

Greenwich LifeSciences

Étude de phase 3, randomisée, multicentrique, contrôlée par un placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du peptide HER2/neu GLSI-100 (GP2 + GM-CSF) chez les patients HER2/neu positifs présentant une maladie résiduelle ou une réponse pathologique complète à haut risque de récidive après un traitement néoadjuvant et adjuvant postopératoire à base de trastuzumab (FLAMINGO-01)

RÉSUMÉ

Numéro du protocole :	GLSI-21-01
Produit expérimental :	GLSI-100
Numéro IND :	17304
Numéro NCT :	05232916
Numéro EU CT:	2023-504323
Promoteur :	Greenwich LifeSciences, Inc. 3992 Bluebonnet Drive Building 14 Stafford, Texas 77477, États-Unis
Version du protocole :	6.0
Date du protocole :	2 aout 2024



1 RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

1.1 Résumé

Titre :	Étude de phase 3, randomisée, multicentrique, contrôlée par un placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du peptide HER2/neu GLSI-100 (GP2 + GM-CSF) chez les patients HER2/neu positifs présentant une maladie résiduelle ou une réponse pathologique complète à haut risque de récidive après un traitement néoadjuvant et adjuvant postopératoire à base de trastuzumab (FLAMINGO-01)
Numéro du protocole :	GLSI-21-01
Description de l'étude :	Il s'agit d'une étude de phase 3, prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, portant sur l'immunothérapie par GLSI-100 chez des patients positifs au HLA-A*02 et positifs au HER2/neu qui présentent un risque élevé de récidive de la maladie et qui ont terminé un traitement standard néoadjuvant et adjuvant postopératoire. Le traitement consiste en 6 injections intradermiques, une série de primo-immunisation (Primary Immunization Series, PIS), au cours des 6 premiers mois de traitement et en 5 injections intradermiques de rappel espacées de 6 mois. Un troisième bras en ouvert explorera l'immunothérapie par GLSI-100 chez des patients non-HLA-A*02 positifs et HER2/neu positifs dans certains centres.
Phase :	3
Médicament expérimental :	GLSI-100 (GP2 + GM-CSF administrés individuellement)
Bras de traitement :	<p>HLA-A*02</p> <ul style="list-style-type: none">• 500 patients randomisés selon un rapport de 1 :1• GLSI-100 (GP2 500 mcg + GM-CSF 125 mcg) ou placebo (solution saline) <p>Non-HLA-A*02 (réalisé dans des centres sélectionnés)</p> <ul style="list-style-type: none">• 250 patients• GLSI-100 (GP2 500 mcg + GM-CSF 125 mcg)
Rationnel :	L'immunothérapie s'est révélée bénéfique dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein HER2/neu positif. Ces résultats ont alimenté les études en cours sur d'autres traitements immunologiques, y compris les immunisations à base de peptide HER2/neu. GLSI-100 est l'administration de GP2 (aa:654-662:IISAVVGIL), un peptide biologique à neuf acides aminés de la protéine HER2/neu, et d'un adjuvant immunologique approuvé par la FDA, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages humains (GM-CSF, rhu GM-CSF, sargramostim, leukine). Il a été démontré que le GLSI-100 induit une réponse des lymphocytes T CD8+ dans plusieurs essais cliniques



