

1. RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

1.1. Résumé du protocole

Objectifs et critères d'évaluation principal et secondaires

Objectifs	Critères d'évaluation
Principal	
Évaluer l'activité clinique du zélénectide pévédotine chez les participants présentant des tumeurs avec amplification du gène <i>NECTIN4</i> au moyen du taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>, RECIST) v1.1.	Le TRO est mesuré d'après le pourcentage de participants ayant obtenu soit une réponse complète (RC) soit une réponse partielle (RP) confirmée, d'après l'évaluation de l'investigateur sur la base des critères RECIST v1.1.
Secondaires	
Évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance au zélénectide pévédotine chez des participants présentant des tumeurs avec amplification du gène <i>NECTIN4</i>.	Incidence des événements indésirables (EI) apparus en cours de traitement et des anomalies biologiques, électrocardiogramme (ECG) et constantes vitales.
Évaluer l'activité clinique chez les participants présentant des tumeurs avec amplification du gène <i>NECTIN4</i> en fonction de la durée de réponse (DR) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.	La DR est mesurée d'après le temps écoulé entre la première documentation d'une réponse objective (confirmée ultérieurement) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 et la première documentation d'une progression de la maladie (selon les critères RECIST v1.1) évaluée par l'investigateur ou le décès (toutes causes confondues), selon la première éventualité.
Évaluer l'activité clinique chez les participants présentant des tumeurs avec amplification du gène <i>NECTIN4</i> en fonction du taux de contrôle de la maladie (TCM) évalué par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.	Le TCM est mesuré d'après le pourcentage de participants ayant obtenu une RC, une RP ou une maladie stable (MS) confirmée, d'après l'évaluation de l'investigateur sur la base des critères RECIST v1.1.
Évaluer l'activité clinique chez les participants présentant des tumeurs avec amplification du gène <i>NECTIN4</i> en fonction du taux de bénéfice clinique (TBC) évalué par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.	TBC défini comme la proportion de participants ayant obtenu une RC, une RP ou une MS pendant ≥ 16 semaines tel qu'évalué par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.
Évaluer l'activité clinique chez les participants présentant des tumeurs avec amplification du gène <i>NECTIN4</i> en fonction de la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.	La SSP est mesurée d'après le temps écoulé entre le premier jour d'administration du médicament de l'étude (jour 1) et la première documentation d'une progression de la maladie (selon les critères RECIST v1.1) évaluée par l'investigateur ou le décès (toutes causes confondues), selon la première éventualité.
Évaluer l'activité clinique chez les participants présentant des tumeurs avec amplification du gène <i>NECTIN4</i> en fonction de la survie globale (SG).	La SG est mesurée comme le temps écoulé entre le premier jour d'administration du médicament de l'étude (jour 1) et le décès (toutes causes confondues).
Évaluer l'activité clinique chez les participants présentant des tumeurs avec amplification du gène <i>NECTIN4</i> en fonction du temps jusqu'à la progression (TP) évalué par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.	Le TP est défini comme le temps écoulé entre la première dose de zélénectide pévédotine et la première documentation de progression de la maladie évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

Objectifs	Critères d'évaluation
Exploratoires	
Examiner les liens entre les biomarqueurs tumoraux et périphériques et l'activité clinique.	- Biomarqueurs tumoraux de référence, y compris, mais sans s'y limiter, l'expression de la nectine-4, les substituts de l'amplification du gène <i>NECTIN4</i> (p. ex. SDHC) et les marqueurs de résistance. - Biomarqueurs périphériques, y compris, mais sans s'y limiter, la pharmacogénomique, les protéines circulantes et les acides nucléiques tumoraux circulants.
Explorer la corrélation entre l'activité clinique et les résultats et les biomarqueurs mesurant l'amplification du gène <i>NECTIN4</i>.	Corrélation entre le TRO, la DR et les EI et les biomarqueurs mesurant l'amplification du gène <i>NECTIN4</i>.
Caractériser plus précisément la pharmacocinétique du zélénectide pévédotine et de la monométhylauristatine E (MMAE).	Paramètres pharmacocinétiques du zélénectide pévédotine et de la MMAE.
Déterminer l'incidence et les titres d'anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre le zélénectide pévédotine.	Mesure des AAM.

