

1 RÉSUMÉ

Numéro de l'étude : BNT113-01 (AHEAD-MERIT) **Phase de l'étude :** phase II

Titre de l'étude

Étude ouverte et randomisée de phase II comparant l'association BNT113 et pembrolizumab à une monothérapie de pembrolizumab en première intention chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) récidivant non résecable ou métastatique, positif au papillomavirus humain 16 (HPV16+) et exprimant PD-L1

Objectifs et critères d'évaluation

Phase de pré-inclusion de sécurité (partie A)

OBJECTIFS	CRITÈRES D'ÉVALUATION
Principal	
Évaluer le profil de sécurité et de tolérance de BNT113 en association avec le pembrolizumab.	<ul style="list-style-type: none"> • Survenue d'EIST évalués selon les critères CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0) incluant des EIST graves fatals de grade ≥ 3 par imputabilité
Secondaires	
Évaluer l'activité antitumorale de BNT113 en association avec le pembrolizumab selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 par BICR et par l'évaluation des investigateurs, respectivement.	<ul style="list-style-type: none"> • TRG défini comme la proportion de patients affichant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) (selon les critères RECIST 1.1) comme meilleure réponse globale. • DDR définie comme l'intervalle de temps entre la première réponse objective (RC ou RP selon les critères RECIST 1.1) et la première progression tumorale objective (progression de la maladie [PM] selon les critères RECIST 1.1) ou le décès toutes causes confondues, la première échéance en date prévalant. • TCM défini comme la proportion de patients affichant une RC, une RP ou une MS (selon les critères RECIST 1.1, évaluée au moins 6 semaines [sem.] après la première administration) comme meilleure réponse globale.
Exploratoires	
Évaluer l'efficacité de BNT113 en association avec le pembrolizumab en matière de SSP selon les critères RECIST 1.1 par BICR et par examen des investigateurs, et de survie globale (SG).	<ul style="list-style-type: none"> • SSP définie comme l'intervalle de temps entre la première administration et la première progression tumorale objective (selon les critères RECIST 1.1) ou le décès toutes causes confondues, la première échéance en date prévalant. • SG définie comme l'intervalle de temps entre la première administration et le décès toutes causes confondues.
Caractériser le profil pharmacodynamique de BNT113 en association avec le pembrolizumab et identifier de potentiels biomarqueurs prédictifs de l'efficacité.	<ul style="list-style-type: none"> • Biomarqueurs et signatures moléculaires immunitaires pouvant être prédictifs de résultats (p. ex. niveau d'expression de PD-L1) et facteurs de pronostics potentiels dans le tissu tumoral archivé à l'entrée dans l'étude, et marqueurs pharmacodynamiques (p. ex. taux de cytokines) chez certains patients sous traitement.

OBJECTIFS	CRITÈRES D'ÉVALUATION
Évaluer <u>les symptômes rapportés par les patients et</u> la qualité de vie liée à la santé chez <u>les patients sous traitement</u> par BNT113 en association avec le pembrolizumab.	<ul style="list-style-type: none"> Évolution des scores PRO issus des questionnaires EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-H&N35 par rapport à l'entrée dans l'étude. Délai jusqu'à la détérioration des scores PRO selon certaines sous-échelles EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-H&N35, c.-à-d. <u>fonctionnement physique, capacité à remplir son rôle, fatigue, perte d'appétit, état de santé général/qualité de vie (tous à partir du EORTC QLQ-C30, douleur et déglutition (à partir du module EORTC QLQ-H&N35).</u>
Évaluer la <u>tolérance rapportée par les patients</u> sous traitement par BNT113 en association avec le pembrolizumab.	<ul style="list-style-type: none"> <u>Score PRO obtenu de la rubrique GP5 de l'instrument Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G).</u>
Évaluer l'induction/expansion systémique de lymphocytes T spécifiques des antigènes de BNT113.	<ul style="list-style-type: none"> Patients de la cohorte biomarqueurs (certains centres d'étude) : survenue d'une induction ou expansion <i>de novo</i> de lymphocytes T spécifiques des antigènes de BNT113 dans le sang périphérique sous traitement par rapport à l'entrée dans l'étude.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events ; DDR = durée de la réponse ; EIST = événement indésirable sous traitement ; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy - General ; MS = maladie stable ; PD-L1 = programmed death ligand 1 ; PRO = résultat rapporté par les patients ; RC = réponse complète ; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; RP = réponse partielle ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression ; TCM = taux de contrôle de la maladie ; TRG = taux de réponse globale.

