

RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

Nom du promoteur	Arcus Biosciences, Inc.
Numéro du protocole	PEAK-1
Titre	Essai de phase 3 multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle, de Casdatifan et Cabozantinib contre placebo et Cabozantinib chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires métastatique.
Titre abrégé	Essai randomisé de phase 3 de Casdatifan et Cabozantinib contre placebo et Cabozantinib chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires métastatique.
Numéros d'identification de l'agence réglementaire	N° IND : 160764 CTIS : 2024-515023-11-00
Nom du produit expérimental	Casdatifan (AB521)
Produits à l'étude	Casdatifan (AB521) et cabozantinib
Phase de l'étude	Phase III
Nombre de centres d'étude	Environ 200 centres dans le monde
Population cible	Patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires (CRcc) avancé ou métastatique confirmé ayant présenté une progression pendant ou après une immunothérapie antérieure par anti-protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) ou anti-ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1)
Nombre de patients	Environ 720 patients
Durée de l'étude	Il est prévu que la durée de l'étude soit d'environ 5 ans
Conception de l'étude	Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, randomisée, contrôlée par substance active, contrôlée par placebo, en double aveugle, à 2 bras, internationale, visant à évaluer la survie sans progression (SSP) du casdatifan par rapport au placebo lorsqu'il est administré en association avec le cabozantinib chez des patients adultes atteints d'un CRcc avancé ou métastatique confirmé ayant présenté une progression pendant ou après une immunothérapie antérieure par anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Environ 720 patients seront inclus et randomisés selon un rapport de 2:1 dans le Bras A ou le Bras B (détaillés ci-dessous). CCI Un patient est considéré comme inclus après avoir terminé le processus de consentement éclairé, avoir satisfait à tous les critères d'éligibilité et avoir été randomisé. Bras A (bras expérimental) Les doses et l'administration du casdatifan et du cabozantinib se dérouleront sur des cycles de 28 jours : • Casdatifan administré par voie orale à 100 mg une fois par jour (1x/j) de chaque cycle. • Cabozantinib administré par voie orale à 60 mg 1x/j de chaque cycle. Bras B (bras comparateur)

	Les doses et l'administration du placebo et du cabozantinib se dérouleront sur des cycles de 28 jours : • Placebo administré par voie orale 1x/j de chaque cycle. • Cabozantinib administré par voie orale à 60 mg 1x/j de chaque cycle. La permutation entre le bras expérimental et le bras comparateur n'est pas autorisée. Les patients poursuivront le traitement jusqu'au décès, jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable, jusqu'à ce qu'ils soient perdus de vue pour le suivi, jusqu'à la progression de la maladie vérifiée par un examen central indépendant en aveugle (ECIA), jusqu'au retrait de l'étude ou jusqu'à la clôture de l'étude par le promoteur, selon la première éventualité. Un comité indépendant de surveillance des données (CISD) surveillera la sécurité d'emploi en cours pendant l'étude et examinera les données d'efficacité pour les analyses intermédiaires prévues. CCI Des détails supplémentaires sur la composition et la portée du CISD ainsi que sur le plan de surveillance des données seront présentés dans la charte du CISD. Les données de sécurité d'emploi individuelles des patients seront évaluées à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement et pendant la période de suivi de la sécurité d'emploi 30 jours après la visite de fin de traitement. Les évaluations de l'activité clinique de la tumeur seront réalisées toutes les 8 semaines pendant les 2 premières années, puis toutes les 12 semaines par l'ECIA et par les investigateurs, conformément aux critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides version 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1). La pharmacocinétique (PK), la pharmacodynamique, les résultats rapportés par les patients (RRP) et les biomarqueurs exploratoires seront également évalués.
Justification	L'étude actuelle est conçue comme une étude multicentrique de phase III, randomisée, contrôlée par substance active, contrôlée par placebo, en double aveugle, à 2 bras, internationale, menée chez des patients adultes atteints d'un CRcc avancé ou métastatique confirmé ayant présenté une progression pendant ou après une immunothérapie antérieure par anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Cette étude vise à évaluer les bénéfices potentiels du casdatifan en association avec le cabozantinib par rapport au placebo et au cabozantinib chez des patients atteints d'un CRcc avancé ou métastatique ayant présenté une progression pendant ou après une immunothérapie antérieure par anti-PD-1/PD-L1. Les options de traitement pour les patients atteints d'un CRcc avancé post-immunologie se limitent aux ITK-VEGFR en monothérapie, comme le cabozantinib. L'association d'un inhibiteur du facteur-2 alpha induit par l'hypoxie (HIF-2α) avec un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) qui cible le VEGFR, le facteur de transition mésenchymo-épithéliale et le récepteur AXL de la tyrosine kinase peut entraîner des effets antitumoraux plus importants que leurs bénéfices individuels seuls. Par conséquent, une association comprenant le casdatifan et le TKI, le cabozantinib, a le potentiel de fournir une activité clinique supplémentaire plus importante que celle du cabozantinib ou du casdatifan seul. Dans l'essai clinique de phase III METEOR, le traitement par le cabozantinib seul chez des patients atteints d'un CRcc avancé dont le cancer avait rechuté pendant ou après un traitement antérieur a entraîné un taux de réponse objective (TRO) de 17 %, une SSP médiane de 7,4 mois et une survie globale (SG) médiane de 21,4 mois (Choueiri et al., 2016). Dans l'essai clinique de phase III plus récent CONTACT-03, en particulier chez les patients ayant présenté une progression pendant ou après un traitement antérieur par inhibiteur de point

