

Résumé du protocole en langage simple

Promoteur	Relay Therapeutics, Inc.
Numéro du protocole	RLY-2608-102
Titre du protocole	Étude de phase III, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du RLY-2608 associé au fulvestrant par rapport au capivasertib + fulvestrant comme traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique avec mutation de <i>PIK3CA</i> , positif au récepteur hormonal et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HR+/HER2-) après récurrence ou progression pendant ou après un traitement par un inhibiteur de CDK4/6
Titre de l'étude en langage simple	Étude visant à comparer le RLY-2608 associé au fulvestrant au capivasertib associé au fulvestrant chez des personnes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique avec mutation de <i>PIK3CA</i> , HER2 négatif avec récepteurs hormonaux positifs
Numéro de l'étude dans l'UE	2025-523083-21-00

1. Justification

Le cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain négatifs (HER2-) est un type de cancer qui commence sous la forme d'une tumeur dans le sein. Lorsque le cancer atteint un stade avancé, les cellules anormales peuvent se propager au-delà du sein à d'autres parties du corps. Certains cancers du sein présentent également une modification (mutation) spécifique dans leurs gènes, ce qui modifie le comportement de certaines cellules. Des mutations dans le gène appelé *PIK3CA*, fréquemment présentes dans les tumeurs solides, activent et modifient une protéine de la tumeur appelée PI3K α , ce qui entraîne la formation, la croissance et la propagation de la tumeur au-delà du sein. La mutation de *PIK3CA* est difficile à traiter avec les médicaments actuels, car ces médicaments affectent souvent également la protéine PI3K α non mutée dans les cellules normales, entraînant ainsi des effets indésirables qui obligent souvent les patients à arrêter leur traitement anticancéreux. De meilleures options de traitement sont nécessaires pour les personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec mutation de *PIK3CA*, RH+/HER2-. Le RLY-2608 (produit à l'étude) a été conçu pour cibler spécifiquement la version mutée de PI3K α afin d'éviter les éventuels effets indésirables qui entraînent l'arrêt du traitement. Le RLY-2608 est expérimental, ce qui signifie qu'il n'a pas été autorisé par les agences réglementaires de santé. Les données initiales issues de l'évaluation du RLY-2608 et du fulvestrant (un type d'endocrinothérapie) chez des patients atteints d'un cancer du sein avec mutation de *PIK3CA* (m*PIK3CA*) RH+/HER2- ont montré des résultats positifs et un allongement de la survie sans progression (SSP). La SSP est une mesure de la durée pendant laquelle une personne vit sans que son cancer progresse pendant et après le traitement.

2. Objectifs

Cette étude est menée chez des participants ayant reçu un diagnostic de cancer du sein RH+/HER2- avancé ou métastatique (qui s'est propagé à d'autres parties du corps), dont le cancer a progressé après un traitement par un inhibiteur des CDK4/6 et une endocrinothérapie, et dont la tumeur présente une mutation dans le gène *PIK3CA*. L'objectif principal de cette étude est de comprendre l'efficacité du produit à l'étude RLY-2608 lorsqu'il est associé au fulvestrant, par rapport au capivasertib plus fulvestrant, telle que mesurée par la SSP.

Cette étude vise également à comparer d'autres aspects de l'association RLY-2608 + fulvestrant par rapport à

l'association capivasertib + fulvestrant, y compris d'autres mesures d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance du traitement, la manière dont l'organisme traite le RLY-2608, ainsi que l'impact du traitement sur les symptômes et la qualité de vie.

3. Critères d'évaluation principaux de l'étude

Le résultat principal évalué dans l'étude est la durée pendant laquelle les participants vivent sans que leur cancer progresse, telle que mesurée par la SSP, lorsqu'ils reçoivent le RLY-2608 associé au fulvestrant par rapport à ceux qui reçoivent le capivasertib associé au fulvestrant.

4. Critères d'évaluation secondaires de l'étude

- Durée de survie des participants
- Nombre de participants présentant une réduction de la taille de leur cancer pendant le traitement et durée de cette réponse
- Nombre et gravité des effets indésirables ou des événements indésirables (EI)

5. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, internationale, en ouvert, avec deux cohortes d'environ 270 participants chacune. Il y aura environ 540 participants au total.