Objectifs et critères d'évaluation Phase randomisée (partie B)

OBJECTIFS	CRITÈRES D'ÉVALUATION
Principal	
Démontrer la supériorité de l'association BNT113 et pembrolizumab par rapport à la monothérapie de pembrolizumab en matière d'amélioration de la SG.	<ul style="list-style-type: none"> SG définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès toutes causes confondues.
Évaluer l'activité antitumorale de l'association BNT113 et pembrolizumab par rapport à celle de la monothérapie de pembrolizumab selon les critères RECIST 1.1 par examen BICR.	<ul style="list-style-type: none"> TRG défini comme la proportion de patients affichant une RC ou une RP (selon les critères RECIST 1.1) comme meilleure réponse globale.
Secondaires	
Évaluer l'activité antitumorale de l'association BNT113 et pembrolizumab par rapport à celle de la monothérapie de pembrolizumab selon les critères RECIST 1.1 par évaluation des investigateurs.	<ul style="list-style-type: none"> TRG défini comme la proportion de patients affichant une RC ou une RP (selon les critères RECIST 1.1) comme meilleure réponse globale.
Évaluer l'efficacité de BNT113 en association avec le pembrolizumab par rapport à celle du pembrolizumab en monothérapie en matière de SSP selon les critères RECIST 1.1 par examen BICR et par évaluation des investigateurs, respectivement.	<ul style="list-style-type: none"> SSP définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la première progression tumorale objective (selon les critères RECIST 1.1) ou le décès toutes causes confondues, la première échéance en date prévalant.

OBJECTIFS	CRITÈRES D'ÉVALUATION
Évaluer l'activité antitumorale de BNT113 en association avec le pembrolizumab par rapport à celle du pembrolizumab en monothérapie selon les critères RECIST 1.1 par examen BICR et par évaluation des investigateurs, respectivement.	<ul style="list-style-type: none"> • TCM défini comme la proportion de patients affichant une RC, une RP ou une MS (selon les critères RECIST 1.1, MS évaluée au moins 6 sem. après la première administration) comme meilleure réponse globale. • DDR définie comme l'intervalle de temps entre la première réponse objective (RC ou RP selon les critères RECIST 1.1) et la première progression tumorale objective (PM selon les critères RECIST 1.1) ou le décès toutes causes confondues, la première échéance en date prévalant.
Évaluer le profil de sécurité et de tolérance de l'association BNT113 et pembrolizumab par rapport à la monothérapie de pembrolizumab.	<ul style="list-style-type: none"> • Survenue d'EIST évalué selon les critères CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0) incluant des EIST graves fatals de grade ≥ 3 par imputabilité. • Survenue de réductions de dose et d'arrêts des traitements de l'étude au motif d'EIST.
Évaluer les symptômes rapportés par les patients et la qualité de vie liée à la santé chez les patients sous traitement par l'association BNT113 et pembrolizumab par rapport au pembrolizumab en monothérapie.	<ul style="list-style-type: none"> • Évolution des scores PRO selon certaines sous-échelles du EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-H&N35, c.-à-d. fonctionnement physique, capacité à remplir son rôle, fatigue, perte d'appétit, état de santé général/qualité de vie (tous à partir du EORTC QLQ-C30), douleur et déglutition (du module EORTC QLQ-H&N35), par rapport à l'entrée dans l'étude. • Délai jusqu'à la détérioration des scores PRO selon certaines sous-échelles EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-H&N35, c.-à-d. fonctionnement physique, capacité à remplir son rôle, fatigue, perte d'appétit, état de santé général/qualité de vie (EORTC QLQ-C30, douleur et déglutition (module EORTC QLQ-H&N35).
<u>Évaluer la tolérance rapportée par les patients</u> sous traitement par BNT113 en association avec le pembrolizumab <u>par rapport au pembrolizumab en monothérapie.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Score PRO obtenu de la rubrique GP5 de l'instrument FACT-G.</u>
Exploratoires	
Caractériser le profil pharmacodynamique de BNT113 en association avec le pembrolizumab et identifier de potentiels biomarqueurs prédictifs de l'efficacité.	<ul style="list-style-type: none"> • Biomarqueurs (p. ex. ADNtc du HPV16) et signatures moléculaires immunitaires (p. ex. expression de PD-L1) pouvant être prédictifs de résultats de BNT113 et facteurs de pronostics potentiels dans le tissu tumoral archivé à l'entrée dans l'étude, et marqueurs pharmacodynamiques (p. ex. taux de cytokines) chez certains patients sous traitement.
<u>Évaluer la tolérance rapportée par les patients</u> sous traitement par BNT113 en association avec le pembrolizumab <u>par rapport au pembrolizumab en monothérapie.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Tous les scores PRO issus du EQ-5D-5L et des échelles restantes du EORTC QLQ-C30 et du EORTC QLQ-H&N35</u> par rapport à l'entrée dans l'étude.
Évaluer l'induction/expansion systémique de lymphocytes T spécifiques des antigènes de BNT113.	<ul style="list-style-type: none"> • Patients de la cohorte biomarqueurs (certains centres d'étude) : Survenue d'une induction ou expansion <i>de novo</i> de lymphocytes T spécifiques des antigènes de BNT113 dans le sang

OBJECTIFS	CRITÈRES D'ÉVALUATION
	périphérique sous traitement par rapport à l'entrée dans l'étude.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events ; DDR = durée de la réponse ; EIST = événement indésirable sous traitement ; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy - General ; MS = maladie stable ; PD-L1 = programmed death ligand 1 ; PRO = résultat rapporté par les patients ; RC = réponse complète ; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; RP = réponse partielle ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression ; TCM = taux de contrôle de la maladie ; TRG = taux de réponse globale.

