

RESUME EU-CTR DU PROTOCOLE

Numéro EU-CT	2025-521908-22
Titre du protocole	IZABRIGHT-Lung01 : Etude de phase 2/3, randomisée et en ouvert, comparant l'Izalontamab Brengitecan (BMS-986507) à une chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avec mutation EGFR, dont la maladie a progressé sous traitement par inhibiteur de tyrosine kinase ciblant EGFR.
Titre abrégé	IZABRIGHT-Lung01 : Etude comparant Izalontamab Brengitecan (BMS-986507) par rapport à une chimiothérapie à base de platine-pemetrexed pour le cancer bronchique non à petites cellules avec mutation EGFR après échec d'un traitement par ITK anti-EGFR.
Version et Date	Version 01 datée du 12 juin 2025 Correspondant au Protocole Original daté du 15 mai 2025
Contexte et rationnel	Dans le cancer bronchique, un gène appelé EGFR subit souvent des modifications (on parle alors de mutation de l'EGFR), en particulier dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), pouvant être traité par des médicaments spécifiques. Ces mutations sont présentes chez environ 15 % des patients caucasiens et jusqu'à 50 % des patients asiatiques atteints de CBNPC avancé, touchant plus fréquemment les femmes et les non-fumeurs. La plupart des patients porteurs d'une mutation EGFR répondent bien aux médicaments ciblant l'EGFR, appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI). Toutefois, avec le temps, une résistance peut se développer et la maladie progresser. L'osimertinib est un EGFR-TKI de troisième génération plus récente, particulièrement efficace lorsque les traitements antérieurs échouent en raison de la résistance. Bien que d'autres médicaments similaires soient en développement, il est important de noter que la plupart des patients atteints d'un cancer du poumon muté EGFR verront leur maladie progresser à un moment donné au cours du traitement par EGFR-TKI. Iza-bren est un médicament anticancéreux ciblé qui attaque les cellules cancéreuses de deux manières. Il utilise un anticorps spécifique qui se lie à deux molécules clés (EGFR et HER3) présentes à la surface des cellules cancéreuses, auquel est attaché un agent chimiothérapeutique. Une fois l'anticorps lié à la cellule cancéreuse, l'agent chimiothérapeutique pénètre dans la cellule, endommage son ADN et la détruit. L'anticorps bloque également les signaux de croissance du cancer et aide le système immunitaire à combattre la maladie. Cette double action fait d'iza-bren un traitement prometteur pour surmonter la résistance à d'autres traitements anticancéreux, tels que les EGFR-TKI. IZABRIGHT-Lung01 (CA2440010) est un essai clinique international qui évalue l'efficacité d'iza-bren chez des patients atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation EGFR et dont la maladie a progressé après un traitement par EGFR-TKI. L'essai vise à déterminer la dose optimale d'iza-bren et à comparer ses résultats à ceux de la chimiothérapie standard. Les premières données suggèrent qu'iza-bren offre des résultats prometteurs pour le contrôle tumoral et la gestion de la maladie, en particulier chez les patients présentant une mutation EGFR et ceux qui reçoivent ce médicament précocement au cours de leur prise en charge.
Objectifs principaux et secondaires	L'essai a pour objectif de déterminer la meilleure dose d'iza-bren et de comparer son efficacité à celle de la chimiothérapie standard. Les participants seront répartis de façon aléatoire pour recevoir soit iza-bren, soit la chimiothérapie. Lors de la première étape de l'essai (dite Phase 2), l'objectif principal est de déterminer la dose optimale d'iza-bren. On entend par optimale le meilleur équilibre entre le contrôle du cancer et la gestion des effets secondaires. Deux doses différentes d'iza-bren seront comparées entre elles. Lors de la deuxième étape de l'essai (dite Phase 3), l'objectif principal est de comparer l'iza-bren à la dose optimale avec la chimiothérapie standard afin d'identifier lequel de ces deux traitements ralentit le mieux la progression du cancer chez des patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutation EGFR. Ces patients voient leur maladie progresser après l'utilisation de médicaments plus récents (TKI de troisième génération). Un objectif secondaire important est d'évaluer si les participants vivent plus longtemps avec l'iza-bren comparé aux traitements standard de chimiothérapie.
Critères d'évaluation principaux et secondaires de	Le critère principal de la Phase 1 est la détermination de la dose optimale d'iza-bren. Le critère principal de la Phase 2 est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant en aveugle.