	et, plus récemment, l'analyse finale sur 5 ans de l'efficacité, de la réponse immunitaire et de la sécurité dans l'essai clinique de phase 2b GLSI-100 a montré des résultats prometteurs.
Évaluation du rapport bénéfice/risque :	Les résultats de l'étude de phase 2 suggèrent que l'incidence de récidive peut être réduite chez les patients traités par GLSI-100. La prévention de la maladie métastatique est un critère d'évaluation cliniquement significatif dans cette population. Le profil de sécurité d'emploi du GLSI-100 semble être acceptable. Les patients sont susceptibles de présenter des réactions au site d'injection légères ou modérées pouvant être prises en charge. Les événements systémiques étaient probablement liés à l'immunothérapie et comprenaient fatigue, céphalées, myalgie, douleurs osseuses, arthralgie et malaise. Aucun effet indésirable grave considéré comme lié au GLSI-100 n'a été rapporté dans les études de phase 1 et 2. Aucun signal de sécurité pour GLSI-100 n'a été identifié.
Objectifs :	Objectif principal : Évaluer l'efficacité du GLSI-100 par rapport au placebo chez des patients atteints d'un cancer du sein HLA-A*02 positif et HER2/neu positif qui présentent un risque élevé de récidive de la maladie (stade I, II ou III au diagnostic avec maladie résiduelle à l'intervention chirurgicale ou stade III au diagnostic avec réponse pathologique complète [pathologic Complete Response, pCR] à l'intervention chirurgicale) et qui ont terminé un traitement standard néoadjuvant et adjuvant postopératoire à base de trastuzumab. Objectifs secondaires : <ul style="list-style-type: none">• Évaluer les mesures secondaires de l'efficacité du GLSI-100 par rapport au placebo chez des patients atteints d'un cancer du sein HLA-A*02 positif et HER2/neu positif qui présentent un risque élevé de récidive de la maladie (stade I, II ou III au diagnostic avec maladie résiduelle à l'intervention chirurgicale ou stade III au diagnostic avec pCR à l'intervention chirurgicale) et qui ont terminé un traitement standard néoadjuvant et adjuvant postopératoire à base de trastuzumab.• Évaluer les changements dans la qualité de vie évalués par le questionnaire de base sur la qualité de vie de l'EORTC (QLQ-C30) et le questionnaire FACT-GP5.• Évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du GLSI-100 dans la population de l'étude. Objectif exploratoire : <ul style="list-style-type: none">• Évaluer la réponse immunitaire induite par le traitement à l'étude.• Évaluer l'efficacité du GLSI-100 chez des patients atteints d'un cancer du sein non-HLA-A*02 positif et HER2/neu positif qui présentent un risque élevé de récidive de la maladie (stade I, II ou III au diagnostic avec maladie résiduelle à l'intervention chirurgicale ou stade III au diagnostic avec pCR à l'intervention chirurgicale) et qui ont terminé un traitement standard néoadjuvant et adjuvant postopératoire à base de trastuzumab.
	Critère d'évaluation principal :