Plan global

Il s'agit d'une étude de phase II internationale, multicentrique et en ouvert.

Nombre de participants

Environ 73 participants.

Court résumé

Cette étude de phase II évaluera l'efficacité et la sécurité du zélénectide pévédotine chez les participants atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique avec amplification du gène *NECTIN4* ayant déjà fait l'objet d'un traitement.

Le zélénectide pévédotine (également appelé BT8009) est un peptide bicyclique lié à un conjugué de toxine, également connu sous le nom de conjugué de toxine bicyclique (BDC[®]), ciblant la nectine-4 avec une charge cytotoxique représentée par la MMAE. Le zélénectide pévédotine est conçu pour permettre une pénétration rapide dans la tumeur, avec une libération et une rétention prolongée de la MMAE dans la tumeur. Une demi-vie plasmatique terminale courte permet de réduire l'exposition des tissus à l'extérieur de la tumeur.

Les participants atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique (non épidermoïde ou épidermoïde), confirmé par histologie ou par cytologie et qui ont reçu au moins une ligne de traitement dans un contexte avancé/métastatique seront pris en compte pour la présélection. Après avoir consenti à la présélection, les participants fourniront un échantillon tumoral archivé ou une biopsie tumorale fraîche pour confirmer l'amplification du gène *NECTIN4* avant de s'engager dans la sélection.

Les participants dont les tumeurs présentent une amplification du gène *NECTIN4* devront remplir le consentement éclairé pour l'étude principale avant de pouvoir s'engager dans les évaluations de sélection et, s'ils sont admissibles, être inclus dans l'une des deux cohortes en fonction de l'histologie, comme indiqué dans la figure 1.

La cohorte A (CPNPC non épidermoïde) et la cohorte B (CPNPC épidermoïde) sont définies sur la base d'une évaluation pathologique locale. Chaque cohorte sera évaluée indépendamment et utilisera un schéma de Simon en deux étapes pour évaluer l'efficacité clinique sur la base d'un TRO confirmé. Cette conception permet de vérifier précocement la futilité et minimise la taille totale de l'échantillon, avec un taux d'erreur de type I de 0,05 et une puissance statistique de 80 %.

Cohorte A (CPNPC non épidermoïde) : L'hypothèse nulle est le TRO historique de 15 % et l'hypothèse alternative est un TRO réel de 30 %. Au cours de l'étape 1, 23 participants seront inclus au maximum. S'il y a 3 réponses objectives ou moins parmi ces 23 participants, il n'y aura pas d'autres inclusions dans la cohorte. S'il y a 4 réponses objectives ou plus à l'étape 1, le recrutement pour l'étape 2 commencera, avec un total de 48 participants (étape 1 + étape 2). S'il y a 12 réponses objectives confirmées ou plus chez les 48 participants inscrits dans la cohorte, l'hypothèse nulle sera rejetée en faveur de l'hypothèse alternative et justifiera la poursuite de l'étude dans cette population.

Cohorte B (CPNPC épidermoïde) : L'hypothèse nulle est le TRO historique de 10 % et l'hypothèse alternative est un TRO réel de 30 %. Au cours de l'étape 1, 15 participants seront inclus au maximum. S'il y a 1 réponse objective ou moins parmi ces 15 participants, il n'y aura pas d'autres inclusions dans la cohorte. S'il y a 2 réponses objectives ou plus à l'étape 1, le recrutement pour l'étape 2 commencera, pour un total de 25 participants (étape 1 + étape 2). S'il y a 6 réponses objectives confirmées ou plus chez les 25 participants inscrits dans la cohorte, l'hypothèse nulle sera rejetée en faveur de l'hypothèse alternative et justifiera la poursuite de l'étude dans cette population.

Des cohortes supplémentaires et/ou l'élargissement des cohortes peuvent être envisagés ultérieurement en fonction de l'analyse des données et de l'alignement avec les agences réglementaires correspondantes.

Toutes les analyses statistiques utiliseront des statistiques descriptives sommaires. Les critères d'évaluation de la réponse seront rapportés sous forme de proportion avec un intervalle de confiance (IC) associé à 95 %.

