

1. RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

1.1. Résumé

Titre du protocole : Étude de phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo du mévrométostat (PF-06821497) avec l'enzalutamide dans le cadre d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (MEVPRO-3)

Titre abrégé : Étude pour en apprendre davantage sur le médicament expérimental appelé Mévrométostat (PF-06821497) chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration n'ayant pas reçu de traitement par hormonothérapie de nouvelle génération ou par chimiothérapie pour le traitement de leur cancer de la prostate métastatique (MEVPRO-3)

Numéro(s) d'identification auprès des agences de réglementation :

Numéro IND aux États-Unis :	134135
Numéro UE d'essai clinique :	2024-519369-24-00
ID sur ClinicalTrials.gov :	Non disponible
Numéro du plan d'investigation pédiatrique :	Non disponible
Numéro de protocole :	C2321008
Phase :	3

Justification de l'étude :

La justification de cette étude est d'évaluer si l'ajout de l'inhibition d'EZH2 (amplificateur de l'homologue 2 de Zeste) à l'enzalutamide peut retarder ou prévenir la résistance aux anti-androgènes, augmentant ainsi la durée du bénéfice clinique de l'enzalutamide chez les patients naïfs de tout traitement par inhibiteurs de la voie du récepteur aux androgènes (ARPI) et n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie dans le cadre d'un CPSCm (cancer de la prostate métastatique sensible à la castration). Cette étude randomisée de phase 3 (C2321008, appelée ci-après MEVPRO-3) a pour but de démontrer que l'association du mévrométostat et de l'enzalutamide offre un bénéfice clinique supérieur par rapport à l'association du placebo et de l'enzalutamide chez les patients atteints de CPSCm.

Objectifs et critères d'évaluation

Objectifs	Critères d'évaluation
Principal :	Principal :
Démontrer que le mévrométostat en association avec l'enzalutamide est supérieur au placebo en association avec l'enzalutamide pour prolonger la survie sans progression radiographique (SSPr) évaluée par examen central indépendant en aveugle (ECIA)	SSPr évaluée par ECIA selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 (maladie des tissus mous) et PCWG3 (Prostate Cancer Working Group 3) (maladie osseuse)
Secondaires :	Secondaires :
Démontrer que le mévrométostat en association avec l'enzalutamide est supérieur au placebo en association avec l'enzalutamide pour prolonger la survie globale (SG)	SG (protégée par alpha)
Comparer l'activité antitumorale entre le mévrométostat en association avec l'enzalutamide et le placebo en association avec l'enzalutamide	- Proportion de patients présentant une maladie mesurable des tissus mous à l'inclusion avec une réponse objective selon les critères RECIST 1.1 (évaluée par l'ECIA et l'investigateur) - Durée de la réponse des tissus mous selon les critères RECIST 1.1 (évaluée par l'ECIA et l'investigateur) - Proportion de patients présentant une réponse du PSA (antigène prostatique spécifique) de $\geq 50\%$ avec des valeurs de PSA détectables à l'inclusion - Délai jusqu'à la progression du PSA - Délai jusqu'à l'instauration d'un traitement antinéoplasique - Délai jusqu'au premier événement squelettique symptomatique - Délai entre la randomisation et le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)
Comparer la sécurité et la tolérance entre le mévrométostat en association avec l'enzalutamide et le placebo en association avec l'enzalutamide	Type, incidence, sévérité (selon les critères de la terminologie commune du National Cancer Institute pour les événements indésirables [NCI CTCAE v5.0]), gravité et lien avec les médicaments à l'étude des événements indésirables (EI), et toute anomalie des analyses de laboratoire et à l'électrocardiogramme (ECG)
Évaluer la pharmacocinétique (PK) du mévrométostat lorsqu'il est administré en association avec l'enzalutamide	PK caractérisée par des concentrations plasmatiques prédose minimales et post-dose de mévrométostat lors de visites sélectionnées
Comparer les résultats rapportés par le patient (Patient-Reported Outcomes, PRO) entre le mévrométostat en association avec l'enzalutamide et le placebo en association avec l'enzalutamide	- Variation par rapport à l'inclusion et délai jusqu'à la confirmation de la détérioration des pires symptômes de douleur rapportés par le patient selon le questionnaire concis sur la douleur dans sa forme abrégée (Brief Pain Inventory – Short Form, BPI-SF) - Variation par rapport à l'inclusion de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), du fonctionnement et des symptômes, et délai jusqu'à la détérioration définitive selon l'échelle d'évaluation fonctionnelle du traitement contre le cancer de la prostate (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate, FACT-P)

