

DOMENICA - GINECO-EN105B/ENGOT-EN13

Etude de phase III comparant la chimiothérapie seule versus dostarlimab en première ligne chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre avancé ou métastatique, avec une anomalie de réparation de l'ADN (déficit MMR)

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

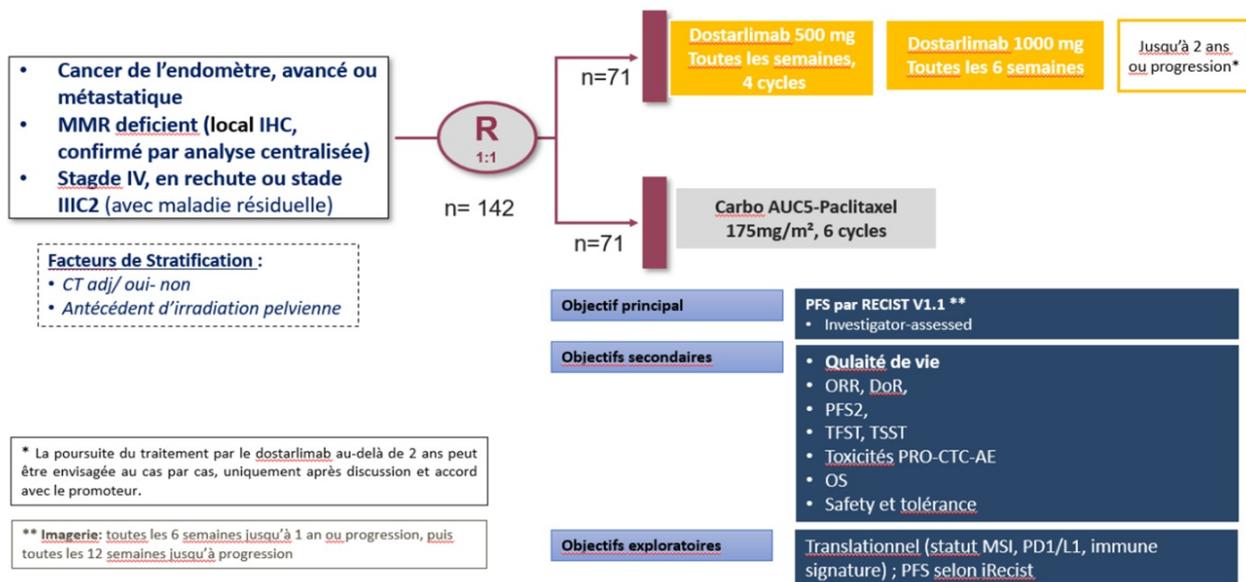
Objectif principal

La survie sans progression (PFS), définie comme le temps entre la date de randomisation et la progression selon les critères RECIST v1.1, ou le décès quel qu'en soit la cause s'il survenait avant la progression.

Objectifs secondaires

- Qualité de vie (QoL), évaluée par les questionnaires EORTC QLQC30, EORTC QLQ-CIPN20, EORTC QLQ-EN24 et EUROQOL EQ-5D.
- Taux de Réponse Objective (ORR), défini comme la proportion de patientes présentant une réduction de la taille de la tumeur d'une quantité prédéfinie et pour une période de temps minimale.
- Survie Globale (OS), défini comme le temps entre la date d'inclusion et le décès, quel qu'en soit la cause.
- Délai de réponse (DoR), durée entre la réponse initiale et la progression tumorale.
- Sécurité et tolérance, évaluées par CTCAE v5.0 (par les investigateurs) et par NCI PRO-CTCAE (par les patientes).
- Délai entre la randomisation et l'initiation du traitement à la rechute (1ère et 2nde rechute), ou le décès.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- 1 Age \geq 18 ans.
- 2 Signature du consentement éclairé et capacité de se conformer avec les pré-requis du protocole.
- 3 Patiente avec un adénocarcinome avancé ou métastatique de l'endomètre, histologiquement confirmé.
- 4 Patiente avec un bon état général selon le score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1.
- 5 Patiente avec un cancer initial de l'endomètre stade IIIC2 ou IV ou 1ère rechute (selon la classification FIGO 18.1) sans possibilité de traitement curateur par radiothérapie, ou par chirurgie seule ou en combinaison, et avec au moins un des critères suivants :
 1. Patiente avec cancer stade IIIC2 (avec envahissement ganglionnaire trop important d'emblée ne permettant pas de faire de radiothérapie curative, ou avec ganglions lombo-aortiques restant après curage ganglionnaire lombo-aortique, mesurables au scanner et non accessibles à une radiothérapie curative) ou Stade IV.
 2. Patiente en 1ère rechute ou métastatique sans traitement antérieur par chimiothérapie pour la rechute ou les métastases.
 3. Patiente pouvant avoir reçu un traitement par chimiothérapie néoadjuvante / adjuvante ou radio-chimiothérapie concomitantes locorégionale pour le cancer primitif et avec une rechute \geq 6 mois après la fin de la chimiothérapie antérieure (1ère rechute seulement).
- 6 Tous les types histologiques du cancer de l'endomètre peuvent être inclus si MMRd/MSI-H.
- 7 Statut MMRd/MSI-H (réalisé localement en routine par IHC) obligatoire pour l'inclusion. En cas d'ambiguïté du résultat par IHC (manque de contrôle interne positif, perte d'hétérogénéité, ou perte d'expression de la protéine MMR), le statut MMRd/MSI-H sera confirmée par PCR/NGS.
- 8 Disponibilité d'un bloc pour confirmation centralisée du statut MMR par IHC ou PCR/NGS, et de bloc(s) additionnel(s) pour la recherche translationnelle.
- 9 Patiente avec maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1.
- 10 Patiente pouvant avoir bénéficié d'un traitement antérieur par hormothérapie, pour la maladie avancée ou métastatique.
- 11 Patiente pouvant avoir traitée par radiothérapie externe pelvienne et lombo-aortique +/- curiethérapie vaginale.
- 12 Patiente ayant des fonctions organiques adéquates, définie comme suit:
 1. Neutrophiles \geq 1,500 cells/ μ L.
 2. Plaquettes \geq 100,000 cells/ μ L.
 3. Hémoglobine \geq 9 g/dL ou \geq 5.6 mmol/L.
 4. Créatinine sérique \leq 1.5 \times LSN ou clairance de la créatinine \geq 50 mL/min en utilisant la formule de Cockcroft-Gault pour les patientes avec des taux de créatinine $>$ 1.5 \times ULN.

