

## RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

**Titre de l'étude :** FORWARD1 : Étude de phase III, ouverte, randomisée, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du mirvetuximab soravtansine (IMGN853) comparé à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur chez des femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé, d'un cancer péritonéal primitif ou d'un cancer des trompes de Fallope, positifs au récepteur  $\alpha$  du folate

**Nombre de patientes (prévu) :** Environ 333 patientes

**Centre(s) de l'étude :** environ 130 centres à travers le monde

**Période de l'étude (mois) :** Environ 42 mois (suivi compris) :

Première patiente recrutée : 02-Mar-2016  
(amendement 4)

Première patiente ayant reçu l'administration : 03-Mar-2016

Première patiente recrutée dans la phase III : 24-Jan-2017

**Phase de développement :** III

### Objectif/raisons :

Le mirvetuximab soravtansine (IMGN853) est un conjugué anticorps-médicament (ADC) spécifique et ciblé (maytansinoïde) qui se lie avec une affinité élevée au récepteur alpha du folate ( $FR\alpha$ ), une protéine liée par le glycosylphosphatidylinositol d'expression élevée à la surface des tumeurs solides, en particulier dans le cancer épithélial de l'ovaire (CEO), le cancer de l'endomètre et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). IMGN853 est composé d'anticorps monoclonaux humanisés anti- $FR\alpha$  fixés par un pont disulfure au DM4, un maytansinoïde cytotoxique, N2'-[4-[(3- carboxypropyl) dithio]-4-méthyl-1-oxo-2-sulfopentyl]-N2'-déacetyl-maytansine (DM4). Une fois libéré dans la cellule cible, le DM4 agit comme agent antimitotique inhibant la polymérisation de la tubuline et l'assemblage des microtubules et entraînant l'interruption du cycle cellulaire puis l'apoptose cellulaire.

*In vitro*, IMGN853 se lie au  $FR\alpha$  à la surface des cellules avec une affinité apparente élevée ( $\leq 0,1$  nM) et présente une cytotoxicité puissante ( $CI_{50} \leq 1$  nM) et sélective contre les cellules tumorales exprimant le récepteur 1 du folate (FOLR1). IMGN853 démontre par ailleurs une activité significative contre les xénogreffes  $FR\alpha$ -positives, avec des rémissions partielles et complètes observées pour les modèles du cancer ovarien et du CPNPC. Ces résultats, conjointement à la régulation sélective élevée du  $FR\alpha$  dans les tumeurs solides, fournissent la logique de l'exploration de l'utilité clinique d'IMGN853.

Les patientes atteintes de CEO présentent souvent une maladie à un stade avancé, et un pronostic limité. Malgré des améliorations considérables des traitements de première intention, il est prévu que 80 % des patientes atteintes de CEO à un stade avancé rechutent pendant ou après un traitement à base de platine (Ledermann 2010). Le traitement des patientes atteintes de CEO récidivant est moins standardisé que le traitement des patientes nouvellement diagnostiquées.

Une récente étude rétrospective a démontré que la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) diminuent de plus de 50 % pour les patientes entre la première et la cinquième

rechute ([Hanker 2012](#)). Par conséquent, il existe un besoin flagrant de nouveaux traitements susceptibles d'améliorer les résultats pour cette population de patientes, même si plusieurs agents sont déjà autorisés contre le CEO résistant au platine, y compris la doxorubicine liposomale pégylée (DLP), le topotécan, le paclitaxel et plus récemment le bévacicumab en concomitance avec une chimiothérapie.