L'étude comportera deux options de traitement :

- RLY-2608 en association avec le fulvestrant
- Capivasertib en association avec le fulvestrant

En général, il est prévu que les patients participent à l'étude jusqu'à la progression du cancer (observée à l'examen d'imagerie par TDM ou IRM), jusqu'à ce que le participant commence un nouveau traitement anticancéreux, jusqu'à la survenue d'un événement indésirable cliniquement significatif nécessitant l'arrêt du traitement, jusqu'à ce qu'un participant ne puisse pas accomplir les obligations requises dans le cadre du traitement à l'étude, jusqu'à ce qu'il soit déterminé que l'arrêt est dans l'intérêt du participant, jusqu'à la survenue d'une grossesse ou jusqu'à ce que le participant se retire du traitement.

6. Population de l'étude

Les adultes âgés de 18 ans ou plus atteints d'un cancer du sein avancé RH+/HER2- avec mutation de *PIK3CA*, dont la maladie a progressé après un traitement par un inhibiteur de CDK4/6 et une endocrinothérapie, peuvent participer à l'étude. Il se peut que les personnes ne soient pas en mesure de participer à cette étude si elles ne sont pas disposées et en mesure de se rendre aux visites programmées et de suivre les instructions de l'étude, si elles présentent certaines affections médicales (c.-à-d. diabète nécessitant un traitement, certaines affections cardiaques, etc.), si elles sont enceintes ou allaitent, ou si elles ont des antécédents de certains autres cancers qui ont été diagnostiqués ou ont nécessité un traitement au cours des 5 dernières années. Ce ne sont là que quelques exemples, et le médecin investigateur examinera la liste complète des critères à prendre en compte pour déterminer si un patient peut ou non participer à cette étude.

7. Interventions

Toutes les personnes qui participent à cette étude seront affectées à l'une des 2 cohortes de manière aléatoire (comme à pile ou face) pour recevoir soit le RLY-2608 associé au fulvestrant, soit le capivasertib associé au fulvestrant. Il y a une probabilité égale de se trouver dans l'une ou l'autre cohorte. Le traitement sera administré en « cycles de traitement » de 4 semaines ou 28 jours. Un cycle de traitement est la période pendant laquelle un traitement est administré.

Le RLY-2608 sera pris par voie orale deux fois par jour avec de la nourriture, tous les jours.

Le capivasertib sera pris par voie orale deux fois par jour, avec ou sans nourriture, pendant 4 jours, suivis d'une pause de 3 jours. Après chaque pause de 3 jours, les participants reprendront le traitement.

Le fulvestrant sera administré par injection intramusculaire aux Jours 1 et 15 du Cycle 1, puis au Jour 1 de chaque cycle ultérieur. Toutes les doses seront administrées par le personnel clinique au centre de l'étude ou par un prestataire de soins de santé local (le cas échéant).

8. Considérations éthiques concernant l'étude clinique, notamment le bénéfice attendu pour chaque patient ou groupe de participants représenté par les patients de l'étude, ainsi que la nature et l'étendue des contraintes et des risques

Le traitement à l'étude vise à aider à traiter l'affection du participant, mais la sécurité d'emploi et l'efficacité du RLY-2608 ne sont pas encore entièrement connues. Bien que les bénéfices directs pour les participants ne soient pas garantis, les informations recueillies dans le cadre de l'étude pourraient aider d'autres personnes atteintes d'une affection médicale similaire à l'avenir. L'étude comporte certains risques pour les participants. Pendant l'étude, les participants passeront régulièrement des visites afin de déterminer si des effets indésirables dus au traitement sont survenus. Les patients envisageant de participer seront informés des risques et des bénéfices, ainsi que des procédures ou des examens supplémentaires qui pourraient s'avérer nécessaires. Le médecin investigateur surveillera étroitement l'état de santé des participants tout au long de cette étude et répondra à toute question concernant les risques, les gênes et les effets indésirables des interventions de l'étude.