De plus amples informations sur la conception et la justification de la taille de l'échantillon pour chaque cohorte sont présentées à la section 4

Cohortes et durée

Toutes les cohortes recevront le zélénectide pévédotine à raison de 6 mg/m² par voie intraveineuse (IV) pendant 60 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours.

- Cohorte A (CPNPC non épidermoïde)
- Cohorte B (CPNPC épidermoïde)

Tous les participants poursuivront le traitement à l'étude jusqu'à ce que l'un des critères d'arrêt du traitement soit rempli. Les critères d'arrêt du traitement comprennent la progression radiographique de la maladie, une toxicité irréversible ou intolérable, la décision de l'investigateur, la décision du/de la participant(e) ou de son représentant légal, une grossesse confirmée, une non-conformité grave aux exigences du traitement ou de la procédure de l'étude, la perte de vue pour le suivi, le décès ou la décision du promoteur de mettre fin à l'étude. Pour les participants qui arrêtent le traitement à l'étude pour des raisons autres qu'une progression radiographique, des évaluations de l'efficacité seront effectuées aux intervalles de temps spécifiés jusqu'à la progression de la maladie, l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux, le retrait du consentement, la perte de vue pour le suivi, le décès ou l'arrêt de l'étude par le promoteur, selon la première éventualité.

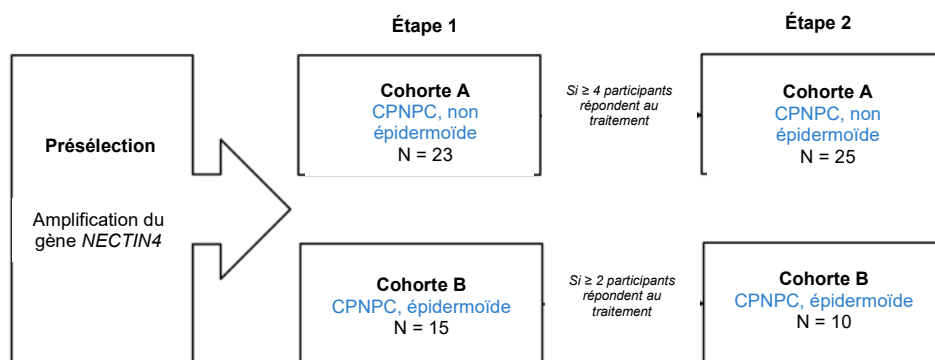
L'arrêt de l'étude est défini comme le retrait du consentement à l'étude par le/la participant(e) à l'étude, la perte de vue pour le suivi, le décès ou l'arrêt de l'étude par le promoteur (selon la première éventualité).

Comités

Un comité de surveillance des données indépendant (CSDI) composé d'experts externes sera mis en place pour examiner le profil bénéfices-risques global pour les participants à cette étude. La fréquence des réunions du comité de surveillance des données indépendant, l'étendue de ses responsabilités et sa composition seront régies par une charte distincte.

1.2. Plan de l'étude

Figure 1 : Schéma global de l'étude



CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules

Dose et calendrier : Zélénectide pévédotine à raison de 6 mg/m² aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours.

1.3. Calendrier des activités

Tableau 1 : Calendrier des activités

Activité prévue au protocole	Présélection	Période de sélection	Période d'intervention							FdT	Suivi de sécurité	Suivi à long terme	
			Cycle 1			Cycles 2 à 6		Cycle 7 et cycles ultérieurs					
Fenêtre de visite ^a	Avant le début de la sélection	Jour -28 à C1J1	J1	J8	J15	J1	J8	J1	J8	Au moment de la décision d'interrompre le traitement	30 jours après la dernière dose	Tous les 3 mois	Remarques
				±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j		+5 j	±30 j	
FCE de présélection	X												Le consentement éclairé écrit de présélection doit être obtenu avant de fournir des échantillons pour les tests de biomarqueurs afin de confirmer l'admissibilité à l'étude.
Échantillon de tissu tumoral de référence	X												Il est obligatoire de fournir un échantillon de tissu tumoral de référence (archivé ou frais) pour les tests de biomarqueurs afin de déterminer le statut d'amplification du gène <i>NECTIN4</i> . L'amplification du gène <i>NECTIN4</i> déterminée par un laboratoire central est requise pour établir l'admissibilité à l'étude.

