

DESCRIPTION DE L'ETUDE CLINIQUE / RÉSUMÉ SIMPLIFIÉ DU PROTOCOLE

Numéro d'étude Roche / Nom de l'étude : BO45885 / KRASCENDO 3

Numéro international de l'étude : 2025-524263-21-00

Titre de l'étude clinique : Étude de phase III, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité du divarasib par rapport à l'immunothérapie ou l'observation choisie par l'investigateur chez des patients ayant été réséqués pour un cancer du poumon non à petites cellules KRAS G12C-positif, de stade II–III

Titre simplifié de l'étude : Étude comparant le divarasib à une immunothérapie ou à une observation chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules présentant une altération d'un gène appelée KRAS G12C et qui a été retiré par chirurgie

1. Pourquoi l'étude Krascendo 3 est-elle nécessaire ?

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) est le type de cancer du poumon le plus fréquent. Il se développe généralement dans les tissus qui tapissent les poumons et peut s'étendre aux ganglions lymphatiques adjacents et à d'autres organes. Lorsqu'elle est détectée précocement, les médecins peuvent retirer la tumeur par chirurgie. Les patients reçoivent ensuite des traitements tels qu'une chimiothérapie ou une immunothérapie pour contribuer à prévenir la récurrence du cancer. Une « immunothérapie » est un type de médicament qui aide les défenses naturelles d'une personne (le système immunitaire) à attaquer les cellules cancéreuses, tandis que la chimiothérapie tue directement les cellules cancéreuses. Cependant, même avec ces traitements, le cancer peut tout de même revenir. Chez certaines personnes atteintes d'un CPNPC, il existe une modification spécifique (mutation) du gène KRAS appelée « mutation KRAS G12C ». Cela entraîne une croissance incontrôlée des cellules cancéreuses. Des traitements plus efficaces sont nécessaires pour les patients atteints d'un CPNPC présentant une mutation KRAS G12C.

Cette étude évalue un médicament appelé « divarasib ». Il est en cours de développement pour le traitement du CPNPC présentant une mutation KRAS G12C.

Le divarasib est un médicament expérimental. Cela signifie que les autorités de santé (comme la Food and Drug Administration aux États-Unis et l'Agence européenne des médicaments) n'ont pas donné leur autorisation pour la commercialisation du divarasib pour le traitement du CPNPC KRAS G12C-positif.

Cette étude vise à comparer les effets du divarasib à ceux d'une immunothérapie (pembrolizumab ou nivolumab) ou de l'absence de traitement supplémentaire (surveillance) chez des patients atteints d'un CPNPC KRAS G12C-positif.

2. Qui peut participer à l'étude Krascendo 3 ?

Les personnes (hommes et femmes) âgées d'au moins 18 ans atteintes d'un CPNPC peuvent participer à l'étude si leur cancer présente une mutation KRAS G12C. Elles doivent avoir reçu une chimiothérapie et une immunothérapie avant la chirurgie pour retirer la tumeur et les examens effectués après la chirurgie doivent montrer que le cancer n'a pas totalement disparu.

Il est possible que des personnes ne puissent pas participer à cette étude si elles se sont totalement rétablies de leur précédent traitement contre le cancer du poumon. Elles ne peuvent pas participer si elles ont déjà reçu un traitement ciblant les protéines KRAS ou si elles présentent deux CPNPC distincts diagnostiqués en même temps dans différentes parties des poumons. Les personnes qui ne peuvent pas avaler de comprimés ne pourront pas non plus participer. Les femmes enceintes, allaitantes ou qui ont un projet de grossesse ne peuvent pas participer à l'étude.

3. Comment va se dérouler l'étude Krascendo 3 ?

Les personnes feront l'objet d'un processus de sélection afin de vérifier si elles sont aptes à participer à cette étude. La période de sélection aura lieu jusqu'à 42 jours avant le début du traitement.

Les participant(e)s à cette étude seront réparti(e)s en deux groupes de manière aléatoire (comme en jouant à pile ou face):

- **Les participant(e)s du groupe 1** recevront le **divarasib** sous forme de comprimés à avaler tous les jours, pendant environ 3 ans.
- **Les participant(e)s du groupe 2** recevront le **pembrolizumab ou le nivolumab**, ou **aucun traitement supplémentaire** (surveillance).

Le pembrolizumab et le nivolumab seront administrés soit par perfusion intraveineuse, soit par injection sous la peau (voie sous-cutanée). Le pembrolizumab sera administré toutes les 3 semaines pendant environ 9 mois et le nivolumab sera administré toutes les 4 semaines pendant 12 mois au maximum.

Les participant(e)s auront la même probabilité d'être affecté(e)s à l'un ou l'autre groupe.

