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".

AGADIR

Etude de phase II, évaluant l'efficacité de l'atézolizumab associé à des injections intratumorales de BDB001, un agoniste du récepteur Toll-like 7 et 8 (TLR7 et TLR8), et à une radiothérapie immunogénique, chez des patients ayant une tumeur solide avancée

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Thème spécifique : Cancers Rares

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer l'activité anti-tumorale de l'atezolizumab prescrit en association avec le BDB001 et de la radiothérapie précoce (RT) de un ou plusieurs sites métastatiques.

Objectifs secondaires

Evaluer l'efficacité de l'association en termes de réponse objective dans les 24 semaines après l'initiation du traitement, réponse objective à 6 mois, non-progression à 6 mois, meilleure réponse globale sous traitement, survie globale, survie sans progression, index de modulation de croissance (Growth modulation index, GMI). (groupe 1, 2, 3, 4, 5 6).
Evaluer l'efficacité de l'association en termes de non progression à 6 mois. (groupes 1, 2, 3, 5, 6).
Evaluer l'efficacité de l'association selon iRECIST (immune response).
Evaluer le profil de toxicité de l'association.
Rechercher les facteurs pronostiques de la réponse objective, la survie sans progression et la survie globale. Les biomarqueurs étudiés comprennent les profils génétiques et immunologiques dans le sang et le tissu.

Résumé / Schéma de l'étude

6 essais de phase II indépendants, multicentriques, prospectifs, à un seul bras, basés sur l'étude de Simon en 2 étapes conception optimale, sera menée en parallèle pour évaluer l'efficacité de l'atezolimab + G100 + radiothérapie, séparément, dans des populations distinctes de tumeurs solides :
- Population 1: cancer du pancréas.
- Population 2: tumeurs associées aux virus.
- Population 3: cancer du poumon non à petites cellules.
- Population 4: sarcome des tissus mous.
- Population 5: cancer de la vessie.
- Population 6: cancer du sein triple négatif.

Un cycle de traitement dure 3 semaines. L'atezolizumab sera administré en perfusion d'une heure le jour 1 toutes les 3 semaines (1200 mg). Le G100 sera administré par voie intra-tumorale à dose fixe (20 µg), une fois par semaine pendant au moins 6 semaines et pendant un maximum de 12 semaines. Le traitement par G100 débutera une semaine avant l'administration d'atezolizumab (par exemple, jour -7, «phase d'imprégnation»). A noter qu'un maximum de 3 lésions peuvent être injectées.
La radiothérapie débutera au moins une semaine après la première administration d'atezolizumab et au plus tard avant la deuxième administration. Irradiation de courte durée sur métastases injectées : 2 fractions de 2 Gy pour une dose totale de 4 Gy. Irradiation à forte dose en conditions stéréotaxiques sur métastases non injectées : 3 à 5 fractions pour une dose totale comprise entre 27 Gy et 60 Gy.

Critères d'inclusion

1 Age ≥ 18 ans.

2 Diagnostic histologiquement confirmé de cancer pancréatique (population 1), de tumeur viro-induite [incluant les cancers liés au papillomavirus (col de l'utérus, tête et cou, anal), les cancers liés au virus Epstein-Barr (carcinome nasopharyngé), les sarcomes de Kaposi associés au virus de l'herpès] (population 2), de cancer bronchique non à petites cellules (population 3), de sarcome des tissus mous (population 4), de cancer de la vessie (population 5) ou de cancer du sein triple négatif (population 6). Pour la population 4, le diagnostic devra être confirmé et revu dans le cadre du réseau RRePS selon les recommandations de l'Inca.

3 Maladie métastatique.

4 Au moins 2 lésions : une lésion qui peut être traitée par radiothérapie et une lésion mesurable selon les critères RECIST [(plus grand diamètre) ≥ 10 mm et en dehors de champs d'irradiation, sauf si progressive à l'inclusion]. Cette dernière lésion ne devra pas être irradiée. A noter toutefois que les lésions qui seront traitées par radiothérapie pourront être considérées comme mesurables si elles répondent à la définition des critères RECIST. A noter que les lésions irradiées ne peuvent excéder une taille maximale de 3 cm.

5 Présence d'une lésion tumorale qui puisse être biopsiée pour la recherche. Les lésions tumorales à proximité des structures vasculaires telles que les gros vaisseaux, anévrysme ou malformation artério-veineuse pulmonaire ne pourront être considérées comme des lésions pouvant être biopsiées.

