

1. RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

1.1. Synopsis

Nom du promoteur :

Taiho Oncology, Inc.

Produit expérimental :

Zipalertinib (TAS6417 / CLN-081)

Titre de l'étude :

Étude de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle et multicentrique, comparant le zipalertinib associé à une chimiothérapie adjuvante et un placebo associé à une chimiothérapie adjuvante chez des patients atteints de CPNPC de stade IB-IIIa présentant des mutations rares de l'*EGFR*, après résection tumorale complète (REZILIENT4)

Phase du développement :

Phase 3

Objectifs et critères d'évaluation :

| Objectifs | Critères d'évaluation |
|---|--|
| Principal | |
| Comparer l'efficacité du zipalertinib associé à une chimiothérapie adjuvante à un placebo associé à une chimiothérapie adjuvante, dans la population de l'étude | Survie sans maladie (SSM) selon l'évaluation de l'investigateur |
| Secondaires | |
| Approfondir la comparaison de l'efficacité entre les bras de traitement | <ul style="list-style-type: none">Taux de SSM à 2, 3 cci ansSurvie globale (SG)Taux de SG à 2, 3 cci ansSSM du système nerveux central (SSMc) |
| Évaluer la sécurité et la tolérabilité du bras zipalertinib par rapport au bras placebo | Incidence des événements indésirables (EI) classés selon NCI-CTCAE v5.0, analyse de biologie clinique, signes vitaux, électrocardiogrammes (ECG) et échocardiogramme/ventriculographie isotopique (MUGA) |
| Comparer les résultats rapportés par les patients (PRO) entre les bras de traitement | Mesurés par <ul style="list-style-type: none">EQ-5D-3LEORTC-QLQ-C30 |
| Exploratoires | |
| Chez les participants recevant le zipalertinib, évaluer le profil pharmacocinétique (PK) du zipalertinib ainsi que l'analyse de la relation exposition-réponse | Concentration minimale observée (C_{min}) |

| Objectifs | Critères d'évaluation |
|---|--|
| Évaluer le statut mutationnel de l' <i>EGFR</i> et d'autres biomarqueurs afin d'identifier toute relation éventuelle entre l'efficacité et la sécurité du zipalertinib et/ou la biologie de la maladie sous-jacente | Statut mutationnel de l' <i>EGFR</i> et d'autres biomarqueurs selon les résultats des tests locaux et/ou centraux, à partir des échantillons tumoraux de référence disponibles et des échantillons sanguins (y compris l'ADN tumoral circulant [ADNtc]) |
| Explorer les biomarqueurs circulants, y compris l'ADNtc, en vue de détecter et de prédire une récurrence de la maladie, ainsi que toute relation éventuelle avec l'efficacité et/ou la sécurité du zipalertinib | Changements au niveau des biomarqueurs à partir des échantillons sanguins, incluant (sans s'y limiter) l'analyse de l'ADNtc dans des divers échantillons de plasma par rapport aux échantillons de référence |
| Explorer les relations exposition-réponse concernant l'efficacité et la sécurité du zipalertinib associé à la chimiothérapie | Paramètres d'exposition au zipalertinib dérivés d'un modèle de pharmacocinétique de population (PopPK), tels que la C_{max} , la C_{min} ou l'ASC, ainsi que des mesures de sécurité et d'efficacité sélectionnées |
| Comparer les effets sur les résultats post-récurrence entre les deux bras | <ul style="list-style-type: none"> • Temps jusqu'au(x) traitement(s) suivant(s) • Type de récurrence (locale/régionale ou à distance) • Localisation(s) de récurrence • Type(s) de traitement suivant(s) (y compris les procédures, la radiothérapie et les agents anticancéreux) • Survie sans progression (SSP) sous traitement(s) ultérieur(s), telle qu'évaluée par l'investigateur |

CTCAE = Critères de terminologie communs pour les événements indésirables ; NCI = National Cancer Institute

Méthodologie :

TAS6417-302 est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du zipalertinib en association avec une chimiothérapie adjuvante à un placebo associé à une chimiothérapie adjuvante, chez des participants atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde de stade IB à IIIA, porteurs de mutations rares de l'*EGFR* (*EGFRmt*), y compris les insertions sur l'exon 20 (ex20ins) de l'*EGFR* ou d'autres *EGFRmt* rares, non-ex20ins (par exemple : G719X, L861Q ou S768I), après résection complète de la tumeur.

Environ 360 participants seront randomisés selon un rapport de 1:1 dans l'un des deux bras de traitement suivants :

- **Bras A :** CCI chimiothérapie à base de platine (cisplatine ou carboplatine plus pémétréxed) en association avec le zipalertinib 100 mg deux fois par jour (2x/j), suivis d'un traitement par le zipalertinib 100 mg 2x/j en monothérapie, pour une durée totale de CCI, OU
- **Bras B :** CCI chimiothérapie à base de platine (cisplatine ou carboplatine plus pémétréxed) en association avec le placebo (2x/j), suivis d'un traitement par placebo 2x/j en monothérapie, pour une durée totale de CCI.