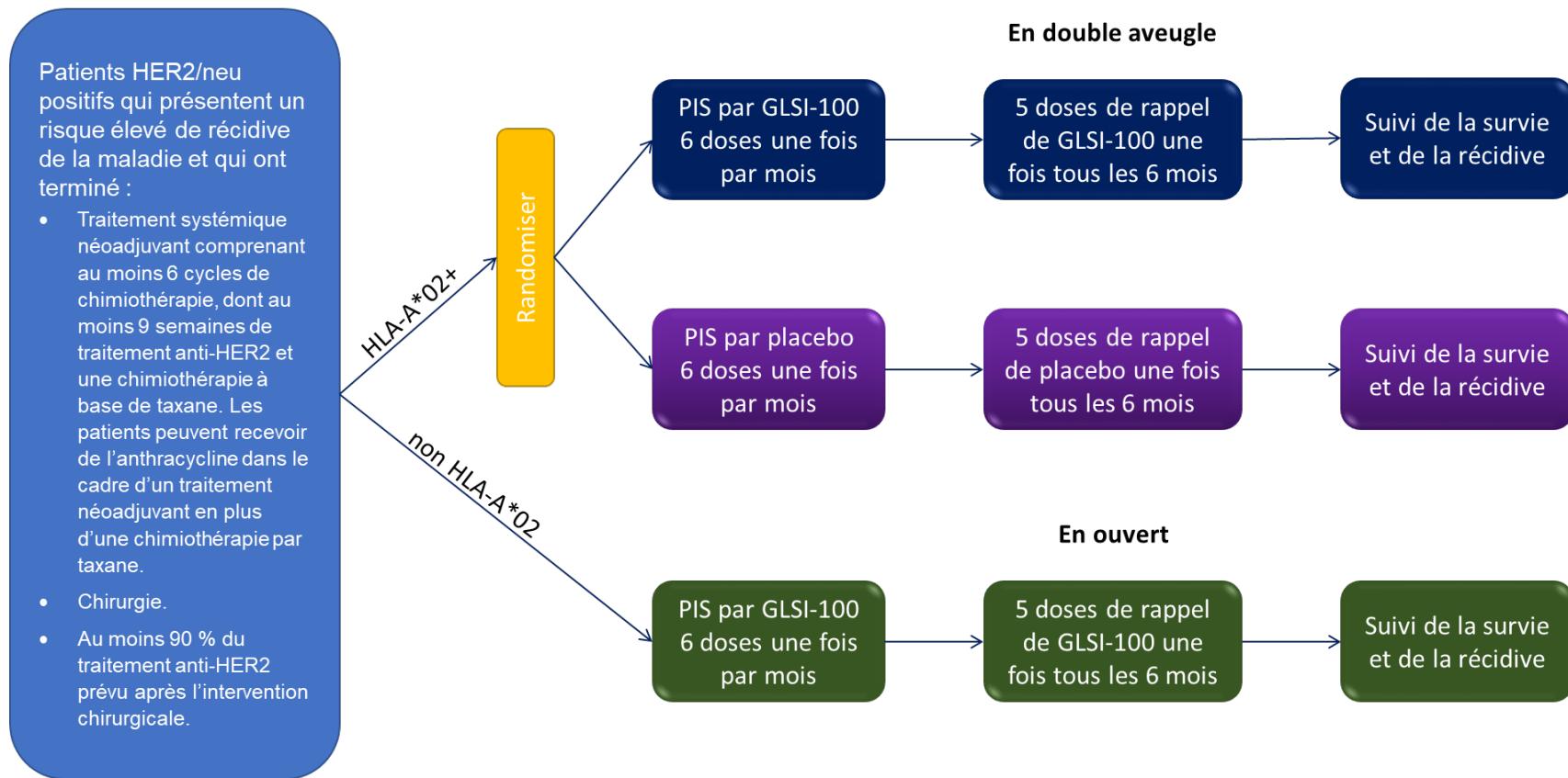


Critères d'évaluation :	<p>La survie sans cancer du sein invasif (Invasive Breast Cancer-Free Survival, IBCFS) est définie comme le délai entre la randomisation (ou la première dose du traitement à l'étude si le patient est dans le bras non randomisé) et la date de récidive du cancer du sein invasif ipsilatéral, de récidive du cancer du sein invasif local-régional ipsilatéral, de récidive à distance, de cancer du sein invasif controlatéral ou de mortalité toutes causes confondues.</p> <p>Critères d'évaluation secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none">• La survie sans maladie invasive (Invasive Disease-Free Survival, IDFS) est définie comme le délai entre la randomisation (ou la première dose du traitement à l'étude si le patient est dans le bras non randomisé) et la date de récidive du cancer du sein invasif ipsilatéral, de récidive du cancer du sein invasif local-régional ipsilatéral, de récidive à distance, de cancer du sein invasif controlatéral, d'un second cancer primaire invasif autre que celui du sein ou de mortalité toutes causes confondues.• La survie sans maladie à distance (Distant Disease-Free Survival, DDFS) sera définie comme le délai entre la randomisation (ou la première dose du traitement à l'étude si le patient est dans le bras non randomisé) et le moment de la récidive de la maladie à distance ou de la mort.• La survie globale sera définie comme le délai entre la randomisation (ou la première dose du médicament à l'étude si le patient est dans le bras non randomisé) et le décès toutes causes confondues.• Qualité de vie évaluée par les questionnaires QLQ-C30 et FACT-GP5.• La fréquence des événements indésirables (EIs) et des événements indésirables graves (EIGs) caractérisés par type, sévérité (telle que définie par les critères NIH CTCAE, version 5.0), gravité, durée et relation avec le traitement à l'étude. <p>Critères d'évaluation exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none">• La réponse immunitaire sera mesurée par des tests d'hypersensibilité retardée (Delayed-Type Hypersensitivity, DTH) et des tests immunologiques.• Sécurité d'emploi, efficacité et réponse immunitaire telles que définies ci-dessus chez les patients atteints d'un cancer du sein non HLA-A*02.
Population de l'étude :	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• Âge > 18 ans• HLA-A*02-positif, sauf si le patient est inclus dans le troisième bras non HLA-A*02• Diagnostic de cancer du sein primaire HER2/neu positif confirmé histologiquement• Achèvement du traitement standard du cancer du sein néoadjuvant et adjuvant à base de trastuzumab• Stade I, II ou III au diagnostic avec preuve pathologique de carcinome invasif résiduel dans le sein ou les ganglions lymphatiques axillaires