6 Disponibilité de matériel tumoral archivé (FFPE) pour la recherche.

7 Indice de performance ≤ 1 (ECOG).

8 Espérance de vie > 6 mois.

9 Les participants ayant été précédemment traités par anti-PD-1/L1 doivent remplir les critères suivants : avoir obtenu une réponse complete, une réponse partielle ou une stabilité de la maladie, puis avoir progressé sous traitement par anti-PD-1/L1 (AMM délivrée par toute autorité réglementaire) ; présenter une progression de la maladie telle que définie selon les critères RECIST v1.1, dans les 18 semaines après la dernière administration d'un anti-PD-1/L1 ; avoir reçu au moins deux doses d'un traitement anti-PD-1/L1 autorisé.

10 Fonction hématologique : hémoglobines ≥ 9 g/dL (les patients peuvent avoir reçu au préalable une transfusion de globule rouges si ça a été cliniquement indique), polynucléaires neutrophiles ≥ 1,5 x 10^9/L, plaquettes ≥ 100 x 10^9/L ; taux de globules blancs ≥ 2,5 x 10^9/L ; lymphocytes ≥ 0,75 x 10^9/L.

11 Fonction de coagulation : INR ≤ 1,5 x LSN et TTP ≤ 1,5 x LSN.

12 Fonction hépatique : transaminases ≤ 2,5 x LSN (≤ 5 en cas de métastases hépatiques), phosphatase alcaline ≤

2,5 x LSN (≤ 5 x LSN en cas de métastase osseuses). bilirubine directe ≤ 1,5 x LSN, albumine ≥ 25 g/L.

13 Fonction rénale : créatinine sérique ≤ 1.5 x LSN et clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min.

14 Calcium sérique dans les normes de laboratoire.

15 Fonction thyroïdienne dans les normes de laboratoire (TSH, T3 libre, T4 libre).

16 Pas de pathologie maligne antérieure ou concomitante nécessitant un traitement actif.

17 Au moins 3 semaines de wash-out depuis la dernière chimiothérapie, immunothérapie ou tout autre traitement pharmacologique et/ou radiothérapie.

18 Retour à un grade ≤ 1 de toxicité suite à un traitement antérieur (sauf alopécie quel que soit le grade et pour les neuropathies périphériques non douloureuses de grade ≤ 2) selon la classification NCI-CTCAE version 5.0.

19 Test de grossesse (sérique) négatif pour les femmes susceptibles d'être enceintes dans les 7 jours avant l'inclusion. A noter que ce test sérique devra être répété dans les 72 heures avant le début du traitement.

20 Contraception hautement efficace durant toute la période de l'étude et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement pour les hommes et les femmes. Les méthodes de contraception sont décrites en section 7.1.4 du protocole.

21 Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

22 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

1 Traitement antérieur par un agoniste TLR.

2 Preuve de l'existence de métastases progressives ou symptomatiques du système nerveux central ou leptoméningées.

3 Participation à un autre essai clinique médicamenteux et traités par un médicament à l'étude dans les 30 derniers jours.

4 Précédente inclusion dans cette étude.

5 Facteurs géographiques, sociaux ou psychologiques rendant le patient incapable de se soumettre au suivi et aux procédures de l'étude.

6 Hypersensibilité connue aux produits cellulaires CHO, à l'un des produits de l'étude ou à l'un de ses composants/excipients.

7 Antécédent de réaction anaphylactique sévère aux anticorps chimériques, humains ou humanisés, ou à des protéines de fusion.

8 Traitement systémique par immunosuppresseur incluant, mais non limité à, cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, thalidomide, et les anti-TNF, dans les 2 semaines avant l'inclusion. Note : Les participants ayant reçu des médicaments immunosuppresseurs systémiques en aigu et/ou à faible dose (i.e., une dose unique de dexamethasone pour des nausées, ou utilisation chronique de prednisone à une dose ≤ 10 mg/kg ou d'une dose équivalente de corticostéroïde) peuvent être inclus dans l'étude après approbation du promoteur. L'utilisation de corticostéroïdes inhalés et de minéralocorticoïdes sont autorisés.