Activité prévue au protocole	Présélection	Période de sélection	Période d'intervention							FdT	Suivi de sécurité	Suivi à long terme	
			Cycle 1			Cycles 2 à 6		Cycle 7 et cycles ultérieurs					
Fenêtre de visite ^a	Avant le début de la sélection	Jour -28 à C1J1	J1	J8	J15	J1	J8	J1	J8	Au moment de la décision d'interrompre le traitement	30 jours après la dernière dose	Tous les 3 mois	Remarques
				±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j		+5 j	±30 j	
FCE de l'étude principale		X											Le consentement éclairé écrit à l'étude principale doit être obtenu avant d'effectuer toute procédure spécifique au protocole (à l'exception de la biopsie de présélection). Les résultats de tests effectués avant que le/la participant(e) ne signe le FCE dans le cadre de la prise en charge clinique courante peuvent remplacer l'examen de sélection, si les tests ont été effectués dans les délais spécifiés (sauf indication contraire) et si les procédures répondent aux critères spécifiés dans le protocole. Lorsque cela est cliniquement indiqué, un(e) participant(e) peut signer les deux FCE le même jour pour faciliter le recrutement à l'étude si l'amplification du gène <i>NECTIN4</i> est confirmée.
Examen des critères d'inclusion/exclusion	X	X	X										Les participants doivent continuer à remplir toutes les conditions d'admissibilité à C1J1 avant le traitement.
Zélénectide pévédotine à 6 mg/m² (cycle de 21 jours)			X	X		X	X	X	X				Perfusion IV pendant 60 minutes (-5 à +30 min). Au cours du cycle 1, on surveillera chez les participants l'apparition de RLP pendant la perfusion et jusqu'à 30 minutes au moins après la fin de la perfusion.
Données démographiques et antécédents médicaux	X	X											

Activité prévue au protocole	Présélection	Période de sélection	Période d'intervention							FdT	Suivi de sécurité	Suivi à long terme	Remarques
			Cycle 1			Cycles 2 à 6		Cycle 7 et cycles ultérieurs					
Fenêtre de visite ^a	Avant le début de la sélection	Jour -28 à C1J1	J1	J8	J15	J1	J8	J1	J8	Au moment de la décision d'interrompre le traitement	30 jours après la dernière dose	Tous les 3 mois	
				±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j		+5 j	±30 j	
Médicaments antérieurs et concomitants		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		Inclut les médicaments sur ordonnance ou en vente libre et les compléments à base de plantes. Documenter tous les médicaments pris par le/la participant(e) dans les 7 jours précédant la première dose lors de la sélection. Consigner la prise de médicaments lors de chaque visite.
EP complet		X											Réaliser l'EP avant le traitement. Un EP réalisé dans les 72 heures précédant la première dose n'a pas besoin d'être répété le C1J1.
EP axé sur les symptômes			X	X	X	X	X	X	X	X	X		L'exhaustivité de l'EP axé sur les symptômes est laissée à la décision de l'investigateur et doit comprendre au minimum un examen cardiaque, respiratoire, cutané et neurologique. Un EP réalisé dans les 72 heures précédant la première dose n'a pas besoin d'être répété le C1J1.
Poids et SC		X	X			X		X					Les participants recevront une dose de zélénctide pévédotine basée sur la SC calculée lors de la sélection. La dose de traitement à l'étude sera recalculée au jour 1 du cycle pour les participants qui subissent une variation pondérale ≥ 10 %.
Taille		X											