Plan de l'étude

Étude de phase II, ouverte, contrôlée, multicentrique, interventionnelle, à 2 bras comparant l'association BNT113 et pembrolizumab à une monothérapie de pembrolizumab en première intention chez des patients atteints d'un CETC HPV16+ récidivant non résécable ou métastatique et exprimant PD-L1 avec un score combiné positif (CPS) ≥ 1 .

Cette étude se compose de deux parties. La partie A, une phase initiale de pré-inclusion de sécurité non randomisée, pour confirmer la sécurité et la tolérance au niveau de dose sélectionné de l'association BNT113 et pembrolizumab. La partie B, la phase de traitement randomisé comparant l'association BNT113 et pembrolizumab à une monothérapie de pembrolizumab afin de générer des données pivots sur l'efficacité et la sécurité en traitement de première intention chez des patients atteints d'un CETC HPV16+ récidivant non résécable ou métastatique et exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 1 . La randomisation sera stratifiée par CPS PD-L1 < 20 contre CPS PD-L1 ≥ 20 , et chimiothérapie antérieure (oui contre non).

Les patients inclus dans la phase de préinclusion de sécurité de l'étude (partie A) ne seront pas randomisés dans la partie B et poursuivront le traitement de l'étude (BNT113 plus pembrolizumab) dans la cadre de la partie A.

Les patients de certains centres seront inclus dans une cohorte biomarqueurs à des fins d'analyses pharmacodynamiques et de biomarqueurs supplémentaires. Dans cette cohorte devraient être inclus des patients de la phase de pré-inclusion de sécurité (partie A) et de la phase de traitement randomisé (partie B), soit 40 patients environ en tout : 10 patients du bras témoin de la partie B (bras 1) et 30 patients en tout provenant soit de la phase de pré-inclusion de sécurité soit du bras expérimental de la partie B (bras 2). Des informations détaillées concernant les temps d'évaluation et les évaluations spécifiques sont disponibles à la section 1.3 (le calendrier des évaluations), à la section 8.5 (pour la pharmacodynamique) et à la section 8.7 (pour les biomarqueurs) du protocole.

Un test de génotypage du HPV par qPCR (*therascreen* HPV Panel RGQ PCR Kit, QIAGEN) sera développé conjointement pour une utilisation sur du tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE, de l'anglais formalin fixed paraffin embedded) en tant que diagnostic compagnon *in vitro* (IVD-CDx) afin de déterminer la positivité à HPV16 comme critère d'admissibilité à cette étude clinique sur BNT113. Le test sera disponible en tant que dispositif à usage expérimental seulement (UES) à partir du début de la partie randomisée de l'étude et l'IVD-CDx devrait être autorisé parallèlement à BNT113. Un autre diagnostic *in vitro* à UES (*therascreen* HPV RGQ

PCR Kit, QIAGEN) sera utilisé pour déterminer la positivité à HPV16 afin de confirmer l'admissibilité des patients dans la phase de pré-inclusion de sécurité (partie A).

Pour un résumé de l'étude sous forme d'organigramme, voir le schéma à la section 1.2 du protocole. Pour les évaluations et les visites prévues, voir le calendrier des évaluations à la section 1.3 du protocole.

Brève description du déroulement et de la durée de toutes les périodes de l'étude

Une phase de pré-inclusion de la sécurité (partie A) aura lieu, suivie de la phase de traitement randomisé (partie B).

La durée prévue de l'étude est la suivante :

- Jusqu'à 29 mois environ de recrutement (au total, pour la partie A et la partie B).
- Jusqu'à 24 mois environ de traitement avec l'association BNT113 et pembrolizumab ou la monothérapie de pembrolizumab.
- 90 jours (j.) de suivi de sécurité après la dernière administration du traitement de l'étude.
- Environ 24 mois (au moins) de suivi de la SG à partir de la première administration de BNT113 au dernier patient.

Population

Environ 733 patients feront l'objet d'une sélection afin qu'environ 285 patients soient randomisés (12 à 18 dans la partie A et environ 267 dans la partie B).

Principaux critères d'inclusion

- Les patients doivent signer le formulaire de consentement éclairé écrit avant le début de toute procédure de sélection.
- Patients présentant un CETC HPV16+ récidivant ou métastatique histologiquement confirmé et considéré comme incurable avec les traitements locaux.

Remarque 1 : La positivité à HPV16 dans la phase de pré-inclusion de sécurité (partie A) sera déterminée par une analyse qPCR à UES détectant l'ADN du gène E7 de HPV16 dans du tissu tumoral FFPE (*therascreen* HPV RGQ PCR Kit)

Remarque 2 : Pour la phase de traitement randomisé (partie B), la positivité à HPV16 sera déterminée au moyen d'une analyse qPCR à UES (*therascreen* HPV Panel RGQ PCR Kit) détectant l'ADN du gène E7 de HPV16 dans du tissu tumoral FFPE.