9 Procédure chirurgicale majeure, biopsie chirurgicale, ou traumatisme significatif dans les 28 jours avant l'inclusion.

10 Contre-indications cardiaques suivantes : insuffisance cardiaque congestive ≥ New York Heart Association (NHYA) classe II ; angor instable (symptomatique au repos), angor débutant (dans les 3 derniers mois) ; infarctus du myocarde moins de 6 mois avant l'inclusion ; arythmie non contrôlée ; fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (connue).

11 Antécédent de transplantation d'organe, incluant la greffe allogénique de cellules souches.

12 Maladie connue cliniquement significative du foie, incluant les hépatites virales actives, hépatites alcooliques ou autres, une cirrhose, stéatose hépatique et maladie hépatique héréditaire.

13 Antécédent de pathologie inflammatoire intra-abdominal dans les 12 derniers mois tel que, mais non limité à, une diverticulite, un ulcère peptidique ou une colite.

14 Antécédent de maladie auto-immune, incluant mais non limité à un lupus érythémateux (SLE), syndrome de Sjögren, glomérulonéphrite, sclérose multiple, arthrite rhumatoïde, vasculite, activation immunitaire systémique, maladie inflammatoire de l'intestin, thrombose vasculaire associée à un syndrome anti-phospholipidique, granulomatose de Wegener, syndrome de Guillain-Barré, paralysie de Bell, Les participants avec un antécédent d'hypothyroïdisme auto-immun et stables sous traitement par hormones de substitution sont éligibles. Les

participants avec un diabète de type I et stables sous insuline sont éligibles. Les participants porteurs d'un eczéma, de psoriasis, de lichen simplex chronique ou de vitiligo, et présentant uniquement des signes cutanés.

15 Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique (incluant les pneumopathies), de pneumopathie médicamenteuse, de pneumopathie organisée, de pneumopathie idiopathique, de pneumopathie active sur le scanner thoracique. Un antécédent de pneumopathie post radique dans le champ d'irradiation (fibrose) est autorisé.

16 Diabète de type 2 non ou mal contrôlé, défini par un taux de glucose à jeun ≥ 160 mg/dL (ou 8.8 mmol/l).

17 Infection sévère dans les 2 semaines avant l'inclusion, incluant mais non limitée à, une infection par SARS-Cov-2, une hospitalisation pour une infection compliquée, une infection bactérienne ou une pneumonie sévère.

18 Traitement antibiotique oral ou IV dans les 2 semaines avant l'inclusion. Les participants traités par antibiothérapie en prophylaxie (i.e., en prévention d'une infection urinaire ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique) sont éligibles.

19 Toute contre-indication à la réalisation de biopsies tumorales.

20 Participants présentant une compression médullaire non définitivement traitée par chirurgie et/ou irradiation ou compression médullaire précédemment diagnostiquée et traitée sans preuve d'une stabilisation au moins 2 semaines avant l'inclusion.

21 Administration de vaccin vivant, atténué dans les 4 semaines avant l'initiation du traitement ou nécessité de réaliser un tel vaccin pendant l'étude. Les participants ne devront pas recevoir de vaccin vivant atténué pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 5 mois après la dernière administration d'atezolizumab. La vaccination contre la grippe est autorisée uniquement pendant la saison de la grippe (environ d'octobre à mars).

22 Hépatite B ou C active connue.

23 Antécédent connu de VIH (anticorps VIH1/2) ou syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

24 Antécédent connu de tuberculose.

25 Utilisation concomitante de traitements médicaments interdits ou anticipation que de tels traitements soient nécessaires durant la participation à l'étude.

26 Les patients avec une anomalie rétinienne en cours confirmée par un examen de la rétine (examen oculaire externe, examen avec une lampe à fente (biomicroscope) des structures oculaires antérieures, évaluation de la chambre antérieure et postérieure).

27 Patients porteurs de lentilles de contact dans l'incapacité de les remplacer par des lunettes.

28 Personne sous protection judiciaire ou privée de liberté.

29 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Juin 2019
Fin estimée des inclusions : Septembre 2023
Nombre de patients à inclure : 247

Etablissement(s) participant(s)

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Philippe ROCHIGNEUX
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Antoine ITALIANO
Institut Bergonié - CLCC Bordeaux
Email : a.italiano@bordeaux.unicancer.fr

Promoteur(s)

Institut Bergonié - CLCC Bordeaux

Dernière mise à jour le 05 mai 2022

< PRÉCÉDENT RETOUR AUX RÉSULTATS **SUIVANT >**