Activité prévue au protocole	Présélection	Période de sélection	Période d'intervention							FdT	Suivi de sécurité	Suivi à long terme	Remarques
			Cycle 1			Cycles 2 à 6		Cycle 7 et cycles ultérieurs					
Fenêtre de visite ^a	Avant le début de la sélection	Jour -28 à C1J1	J1	J8	J15	J1	J8	J1	J8	Au moment de la décision d'interrompre le traitement	30 jours après la dernière dose	Tous les 3 mois	
				±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j		+5 j	±30 j	
ECG à 12 dérivations		X	X			X		X					À réaliser avant l'administration du médicament de l'étude. Réalisé après au moins 5 minutes de repos pour le/la participant(e). Des ECG supplémentaires peuvent être effectués s'ils sont cliniquement indiqués.
Mesure des constantes vitales		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		À réaliser avant l'administration du médicament de l'étude. Évaluer les constantes vitales après au moins 5 minutes de repos pour le/la participant(e). Les constantes vitales comprennent la tension systolique/diastolique au repos, la FC au repos, la SpO2 à l'air ambiant et la température corporelle.
Exploration fonctionnelle respiratoire		X								X			Réaliser à la sélection et lorsque cliniquement indiqué.
Examen ophtalmologique		X				X (C2, C3, C5)		X (tous les 3 cycles)		X			L'examen est effectué lors de la sélection, avant administration du médicament de l'étude lors du jour 1 des cycles 2, 3, 5, 7 et tous les trois cycles (à savoir le cycle 10, le cycle 13, etc.) par la suite. L'examen peut être effectué jusqu'à 5 jours avant la visite du jour 1. Si le/la participant(e) a subi un examen dans les 28 jours précédant la FdT, un examen supplémentaire n'est pas nécessaire.
Indice de performance ECOG	X	X	X			X				X	X		

Activité prévue au protocole	Présélection	Période de sélection	Période d'intervention							FdT	Suivi de sécurité	Suivi à long terme	Remarques
			Cycle 1			Cycles 2 à 6		Cycle 7 et cycles ultérieurs					
Fenêtre de visite ^a	Avant le début de la sélection	Jour -28 à C1J1	J1	J8	J15	J1	J8	J1	J8	Au moment de la décision d'interrompre le traitement	30 jours après la dernière dose	Tous les 3 mois	
				±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j		+5 j	±30 j	
Surveillance des événements indésirables	Recueillir les EI depuis la signature du FCE jusqu'à 30 jours après la dernière dose du dernier traitement à l'étude.											Après l'obtention du consentement éclairé de présélection, mais avant la signature du consentement éclairé de l'étude principale, seuls les EI et les EIG liés aux procédures de biopsie doivent être rapportés. Après avoir signé le consentement éclairé de l'étude principale, mais avant le début du traitement à l'étude, seuls les EIG et les EI causés par une intervention prescrite par le protocole doivent être rapportés.	
Prélèvement d'échantillons pour la PK, la PD, les AAM et la recherche de biomarqueurs			X ^b	X ^b		X ^b		X ^b		X			Consultez le tableau 2 pour connaître les échantillons spécifiques et les dates. Des échantillons supplémentaires doivent être prélevés en cas de suspicion de pneumopathie interstitielle.
Bilan hématologique		X	X	X	X	X	X	X		X	X		À réaliser avant l'administration du médicament de l'étude. Les évaluations de sélection réalisées dans les 72 heures précédant la première dose n'ont pas besoin d'être répétées lors du C1J1. À partir du cycle 7, les échantillons seront prélevés uniquement au jour 1 de chaque cycle et si cliniquement indiqué.
Bilan biochimique		X	X	X	X	X	X	X		X	X		
Bilan de coagulation		X	X			X							À réaliser avant l'administration du médicament de l'étude. Les évaluations de sélection réalisées dans les 72 heures précédant la première dose n'ont pas besoin d'être répétées lors du C1J1.
Troponine cardiaque		X											Requis à la sélection et lorsque cliniquement indiqué par la suite.
HbA1c		X											

Activité prévue au protocole	Présélection	Période de sélection	Période d'intervention							FdT	Suivi de sécurité	Suivi à long terme	Remarques
			Cycle 1			Cycles 2 à 6		Cycle 7 et cycles ultérieurs					
Fenêtre de visite ^a	Avant le début de la sélection	Jour -28 à C1J1	J1	J8	J15	J1	J8	J1	J8	Au moment de la décision d'interrompre le traitement	30 jours après la dernière dose	Tous les 3 mois	
				±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j		+5 j	±30 j	
Test de grossesse		X	X			X		X		X	X	X (mensuel)	Uniquement pour les femmes en mesure de procréer. Un examen sérique négatif est exigé lors de la sélection. Un examen urinaire ou sérique négatif est requis dans les 72 heures précédant la première dose. Un test de grossesse sérique ou urinaire sera effectué dans les 72 heures suivant le début de chaque cycle de traitement avant l'administration du traitement à l'étude. Un test de grossesse urinaire sera effectué à la FdT et tous les mois (à l'aide d'un kit de test à domicile) par la suite pendant 6,5 mois après la dernière dose du traitement à l'étude.
FSH		X											Pour les femmes post-ménopausiques uniquement.
Analyse d'urine		X				C2 uniquement				X			Une analyse d'urine (AU) est requise lors de la sélection, avant administration du médicament de l'étude au C2J1 et à la FdT. À d'autres moments, effectuer l'analyse si cela est cliniquement indiqué. Pour toute observation d'AU anormale, une évaluation microscopique est obligatoire.