IMGN853 présente un taux de réponse globale confirmé de 44 % (intervalle de confiance [IC] 95 % : 20 % à 70 %) et une SSP moyenne de 6,7 mois (IC 95 % : 3,9 à 11 mois) dans un sous-groupe de 16 patientes atteintes de CEO positif au FR $\alpha$  (expression moyenne/élevée) résistant au platine avec un à trois traitements préalables, traitées dans le cadre de la cohorte d'extension de 46 patientes de l'étude de Phase I (étude 401 sur IMGN853) ([Moore 2016](#)). Les événements indésirables survenant chez > 20 % des patientes de cette cohorte comprenaient la diarrhée, la vision trouble, la fatigue, des nausées, des vomissements et la neuropathie périphérique, et étaient généralement d'un degré faible. La vision trouble est probablement liée à une kératopathie de la cornée, des microkystes éphémères qui se forment à la surface de la cornée, provoquant un astigmatisme temporaire. Dans la phase initiale de la cohorte d'extension, la vision trouble est survenue chez 54,5 % des patientes et était généralement de Degré 2, selon les données présentées au congrès ASCO 2015 ([Moore 2015](#)). La fréquence (38,5 %) et le degré (généralement de Degré 1) de la vision trouble étaient moindres dans la seconde moitié de la cohorte d'extension. Cette amélioration peut s'expliquer par l'utilisation de procédures de prise en charge plus efficaces, et par la mise en œuvre de l'usage concomitant de gouttes ophtalmiques lubrifiantes sans conservateur, recommandé en septembre 2014 et demandé en avril 2015 ([Section 1.7.1](#)). À la suite de la mise en œuvre de ces procédures de prise en charge améliorées, le taux de visions troubles au sein de la cohorte d'extension atteinte de CEO résistant au platine est désormais proche de la cible de 35 % établie en tant qu'objectif principal de l'exploration d'un calendrier posologique quadrihebdomadaire dans le cadre de l'essai de Phase II ([Section 1.7.1](#) et [Annexe K](#)). Sur la base de ces constats, le calendrier posologique quadrihebdomadaire n'a pas été exploré davantage.

### **Objectifs :**

#### **Objectif principal :**

- Comparer la survie sans progression (SSP) chez les patientes randomisées pour recevoir IMGN853 par rapport à la chimiothérapie standard choisie, selon l'évaluation du Comité indépendant de révision aveugle (CIRA), sur la population en intention de traiter (ITT, définie comme toutes les patientes randomisées) et le sous-groupe d'expression élevée du FR $\alpha$  (coloration de la tumeur  $\geq 75$  % avec une intensité  $\geq 2+$ )

#### **Objectifs secondaires principaux :**

- Comparer le TRO des patientes randomisées pour recevoir IMGN853 par rapport à la chimiothérapie standard choisie
  - L'analyse principale du TRO se fondera sur les évaluations du CIRA. Le TRO selon l'évaluation de l'investigateur sera analysé en tant qu'analyse de sensibilité.
- Comparer le critère principal des résultats rapportés par le patient (RRP) à l'aide des évaluations du questionnaire QLQ-OV28 chez les patientes randomisées pour recevoir IMGN853 par rapport à la chimiothérapie standard choisie selon les termes

de la [Section 11.7](#)

- Comparer la SG des patientes randomisées pour recevoir IMGN853 par rapport à la chimiothérapie standard choisie

**Autres objectifs secondaires :**

- Comparer la sécurité et la tolérance d'IMGN853 par rapport à la chimiothérapie standard choisie
- Comparer la durée de réponse (DDR) des patientes randomisées pour recevoir IMGN853 par rapport à la chimiothérapie standard choisie
  - L'analyse principale de la DDR se fondera sur les évaluations du CIRA. La DDR selon l'évaluation de l'investigateur sera analysée en tant qu'analyse de sensibilité.
- Comparer le taux de réponse au CA-125, selon les critères du Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) relatifs au CA-125, des patientes randomisées pour recevoir IMGN853 par rapport à la chimiothérapie standard choisie (CI)
- Comparer la SSP des patientes randomisées pour recevoir IMGN853 par rapport à la chimiothérapie standard choisie, selon l'évaluation de l'investigateur
- Évaluer la pharmacocinétique (PK) d'IMGN853
- Évaluer l'immunogénicité d'IMGN853 (anticorps anti-médicament, AAM)
- Évaluer les RRP à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D-5L et de l'indice FACT des symptômes ovariens en huit parties (FACT-Ovarian Symptom Index, FOSI)