- Patients présentant une tumeur exprimant PD-L1 [CPS \geq 1] tel que déterminé par le test PD-L1 22C3 pharmDx kit autorisé par la FDA, réalisé et évalué suivant les spécifications du fabricant.
- Les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement anticancéreux systémique antérieur dans le contexte récidivant ou métastatique. Un traitement systémique achevé plus de 6 mois avant la randomisation, s'il a été administré dans le cadre d'un traitement multimodal pour une maladie localement avancée, est autorisé.

- Patients présentant une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 tel que déterminé par le centre et confirmé par BICR. Les lésions tumorales situées dans une zone déjà irradiée sont considérées comme mesurables si une progression a été démontrée dans ces lésions selon les critères RECIST 1.1.
- Tous les patients doivent fournir un échantillon de tissu tumoral (blocs/lames FFPE) issu d'un tissu archivé ou d'une biopsie de tissu frais si elle a été effectuée dans le cadre de la pratique clinique standard avant la première administration du traitement de l'étude. L'échantillon doit de préférence provenir de la tumeur primitive et du dernier échantillon tumoral prélevé. Un bloc FFPE est préférable. Si cela n'est pas possible, au moins 16 (de préférence 20) lames consécutives doivent être fournies. Davantage d'informations sur la qualité, les exigences et la manipulation des échantillons seront fournies dans un manuel de laboratoire.

Principaux critères d'exclusion

Affections médicales :

- Patients présentant un site tumoral primitif au niveau du nasopharynx (toute histologie).
- Patients présentant une autre tumeur maligne primitive sans rémission complète depuis au moins 2 ans, à l'exception de celles présentant un très faible risque de métastase ou de décès (p. ex. carcinome *in situ* du col de l'utérus, carcinome basocellulaire ou épidermoïde non invasif, cancer de la prostate localisé, cancer de la vessie superficiel non invasif ou carcinome canalaire *in situ* du sein, convenablement traités).

Remarque : Toute incertitude doit faire l'objet d'une discussion avec le moniteur médical.

Traitement antérieur/concomitant :

- Patients ayant reçu ou recevant actuellement les traitements/médicaments suivants :

- Corticothérapie immunosuppressive systémique chronique (prednisone > 5 mg par jour par voie orale [PO] ou IV, ou équivalent) pendant l'étude.

Remarque : Un traitement substitutif (p. ex. corticothérapie de substitution à dose physiologique pour insuffisance surrénalienne ou hypophysaire) n'est pas considéré comme une forme de traitement systémique et est autorisé.

- Traitement antérieur par d'autres agents immunomodulateurs (a) dans les 4 sem. (28 j.) ou 5 demi-vies de l'agent (l'échéance la plus longue prévalant) précédant la première administration de BNT113, ou (b) associé à des EI à médiation immunitaire de grade ≥ 1 dans les 90 j. précédant la première administration de BNT113, ou (c) associé à une toxicité ayant entraîné un arrêt de l'agent immunomodulateur.
- Traitement antérieur par d'autres agents immunomodulateurs pour toute maladie non cancéreuse dans les 4 sem. ou 5 demi-vies de l'agent

(l'échéance la plus longue prévalant) précédant la première administration de BNT113.

- Traitement antérieur par des vaccins vivants atténués dans les 4 sem. précédant la première administration de BNT113.
- Traitement antérieur par un médicament expérimental (y compris les vaccins expérimentaux) dans les 4 sem. ou 5 demi-vies de l'agent (l'échéance la plus longue prévalant) précédant la première administration prévue de BNT113.
- Traitement antibiotique PO ou IV dans les 14 j. précédant l'inclusion.

Remarque : Les patients recevant des antibiotiques prophylactiques (p. ex. pour prévenir une infection des voies urinaires ou une bronchopneumopathie chronique obstructive) pourront être inclus.

- Traitement anticancéreux antérieur dans le contexte de CETC métastatique ou récidivant non résécable.
- Traitement antérieur par agents anticancéreux immunomodulateurs, comme les inhibiteurs de PD-1, de PD-L1, le membre 9 de la superfamille des récepteurs au facteur de nécrose tumorale (TNFRSF9, 4-1BB, CD137), OX40, les vaccins thérapeutiques, les traitements par cytokines, ou tout agent expérimental dans les 4 sem. ou 5 demi-vies de l'agent (l'échéance la plus longue prévalant) précédant la première administration de BNT113.
- Autre traitement anticancéreux incluant chimiothérapie, radiothérapie à visée curative, intervention chirurgicale lourde à visée curative ou traitement biologique anticancéreux contre le CETC dans les 6 mois précédant la randomisation.

Remarque 1 : La radiothérapie palliative et la chirurgie palliative sont autorisées.

Remarque 2 : Le traitement antérieur de l'ostéorésorption, comme les bisphosphonates (p. ex. pamidronate, acide zolédronique) et le dénosumab, est autorisé si les patients sont sous doses stables depuis ≥ 4 sem. au moment de la première administration du traitement de l'étude.