Activité prévue au protocole	Présélection	Période de sélection	Période d'intervention							FdT	Suivi de sécurité	Suivi à long terme	
			Cycle 1			Cycles 2 à 6		Cycle 7 et cycles ultérieurs					
Fenêtre de visite ^a	Avant le début de la sélection	Jour -28 à C1J1	J1	J8	J15	J1	J8	J1	J8	Au moment de la décision d'interrompre le traitement	30 jours après la dernière dose	Tous les 3 mois	Remarques
				±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j		+5 j	±30 j	
VHB, VHC et VIH		X											Obtenu uniquement lors de la sélection. La sérologie du VHB comprend l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et l'anticorps total dirigé contre l'antigène nucléocapsidique de l'hépatite B (anti-HBc). Si la sérologie est négative pour l'AgHBs et positive pour l'anti-HBc, le test de dépistage du VHB par PCR est nécessaire. Si le test de dépistage des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C est positif, la charge virale est requise. Un dépistage du VIH est obligatoire uniquement pour les participants avec un VIH/SIDA connu. Il doit comprendre à la fois la charge virale du VIH et une numération des lymphocytes CD4+. Se reporter à la section 8.3.6 pour des détails supplémentaires sur la sérologie.

Activité prévue au protocole	Présélection	Période de sélection	Période d'intervention						FdT	Suivi de sécurité	Suivi à long terme		
			Cycle 1			Cycles 2 à 6		Cycle 7 et cycles ultérieurs					
Fenêtre de visite ^a	Avant le début de la sélection	Jour -28 à C1J1	J1	J8	J15	J1	J8	J1	J8	Au moment de la décision d'interrompre le traitement	30 jours après la dernière dose	Tous les 3 mois	Remarques
				±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j		+5 j	±30 j	
Évaluation de la maladie		X	Toutes les 6 semaines (±5 jours) pendant les 54 premières semaines, puis toutes les 12 semaines (±7 jours). Répéter l'examen d'imagerie 6 semaines après la première évaluation de la RP ou de la RC pour confirmer la réponse.									Voir la section 8.2. L'évaluation comprend un examen d'imagerie du thorax, de l'abdomen et du bassin par TDM ou par IRM. Un examen d'imagerie cérébrale est requis pendant la période de sélection pour les participants ayant des antécédents de métastases cérébrales ou pour lesquels des métastases cérébrales sont suspectées lors de la sélection. Les évaluations cérébrales doivent être incluses dans les évaluations tumorales ultérieures si des métastases cérébrales sont confirmées lors de la sélection ; dans le cas contraire, un examen d'imagerie cérébrale sera réalisé s'il est cliniquement indiqué. Les évaluations doivent être effectuées jusqu'à la progression radiographique de la maladie, l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux, le retrait du consentement, la perte de vue pour le suivi, le décès ou l'arrêt de l'étude par le promoteur, selon la première éventualité. Pour les participants qui arrêtent le traitement à l'étude en raison de la progression de la maladie, l'évaluation de la tumeur à la FdT est le dernier examen d'imagerie requis. Un examen d'imagerie de FdT n'est pas obligatoire si l'examen précédent a été effectué dans les 4 semaines précédentes.	