	<p>(maladie résiduelle) à l'intervention chirurgicale à la fin du traitement néoadjuvant</p> <p>OU</p> <p>Stade III au diagnostic avec réponse pathologique complète (pCR) à l'intervention chirurgicale après la fin du traitement néoadjuvant</p> <ul style="list-style-type: none">• Le patient peut commencer le traitement à l'étude dans l'année suivant la fin du traitement adjuvant à base de trastuzumab et de tout autre traitement standard, mais le traitement à l'étude peut être administré en même temps que le traitement endocrinien. Le nératinib concomitant est interdit.• Aucun signe clinique de cancer du sein résiduel ou persistant• ECOG 0 à 2• Fonction adéquate des organes• Test de grossesse négatif ou preuve de statut ménopausique• Si la patiente est en âge de procréer, elle doit être prête à utiliser une méthode de contraception hautement efficace
	<p>Principaux critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• Cancer de stade IV ou cancer du sein métastatique• Cancer du sein inflammatoire• Recevant d'autres agents expérimentaux• Recevant une chimiothérapie• Nécessitant un traitement systémique à long terme par corticoïdes ou un autre traitement immunosupresseur• Antécédents d'immunodéficience ou de maladie auto-immune active• Antécédents de réactions allergiques graves, y compris anaphylaxie, à des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages humains tels que le sargramostim, des produits dérivés des levures ou tout composant du produit expérimental• Autres tumeurs malignes, à l'exception d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau correctement traité• Infection active• Infection connue par le VIH avec une charge virale détectable dans les 6 mois précédent le début prévu du traitement. Remarque : les patients sous traitement antirétroviral efficace avec une charge virale indéetectable pendant au moins 6 mois à compter du début prévu du traitement sont éligibles à cet essai.
Durée de participation des patients :	Les patients recevront 11 injections intradermiques au cours des 3 premières années de traitement et seront suivis pendant une année supplémentaire pour une durée totale de participation à l'étude de 4 ans.
Centres d'étude :	Il s'agira d'un essai multicentrique.