5. Bilirubine totale $\leq 1.5 \times \text{LSN}$ ($\leq 2.0 \times \text{LSN}$ chez les patients avec un syndrome de Gilbert connu) ou bilirubine directe $\leq 1 \times \text{LSN}$.
6. AST et ALT $\leq 2.5 \times \text{LSN}$ sauf si présence de métastases, auquel cas AST et ALT $\leq 5 \times \text{LSN}$.
7. Rapport international normalisé (INR) ou temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) $\leq 1.5 \times \text{LSN}$. Les patientes recevant une thérapie par anti-coagulant doivent avoir un PT ou une thromboplastine partielle dans les limites thérapeutiques de l'utilisation d'anticoagulants.
13. Patiente avec un test de grossesse négatif dans les 72h précédant la 1^{ère} dose du traitement de l'étude, à moins qu'elle n'ait pas la possibilité de procréer, ce qui est défini comme suit :
 1. Patiente avec un âge ≥ 45 ans et sans règle depuis plus de 1 an.
 2. Une valeur d'hormone folliculo-stimulante (FSH) en situation post ménopausique, si aménorrhée depuis < 2 ans sans hystérectomie ni ovariectomie.
 3. Post-hystérectomie, ovariectomie post-bilatérale ou ligature post tubaire :
 1. L'hystérectomie ou l'ovariectomie doit être confirmée sur le dossier médical ou confirmée par ultrason, IRM ou CT scan.
 2. La ligature post tubaire doit être confirmée sur le dossier médical; sinon, la patiente doit remplir le critère d'inclusion n° 14.
 3. L'information doit être indiquée de façon appropriée dans le dossier source.
14. Les patientes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception très efficace avec leurs partenaires à partir du moment du consentement jusqu'à 150 jours après la dernière dose de traitement à l'étude. Remarque: L'abstinence est acceptable s'il s'agit de la contraception établie et préférée pour la patientes(l'information doit être indiquée de façon appropriée dans le dossier source).

Critères de non-inclusion

1. Patiente traitée avec chimiothérapie néo-adjuvante/adjuvante pour le cancer initial stade IIIc2 ou IV, et en rechute ou en progression dans les 6 mois suivant la dernière dose de chimiothérapie avant l'entrée dans l'étude.
 1. Note : Le cisplatine à faible dose administré, comme un radiosensibilisant ou l'hormonothérapie n'exclut pas les patientes de la participation à l'étude.
2. Patiente ayant plus d'une rechute du cancer de l'endomètre, traitée par chimiothérapie. La chirurgie de la rechute est autorisée.
3. Patiente avec antécédent de traitement par chimiothérapie pour un autre cancer avancé non-curable ou une maladie métastatique.
4. Patiente avec antécédent de traitement par anti-PD-1, anti-PD-L1, ou antiPD-L2.
5. Patiente avec antécédent de traitement anti-cancéreux (par chimiothérapie, thérapies ciblées, hormonothérapie, ou radiothérapie), dans les 21 jours avant le jour 1 de l'étude ou moins de 5 fois la demi-vie du traitement le plus récent, 1, la durée la plus courte étant retenue.
 1. Note: la radiothérapie palliative à faible dose réalisée plus d'une semaine avant le jour 1 du traitement à l'étude est autorisée.
6. Patiente avec contre-indication à la chimiothérapie ou à un traitement par inhibiteur de checkpoint.
7. Patiente avec antécédent de cancer invasif locorégional en dehors de l'endomètre traité depuis moins de 3 ans ou ayant reçu un traitement actif pour le cancer dans les 3 dernières années. Un cancer de la peau autre que le mélanome est autorisé.
8. Patiente avec des métastases incontrôlées du système nerveux central, méningite carcinomateuse ou les deux.
 1. Note: une patiente précédemment traitée pour des métastases cérébrales peuvent participer, à condition que la maladie soit stable (sans évidence de progression de la maladie par imagerie [en utilisant le même type d'imagerie, que ce soit IRM ou CT scan] depuis au moins 4 semaines avant le début du traitement à l'étude, et sans symptôme neurologique à baseline), qu'elle n'ait pas de nouvelles métastases cérébrales ou de progression des lésions connues, et sans prise de corticoïdes depuis au moins 7 jours avant l'entrée dans l'étude. La méningite carcinomateuse empêche une patiente de participer à l'étude, quelle que soit sa stabilité clinique.
9. Patiente avec antécédent de pathologie liée au virus de l'immunodéficience humaine (HIV; HIV 1/2 anticorps).
10. Patiente atteinte d'une hépatite B active connue (c'est-à-dire réactive à l'antigène de surface de l'hépatite B) ou d'une hépatite C (c'est-à-dire que l'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C [qualitatif] est détecté).
11. Patiente avec une maladie auto-immune qui a requis un traitement systémique dans les 2 dernières années. Un

