

RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

Titre du protocole :

Étude de phase 1b/2 en ouvert, à cohortes multiples, visant à évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la dose optimale d'ABBV-400 en association avec le budigalimab pour le traitement du CBNPC non épidermoïde avancé ou métastatique sans traitement antérieur pour une maladie avancée, et sans altérations génomiques exploitables (AndroMETa-Lung-536)

Contexte et justification :

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est le sous-type histologique de cancer du poumon le plus fréquent et la principale cause de décès lié au cancer dans le monde. Environ 25 à 39 % des patients atteints d'un CBNPC présentent des tumeurs qui surexpriment la protéine c-Met, dont ~25 % sont atteints d'un CBNPC non épidermoïde avec *EGFR* de type sauvage. Le traitement de première ligne du CBNPC a été amélioré par les inhibiteurs du récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) et du ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1).

Bien que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ait amélioré les résultats, un besoin médical non satisfait important subsiste, en particulier chez les patients présentant une expression de c-Met/amplification de *MET* pour lesquels la thérapie ciblée n'est actuellement pas testée ou disponible, et une surexpression de c-Met est un facteur pronostique négatif pour la survie chez ces patients atteints de CBNPC.

ABBV-400 est un conjugué anticorps-médicament (CAM) composé d'un anticorps ciblant le c-Met conjugué à une charge utile puissante d'inhibiteur de la topoisomérase 1 (Top1). Le budigalimab (ABBV-181) est un AcM humanisé recombinant IgG1 [REDACTED] qui se lie avec une forte affinité à la protéine PD-1 exprimée à la surface des cellules et bloque l'interaction du récepteur avec ses ligands (PD-L1/L2), ce qui entraîne un blocage des points de contrôle.

L'étude évaluera la sécurité d'emploi, l'efficacité et la dose optimale d'ABBV-400 en association avec le budigalimab chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde localement avancé/métastatique qui ne présentent aucune altération génomique exploitable connue et n'ont pas été précédemment traités par un traitement systémique pour une maladie avancée.

Objectifs et critères d'évaluation :

Objectifs principaux

- Évaluer la sécurité d'emploi et la tolérabilité d'ABBV-400 en association avec le budigalimab
- Évaluer la dose optimale recommandée pour la phase 3 (DRP3) d'ABBV-400 en association avec le budigalimab
- Évaluer l'efficacité, mesurée par le taux de réponse objective (TRO) d'ABBV-400 en association avec le budigalimab

Objectifs secondaires

- Évaluer les résultats cliniques, tels que la survie sans progression (SSP), la durée de réponse (DR), la survie globale (SG) et le taux de contrôle de la maladie (TCM) d'ABBV-400 en association avec le budigalimab

- Caractériser la pharmacocinétique (PK) et l'immunogénicité d'ABBV-400 en association avec le budigalimab
- Évaluer la pharmacodynamique et les biomarqueurs prédictifs potentiels ainsi que leur association à la PK, la sécurité d'emploi et l'efficacité
- Évaluer la contribution d'ABBV-400 et du budigalimab à l'association thérapeutique

Critère d'évaluation principal de l'efficacité

- OU évalué par un examen central indépendant en aveugle (ECIA) durant la partie 2 : réponse complète (RC) confirmée ou réponse partielle (RP) confirmée selon les critères RECIST v1.1

Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité

- SSP selon les critères RECIST v1.1 par l'ECIA
- DR pour les patients présentant une RC/RP confirmée selon les critères RECIST v1.1 par l'ECIA
- Contrôle de la maladie (CM) pour les patients présentant une RC/RP confirmée ou une maladie stable (MS) selon les critères RECIST v1.1 par l'ECIA
- RO, SSP, DR et CM par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1
- SG
- RO, SSP, SG, DR et CM dans les sous-groupes PD-L1

Critères d'évaluation de la sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi et la tolérabilité seront évaluées en analysant les événements indésirables (EI), les examens physiques et les variations des données de laboratoire et des signes vitaux, ainsi que l'arrêt du médicament ou la modification de la posologie en raison d'EI, pendant toute la durée de l'étude. Les toxicités limitant la dose (TLD) seront également évaluées durant la partie 1 de l'étude.