La répartition des participants sera stratifiée selon le stade de la maladie (IB versus IIA/IIB versus IIIA), la région (Asie versus reste du monde [RoW]) et le type de *EGFRmt* (ex20ins versus non-ex20ins).

Nombre de participants (prévu) :

Environ 360 participants seront randomisés selon un rapport de 1:1 dans l'un des deux bras de traitement. L'inclusion dans la strate de stade IB sera limitée à environ un tiers ($N \approx 120$) de la taille totale de l'échantillon, et l'inclusion dans la strate *EGFR*mt non-ex20ins sera limitée à environ la moitié ($N \approx 180$) de la taille totale de l'échantillon.

Diagnostic et principaux critères d'inclusion :

Les participants sont éligibles à cette étude s'ils présentent un diagnostic confirmé de CBNPC non épidermoïde avec une *EGFR*mt rare, incluant une mutation de type ex20ins ou une autre *EGFR*mt rare non-ex20ins (par exemple : G719X, L861Q ou S768I). Les participants doivent avoir subi une résection chirurgicale complète de la tumeur primitive et être classés, en postopératoire, au stade IB, II ou IIIA selon les critères pathologiques (9^e édition de l'AJCC).

CCI
[Redacted]

Posologie et mode d'administration :

Le zipalertinib ou le placebo sera administré par voie orale (PO) à une dose initiale de 100 mg 2x/j, CCI [Redacted].

La chimiothérapie adjuvante (cisplatine ou carboplatine plus pémétréxed) sera administrée CCI [Redacted] :

- Cisplatine (75 mg/m²) ou carboplatine (aire sous la courbe de concentration plasmatique - temps [ASC] de 5 mg/ml/min), en perfusion intraveineuse (IV) CCI [Redacted]
- Pémétréxed à la dose de 500 mg/m², en perfusion IV CCI [Redacted].

Les investigateurs suivront la pratique clinique locale et les résumés des caractéristiques des produits pour l'administration de la chimiothérapie intraveineuse et les mesures de soins de soutien associées.

Durée du traitement :

Les participants recevront

- un traitement par le zipalertinib ou un placebo pendant CCI [Redacted] à compter de la première dose du traitement de l'étude
- une chimiothérapie adjuvante (cisplatine ou carboplatine plus pémétréxed) CCI [Redacted]

Le traitement de l'étude sera interrompu plus tôt en cas de récurrence de la maladie, de toxicité inacceptable ou si tout autre critère d'interruption ou de retrait est rempli, selon ce qui se produit en premier.

Après l'interruption du traitement de l'étude, les participants seront suivis pour la survie jusqu'au décès ou jusqu'à CCI [Redacted] après la randomisation du dernier participant.

Critères d'évaluation :

Efficacité

La récurrence de la maladie sera évaluée par tomodensitométrie (TDM) / imagerie par résonance magnétique (IRM) aux moments précisés dans le Calendrier des activités. La récurrence de la maladie est définie comme la preuve d'une récurrence par une TDM ou une IRM et/ou de la pathologie par biopsie, selon l'évaluation du centre investigateur. Les examens d'imagerie réalisés localement seront recueillis afin de permettre, si nécessaire, une évaluation centralisée indépendante en aveugle (ECIA).

| Critère d'évaluation | Définition |
|----------------------|---|
| SSM | Temps écoulé entre la date de randomisation et la date de récurrence de la maladie ou, en l'absence de récurrence, la date de décès toutes causes confondues, selon ce qui se produit en premier. La récurrence de la maladie est définie comme la preuve d'une récurrence par une TDM ou une IRM et/ou de la pathologie par biopsie, selon l'évaluation du centre investigateur. |
| Taux de SSM | Proportion de participants ayant présenté un événement de SSM |
| SSMc | SSM telle que définie ci-dessus, mais limitée aux récurrences de la maladie survenant au niveau du SNC |
| SG | Durée mesurée entre la date de randomisation et la date du décès, toutes causes confondues |
| Taux de SG | Proportion de participants ayant présenté un événement de SG |

Abréviations : SNC = système nerveux central ; TDM = tomodensitométrie ; SSM = survie sans maladie ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; SG = survie globale

Sécurité :

La sécurité sera évaluée sur la base de l'incidence des événements indésirables (EI), y compris les événements indésirables graves (EIG), ainsi que des paramètres de biologie clinique, des ECG à 12 dérivations, de l'échocardiogramme ou de la ventriculographie isotopique (MUGA), de l'examen ophtalmologique, de l'examen clinique et des signes vitaux. La gradation des événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) sera effectuée par l'investigateur selon les critères du NCI-CTCAE, version 5.0.

Résultats rapportés par les patients (PRO) :

Les résultats rapportés par les patients (PRO) seront évalués à l'aide des questionnaires sur la qualité de vie EQ-5D-3L et EORTC QLQ-C30.

Méthodes statistiques :

Analyses statistiques principale et secondaire clé

Le principal paramètre à estimer est la survie sans maladie (SSM) et une approche de test hiérarchique sera utilisée lors de l'analyse primaire, ainsi qu'au moment de l'analyse finale du paramètre secondaire clé à estimer, à savoir la survie globale (SG).