**Objectifs exploratoires :**

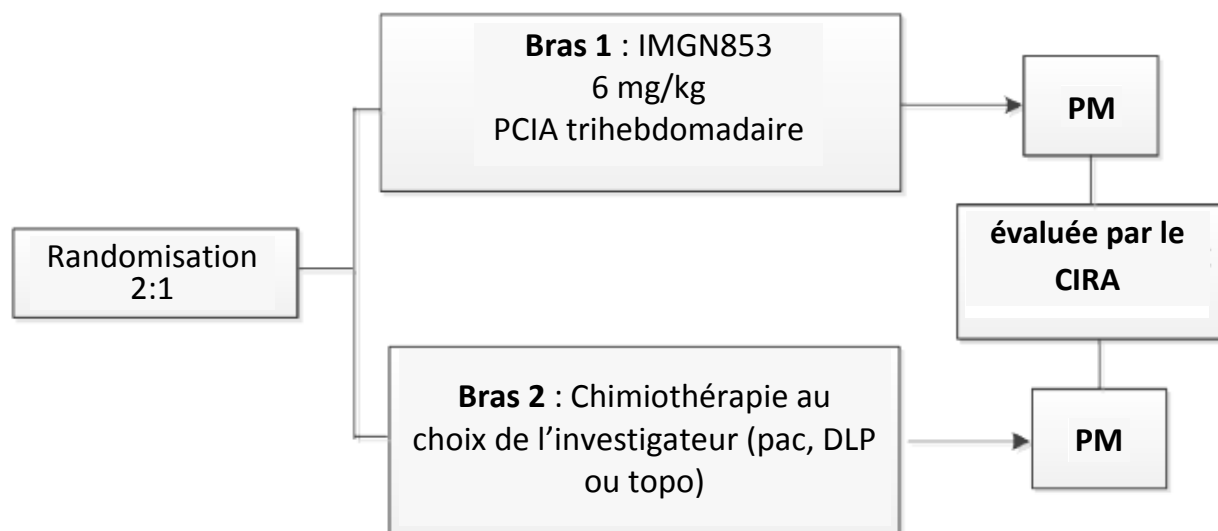
- Évaluer les biomarqueurs potentiels dans le sang et le tissu tumoral susceptibles de prédire la réponse à IMGN853
- Comparer le délai avant la deuxième progression de la maladie (SSP2) des patientes randomisées pour recevoir IMGN853 par rapport à la chimiothérapie standard choisie (CI)

**Aperçu de la conception de l'étude et schéma :**

Cette étude de phase III ouverte et randomisée est conçue pour comparer l'efficacité d'IMGN853 à celle de la chimiothérapie standard choisie (choix de l'investigateur) chez des patientes atteintes d'un CEO à un stade avancé, d'un cancer péritonéal primitif ou d'un cancer des trompes de Fallope positifs au FR $\alpha$ .

Dans le cadre de cette étude, les patientes sont randomisées selon un rapport 2:1 dans le bras 1 : IMGN853 6 mg/kg PCIA trihebdomadaire ; ou dans le bras 2 : chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (CI) : paclitaxel hebdomadaire toutes les quatre semaines ; DLP administrée une fois toutes les quatre semaines ; ou topotécan administré soit aux Jours 1, 8 et 15 toutes les quatre semaines ou pendant cinq jours consécutifs toutes les trois semaines. Les patientes sont stratifiées selon le nombre de traitements préalables (1 ou 2 vs 3), les niveaux de FR $\alpha$  (élevé, défini par une coloration de la tumeur  $\geq 75$  % avec une intensité  $\geq 2+$ , vs moyen, défini par une coloration entre  $\geq 50$  % et  $< 75$  % avec une intensité  $\geq 2+$ ) et la chimiothérapie CI (paclitaxel, DLP ou topotécan).