	de contrôle immunitaire, le cabozantinib a montré un TRO de 41 % (TRO confirmé par examen central indépendant en aveugle), une SSP médiane de 10,8 mois et une SG médiane qui n'avait pas été atteinte, mais avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de 21,1 mois (Pal et al., 2023). D'après d'autres essais cliniques en cours portant sur un inhibiteur de l'HIF-2α en association avec un ITK-VEGFR, cette forme de traitement combiné a montré des résultats précoces prometteurs pour les patients atteints d'un CRcc. L'essai clinique de phase II en cours évaluant l'association du belzutifan (un inhibiteur de l'HIF-2α) avec le cabozantinib chez des patients atteints d'un CRcc ayant reçu une immunothérapie antérieure avec pas plus de 2 traitements antérieurs pour le CRcc a démontré jusqu'à présent un TRO de 30,8 % (IC à 95 % : 18,7 %-45,1 %), une SSP médiane de 13,8 mois (IC à 95 % : 9,2-19,4) et une SG médiane de 24,1 mois (IC à 95 % : 20,0-37,4) (Choueiri et al., 2023). Le promoteur suggère que l'étude du casdatifan (un inhibiteur de l'HIF-2α) en association avec le cabozantinib (un ITK-VEGF) est justifiée sur la base des premiers résultats encourageants du casdatifan en monothérapie et des données préliminaires d'efficacité du casdatifan en association avec le cabozantinib issues de l'étude ARC-20. À ce jour (date limite de recueil des données : CCI), les données préliminaires de sécurité d'emploi du casdatifan en association avec le cabozantinib ont démontré un profil de sécurité d'emploi acceptable et gérable sans nouveaux risques importants identifiés en matière de sécurité d'emploi.	
Comité de Surveillance des données ou autre comité	Oui	
Objectifs et critères d'évaluation de l'étude	Objectifs	Critères d'évaluation
Principal	Comparer la SSP du casdatifan + cabozantinib par rapport au placebo + cabozantinib chez tous les patients randomisés.	La SSP est définie comme le délai entre la date de randomisation et la progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues, selon la première éventualité, telle qu'évaluée par l'ECIA selon les critères RECIST 1.1.
Secondaires	Comparer la SG du casdatifan + cabozantinib par rapport au placebo + cabozantinib chez tous les patients randomisés.	La SG est définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès toutes causes confondues.
	Évaluer des mesures supplémentaires de l'activité clinique chez tous les patients randomisés.	- Le TRO est défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) confirmée ou une réponse partielle (RP) confirmée au traitement à l'étude, telle qu'évaluée par l'ECIA selon les critères RECIST 1.1. - La durée de réponse est mesurée à partir du moment de la première réponse (RC ou RP) jusqu'à la date de la première progression de la maladie documentée ou du décès, selon la première éventualité, telle qu'évaluée par l'ECIA selon les critères RECIST 1.1.

		Le taux de contrôle de la maladie (TCM) est défini comme la proportion de patients ayant obtenu une RC confirmée, une RP confirmée ou une maladie stable pendant ≥ 16 semaines à compter de la date de randomisation, tel qu'évalué par l'ECIA selon les critères RECIST 1.1.
	Évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du casdatifan ou du placebo en association avec le cabozantinib chez tous les patients traités.	Incidence et sévérité des effets indésirables émergeant du traitement et des effets indésirables graves émergeant du traitement, et toute tendance cliniquement significative des paramètres de sécurité d'emploi.
	Évaluer les symptômes liés à la maladie sur la base des résultats rapportés par les patients à l'aide de l'indice des symptômes rénaux du National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy – version à 19 items (NFKSI-19) du casdatifan + cabozantinib par rapport au placebo + cabozantinib chez tous les patients randomisés.	Délai jusqu'à la première détérioration des symptômes dans le score de la sous-échelle des items 1-9 de l'indice des symptômes rénaux liés à la maladie du National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy (NFKSI-DRS).
Objectif exploratoire	Décrire le profil PK du casdatifan.	Concentration plasmatique du casdatifan par prélèvements éparés.
	Évaluer la relation entre les caractéristiques de la tumeur et les biomarqueurs sanguins avec réponses cliniques après un traitement d'association.	Corrélation de la réponse clinique avec la tumeur, le micro-environnement tumoral et les biomarqueurs sanguins à la référence et après le traitement.
	Évaluer les mesures de l'activité clinique chez tous les patients randomisés, telles qu'évaluées par les investigateurs.	TRO, TCM et SSP, tels qu'évalués par les investigateurs selon les critères RECIST 1.1.
	CCI [REDACTED]	- CCI [REDACTED] du NFKSI-DRS. - CCI [REDACTED] NFKSI-19 CCI [REDACTED] - CCI [REDACTED] FKSI- 19.

		- CCI [REDACTED] questionnaire sur la qualité de vie dans le cancer à 30 items de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-C30). - CCI [REDACTED] EORTC QLQ-C30. - CCI [REDACTED] EuroQol à 5 dimensions et 5 niveaux (EQ-5D-5L). - CCI [REDACTED] l'échelle visuelle analogique EQ-5D-5L. - CCI [REDACTED] NFKSI-19, EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L CCI [REDACTED]
	Comparer la survie sans progression 2 (SSP-2) pour le casdatifan + cabozantinib par rapport au placebo + cabozantinib chez tous les patients randomisés.	La SSP-2 est définie comme le délai entre la date de randomisation et la deuxième progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues, selon la première éventualité.