

Résumé du protocole en langage simple

Numéro de l'étude dans l'UE et titre complet de l'étude

2024-519773-19 Étude de phase 3, randomisée et en double aveugle, portant sur le zolbétuximab en association avec le pembrolizumab et une chimiothérapie (CAPOX ou mFOLFOX6) comme traitement de première intention d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé et non résécable ou métastatique chez des participants dont les tumeurs n'expriment pas HER2, expriment la claudine (CLDN) 18.2 et expriment le ligand de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1)

Titre abrégé

Étude du zolbétuximab associé au pembrolizumab et à la chimiothérapie chez les adultes atteints d'un cancer gastrique (LUCERNA)

Justification (pourquoi cette étude est-elle nécessaire ?)

Le zolbétuximab fait l'objet d'études menées chez des personnes atteintes d'un cancer de l'estomac et de la région gastrique ou d'un cancer de la jonction entre le tube digestif (œsophage) et l'estomac, appelé cancer de la jonction gastro-œsophagienne (JGO). Le zolbétuximab associé à une chimiothérapie peut être utilisé pour traiter le cancer de l'estomac et le cancer de la JGO lorsque les cellules cancéreuses ne possèdent pas de protéine appelée HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) à leur surface (HER2-négatif) mais contiennent une protéine appelée claudine 18.2 (claudine 18.2 positive). Il semblerait que le zolbétuximab agisse en s'attachant à la protéine claudine 18.2 présente dans la tumeur, ce qui incite le système immunitaire de l'organisme à s'attaquer à la tumeur.

Certains cancers de l'estomac et de la JGO peuvent être traités par immunothérapie, qui aide le système immunitaire de l'organisme à combattre le cancer. Cette étude permettra d'en savoir plus sur l'efficacité du zolbétuximab lorsqu'il est administré en association avec un médicament d'immunothérapie appelé pembrolizumab et une chimiothérapie. Dans cette étude, les adultes atteints d'un cancer de l'estomac ou d'un cancer de la JGO recevront soit le zolbétuximab associé au pembrolizumab et à une chimiothérapie, soit un placebo associé au pembrolizumab et à une chimiothérapie. Le placebo a le même aspect que le zolbétuximab mais ne contient aucun médicament actif.

Objectifs (à quelles questions cette étude vise-t-elle à répondre ?)

Voici la liste de tous les objectifs de l'étude :

Objectif principal	Paramètres de mesure des objectifs (critères d'évaluation)
Vérifier combien de temps les personnes atteintes d'un cancer de l'estomac ou d'un cancer de la JGO vivent après un traitement par zolbétuximab avec pembrolizumab et chimiothérapie par rapport à un placebo avec pembrolizumab et chimiothérapie.	Collecter des informations sur l'état de santé des participants pendant l'étude et confirmer qu'ils sont toujours en vie.
Autres buts (objectifs secondaires)	
Vérifier si le zolbétuximab associé au pembrolizumab et à la chimiothérapie peut prévenir ou retarder l'aggravation du cancer de l'estomac et du cancer de la JGO par rapport au placebo associé au pembrolizumab et à la chimiothérapie.	Utilisation de scanners pour vérifier l'état des tumeurs après le traitement de l'étude. Si les tumeurs se développent, restent les mêmes, rétrécissent ou disparaissent avec le temps.
Vérifier dans quelle mesure le zolbétuximab associé au pembrolizumab et à la chimiothérapie permet de contrôler les tumeurs par rapport au placebo associé au pembrolizumab et à la chimiothérapie.	Utiliser des scanners pour vérifier si les tumeurs diminuent ou disparaissent avec le temps, après le traitement de l'étude.
Vérifier la sécurité d'emploi du zolbétuximab associé au pembrolizumab et à la chimiothérapie par rapport au placebo associé au pembrolizumab et à la chimiothérapie. Apprendre dans quelle mesure les patients tolèrent les problèmes médicaux au cours de l'étude.	Consigner tout problème de santé survenant chez les participants pendant l'étude, qu'il ait été causé par le traitement de l'étude ou non. Il peut s'agir d'examiner comment le cancer affecte la vie quotidienne, ainsi que les résultats anormaux issus des analyses biologiques, des

Déterminer comment le zolbétuximab est traité par l'organisme (pharmacocinétique) lorsqu'il est administré avec le pembrolizumab et la chimiothérapie.	Mesurer la concentration de zolbétuximab dans le sang au fil du temps pour déterminer combien de temps il faut pour qu'ils passent dans le sang, se répandent dans le corps et soient éliminés de celui-ci.
Vérifier si le système immunitaire des personnes les amène à produire des protéines appelées anticorps contre le zolbétuximab lorsqu'il est administré avec du pembrolizumab et une chimiothérapie.	Vérifier les échantillons de sang pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre le zolbétuximab avant et pendant le traitement par le zolbétuximab.

Population de l'étude (qui peut participer à cette étude ?)

Les adultes atteints d'un cancer de l'estomac ou d'un cancer de la JGO localement avancé non résécable ou métastatique peuvent participer. Un stade localement avancé signifie que le cancer s'est propagé aux tissus voisins. Le terme « non résécable » signifie que le cancer ne peut pas être enlevé par chirurgie. Le terme « métastatique » signifie que le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps. Un échantillon tumoral (biopsie) devra contenir la protéine claudine 18.2, la protéine PD-L1 et sera HER2 négatif. Les patients peuvent avoir été traités précédemment par certaines thérapies standard. Les personnes ne peuvent pas participer si elles doivent prendre des médicaments pour affaiblir leur système immunitaire, si elles ont des occlusions ou des saignements intestinaux, si elles sont atteintes de certains cancers non maîtrisables, tels que les cancers symptomatiques ou non traités du système nerveux, ou si elles souffrent d'une maladie cardiaque spécifique ou d'une infection.

