

2. STRESZCZENIE

Nazwa sponsora: Nuvalent, Inc.	
Nazwa badanego produktu: NVL-655 (<u>neladalkib</u>)	
Nazwa substancji czynnej: NVL-655	
Tytuł: Badanie fazy III dotyczące stosowania selektywnego inhibitora kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK) NVL-655 w porównaniu z alektynibem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (badanie ALKAZAR)	
Wskazanie objęte badaniem: ALK-dodatni zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)	
Faza rozwoju: III	
Planowana liczba ośrodków badawczych: Około 165 ośrodków na całym świecie	
Planowana liczba pacjentów: Około 450 pacjentów	
Cele i punkty końcowe	
Cele	Punkty końcowe
Pierwszorzędowy	
Ocena skuteczności NVL-655 w porównaniu z alektynibem u nieleczonych wcześniej pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP.	CCI
Drugorzędowe	
Ocena dodatkowych wskaźników skuteczności NVL-655 w porównaniu z alektynibem u nieleczonych wcześniej pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP.	Ogólny czas przeżycia (OS), CCI
	PFS, CCI
	Czas do progresji w obrębie czaszki, CCI
	CCI
	Odsetek obiektywnych odpowiedzi w obrębie czaszki (IC-ORR), CCI
	Czas utrzymywania się odpowiedzi w obrębie czaszki (IC-DOR), CCI

	CCI Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), CCI Czas utrzymywania się odpowiedzi (DOR), CCI Czas do progresji w obrębie czaszki, CCI	
Ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji NVL-655 w porównaniu z alektynibem.	Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) oraz zmian istotnych klinicznie parametrów laboratoryjnych.	
Ocena i porównanie zgłaszanych przez pacjentów wskaźników jakości życia związanej ze stanem zdrowia (QoL), objawów nowotworu płuc, funkcjonowania pacjenta i działań niepożądanych leczenia.	Zmiany w wynikach leczenia zgłaszanych przez pacjentów (PRO), CCI	
Eksploracyjne		
Zbadanie potencjalnych biomarkerów / molekularnych mechanizmów odpowiedzi i oporności na NVL-655 i alektynib.	CCI	
Ocena PFS w trakcie dalszego leczenia.	CCI	
Projekt badania: Jest to wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby z grupą kontrolną badanie fazy III, którego celem jest wykazanie, że NVL-655 ma przewagę nad alektynibem w wydłużaniu PFS u pacjentów z wcześniej nieleczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP. Około 450 pacjentów zostanie zrandomizowanych w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą przerzuty do mózgu (tak albo nie), pochodzenie etniczne (azjatyckie albo inne niż azjatyckie) oraz stan sprawności (PS) w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (CCI), do otrzymywania NVL-655 albo alektynibu. Pacjenci będą otrzymywać przydzielone leczenie w sposób ciągły od pierwszej dawki do momentu wystąpienia potwierdzonej w ramach oceny BICR progresji		

choroby, nieakceptowalnych działań toksycznych lub innych przyczyn przerwania leczenia (patrz [punkt 10.1](#)). Pacjenci, którzy w opinii badacza odnoszą korzyści kliniczne, mogą nadal — według uznania badacza w porozumieniu ze sponsorem — otrzymywać przydzielone badane leczenie po wystąpieniu progresji choroby. CCI

Na potrzeby badania powołana zostanie niezależna komisja ds. monitorowania danych (ang. Independent Data Monitoring Committee, IDMC). Celem IDMC jest zabezpieczenie interesów uczestników badania, monitorowanie głównych punktów końcowych, w tym bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, oraz ogólnego przebiegu badania. IDMC może zalecić sponsorowi przerwanie badania lub wprowadzenie w nim zmian. Członkostwo, zakres obowiązków i odpowiedzialność IDMC zostaną opisane w statucie IDMC.

Kryteria włączenia: Aby kwalifikować się do włączenia do badania, pacjenci muszą spełniać wszystkie poniższe kryteria:

1. Wiek ≥ 18 lat.
2. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany (niekwalifikujący się do leczenia multimodalnego) lub przerzutowy NDRP.
3. Udokumentowana rearanżacja ALK w tkance lub krwi (krążący DNA nowotworowy [ctDNA])

CCI

4. Niestosowanie wcześniej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej w przypadku NDRP, w tym m.in. leków o działaniu celowanym, inhibitorów angiogenezy, immunoterapii lub chemioterapii.

CCI

5. Występowanie choroby mierzalnej, definiowanej jako ≥ 1 mierzalna radiologicznie zmiana docelowa zgodnie z kryteriami RECIST wer. 1.1 ([załącznik 2](#)).

6. Przed leczeniem CCI tkankę guza CCI

CCI

CCI

CCI

CCI

CCI

CCI

CCI

CCI

CCI

Kryteria wyłączenia: Pacjenci spełniający dowolne z poniższych kryteriów zostaną wyłączeni z udziału w badaniu:

1. W przypadku nowotworu występującego u pacjenta występuje potwierdzona, powodująca onkogenezę zmiana w obrębie czynnika innego niż ALK.
2. Potwierdzona alergia/nadwrażliwość na substancje pomocnicze NVL-655 lub alektynibu.
3. Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.

- Trwająca lub niedawno przebyta terapia radiacyjna

5. Niekontrolowane, istotne klinicznie zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego.

- Stwierdzona czynna gruźlica, stwierdzone czynne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C lub

CCI

CCI

■ Odstęp QT skorygowany na częstość akcji serca według wzoru Fridericii (QTcF) wynoszący >470 ms (powtarne uzyskanie takiego wyniku przy wykonaniu więcej niż jednego badania). CCI

■ Istotna klinicznie choroba układu krążenia:

CCI

CCI

■ Przerzuty do mózgu powodujące postępujące objawy neurologiczne lub wymagające zwiększania dawek kortykosteroidów w celu kontroli choroby w obrębie OUN.