Il s'agit d'une étude "en ouvert". Cela signifie que toutes les personnes impliquées, dont le/la participant(e) et le médecin de l'étude, sauront quel traitement le/la participant(e) a reçu.

Au cours de cette étude, le médecin de l'étude verra régulièrement les participant(e)s. Il déterminera le degré d'efficacité du traitement et surveillera les effets indésirables que les participant(e)s pourraient présenter. Les participant(e)s recevant un traitement à l'étude auront des visites de suivi régulières pour vérifier leur état de santé. Si le cancer n'est pas réapparu, des visites de suivi auront lieu environ tous les 3 mois pendant les 3 premières années, puis tous les 6 mois au cours de la quatrième et de la cinquième année, puis une fois par an par la suite. En cas de récurrence du cancer, des visites de suivi auront lieu tous les 6 mois. La durée totale de la participation à l'étude peut s'étendre entre 1 jour à plus de 10 ans, en fonction du moment où une personne rejoint l'étude. Les participant(e)s ont le droit d'arrêter le traitement à l'étude et de quitter l'étude à tout moment, s'ils/elles le souhaitent.

4. Quels sont les principaux résultats mesurés dans l'étude Krascendo 3 ?

Le principal critère d'évaluation de l'étude pour déterminer si le médicament est efficace est la durée écoulée entre le début de l'étude et l'aggravation du cancer ou l'apparition d'un nouveau cancer chez les participant(e)s.

Les autres critères d'évaluation de l'étude sont les suivants :

- La durée de vie des participant(e)s
- Le nombre de participant(e)s exempts de cancer 2 ans et 3 ans après leur entrée dans l'étude
- Le nombre et la sévérité des effets indésirables

5. La participation à l'étude Krascendo 3 comporte-t-elle des risques ou des bénéfices ?

La participation à l'étude peut aider ou non les participant(e)s à se sentir mieux. Les informations recueillies dans le cadre de l'étude pourraient aider d'autres personnes atteintes d'affections similaires à l'avenir.

Au moment de l'étude, il est possible que l'on ne connaisse pas entièrement l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement à l'étude. Cette étude comporte certains risques pour les participant(e)s. Généralement, ces risques ne sont toutefois pas plus importants que ceux liés aux soins médicaux de routine ou à l'évolution naturelle de la maladie. Les personnes qui souhaitent participer seront informées des risques et des bénéfices, ainsi que des procédures ou des examens supplémentaires auxquels elles pourraient devoir se soumettre. Toutes les informations sur l'étude seront décrites dans la notice d'information et le formulaire de consentement. Il s'agit notamment d'informations sur les effets possibles et les options de traitement.

Risques associés aux médicaments à l'étude

Les participant(e)s peuvent présenter des effets indésirables liés aux médicaments utilisés dans cette étude. Les effets indésirables peuvent être légers à sévères, voire engager le pronostic vital, et ils varient d'une personne à l'autre. Pendant l'étude, les participant(e)s effectueront des bilans de santé réguliers afin de détecter la survenue d'éventuels effets indésirables.

Divarasib, pembrolizumab et nivolumab

Les participant(e)s seront informé(e)s des effets indésirables connus du divarasib, du pembrolizumab et du nivolumab, ainsi que des effets indésirables possibles sur la base d'études menées chez l'Homme et en

laboratoire, ou de la connaissance de médicaments similaires. Les effets indésirables connus du **divarasib** comprennent des selles liquides et plus fréquentes, une envie de vomir, des vomissements et une augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang, ce qui peut indiquer une atteinte du foie.

Les effets indésirables connus du **pembrolizumab** comprennent une diminution du nombre de globules rouges, une diminution de l'activité de la glande thyroïde, une diminution de l'appétit, des maux de tête, des essoufflements, une éruption cutanée, ainsi que des douleurs musculaires et articulaires.

Les effets indésirables connus du **nivolumab** comprennent une infection du nez, de la gorge ou des sinus, une diminution du nombre de globules rouges, une diminution de l'appétit, des maux de tête, des essoufflements, ainsi que des douleurs musculaires et articulaires.

Le pembrolizumab et le nivolumab seront administrés sous forme de perfusion intraveineuse ou d'injection sous la peau. Les effets indésirables connus de la perfusion et de l'injection sous la peau sont des réactions liées à la perfusion telles que de la fièvre, des frissons, une tension artérielle basse et une réaction sur la peau au niveau où elle a été piquée avec une aiguille pour administrer le traitement.

Les médicaments à l'étude peuvent être nocifs pour un enfant à naître. Les femmes et les hommes doivent prendre des précautions afin d'éviter d'exposer un bébé à naître au traitement à l'étude.