Traitements de l'étude

Nom de l'intervention	BNT113	Pembrolizumab*
Type	Biologique	Biologique
Emballage primaire	Flacon	Flacon
Concentration(s) de la dose unitaire	Chaque produit médicamenteux (0,05 mg/ml) en flacon unidose à diluer avec 0,9 % de chlorure de sodium.	50 mg de poudre lyophilisée en flacon unidose à reconstituer, ou solution de 100 mg/4 ml (25 mg/ml) en flacon unidose.
Niveau(x) de dose	50 µg d'ARN total à la première administration, puis 100 µg d'ARN total selon le calendrier des évaluations. La plus faible dose possible est 25 µg d'ARN total. Les 8 premières vaccinations doivent être effectuées à intervalles d'une semaine, puis toutes les 3 sem**.	200 mg toutes les 3 sem. selon les informations posologiques approuvées dans le pays en particulier.
Mode d'administration	Injection IV	Perfusion IV

*Pour plus d'informations, l'investigateur doit se référer aux informations posologiques approuvées dans le pays concerné.

Statistiques

Le critère d'évaluation principal dans la phase de pré-inclusion de sécurité (partie A) est la survenue d'EIST. Si l'incidence réelle d'un événement particulier est de 15 %, la probabilité d'observer celui-ci au moins une fois sera de 85 % sur 12 patients.

La SG et le TRG sont définis comme les critères d'évaluation principaux dans la phase de traitement randomisé (partie B). Afin de contrôler l'erreur de type I globale, le niveau de signification bilatéral global de 0,05 sera fractionné, avec 0,045 pour la SG et 0,005 pour le TRG.

Le critère d'évaluation principal SG sera comparé entre les deux groupes de traitement au moyen du test logarithmique par rangs bilatéral stratifié par strate de randomisation, à un niveau de signification de 0,045. Compte-tenu des risques proportionnels, c.-à-d. $\lambda_{T(t)} = \theta \lambda_{C(t)}$, où $\lambda(t)$ désigne le risque au temps t dans respectivement le groupe test [BNT113+pembrolizumab] et le groupe témoin [pembrolizumab], et θ désigne la constante inconnue de proportionnalité des risques, l'hypothèse nulle et alternative suivante sera testée :

$$H_0 : \theta = 1 \text{ versus } H_1 : \theta \neq 1.$$

Le critère d'évaluation principal TRG sera comparé entre les deux groupes de traitement au moyen du test logarithmique par rangs bilatéral stratifié par strate de randomisation, à un niveau de signification de 0,005. L'hypothèse nulle et alternative suivante sera testée :

$$H_0 : \delta = \pi_T - \pi_C = 0 \text{ versus } H_1 : \delta = \pi_T - \pi_C \neq 0,$$

où π_T et π_C désignent le TRG dans respectivement le groupe test (BNT113+pembrolizumab) et le groupe témoin (pembrolizumab).

Le calcul de la taille d'échantillon est basé sur le critère d'évaluation principal SG, et le calcul du nombre d'événements requis est basé sur les spécifications suivantes :

- Randomisation 1:1
- Rapport des risques instantanés (HR) = 0,667
- Niveau de signification $\alpha = 0,045$ (bilatéral)
- Puissance $1-\beta = 80\%$
- Analyse intermédiaire de l'efficacité après 70 % des événements requis

Selon ces spécifications, au moins 201 événements dans les deux bras sont requis pour démontrer l'efficacité, en supposant une taille d'effet réelle HR = 0,667 avec une puissance de 80 % en utilisant un test statistique bilatéral à un niveau de signification de 0,045.

Le calcul du nombre de patients requis repose sur les hypothèses suivantes :

- Médiane de survie globale de 12,3 mois dans le groupe témoin [pembrolizumab] et de 18,4 mois dans le groupe test (BNT113+pembrolizumab)
- Durée cumulée : 24 mois
- Analyse du critère d'évaluation principal : 48 mois (c.-à-d. suivi de 24 mois)
- Taux d'abandon : 5 % par an

Sur la base de ces hypothèses, au moins 267 patients dans les deux bras seront nécessaires pour observer le nombre requis d'événements de SG (201) environ 24 mois après la randomisation du dernier patient.

Avec 267 patients, la puissance pour démontrer la supériorité en matière de TRG est de 80,1 % en supposant un TRG de respectivement 20 % dans le bras témoin [pembrolizumab] et 40 % dans le groupe test (BNT113+pembrolizumab).