Activité prévue au protocole	Présélection	Période de sélection	Période d'intervention							FdT	Suivi de sécurité	Suivi à long terme	
			Cycle 1			Cycles 2 à 6		Cycle 7 et cycles ultérieurs					
Fenêtre de visite ^a	Avant le début de la sélection	Jour -28 à C1J1	J1	J8	J15	J1	J8	J1	J8	Au moment de la décision d'interrompre le traitement	30 jours après la dernière dose	Tous les 3 mois	Remarques
				±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j	±1 j		+5 j	±30 j	
Suivi de la survie et du cancer											X		Les informations de suivi de la survie peuvent être obtenues par téléphone et dans les dossiers médicaux des participants, tous les 3 mois (±30 jours) environ, et ce, jusqu'au décès, à la perte de vue pour le suivi, au retrait du consentement ou à l'arrêt de l'étude par le promoteur, selon la première éventualité. Si le/la participant(e) arrête le traitement à l'étude, mais n'interrompt pas le suivi, les données du suivi seront recueillies jusqu'à ce que le participant quitte l'étude. Si le/la participant(e) arrête le traitement à l'étude, le personnel de l'étude peut utiliser une source d'information publique (p. ex. les dossiers nationaux) pour obtenir des informations sur le statut de survie, uniquement dans la mesure où les directives locales l'autorisent.

Abréviations : AAM = anticorps anti-médicament ; approx. = approximativement ; C = cycle ; CD = cluster de différenciation ; CE = consentement éclairé ; CXJX = cycle X, jour X ; ECG = électrocardiogramme ; EI = événements indésirables ; EIG = événements indésirables graves ; env. = environ ; EP = examen physique ; FC = fréquence cardiaque ; FCE = formulaire de consentement éclairé ; FdP = fin de la perfusion ; FdT = fin du traitement ; FMP = femmes en mesure de procréer ; FSH = hormone folliculo-stimulante ; FU = suivi ; h = heure ; HbA1c = hémoglobine A1c ; inter. = interrompu ; IP ECOG = indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; IV = intraveineux ; J = jour de l'étude ; j = jour ; min = minute ; MS = maladie stable ; PA = pression artérielle ; PD = pharmacodynamique ; PK = pharmacocinétique ; RP = réponse partielle ; SC = surface corporelle ; SpO2 = saturation en oxygène ; TDM = tomographie par émission de positons ; TRI = technologie de réponse interactive ; VHB = virus de l'hépatite B ; VHC = virus de l'hépatite C ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine

^a Les jours de traitement, toutes les évaluations doivent être réalisées avant l'administration du médicament sauf mention contraire. Si la FdT intervient au moins 30 jours après la dernière dose, une visite de sécurité distincte n'est pas nécessaire. Si la dose n'est pas administrée, toutes les autres évaluations doivent malgré tout être effectuées le jour correspondant du cycle ou avant celui-ci.

^b Veuillez consulter le tableau 2 pour connaître les échantillons spécifiques et les dates.

Tableau 2 : Calendrier de prélèvement des échantillons sanguins pour l'analyse de la pharmacocinétique du zélénectide pévédotine et l'évaluation des biomarqueurs

Cycle	Jour	Fenêtre	PK	AAM	ADNtc	Protéine circulante	Pharmacogénomique
Cycle 1	Jour 1	-60 à 0 min avant administration du médicament de l'étude		X	X	X	X
	Jour 1	0 à 5 min après la FDP	X				
	Jour 1	1 h après la FDP (±5 min)	X				
	Jour 8	-60 à 0 min avant administration du médicament de l'étude	X	X		X	
Cycle 2	Jour 1	-60 à 0 min avant administration du médicament de l'étude		X		X	
Cycles 3,4, 5, 6, 8,10	Jour 1	-60 à 0 min avant administration du médicament de l'étude		X			
Cycle 14, puis tous les 4 cycles	Jour 1	-60 à 0 min avant administration du médicament de l'étude		X			
FdT				X	X		

Abréviations : AAM = anticorps anti-médicament ; ADNtc = ADN tumoral circulant ; FDP = fin de la perfusion ; FDT = fin du traitement ; h = heure(s) ; min = minute ; PK = pharmacocinétique

Remarque : Les échantillons sanguins pour les analyses pharmacocinétiques ne doivent pas être obtenus au niveau du site de perfusion du traitement à l'étude (p. ex. si le traitement de l'étude est administré par cathéter veineux central lors d'une visite, les échantillons de sang aux fins d'analyses pharmacocinétiques doivent être prélevés au niveau d'une veine périphérique). Les échantillons de sang destinés aux évaluations PK et des biomarqueurs prélevés avant administration du médicament de l'étude doivent être recueillis lors des visites spécifiées, indépendamment de l'administration du zélénectide pévédotine.