**Schéma de l'étude :**



*Abréviations : Pac : paclitaxel ; DLP : doxorubicine liposomale pégylée ; Topo : topotécan ; CIRA : Comité indépendant de révision aveugle*

Les patientes recrutées dans le bras 1 (IMGN853) reçoivent le médicament de l'étude à 6 mg/kg PCIA trihebdomadaire, tandis que les patientes recrutées dans le bras 2 (chimiothérapie CI) reçoivent le paclitaxel, la DLP ou le topotécan selon la décision de l'investigateur avant la randomisation. Le paclitaxel est administré à une dose de 80 mg/m<sup>2</sup> à l'aide d'une perfusion en intraveineuse (IV) d'1 heure aux Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle quadrihebdomadaire. La DLP est administrée à une dose de 40 mg/m<sup>2</sup> à l'aide d'une perfusion en IV d'1 mg/min au Jour 1 d'un cycle quadrihebdomadaire. Après le Cycle 1, si elle tolérée, la DLP peut être administrée en perfusion d'une heure. Le topotécan est administré à une dose de 4 mg/m<sup>2</sup> à l'aide d'une perfusion en IV de 30 min aux Jours 1, 8 et 15 d'un cycle quadrihebdomadaire. Une dose de 1,25 mg/m<sup>2</sup> peut également être administrée sur 30 minutes aux Jours 1 à 5 d'un cycle trihebdomadaire.

Les patientes continueront à recevoir le traitement de l'étude jusqu'à ce qu'elles présentent une progression de la maladie (PM) selon les critères d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) version 1.1 (selon l'évaluation du CIRA), qu'elles développent une toxicité inacceptable ou retirent leur consentement, selon l'événement survenant en premier, ou jusqu'à ce que le Promoteur interrompe l'étude.

Les évaluations de la tumeur, y compris les évaluations radiologiques par tomographie par émission de positons (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM), sont réalisées à la sélection puis toutes les six semaines pour les 36 premières semaines, et ensuite toutes les douze semaines jusqu'à PM, au décès ou à l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux, selon l'événement survenant en premier. Toutes les patientes qui interrompent le traitement de l'étude pour toute raison sont suivies tous les trois mois jusqu'au décès, jusqu'à ce qu'elles soient perdues de vue ou jusqu'au retrait de leur consentement au suivi de leur survie.

**Éligibilité à l'étude (reportez-vous à la [Section 3.1](#) pour les critères d'éligibilité complets) :**

**Principaux critères d'inclusion**

- Les patientes doivent être diagnostiquées comme souffrant d'un cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé, d'un cancer péritonéal primitif ou d'un cancer des trompes de Fallope.
- Les patientes doivent être atteintes d'un cancer de l'ovaire résistant au platine, défini comme présentant une progression dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement à base de platine d'au moins quatre cycles. Cette progression doit être calculée entre la date de la dernière dose administrée d'un traitement à base de platine et la date de l'imagerie par radiographie indiquant une progression.
- Les patientes doivent présenter au moins une lésion répondant à la définition d'une maladie mesurable à l'aide des RECIST v1.1.
- Les patientes doivent avoir reçu au moins un mais pas plus de trois types de traitements anti-cancéreux systémiques préalables pour lesquels une chimiothérapie à agent unique est adaptée en tant que traitement suivant.
  - Un traitement adjuvant±néo-adjuvant sera considéré comme un seul type de traitement
  - Un traitement d'entretien (par exemple : bévacizumab, inhibiteurs de PARP) sera considéré comme faisant partie du précédent type de traitement (c'est-à-dire inclus dans ce traitement)
- Les patientes doivent être volontaires pour fournir un bloc ou des lames de tissu tumoral d'archive, ou une biopsie récente prélevée à l'aide d'une procédure ne présentant aucun risque significatif.
- Les patientes doivent atteindre les critères du seuil de positivité au FR $\alpha$  selon le test d'IHC de Ventana.
- Le score sur l'échelle de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) des patientes  $\geq$  18 ans doit être de 0 ou 1.
- Les patientes doivent présenter des fonctions hématologique, hépatique, cardiaque et rénale appropriées.