1.2 Schéma



PIS = Primo-immunisation

Bras non HLA-A*02 mené dans certains centres uniquement

Figure 1. Schéma de l'étude

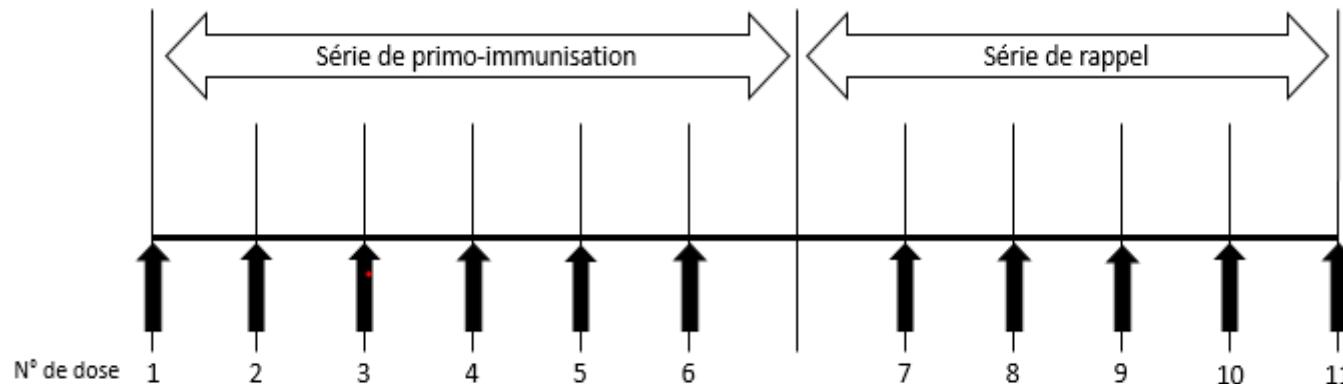


Figure 2. Schéma posologique du patient

1.1 Calendrier des activités

Tableau 1 : Série de primovaccination

Activités du protocole	Sélection	Baseline	Mois 0	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 5	Mois 6	Récidive suspectée
Jour ¹	-90 à -3 jours	-48 à -72 heures	1	29	57	85	113	141	169	
Fenêtre de visite (jours)				± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	
Dose			1	2	3	4	5	6		
Consentement éclairé	X									
Données démographiques	X									
Antécédents médicaux	X									
Antécédents de cancer	X									
Typage HLA ²	X									
Critères d'éligibilité	X									
Randomisation	X									
Évaluations cliniques										
Signes vitaux ³	X	X	X	X	X	X	X	X		
Examen clinique	X	X ¹⁵							X ¹⁵	
Score ECOG	X									
Échocardiogramme ⁴	X									
QLQ-C30/GP5		X								X
Recueil des événements indésirables		X	X	X	X	X	X	X		X ⁵
Traitements concomitants. ⁶		X	X	X	X	X	X	X		X
Suivi ⁷			X	X	X	X	X	X		X

Activités du protocole	Sélection	Baseline	Mois 0	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 5	Mois 6	Récidive suspectée
Jour ¹	-90 à -3 jours	-48 à -72 heures	1	29	57	85	113	141	169	
Fenêtre de visite (jours)				± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	
Dose			1	2	3	4	5	6		
Examens biologiques										
Hématologie	X									
Chimie	X									
Test de grossesse	X	X	X ¹⁴	X	X	X	X	X		
Traitement à l'étude										
Administration du produit expérimental			X	X	X	X	X	X		
Évaluation du site d'injection à distance ⁸			X	X	X	X	X	X		
Photos du site d'injection ⁹			X	X	X	X	X	X		
Études sur la réponse immunitaire										
Test cutané DTH ¹⁰		X					X		X	X
Évaluation du test cutané DTH ¹¹			X				X		X	X
Photo DTH ¹²		X	X				X		X	X
Échantillon sanguin ¹³	X ¹⁶	X ¹⁶					X		X	X
Évaluations de la maladie										
Documentation de la récidive de la maladie										X