L'analyse primaire de la SSM sera fondée sur la stratégie de traitement, en tenant compte des événements intercurrents, et sera réalisée lorsqu'environ 138 événements de récurrence de la maladie, déterminés par l'investigateur, auront été observés chez environ 240 participants aux stades IIA/IIB à IIIA (c'est-à-dire pas le stade IB), ou lorsqu'environ 162 événements de récurrence auront été observés dans la population globale (N = 360), selon ce qui se produit en dernier. La comparaison portera sur le test de l'hypothèse nulle :

- H_0 : la SSM dans le bras expérimental (stades II à IIIA) = la SSM dans le bras contrôle (stades II à IIIA), contre l'hypothèse alternative :
- H_1 : la SSM dans le bras expérimental (stades II à IIIA) \neq la SSM dans le bras contrôle (stades II à IIIA).

La différence de SSM sera comparée au moyen d'un test de log-rank stratifié avec un alpha bilatéral de 0,05. Si le résultat de la SSM est statistiquement significatif, la SSM dans la population globale sera alors testée (deuxième test dans la séquence de tests hiérarchique).

Les tests seront stratifiés selon les facteurs de stratification utilisés lors de la randomisation : stade de la maladie (IB versus IIA/IIB versus IIIA), région (Asie versus reste du monde), et type de mutation *EGFR* (ex20ins versus non-ex20ins). Le rapport des risques (hazard ratio) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % correspondants seront estimés à l'aide du modèle de régression de Cox stratifié selon les mêmes facteurs de stratification.

La SSM médiane et les taux de SSM à 2, 3 CCI ans seront calculés à l'aide de l'estimateur produit-limite de Kaplan-Meier (KM) pour chaque bras de traitement, et présentés avec des intervalles de confiance à 95 % bilatéraux. Les courbes KM de la SSM seront tracées en fonction du temps.

L'analyse finale de la SG, également fondée sur la stratégie de traitement en tenant compte des événements intercurrents, aura lieu environ CCI après la randomisation du dernier patient dans l'étude, que l'on estime à environ CCI après l'analyse primaire de la SSM. La même séquence de tests utilisée pour la SSM sera également appliquée à la SG (troisième et quatrième tests, respectivement, dans la séquence de tests hiérarchique), à condition que le résultat de la SSM dans la population globale soit également significatif lors de l'analyse primaire de la SSM.

La différence de SG entre les deux populations sera comparée au moyen d'un test de log-rank stratifié avec un alpha bilatéral de 0,05. L'étude n'est pas dimensionnée pour la SG. Deux analyses intermédiaires de la SG sont prévues : l'une au moment de l'analyse primaire de la SSM et l'autre environ 18 mois après l'analyse de la SSM. Ces deux analyses intermédiaires seront réalisées uniquement à des fins d'estimation afin d'exclure tout effet délétère, en soutien aux dépôts réglementaires fondés sur le paramètre à estimer principal. Étant donné la maturité très limitée des données de SG au moment des deux analyses intermédiaires, aucune hypothèse sur la SG ne sera testée, mais une dépense alpha unilatérale très minimale, inférieure à 0,002, sera néanmoins allouée au total, pour ces deux analyses.

Analyses de sécurité

Les événements indésirables (EI) seront codés selon la terminologie du MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), et la sévérité des toxicités sera classée selon les critères NCI-CTCAE v5.0, le cas échéant, et résumée de manière descriptive.

Analyses pharmacocinétiques

La concentration minimale observée (C_{\min}) de zipalertinib sera résumée de manière descriptive par cycle. En outre, les données de PK obtenues dans cette étude seront combinées avec celles d'autres études pour une analyse de pharmacocinétique de population (PopPK). Les paramètres d'exposition PK dérivés des modèles (par exemple, concentration plasmatique maximale [C_{\max}], C_{\min} et aire sous la courbe de concentration plasmatique - temps [ASC]) seront utilisés pour évaluer, selon le cas, les relations entre l'exposition et l'efficacité, ainsi qu'entre l'exposition et la sécurité.

Analyses des biomarqueurs

Des tests centralisés seront effectués sur des échantillons archivés de tissu tumoral et sur des échantillons de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) de référence, afin de comparer le statut *EGFR*mt aux résultats des tests locaux. Les données de biomarqueurs issues du tissu tumoral et de l'ADNtc seront résumées de manière descriptive, et une analyse exploratoire des éventuelles associations avec la PK, l'efficacité ou la sécurité sera réalisée.

Analyses des résultats rapportés par les patients

Les résultats rapportés par les patients (PRO), incluant les symptômes, les effets indésirables et la qualité de vie, tels qu'évalués au moyen des questionnaires EQ-5D-3L et EORTC-QLQ-C30, seront analysés conformément aux lignes directrices de la FDA et de l'Agence européenne des médicaments concernant les PRO. Les descriptions détaillées des critères d'évaluation et les méthodes statistiques seront présentées dans le plan d'analyse statistique (SAP).