévacicumab ou le bévacicumab seul. Dans la sous-étude 2, les patientes seront réparties de manière aléatoire (randomisées) dans 1 des 2 bras de traitement. Les patientes recevront 1 des 2 doses de MIRV en association avec le carboplatine, suivie du MIRV seul. Le MIRV, le bévacicumab et le carboplatine seront tous administrés sous forme de perfusion dans une veine. Les patientes recevront le traitement à l'étude jusqu'à la progression de la maladie, la survenue de symptômes inacceptables, le retrait du consentement, le décès ou jusqu'à ce que le promoteur mette fin à l'étude (selon la première éventualité). Les patientes seront suivies pour recueillir les informations concernant la survie jusqu'au décès, jusqu'au retrait de l'étude ou jusqu'à ce que la patiente soit perdue de vue (la patiente ne peut pas être jointe). Tout au long de l'étude, les patientes se soumettront à des procédures de l'étude qui

peuvent comprendre des questionnaires, des examens cliniques, des examens d'imagerie et des analyses de sang.

9. **Considérations éthiques relatives à l'étude clinique, y compris tout bénéfice attendu pour chaque patient ou le groupe de patients représenté par les patients de l'étude, ainsi que la nature et l'étendue des contraintes et des risques.**

Les patientes atteintes d'un CEO, d'un cancer péritonéal ou d'un cancer des trompes de Fallope peuvent tirer un bénéfice du traitement par MIRV, car il est composé d'un agent destiné à tuer les cellules cancéreuses porteuses d'une protéine appelée récepteur alpha des folates (FR α), qui est surexprimée dans ces types de cancer. Les risques liés au traitement par MIRV comprennent des effets secondaires oculaires (vision floue ou diminuée, sécheresse oculaire, douleur oculaire), la pneumonite, la neuropathie périphérique et la toxicité embryo-fœtale (risque du traitement à l'étude interférant avec la croissance et le développement normaux d'un fœtus si la patiente est enceinte). La sécurité des patientes sera étroitement surveillée pendant l'étude afin de réduire les risques. On prévoit que le bénéfice potentiel associé au traitement l'emporte sur les risques liés à celui-ci. Il n'est pas sûr que les patientes tirent un bénéfice direct sur le plan médical de leur participation à cette étude. Leurs symptômes pourraient s'améliorer, s'aggraver ou rester les mêmes. Les informations tirées de cette étude pourraient aider d'autres patientes atteintes de CEO, de cancer péritonéal, de cancer des trompes de Fallope ou d'autres maladies similaires à l'avenir. La participation des patientes à cette étude peut impliquer des conséquences plus lourdes que celles que les patientes recevant un traitement standard ont à supporter. Au cours de l'étude, les patientes se rendront régulièrement à l'hôpital ou dans une clinique pour y passer des visites. Les effets du traitement seront évalués au moyen d'exams médicaux, de questionnaires, d'exams d'imagerie et d'analyses de sang.