- 1 Le jour de la visite et la fenêtre de visite s'appliquent strictement au jour de l'administration du traitement à l'étude et aux activités associées. Le test cutané DTH et l'évaluation du site d'injection doivent être effectués pendant la fenêtre spécifiée pour chaque test. Par conséquent, un test cutané DTH et une évaluation du site d'injection effectués en dehors de la fenêtre de visite définie, mais selon le délai spécifique au test, ne seront pas considérés comme une déviation.
- 2 Le dépistage HLA peut avoir lieu dès l'intervention chirurgicale (environ 1 an avant l'inclusion dans l'étude).
- 3 Les signes vitaux incluront la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, l'oxymétrie de pouls et la température corporelle, le poids et la taille (la taille sera mesurée à la sélection uniquement). Les signes vitaux seront mesurés avant et environ toutes les 15 minutes pendant une heure après l'administration du médicament à l'étude.
- 4 Toute échocardiographie ou ventriculographie isotopique réalisée après la fin du traitement par trastuzumab pourra être utilisée pour répondre aux exigences de sélection.
- 5 Les événements indésirables doivent être recueillis jusqu'à 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude ou jusqu'au début d'un nouveau traitement anticancéreux, selon la première éventualité.
- 6 Les traitements concomitants seront recueillis pendant toute la durée du traitement à l'étude. Toutefois, 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude, seuls les médicaments concomitants utilisés pour prendre en charge les EIls ou les EIGs liés au médicament à l'étude seront recueillis.
- 7 Les patients seront suivis pour la récidive de la maladie et la survie pendant quatre ans à compter de la première dose du traitement à l'étude.
- 8 48 à 72 heures après l'injection du traitement à l'étude, le site d'injection sera évalué par un contact en personne ou à distance avec le personnel de l'étude.
- 9 Des photographies numériques en couleur de chaque site d'injection doivent être prises immédiatement après l'administration du traitement à l'étude. Lorsque le site d'injection est évalué à l'hôpital, des photographies doivent être prises.
- 10 Le test cutané DTH doit être effectué 48 à 72 heures avant l'administration du traitement à l'étude pendant la primo-immunisation (PIS).
- 11 À évaluer avant l'administration du traitement à l'étude.
- 12 Des photographies numériques en couleur de chaque test cutané DTH doivent être prises immédiatement après la pose et au moment de l'évaluation du test cutané DTH.
- 13 Le prélèvement des échantillons sanguins doit être réalisé en premier à chaque visite. Les jours avec seulement l'administration du traitement à l'étude, le prélèvement sanguin doit être effectué avant l'administration. Les jours incluant un test cutané DTH, le prélèvement sanguin doit être effectué avant la réalisation du test cutané. Prélever 12 tubes de 4 mL à la baseline, au 6eme mois , 12eme mois et à la suspicion de progression. Les autres prélèvements seront seulement de 6 tubes de 4 mL.
- 14 Il n'est pas nécessaire d'effectuer un test de grossesse à la baseline et au Mois 0 si la visite au Mois 0 a lieu dans les 96 heures suivant la dernière évaluation.
- 15 Il n'est pas nécessaire d'effectuer des examens cliniques à la sélection et à la baseline, si la baseline a eu lieu dans le mois précédent l'examen de sélection. Les examens cliniques réalisés après l'examen de sélection seront des examens ciblés. Les évaluations ciblées seront guidées par les préoccupations du patient.
- 16 Si des échantillons sanguins sont prélevés au screening lors du test HLA et que la baseline se déroule dans les 90 jours suivant le screening, il n'est pas nécessaire de prélever à nouveau des échantillons sanguins à la baseline. S'il n'y a pas de prélèvement sanguin prévu au screening pour le test HLA alors il ne faut pas prélever la patiente au screening, mais seulement à la baseline.

Tableau 2 : Série de rappel

Activités du protocole	Mois 12	Mois 13	Mois 18		Mois 24	Mois 25	Mois 30		Mois 36	Mois 37	Mois 42	Mois 48+ ^a	Récidive suspectée
Fenêtre de visite (jours)	± 14	± 7	± 14		± 14	± 7	± 14		± 14	± 7	± 14	± 14	
Numéro de dose	7		8		9		10		11				
Évaluations cliniques													
Signes vitaux ^b	X		X		X		X		X				
Examen clinique	X ⁱ				X ⁱ				X ⁱ				X ⁱ
QLQ-C30/GP5									X				X
Recueil des événements indésirables ^c	X		X		X		X		X		X	X	X ^d
Traitements concomitants ^e	X		X		X		X		X		X	X	
Suivi ^f	X		X		X		X		X		X	X ^g	X
Examens biologiques													
Test de grossesse	X		X		X		X		X				
Traitement à l'étude													
Administration du produit expérimental	X		X		X		X		X				
Évaluation du site d'injection à distance ^h	X		X		X		X		X				
Photos du site d'injection ⁱ	X		X		X		X		X				
Études sur la réponse immunitaire													