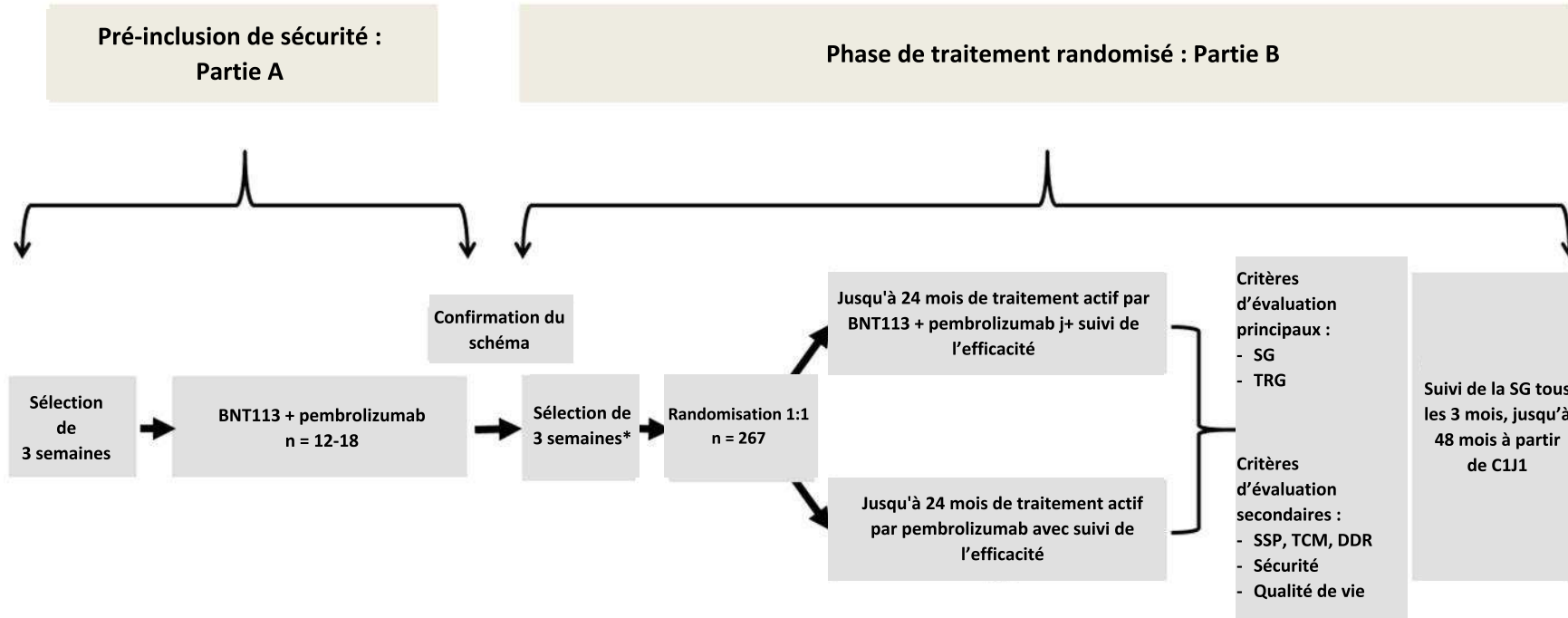
Comité de surveillance des données indépendant (IDMC)/Comité d'examen de la sécurité (SRC)

Un comité de surveillance des données indépendant (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) et un comité d'examen de la sécurité (SRC, Safety Review Committee) seront mis en place.

Biomarqueurs

Des échantillons de sang et de tissu tumoral archivé seront recueillis pour analyse afin d'identifier potentiellement des biomarqueurs et des signatures moléculaires immunitaires (p. ex. expression de PD-L1) prédictifs de résultats. Le plan de l'étude prévoit également une cohorte biomarqueurs et des biopsies facultatives.

2 Schéma (représentation graphique de l'étude)



* CETC HPV16+ récidivant non résécable ou métastatique, PD-L1+, CPS \geq 1, en traitement de première intention. Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ; indice de performance ECOG \leq 1.

** Les patients inclus dans la phase de préinclusion de sécurité de l'étude (partie A) ne seront pas randomisés dans la partie B et poursuivront le traitement de l'étude (BNT113 plus pembrolizumab) dans la cadre de la partie A jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable, mais sans dépasser 24 mois de traitement, suivi d'une observation de la survie globale.

CPS = Combined Positive Score, (score total combiné) ; DDR = durée de la réponse ; CETC = carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; HPV16 = Human Papilloma Virus 16 (papillomavirus humain 16) ; n = nombre de patients ; PD-L1 = Programmed cell Death Ligand 1 ; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression ; TCM = taux de contrôle de la maladie ; TRG = taux de réponse globale.

3 Calendrier des évaluations

Tableau 1 (Calendrier des évaluations) – Phases de sélection et de traitement, et fin de traitement – partie A (phase de préinclusion de sécurité) et partie B (phase de traitement randomisé)