L'étude	Concrètement, l'efficacité supérieure potentielle d'iza-bren comparée à la chimiothérapie sera mesurée en analysant la durée pendant laquelle la maladie ne s'aggrave pas, selon des critères définis, et les résultats seront vérifiés et confirmés par une équipe indépendante de médecins experts, à partir de l'évaluation des images médicales des patients. Le critère secondaire clé de la Phase 2 est la survie globale : l'étude évaluera si les participants vivent plus longtemps sous iza-bren comparé à la chimiothérapie.
Design global	L'étude comporte trois parties (sélection, traitement et suivi) et deux étapes (Phase 2, Phase 3). Lors de l'étape 1 (Phase 2), les participants seront répartis de façon aléatoire pour recevoir soit iza-bren à la dose niveau 1 (bras A), soit iza-bren à la dose niveau 2 (bras B) par voie intraveineuse, soit la chimiothérapie standard combinée (4 cycles de carboplatine ou cisplatine au choix du médecin, associés au pemetrexed, suivis de la poursuite du pemetrexed en monothérapie) (bras C). Une fois qu'un nombre suffisant de participants aura participé à l'étape 1 pour permettre la sélection de la meilleure dose d'iza-bren (niveau 1 ou niveau 2), l'étude passera à l'étape 2 (Phase 3). Dans cette seconde étape, chaque participant sera réparti de façon aléatoire pour recevoir soit la dose sélectionnée d'iza-bren (bras D), soit la même chimiothérapie que dans le bras C (bras E). Pendant la prise d'iza-bren ou de la chimiothérapie standard, les participants devront se rendre à la clinique pour recevoir les perfusions intraveineuses et subir des examens d'imagerie pour évaluer la réponse de leur cancer aux deux traitements à l'étude. Le traitement se poursuivra jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'effets secondaires trop sévères. Après l'arrêt du traitement, les participants seront surveillés pour les effets secondaires pendant environ 30 jours, puis contactés toutes les 12 semaines pour le suivi de la survie.
Population de l'étude	L'étude inclut des personnes atteintes d'un certain type de cancer bronchique, le CbNPC non épidermoïde, confirmé par l'examen de prélèvements tissulaires ou cellulaires, et dont la maladie ne peut pas être complètement éliminée par les traitements disponibles. Leur cancer présente certaines altérations génétiques de l'EGFR, soit ex19del, soit L858R. Pour être éligibles à l'étude, les patients doivent présenter une progression de la maladie dans les situations suivantes : • Après traitement par un médicament EGFR de nouvelle génération (inhibiteur de tyrosine kinase de 3e génération) en première ou deuxième ligne, suivant au maximum un traitement antérieur par un médicament EGFR plus ancien. • Ils ont déjà reçu une combinaison d'osimertinib et de chimiothérapie en première ligne pour un cancer avancé, mais n'ont pas reçu de chimiothérapie depuis au moins 12 mois. • Ils prennent actuellement de l'osimertinib seul après un traitement antérieur par chimioradiothérapie pour un cancer inopérable. • Ils utilisent l'osimertinib en traitement de consolidation après chirurgie pour un cancer du poumon à un stade précoce. • Ils ont débuté un traitement par la combinaison amivantamab et lazertinib pour un cancer avancé. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées et stables peuvent également participer à l'étude.
Déroulement de l'étude	Tous les participants continueront de recevoir le traitement de l'étude jusqu'à ce que l'une des situations suivantes se produise : la maladie progresse clairement selon les examens d'imagerie et la confirmation d'un comité de revue, le participant présente des effets indésirables trop sévères ou difficiles à gérer, il ne se présente plus au visite de suivi, il décide d'arrêter sa participation, il ne respecte pas les règles de l'étude, l'étude est arrêtée par le promoteur, il tombe enceinte, ou il commence un nouveau traitement anticancéreux. En Phase 2 de l'étude, les participants seront répartis en trois groupes : • Bras A : Iza-bren Dose Niveau 1, ou • Bras B : Iza-bren Dose Niveau 2, ou • Bras Contrôle C : chimiothérapie au choix du médecin : - o Carboplatine + Pemetrexed : Carboplatine IV à la dose d'AUC5 associé au Pemetrexed IV à la dose de 500 mg/m² le Jour 1, toutes les 3 semaines, pendant 4 cycles, puis poursuite du Pemetrexed

	IV à la dose de 500 mg/m² le Jour 1, tous les 21 jours, ou o Cisplatine + Pemetrexed : Cisplatine IV à la dose de 75 mg/m² associé au Pemetrexed IV à la dose de 500 mg/m² le Jour 1, toutes les 3 semaines, pendant 4 cycles, puis poursuite du Pemetrexed IV à la dose de 500 mg/m² le Jour 1, toutes les 3 semaines. Après la sélection de la dose d'iza-bren, les participants de la Phase 3 seront répartis en deux groupes : • Bras D : Iza-bren (dose sélectionnée en Phase 2), ou • Bras Contrôle E : chimiothérapie au choix du médecin (identique à la Phase 2).
Considérations éthiques	Cette étude sera menée conformément : • Aux principes éthiques consensuels issus de directives internationales, notamment la Déclaration d'Helsinki et les directives éthiques internationales du CIOMS (Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales). • À la réglementation applicable des Bonnes Pratiques Cliniques (ICH-GCP). • À toutes les lois, réglementations et exigences applicables. • Au protocole de l'étude. Le protocole, toute révision/modification ainsi que le formulaire de consentement éclairé (ICF) feront l'objet d'une approbation ou d'un avis favorable par le Comité d'Éthique Institutionnel/Comité d'Éthique Indépendant (IRB/IEC) et par les autorités réglementaires, conformément à la réglementation en vigueur, avant le début de l'étude. • Les investigateurs et les promoteurs mettront en œuvre plusieurs mesures afin de réduire les risques liés à la participation à l'étude. Les risques anticipés pour CA2440010 et les stratégies de réduction proposées sont résumés dans le protocole. • La stratégie de gestion comprend une évaluation continue de la sécurité afin de déterminer, si nécessaire, la mise en place de mesures additionnelles de sécurité ou l'arrêt du traitement à tout moment, sur décision des investigateurs ou du promoteur. En résumé, le profil de tolérance d'iza-bren observé à ce jour reste gérable sur plusieurs études. Comme iza-bren est encore en cours d'évaluation, des effets indésirables imprévus peuvent survenir ; toutefois, compte tenu des mesures mises en place pour minimiser les risques pour les participants dans le cadre de cette étude, les risques identifiés avec l'iza-bren sont justifiés par les bénéfices attendus pour cette population de patients atteints de cancer bronchique.