Activités du protocole	Mois 12	Mois 13	Mois 18		Mois 24	Mois 25	Mois 30		Mois 36	Mois 37	Mois 42	Mois 48+ ^a	Récidive suspectée
Fenêtre de visite (jours)	± 14	± 7	± 14		± 14	± 7	± 14		± 14	± 7	± 14	± 14	
Numéro de dose	7		8		9		10		11				
Test cutané DTH		X				X				X		X	X
Évaluation du test cutané DTH		X				X				X		X	X
Photos du test DTH ⁱ		X				X				X		X	X
Échantillon sanguin ^{kj}	X		X		X		X		X		X	X	X
Evaluations de la maladie													
Documentation de la récidive de la maladie													X

^a À réaliser tous les 12 mois jusqu'à la clôture de l'étude après la survenue de 28 événements.

^b Les signes vitaux incluront la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, l'oxymétrie de pouls et la température corporelle, le poids et la taille (la taille sera mesurée à la sélection uniquement). Les signes vitaux seront mesurés avant et environ toutes les 15 minutes pendant une heure après l'administration du traitement à l'étude.

^c Tous les événements indésirables seront recueillis pendant la durée du traitement à l'étude et jusqu'à 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude. 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude, seuls les Els et les EIGs considérés comme étant liés au traitement à l'étude seront signalés.

^d Les événements indésirables doivent être recueillis jusqu'à 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude ou jusqu'au début d'un nouveau traitement anticancéreux, selon la première éventualité.

^e Les traitements concomitants seront recueillis pendant toute la durée du traitement à l'étude. Toutefois, 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude, seuls les médicaments concomitants utilisés pour prendre en charge les Els ou les EIGs liés au médicament à l'étude seront recueillis.

^f Les patients seront suivis pour la récidive de la maladie et la survie à partir de la première dose du traitement à l'étude.

^g Après la fin de la série de rappel, les patients seront suivis pour la survie, la récidive de la maladie et les Els liés au médicament à l'étude. L'équipe de l'étude contactera le patient tous les 6 mois à partir de la première dose du traitement à l'étude jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause. Voir la Rubrique 6.8.4 pour les exigences de suivi à long terme.

^h 48 à 72 heures après l'injection du médicament à l'étude, le site d'injection du patient participant à l'étude sera évalué par un contact en personne ou à distance avec le personnel de l'étude.

ⁱ Des photographies numériques en couleur de chaque site d'injection doivent être prises immédiatement après l'administration du traitement à l'étude. Lorsque le site d'injection est évalué à l'hôpital, des photographies doivent être prises.



-
- j Des photographies numériques en couleur de chaque test cutané DTH doivent être prises immédiatement après la pose et au moment de l'évaluation du test cutané DTH.
 - k Le prélèvement des échantillons sanguins doit être réalisé en premier à chaque visite. Les jours avec seulement l'administration du traitement à l'étude, le prélèvement sanguin doit être effectué avant l'administration. Les jours incluant un test cutané DTH, le prélèvement sanguin doit être effectué avant la réalisation du test cutané. Prélever 12 tubes de 4 mL à la baseline, au 6eme mois , 12eme mois et à la suspicion de progression. Les autres prélèvements seront seulement de 6 tubes de 4 mL.
 - l Les examens cliniques réalisés après l'examen de sélection seront des examens ciblés. Les évaluations ciblées seront guidées par les préoccupations du patient