Plan de l'étude (que se passera-t-il au cours de l'étude ?)

Les traitements de l'étude sont soit le zolbétuximab associé au pembrolizumab et à la chimiothérapie, soit un placebo associé au pembrolizumab et à la chimiothérapie. Les participants ne recevront qu'un seul des traitements de l'étude de façon aléatoire. Les personnes participant à l'étude et les médecins de l'étude ne sauront pas qui prend quel traitement de l'étude. Le médicament de l'étude sera administré par cycles de 6 semaines (42 jours). Le traitement de l'étude est principalement administré lentement par le biais d'un tube placé dans une veine. C'est ce que l'on appelle une perfusion. Les personnes recevront le traitement de l'étude comme suit :

Zolbétuximab ou placebo : 1 perfusion toutes les 2 ou 3 semaines (2 ou 3 perfusions par cycle)

en association avec : Chimiothérapie (1 des types de chimiothérapie suivants) :

1. CAPOX (capécitabine et oxaliplatine) : 1 perfusion d'oxaliplatine toutes les 3 semaines (2 perfusions par cycle). Les patients prendront également un comprimé de capécitabine 2 fois par jour pendant 2 semaines (14 jours) au début de chaque cycle (jour 1) et de nouveau au milieu de chaque cycle (jour 22). Après 8 traitements de l'étude, les patients recevront uniquement de la capécitabine.
2. FOLFOX6 ou mFOLFOX6 modifié (5-fluorouracile, acide folinique et oxaliplatine) : 1 perfusion toutes les 2 semaines (3 perfusions par cycle). Après 12 traitements de l'étude, les patients recevront uniquement de l'acide folinique et du fluorouracile, au lieu du mFolfox6.

Pembrolizumab : 1 perfusion toutes les 3 ou 6 semaines (1 ou 2 perfusions par cycle).

Les personnes peuvent participer à l'étude et recevoir le traitement de l'étude jusqu'à ce que leur cancer s'aggrave, qu'elles ne tolèrent plus le traitement de l'étude ou qu'elles aient besoin d'en commencer un autre. Les patients pourront recevoir le pembrolizumab pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Les personnes se rendront à la clinique certains jours pour recevoir leur traitement de l'étude et passer des examens de santé. Les médecins de l'étude vérifieront la survenue de problèmes de santé liés au zolbétuximab ou aux autres traitements de l'étude. Lors de certaines visites, les participants passeront des examens d'imagerie pour détecter toute évolution de leur cancer. Ils auront la possibilité de donner un échantillon de leur tumeur s'ils arrêtent leur traitement parce que leur cancer s'est aggravé.

Les participants se rendront au centre après l'arrêt du traitement de l'étude. Ils seront interrogés sur leurs éventuels problèmes de santé et feront l'objet d'un bilan de santé. Les participants passeront des examens d'imagerie toutes les 9 ou 12 semaines pour détecter toute évolution de leur cancer. Ils subiront des bilans de santé par téléphone tous les 3 mois. Le nombre de visites et les contrôles effectués à chaque visite dépendront de l'état de santé de

Interventions de l'étude (quels seront les traitements administrés dans le cadre de cette étude ?)

Les informations sur le traitement à l'étude sont indiquées ci-après :

Traitement de l'étude	Zolbétuximab ou placebo
Voie d'administration (comment le traitement sera-t-il administré ?)	1 perfusion toutes les 2 ou 3 semaines
Traitements supplémentaires (d'autres traitements seront-ils administrés ?) Un seul type de chimiothérapie (CAPOX ou mFOLFOX6)	• Pembrolizumab - 1 perfusion toutes les 3 ou 6 semaines. • Chimiothérapie (CAPOX : Capécitabine et oxaliplatine) : Oxaliplatine - 1 perfusion toutes les 3 semaines. Capécitabine - 1 comprimé deux fois par jour pendant 2 semaines au jour 1 et au jour 22 de chaque cycle. Après 8 traitements de l'étude : Capécitabine uniquement. • Chimiothérapie (mFOLFOX-6) : 1 perfusion toutes les 2 semaines. Après 12 traitements de l'étude : Acide folinique et fluorouracile uniquement.

Considérations éthiques (quels sont les bénéfices et les risques liés à la participation ?)

Les participants à cette étude disposent d'options thérapeutiques limitées, ce qui explique l'importance des besoins médicaux non satisfaits. Bien que les participants pourraient ne pas tirer de bénéfice direct de leur participation, cette étude permettra d'obtenir davantage d'informations sur la façon dont le zolbétuximab peut traiter les personnes atteintes d'un cancer de l'estomac ou de la JGO.

Les participants devront tenir compte des risques ou des problèmes de santé potentiels suivants : nausées, vomissements, intolérance au traitement (hypersensibilité) et réactions à la perfusion ont été rapportés lors d'études cliniques antérieures portant sur le zolbétuximab administré en association avec une chimiothérapie.

Dans l'ensemble, les risques liés à la participation à cette étude sont considérés comme acceptables. La sécurité des participants aux études cliniques est de la plus haute importance. Des critères d'entrée stricts seront appliqués et des contrôles de sécurité seront réalisés avant et pendant l'étude, et durant un certain temps après la fin du traitement de l'étude. Des règles claires concernant l'arrêt du traitement de l'étude s'appliqueront également.