Objectifs	Critères d'évaluation
	- Variation par rapport à l'inclusion et délai jusqu'à la détérioration définitive du fonctionnement et des symptômes spécifiques au cancer de la prostate rapportés par le patient selon le questionnaire à 25 items sur la qualité de vie liée au cancer de la prostate de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-PR25) - Variation par rapport à l'inclusion et délai jusqu'à la confirmation de la détérioration des symptômes de fatigue rapportés par le patient selon le questionnaire concis sur la fatigue (Brief Fatigue Inventory, BFI) - Variation par rapport à l'inclusion de l'état de santé général rapporté par le patient selon l'échelle européenne d'évaluation de la qualité de vie à 5 dimensions et 5 niveaux (European Quality of Life 5-Dimension 5 Level, EQ-5D-5L)
Évaluer la relation entre la quantité d'ADN tumoral circulant (ADNtc) et les résultats	Quantité d'ADNtc à l'inclusion et pendant l'étude

Méthodologie générale

Il s'agit d'une étude de phase 3, mondiale, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo visant à évaluer le mévrométostat en association avec l'enzalutamide par rapport au placebo en association avec l'enzalutamide chez des patients atteints de CPSCm n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique, à l'exception d'un traitement par privation androgénique (TPA) et d'agents anti-androgènes de première génération. Un traitement antérieur par TPA (chimique ou chirurgical) d'une durée maximale de 3 mois est autorisé sans preuve radiographique de progression de la maladie ou d'augmentation du taux de PSA indiquant une progression de la maladie avant le jour 1.

Environ 1 000 patients seront randomisés selon un rapport de 1:1 dans les bras suivants :

- Bras expérimental A : mévrométostat 875 mg deux fois par jour + enzalutamide 160 mg une fois par jour
- Bras de comparaison B : placebo deux fois par jour + enzalutamide 160 mg une fois par jour

La randomisation sera stratifiée en fonction des paramètres suivants :

- Volume de la maladie (faible ou élevé). Un volume élevé de la maladie est défini par la présence de métastases viscérales ou d'au moins quatre lésions osseuses dont au moins une doit s'étendre au-delà des corps vertébraux et du bassin.
- CPSCm *de novo* ou récidivant

Les patients randomisés recevront le traitement correspondant au bras auquel ils sont affectés jusqu'à ce que les critères d'arrêt du traitement à l'étude soient satisfaits.

Le statut de la maladie sera évalué à la sélection et à intervalles réguliers au cours de l'étude par tomodensitométrie (TDM) du thorax et TDM/imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'abdomen et du bassin pour l'évaluation de la maladie des tissus mous/viscérale,

scintigraphie osseuse au technétium-99m (^{99m}Tc)-diphosphonate de méthylène pour la détection des métastases osseuses, mesures du PSA et évaluations des résultats rapportés par les patients (PRO). Un laboratoire d'imagerie central tiers effectuera un ECIA des données de SSPr. L'ECIA des évaluations radiographiques prend fin après une progression radiographique déterminée par ECIA.

Le traitement à l'étude se poursuivra jusqu'à une progression radiographique de la maladie déterminée par ECIA, jusqu'au refus du patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à ce que d'autres critères d'arrêt du traitement à l'étude soient satisfaits. Les patients intégreront la période de suivi à long terme après le suivi de la sécurité. Si le patient n'a pas arrêté les procédures de l'étude et/ou le suivi post-traitement, le suivi à long terme se poursuivra jusqu'à la fin de l'étude. Il est recommandé que les patients continuent à prendre le traitement à l'étude jusqu'à confirmation par ECIA d'une progression radiographique. Les patients qui arrêtent le traitement et ne présentent pas de progression radiologique de la maladie poursuivront les examens d'imagerie radiographique ainsi que les évaluations du PSA et de la testostérone sérique jusqu'à la confirmation par ECIA de leur progression radiographique (qu'un nouveau traitement antinéoplasique ait été instauré ou non) ou jusqu'à leur décès. Après confirmation par ECIA de la progression radiographique, d'autres examens d'imagerie radiographique et évaluations du PSA seront réalisés conformément aux pratiques cliniques locales jusqu'au prochain rapport de progression après le début du traitement antinéoplasique ultérieur.