**Principaux critères d'exclusion :**

- Patientes présentant un cancer de l'ovaire à cellules claires, avec histologie mucineuse ou sarcomateuse, ou de degré bas
- Patientes présentant une maladie primaire réfractaire au platine définie comme ayant progressé pendant ou dans les quatre semaines suivant la fin d'une première chimiothérapie à base de platine ([Friedlander 2011](#))
- Patientes ayant subi une radiothérapie à champ large passée affectant au moins 20 % de la moelle osseuse
- Patientes présentant des troubles de la coagulation non contrôlés ou des paramètres de coagulation inadéquats
- Patientes souffrant d'une neuropathie périphérique > degré 1
- Patientes souffrant de troubles oculaires actifs ou chroniques
- Antécédents d'affections neurologiques, ou affection neurologique coexistante qui risquerait de tromper l'évaluation d'une neuropathie émergent en cours de

traitement

- Antécédents d'AVC hémorragique ou ischémique dans les six derniers mois
- Femmes enceintes ou allaitantes ou femmes en âge de procréer non protégées par des méthodes de contraception hautement efficaces

**Médicament expérimental, dosage et voie d'administration :**

Les patientes randomisées pour recevoir IMGN853 reçoivent une dose de 6 mg/kg PCIA au Jour 1, les cycles se répétant toutes les trois semaines. Les doses d'IMGN853 sont calculées en fonction du PCIA.

**Durée de la participation à l'étude :**

La durée de la participation à l'étude va du moment où la patiente signe le consentement de l'étude jusqu'à la visite de suivi finale de l'étude. Les patientes continuent à recevoir le traitement de l'étude jusqu'à ce qu'elles présentent une PM selon les critères RECIST 1.1, selon l'évaluation du CIRA, qu'elles développent une toxicité inacceptable ou retirent leur consentement, selon l'événement survenant en premier, ou jusqu'à ce que le Promoteur interrompe l'étude. Les patientes qui arrêtent de prendre le médicament de l'étude pour des raisons autres qu'une PM poursuivent les évaluations de leur tumeur jusqu'à ce qu'une PM soit documentée ou jusqu'à l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux. Toutes les patientes sont suivies pour la SSP2 et la survie jusqu'à un an après l'analyse finale pour le critère d'évaluation principal de la SSP.

**Méthodes statistiques :**

Il s'agit d'une étude de phase III conçue pour évaluer l'efficacité d'IMGN853 par rapport à une chimiothérapie standard chez des femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire (CEO), d'un cancer péritonéal primitif ou d'un cancer des trompes de Fallope.

**Estimation de la taille de l'échantillon :**

Le critère d'évaluation principal pour cette étude est la SSP évaluée par le CIRA chez toutes les patientes randomisées et la SSP évaluée par le CIRA dans le sous-groupe d'expression élevée du FR $\alpha$ . L'étude est conçue pour tester l'hypothèse nulle selon laquelle la fonction de la survie pour la SSP est la même entre les bras IMGN853 et Chimiothérapie CI versus l'hypothèse alternative selon laquelle la fonction de la survie pour la SSP est différente entre les bras IMGN853 et Chimiothérapie CI. La procédure d'Hochberg sera utilisée pour contrôler l'erreur de type I dans le cadre de l'étude ([Annexe I](#)). Environ 333 patientes seront randomisées selon un rapport 2:1 (222 dans le bras IMGN853: 111 dans le bras CI) sur une période d'environ 21 mois. L'analyse finale sera réalisée lorsqu'au moins 236 événements de SSP auront été observés. Une analyse de futilité intermédiaire sera réalisée lorsqu'au moins 80 événements de SSP auront été observés. L'étude sera interrompue pour futilité lors de l'analyse intermédiaire (AI) si le rapport de risque observé est supérieur à 1 à la fois pour l'ensemble des patientes randomisées et pour le sous-groupe d'expression élevée du FR $\alpha$ . L'étude aura une puissance de 91 % pour détecter un rapport de risque de 0,583 dans le sous-groupe d'expression élevée du FR $\alpha$  et une puissance de 96 % pour l'ensemble des patientes randomisées à un seuil alpha dans le cadre de l'étude de 5 %, et l'étude aura une probabilité de 39 % d'être interrompue pour futilité lors de l'analyse intermédiaire selon l'hypothèse nulle. La taille de l'échantillon et la puissance ont été déterminées à l'aide de simulations avec le logiciel SAS<sup>®</sup> selon les



hypothèses suivantes :