CCI

CCI

CCI

■ Oznaki aktywnego nowotworu złośliwego CCI wymagającego leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 2 lat przed randomizacją.

CCI

CCI

CCI

CCI

CCI

CCI

CCI

Lek badany, dawkowanie i droga podania:

NVL-655 jest dostarczany do podawania doustnego w 2 mocach: 50 mg [redacted] (CCI [redacted] 30 szt.) i 150 mg (CCI [redacted] 35 szt.) w butelkach z polietylenu o wysokiej gęstości z zamknięciem zgrzanym indukcyjnie / zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. NVL-655 będzie podawany doustnie w dawce 150 mg raz na dobę i może być przyjmowany niezależnie od posiłków lub wraz z posiłkiem.

Alektynib będzie dostarczany jako produkt wprowadzony do obrotu, w opakowaniu występującym w regionie zakupu, bądź będzie pozyskiwany lokalnie w ośrodkach, jeśli będzie to możliwe. Alektynib będzie podawany doustnie w dawce 600 mg dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 1200 mg) i powinien być przyjmowany wraz z posiłkiem.

Dozwolone leki i terapie: Zgodnie ze standardową praktyką kliniczną dozwolone jest stosowanie leków lub terapii niezbędnych do leczenia zdarzeń niepożądanych i opanowania objawów nowotworu, chyba że dane leki lub terapie zostały wyraźnie wykluczone. Zgodnie z lokalnymi praktykami instytucji dozwolone jest stosowanie w ramach opieki podtrzymującej pewnych preparatów, takich jak produkty krwipochodne, leki przeciwwymiotne i leki przeciwbólowe. W przypadku wskazań klinicznych szczepienie, w tym szczepienie przeciw COVID-19, dozwolone jest po pierwszym cyklu leczenia w ramach badania. [redacted]

Leki, których należy unikać: Podczas leczenia NVL-655 należy unikać stosowania następujących leków i produktów żywnościowych, ponieważ zmniejszenie lub zwiększenie ich stężenia w osoczu może odpowiednio zmniejszyć aktywność badanego leczenia lub zwiększyć jego działanie toksyczne:

- leki i produkty żywnościowe będące [redacted] (CCI [redacted])
- leki będące wrażliwymi substratami [redacted] (CCI [redacted])
- leki będące znanymi substratami glikoproteiny [redacted] (CCI [redacted])

Jeśli w opinii badacza prowadzącego leczenie w trakcie stosowania NVL-655 konieczne jest zastosowanie dowolnego z tych leków, można je włączyć po omówieniu tego z monitorem medycznym po stronie sponsora i uzyskaniu jego zgody. Pacjenci przyjmujący dowolne z wymienionych powyżej leków lub produktów żywnościowych jednocześnie z NVL-655 muszą być ściśle monitorowani pod kątem jakiegokolwiek potencjalnych interakcji międzylekowych.

Nie zidentyfikowano interakcji alektynibu z innymi lekami. Należy zapoznać się z aktualnie zatwierdzonymi drukami informacyjnymi produktu (tj. [charakterystyką produktu leczniczego Alecensa; drukami informacyjnymi produktu Alecensa dla Stanów Zjednoczonych](#)), gdzie zawarto dalsze informacje.

Zabronione leki i terapie: W przypadku wszystkich pacjentów podczas leczenia w ramach badania należy wykluczyć następujące leki i terapie:

- w trakcie badanego leczenia nie wolno stosować terapii przeciwnowotworowych, w tym terapii o charakterze badanym, jednoczesnej terapii radiacyjnej, ani żadnych innych terapii o charakterze badanym.

- [redacted]
[redacted] CCI [redacted]
- [redacted]
[redacted] CCI [redacted]

- dowolna inna terapia o charakterze badanym.

W przypadku pacjentów otrzymujących NVL-655:

- leki będące [redacted] CCI
- [redacted] CCI

Metody statystyczne

Obliczenie wielkości próby:

Głównym celem badania jest wykazanie, że NVL-655 ma przewagę nad alektynibem w zakresie wydłużania PFS [redacted] CCI

Około 450 pacjentów (225 w każdej z grup) zostanie zrandomizowanych w stosunku 1:1 ze stratyfikacją według obecności przerzutów do mózgu (tak albo nie), pochodzenia etnicznego (azjatyckie albo inne niż azjatyckie) oraz stanu sprawności (PS) według ECOG [redacted] CCI. Analiza końcowa

pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego PFS nastąpi po wystąpieniu [redacted] CCI.

[redacted] CCI [redacted]

[redacted] zgodnie z hipotezą alternatywną opiera się na modelu wykładniczym z medianą PFS wynoszącą [redacted] CCI miesięcy w grupie otrzymującej alektynib i [redacted] CCI miesięcy w grupie otrzymującej NVL-655. W przypadku wielkości próby zakłada się ponadto [redacted] CCI odsetek rezygnacji w każdej grupie leczenia po [redacted] CCI miesiącach i około [redacted] CCI miesiącach obserwacji po zrandomizowaniu ostatniego pacjenta. Całkowity czas trwania badania szacuje się na około [redacted] CCI miesięcy.

[redacted] CCI [redacted]

[redacted] CCI [redacted]

[REDACTED]

CCI

[REDACTED]

Populacje w analizie:

Poniżej określono główne populacje w analizie. Dodatkowe populacje w analizie mogą być zdefiniowane w planie analizy statystycznej.

I [REDACTED]

CCI

[REDACTED]

I [REDACTED]

CCI

[REDACTED]

I [REDACTED]

CCI

[REDACTED]

I [REDACTED]

CCI

[REDACTED]