Un E-DMC (comité externe de surveillance des données) indépendant surveillera régulièrement la sécurité des patients.

Nombre de patients

Environ 1 000 patients seront inclus dans l'étude.

Remarque : par patient « inclus », on entend tout patient ayant accepté de participer à cette étude clinique à l'issue du processus de consentement éclairé et de la randomisation (attribution du traitement à l'étude).

En tout, 227 événements de SSPr fourniront une puissance d'environ 90 % pour détecter un rapport de risque (RR) cible de 0,65 à l'aide d'un test log-rank bilatéral avec un niveau de significativité de 5 %.

Concernant la SG, un total de 252 événements fournira une puissance d'environ 80 % pour détecter un RR cible de 0,70 à l'aide d'un test log-rank bilatéral avec un niveau de significativité de 5 % et une conception séquentielle par groupe en 3 analyses intermédiaires.

Population de l'étude

Les patients éligibles sont des hommes adultes (âgés de ≥ 18 ans) présentant un adénocarcinome de la prostate confirmé par examen histologique ou cytologique, une castration chirurgicale ou médicale et une maladie métastatique documentée. Les patients doivent présenter un indice de performance ECOG de 0 ou 1, sans pathologie médicale ou psychiatrique ni anomalie des analyses de laboratoire susceptible d'accroître le risque lié à la participation. Les patients doivent être naïfs de tout traitement au stade du CPSCm (par

exemple, les patients ne doivent pas avoir reçu de chimiothérapie cytotoxique [notamment le docétaxel], un inhibiteur antérieur de la voie du récepteur aux androgènes [ARPI ; enzalutamide, apalutamide, darolutamide], de l'acétate d'abiratéron ou tout autre traitement systémique) à quelques exceptions près.

Bras de l'étude et durée :

Bras de l'étude		
Nom du bras	Bras A	Bras B
Description du bras	Mévrométostat 875 mg deux fois par jour + enzalutamide 160 mg une fois par jour. Le traitement sera administré jusqu'à la confirmation d'une progression de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable, le retrait du consentement, la perte de vue du patient au suivi ou l'arrêt de l'étude.	Placebo deux fois par jour + enzalutamide 160 mg une fois par jour. Le traitement sera administré jusqu'à la confirmation de la progression de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable, le retrait du consentement, la perte de vue du patient au suivi ou l'arrêt de l'étude.

Considérations éthiques :

Les résultats d'une étude de phase 1 en cours sur le mévrométostat (C2321001) administré soit en monothérapie chez des patients atteints de tumeurs solides, soit en association avec l'enzalutamide chez des patients atteints d'un cancer de la prostate, sont en faveur de la présente étude sur le mévrométostat en association avec l'enzalutamide chez les patients atteints de CPSCm. Compte tenu des mesures prises pour minimiser les risques pour les patients, les risques potentiels liés au mévrométostat en association avec l'enzalutamide sont justifiés par les bénéfices potentiels dont pourraient bénéficier les patients atteints de CPSCm. Par conséquent, les résultats de la phase 1 suggèrent un profil bénéfice-risque favorable pour étayer la justification de l'étude.

Les patients peuvent présenter une progression retardée de la maladie et un bénéfice clinique tout en maintenant une qualité de vie préservée grâce à l'association du mévrométostat et de l'enzalutamide. Les patients de l'étude pourraient également bénéficier d'une surveillance plus intense et d'évaluations plus fréquentes. D'après les données cliniques de phase 1 pour les patients atteints d'un cancer de la prostate, les événements indésirables toutes causes confondues les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) avec l'association de mévrométostat et d'enzalutamide incluent la diarrhée, la diminution de l'appétit, les nausées, la fatigue, la dysgueusie, l'asthénie, l'œdème périphérique, les vomissements, la perte de poids, l'alopécie, l'hypokaliémie, l'hypocalcémie, l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie. Les données de sécurité de l'étude seront surveillées régulièrement par le promoteur, ainsi que par un E-DMC (comité externe de surveillance des données) indépendant. Les patients seront invités à demander des conseils relatifs à la cryopréservation des spermatozoïdes en raison de la possibilité d'une diminution du nombre de spermatozoïdes pendant le traitement.