- SSP moyenne dans le bras CI de 3,5 mois
- SSP moyenne dans le bras IMGN853 de 6 mois
- distribution exponentielle à la fois pour les événements et les processus de censure
- rapport entre expression élevée du FR $\alpha$  et expression moyenne du FR $\alpha$  de 2:1
- taux de censure annuel de 20 % dans les deux bras

**Analyses statistiques :** Les calculs de la taille de l'échantillon étaient basés sur les hypothèses d'efficacité.

Une analyse de futilité intermédiaire sera réalisée lorsqu'au moins 80 événements de SSP auront été observés selon l'évaluation du CIRA. Si le rapport de risque observé est supérieur à 1 à la fois pour l'ensemble des patientes randomisées et pour le sous-groupe d'expression élevée du FR $\alpha$ , l'étude sera interrompue pour futilité.

Si l'étude se poursuit jusqu'au recrutement complet de 333 patientes, l'analyse finale sera réalisée lorsqu'au moins 236 événements de SSP auront été observés. La procédure d'Hochberg sera utilisée pour contrôler l'erreur de type I dans le cadre de l'étude.

Les caractéristiques démographiques et de référence seront résumées en utilisant des statistiques descriptives (n, moyenne, écart type, médiane et plage) pour les variables continues et n (%) pour les variables discrètes.

**Analyses d'efficacité :**

Critères d'évaluation		Méthodes d'analyse statistique
Principal	SSP selon l'évaluation du CIRA	Méthode de Kaplan-Meier pour l'estimation de la fonction de la survie
		Régression du risque proportionnel stratifiée de Cox pour l'estimation du rapport de risque
		Test du log-rank stratifié pour tester les hypothèses
		<b>Facteurs de stratification :</b>
		Niveau d'expression du FR $\alpha$ (moyen vs élevé), chimiothérapie CI (paclitaxel vs DLP vs topotécan), et nombre de traitements préalables (1 ou 2 vs 3)
		Une analyse non stratifiée sera réalisée en tant qu'analyse de sensibilité
Secondaires principaux	TRO selon l'évaluation du CIRA et de l'investigateur	Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié pour la comparaison des traitements
		Méthode de Clopper-Pearson pour l'estimation de l'IC 95 %
	Critère d'évaluation principal pour les RRP	Comme indiqué dans la <a href="#">Section 11.7</a>

	SG	Identique à l'analyse principale
<p>Les données de sécurité telles que les événements indésirables émergeant en cours de traitement (EIET), les paramètres de laboratoire, les signes vitaux, etc. seront récapitulés et présentés dans des tableaux. Les EIET seront codés en utilisant la dernière version du Dictionnaire médical des affaires réglementaires (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) et les médicaments concomitants seront codés en utilisant la dernière version du WHO-DRUG.</p> <p>Les paramètres de PK ne seront pas calculés en raison de la fréquence rare des prélèvements dans le cadre de cette étude. Des statistiques récapitulatives de la concentration à chaque palier (temps nominal) seront présentées. Une représentation graphique des données pourra également être réalisée en utilisant le temps nominal.</p> <p>Toutes les analyses seront réalisées en utilisant SAS et/ou le logiciel WinNonlin.</p> <p>Un plan d'analyse statistique (PAS) décrira intégralement les analyses prévues pour cette étude.</p> <p><b>Comités d'étude :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Comité de pilotage (CP)</li><li>• Comité de surveillance et de suivi indépendant (CSSI)</li><li>• Comité indépendant de révision aveugle (CIRA)</li></ul>		