Critères d'évaluation PK

Les valeurs des paramètres PK comprennent la concentration sérique (ou plasmatique, pour la charge utile) maximale observée (C_{max}), temps jusqu'à C_{max} (T_{max}), demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$), et aire sous la courbe (ASC) de concentration sérique (ou plasmatique, pour la charge utile) en fonction du temps, et ils seront déterminés à l'aide de méthodes non compartimentales pour les anticorps totaux et le conjugué ABBV-400 (mesurés dans le sérum), et la charge utile d'inhibiteur de Top1 non conjugué. L'incidence des AAM et des AAMn (si mesurée) sera déterminée et résumée.

Investigateurs :

Multicentrique

Centres de l'étude :

Environ 132 centres

Population de l'étude et nombre de patients à recruter :

Environ 332 patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde localement avancé/métastatique qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur pour une maladie avancée (la partie 1 autorisera l'inclusion de patients ayant

reçu une ligne de traitement systémique antérieur pour une maladie avancée), présentent un type sauvage de l'*EGFR* et pas d'autres altérations génomiques exploitables connues (d'autres altérations génomiques exploitables, à l'exception de l'*EGFR*, seront autorisées pour les patients recevant un traitement de deuxième ligne dans la partie 1) seront inclus dans deux parties de l'étude.

Plan expérimental :

Il s'agit d'une étude en ouvert, internationale, multicentrique, de phase 1b/2, randomisée (pour la partie 2 uniquement) visant à évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la dose optimale d'ABBV-400 en association avec le budigalimab chez des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde localement avancé/métastatique. L'étude comporte deux parties. La partie 1 est à dose progressive pour l'évaluation de la sécurité d'emploi et la partie 2 est une phase d'optimisation de la dose.

Dans la partie 1, environ 12 patients n'ayant pas reçu plus d'une ligne de traitement systémique pour une maladie avancée seront inclus pour recevoir des doses croissantes d'ABBV-400 (1x/3 sem.) en association avec le budigalimab (dose fixe 1x/3 sem.). L'augmentation progressive de la dose pour l'évaluation de la sécurité d'emploi sera guidée par un plan bayésien à intervalle optimal (Bayesian Optimal Interval, BOIN) fondé sur le nombre cumulé de patients qui présentent une TLD à un niveau de dose donné d'ABBV-400.

Dans la partie 2, il est prévu que les doses sélectionnées d'ABBV-400 soient évaluées de manière plus approfondie et randomisée. Environ 320 patients n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour une maladie avancée seront randomisés pour recevoir ABBV-400 (dose sélectionnée 1 ou 2) en association avec le budigalimab, le budigalimab en association avec le carboplatine/cisplatine et le pémétréxed, ou le traitement standard (pembrolizumab en association avec le carboplatine/cisplatine et le pémétréxed).

Principaux critères d'éligibilité :

Des patients adultes qui doivent être atteints d'un CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique documenté par examen histologique seront inclus dans l'étude.

Les patients doivent présenter une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1.

Pour la partie 1, les patients ne doivent pas avoir reçu plus d'une thérapie systémique pour une maladie avancée, y compris une chimiothérapie à base de platine ou un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie), ou une thérapie ciblée appropriée pour une altération génétique exploitable, le cas échéant, pour un CBNPC non épidermoïde avec *EGFR* de type sauvage.

Pour la partie 2, les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement systémique antérieur pour une maladie avancée, ni présenter d'altération génomique exploitable connue.

Les patients doivent avoir un statut PD-L1 documenté.

Les patients doivent avoir une fonction organique adéquate.

Les patients ne doivent pas présenter de métastases connues non contrôlées au niveau du système nerveux central.

Les patients ne doivent avoir aucun antécédent de maladie pulmonaire interstitielle (MPI) ou de pneumopathie inflammatoire ayant nécessité un traitement par stéroïdes systémiques, ou signe de MPI ou de pneumopathie inflammatoire active sur l'examen de tomographie du thorax de sélection.

Médicament à l'étude et durée du traitement :

Les patients recevront ABBV-400 en association avec le budigalimab, le budigalimab en association avec le carboplatine/cisplatine et le pémétrexed (partie 2 uniquement) ou le pembrolizumab en association avec le carboplatine/cisplatine et le pémétrexed (traitement recommandé comparateur durant la partie 2 uniquement). Les médicaments de l'étude seront administrés une fois tous les 21 jours (1x/3 sem.) par perfusion IV sur des cycles de 21 jours. Le traitement se poursuivra jusqu'à la progression de la maladie, au retrait du consentement ou jusqu'à ce que les patients répondent à d'autres critères d'interruption du traitement de l'étude ou d'interruption de l'étude.

Date du résumé du protocole :

20 septembre 2024