Cycle	Sélection ^[1]		Phase de traitement ^[2]									Fin de traitement ^[4]		
			Pré-cycle ^[3] [7 j.]	Cycle 1 [cycle = 21 j.]			Cycle 2			Cycle 3			Cycle 4 et ultérieurs	
	Sélection		pré-C1J1	C1J1	C1J8	C1J15	C2J1	C2J8	C2J15	C3J1	C3J8 ^[4] o]		C4J1, etc.	FDE
	≤ 21 j. avant le premier traitement	≤ 7 j. avant le premier traitement	1	1 ^[5]	8	15	1 ^[5]	8	15	1 ^[5]	8		1 ^[6]	≤ 21 j. après le dernier traitement
Fenêtre de visite		-21 j.	-7 j.	n.a.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	+7 j.	±3 j.	+3 j.
Traitement de l'étude														
BNT113 ^[7]			X	X	X	X	X	X	X	X		X		
Pembrolizumab (toutes les 3 semaines) ^[8]				X			X			X		X		
Évaluations et procédures - TOUS les patients														
Consentement éclairé ^[9]	X													
Critères d'admissibilité ^[10]		X												
Randomisation ^[11]		X												
Caractéristiques démographiques ^[12]	X													
Échantillon tumoral ^[13]	X													
Classification TNM de l'AJCC 8 ^e édition		X												

Cycle	Sélection ^[1]		Phase de traitement ^[2]										Fin de traitement ^[4]	
			Pré-cycle ^[3] [7 j.]	Cycle 1 [cycle = 21 j.]			Cycle 2			Cycle 3		Cycle 4 et ultérieurs		
	Sélection		pré-C1J1	C1J1	C1J8	C1J15	C2J1	C2J8	C2J15	C3J1	C3J8 ^[4] o]	C4J1, etc.		FDE
	≤ 21 j. avant le premier traitement	≤ 7 j. avant le premier traitement	1	1 ^[5]	8	15	1 ^[5]	8	15	1 ^[5]	8	1 ^[6]		≤ 21 j. après le dernier traitement
Fenêtre de visite		-21 j.	-7 j.	n.a.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	+7 j.	±3 j.	+3 j.
Antécédents médicaux pertinents ^[14]		X												
Antécédents médicaux sous-jacents ^[15]	X													
Indice de performance ECOG ^[16]		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Taille		X												
Poids		X	À effectuer en cas de variations de poids visibles										X	
Examen clinique ^[17]		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Signes vitaux ^[18]		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
ECG à 12 dérivations ^[19]		X	À effectuer si l'état clinique du patient l'exige										X	
TDM et/ou IRM (RECIST 1.1) ^[20]	X ^[21]		X ^[20]											
Méd. et traitements concomitants ^[22]		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
EI ^[23]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Évaluations PRO/QdV ^[24]			X	X ^[25]			X			X		X	X	

Cycle	Sélection ^[1]		Phase de traitement ^[2]										Fin de traitement ^[4]	
			Pré-cycle ^[3] [7 j.]	Cycle 1 [cycle = 21 j.]			Cycle 2			Cycle 3		Cycle 4 et ultérieurs		
	Sélection		pré-C1J1	C1J1	C1J8	C1J15	C2J1	C2J8	C2J15	C3J1	C3J8 ^[4] o ₁	C4J1, etc.		FDE
	≤ 21 j. avant le premier traitement	≤ 7 j. avant le premier traitement	1	1 ^[5]	8	15	1 ^[5]	8	15	1 ^[5]	8	1 ^[6]		≤ 21 j. après le dernier traitement
Fenêtre de visite	-21 j.	-7 j.	n.a.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	+7 j.	±3 j.	+3 j.	
Traitements anticancéreux ultérieurs ^[26]													X	
Sérologie ^[27]	X													
Test de grossesse ^[28]		X		X			X			X		X	X	
Analyses biologiques (à effectuer jusqu'à 24 h avant les jours d'administration, sauf instructions contraires)^[29]														
Bilan hématologique ^[30]		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Bilan biochimique ^[31]		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Coagulation ^[32]		X	À effectuer si l'état clinique du patient l'exige										X	
Tests endocriniens ^[33]		X				X						X	X	
Analyse d'urine ^[34]		X	À effectuer si l'état clinique du patient l'exige										X	
Évaluations des biomarqueurs dans la partie A (tous les patients)														
Cytokines ^[35]			X	X			X			X				
Évaluations des biomarqueurs dans la partie B (tous les patients)														
ADNtc du HPV16			X	X	X	X	X	X		X		X ^[36]	X	
Évaluations des biomarqueurs dans les parties A et B (patients de la cohorte biomarqueurs uniquement)														
Cytokines ^[35]			X	X			X			X				
Échantillon sanguin pour isoler PBMC-[^{37]}		X									X ^[38]		X ^[41]	
Biopsie pour établir le profil TCR ^[39]												X		

Cycle	Sélection ^[1]		Phase de traitement ^[2]										Fin de traitement ^[4]
			Pré-cycle ^[3] [7 j.]	Cycle 1 [cycle = 21 j.]			Cycle 2			Cycle 3		Cycle 4 et ultérieurs	
Visite	Sélection		pré-C1J1	C1J1	C1J8	C1J15	C2J1	C2J8	C2J15	C3J1	C3J8 ^[4] 0j	C4J1, etc.	FDE
Jour	≤ 21 j. avant le premier traitement	≤ 7 j. avant le premier traitement	1	1 ^[5]	8	15	1 ^[5]	8	15	1 ^[5]	8	1 ^[6]	≤ 21 j. après le dernier traitement
Fenêtre de visite	-21 j.	-7 j.	n.a.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	±1 j.	+7 j.	±3 j.	+3 j.
Haplotypage des HLA		X											

Remarque : Les jours d'administration, toutes les évaluations doivent être effectuées avant l'administration sauf instructions contraires.