traitement de remplacement n'est pas considéré comme un traitement systémique (comme hormone thyroïdienne ou l'insuline).

- 12) Patiente avec un diagnostic d'immunodéficience ou recevant un traitement systémique par corticoïde, ou tout autre forme de traitement systémique immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la 1ère dose de traitement à l'étude.
- 13) La patiente n'a pas récupéré (c.-à-d. grade ≤ 1) des événements indésirables induits par le traitement cytotoxique.
 1. Note : les patientes avec neuropathie grade ≤ 2 , alopecie grade ≤ 2 , ou fatigue grade ≤ 2 sont une exception pour ce critère et peuvent être incluses dans l'étude.
- 14) La patiente n'a pas suffisamment récupéré des événements indésirables ou des complications d'une chirurgie majeure avant de commencer le traitement.
- 15) Patiente avec hypersensibilité connue aux composants du carboplatine, paclitaxel, ou dostarlimab ou à ses excipients.
- 16) Patiente participante actuellement, ou a participé à une étude avec un traitement expérimental, recevant un traitement à l'étude, ou a utilisé un dispositif expérimental dans les 4 semaines précédant la 1ère dose de traitement.
- 17) Patiente avec des comorbidités importantes en lien avec une ou des pathologies médicales sérieuses non contrôlées, en dehors du cancer. Cela inclut (mais sans s'y limiter) les pneumopathies non infectieuses, les arythmies ventriculaires non contrôlées, les infarctus du myocarde récents (dans les 90 jours), les troubles convulsifs majeurs non contrôlés, une compression instable de la moelle épinière, syndrome de la veine cave supérieure, ou tout trouble psychiatrique ou de toxicomanie qui interférerait avec les exigences de l'étude (comme l'obtention du consentement).
- 18) Utilisation de l'un des agents immunomodulateurs suivants dans les 30 jours précédant la 1ère dose de traitement à l'étude :
 1. Cortico-stéroïdes systémiques (à une dose supérieure à 10 mg/jour équivalent prednisone); si un corticoïde systémique est utilisé à haute dose, doit être arrêté au moins 7 jours avant le début du traitement à l'étude.
 2. Interferons.
 3. Interleukines.
 4. Vaccins vivants.
 1. Note: cela inclut les vaccins suivants (mais sans s'y limiter): rougeole, oreillons, rubéole, varicelle/zona, fièvre jaune, rage, BCG et vaccin contre la typhoïde. Les vaccins injectables contre la grippe saisonnière sont généralement des vaccins à virus tués et sont autorisés comme autre vaccins tués, si injecté au moins 2 semaines avant la 1ère dose du traitement à l'étude; toutefois, les vaccins antigrippaux intranasaux (eg, FluMist®) sont des vaccins vivants atténués et ne sont pas autorisés.
- 19) La patiente est enceinte, allaitante, ou envisageant une grossesse pendant la durée prévue de l'étude, depuis la visite de screening jusqu'à 180 jours après la dernière dose de traitement de l'étude.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Février 2022

Fin estimée des inclusions : Décembre 2024

Nombre de patients à inclure : 142

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Phillipe FOLLANA

Investigateur principal

> Centre Azuréen de Cancérologie (CAC)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Remy LARGILLIER
Investigateur principal

> Hôpital Saint-Joseph

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Cyril FOA
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Renaud SABATIER
Investigateur principal

> Sainte-Catherine Institut du Cancer Avignon - Provence (ICAP)

(84) VAUCLUSE

Dr. Bertrand BILLEMONT
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Florence JOLY
Centre François Baclesse - CLCC Caen

Promoteur(s)

ARCAGY - GINECO

Dernière mise à jour le 14 mars 2024

[< PRÉCÉDENT](#)

[RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)