- [1] Les patients feront l'objet d'une sélection au cours d'une période maximale de 21 j. Les résultats de tests ou examens standard réalisés avant l'obtention du consentement éclairé et dans les 21 j. précédant le début du traitement pourront être utilisés ; il n'est pas nécessaire de répéter ces tests pour la sélection, sauf instructions contraires.
- [2] Le traitement de l'étude doit débuter au maximum 7 j. après la confirmation de l'admissibilité. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 24 mois, jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'au décès, la première échéance en date prévalant.
- [3] La visite pré-cycle ne s'applique qu'aux patients de la partie A et aux patients randomisés dans le bras expérimental de la partie B.
- [4] Les patients arrêtant prématurément ou achevant le traitement de l'étude devront retourner au centre dans les 21 (+3) j. suivant la dernière administration du traitement de l'étude pour une visite de FDE. La visite lors de laquelle l'évaluation de la réponse indiquera une progression de la maladie pourra servir de visite de FDE ; toutes les évaluations associées à cette visite devront être réalisées.
- [5] La visite doit avoir lieu 7 (±1) j. après la visite précédente.
- [6] La visite doit avoir lieu 21 (±3) j. après la dernière administration du traitement.
- [7] La première administration de BNT113 aura lieu 7 j. avant le premier cycle de traitement (c.-à-d. « pré-cycle ») puis BNT113 sera administré toutes les semaines pendant 8 sem., puis toutes les 3 sem. Tous les patients resteront en observation pendant au moins 6 h après l'administration de BNT113 pendant la visite pré-cycle et le premier cycle. L'investigateur pourra décider d'une possible extension de la période d'observation jusqu'à 24 h au moment de la sortie. En l'absence d'EI de grade ≥ 2 dans les premières heures suivant l'administration pré-cycle et celles du premier cycle, l'investigateur pourra décider de ne pas effectuer les évaluations et la période d'observation 4 h et 6 h après l'administration selon les pratiques standard du centre lors des cycles suivants.
- [8] Le pembrolizumab sera administré toutes les 3 sem. selon les informations posologiques approuvées dans le pays concerné. La première administration de pembrolizumab aura lieu à C1J1. Dans le bras expérimental, le pembrolizumab sera administré au moins 5 min après l'administration du BNT113. Le pembrolizumab pourra être administré le lendemain de l'administration de BNT113 si l'investigateur le juge nécessaire. L'observation après l'administration du pembrolizumab doit être effectuée selon la pratique clinique habituelle.
- [9] Le consentement éclairé doit être documenté pas plus de 28 jours avant la première administration du traitement.

- [10] L'admissibilité, c.-à-d. si le patient répond à tous les critères d'inclusion et d'exclusion, doit être confirmée et documentée dans le cahier d'observations électronique (eCRF). Ceci doit être réalisé une fois que tous les résultats de sélection sont disponibles et dans les 7 j. précédant le début du traitement de l'étude.
- [11] Applicable uniquement à la partie B. La randomisation doit être effectuée après la réalisation de toutes les évaluations de sélection et la confirmation de l'admissibilité, et avant le début de la période de traitement, au plus tard le jour de la première visite de traitement.
- [12] Les caractéristiques démographiques incluent le sexe, l'âge et l'origine ethnique déclarée par le patient.
- [13] Échantillon tumoral pour le dépistage du HPV16 et de PD-L1. Tous les patients doivent fournir un échantillon de tissu tumoral (blocs/lames FFPE) issu d'un tissu archivé ou d'une biopsie de tissu frais si elle a été effectuée dans le cadre de la pratique clinique standard avant la première administration du traitement de l'étude. L'échantillon doit de préférence provenir de la tumeur primitive et du dernier échantillon tumoral prélevé. Un bloc FFPE est préférable. Si cela n'est pas possible, au moins 16 (de préférence 20) lames consécutives doivent être fournies.
- [14] Les antécédents médicaux incluent les maladies cliniquement significatives, les interventions chirurgicales, les antécédents de tabagisme, la consommation d'alcool et/ou de drogues, le statut reproducteur, et tous les médicaments (p. ex. les médicaments avec et sans ordonnance, les remèdes de phytothérapie ou d'homéopathie, et les compléments alimentaires) utilisés par le patient dans les 7 j. précédant la visite de sélection.
- [15] Les antécédents médicaux sous-jacents doivent inclure l'histologie, la classification TNM au moment du diagnostic, les traitements/procédures antinéoplasiques antérieurs.
- [16] L'indice de performance ECOG doit être évalué au maximum 7 j. avant le début du traitement. L'indice de performance ECOG doit être évalué à chaque visite de traitement ou en cas de changement visible de celui-ci.
- [17] Doit inclure, lors des évaluations de sélection, un examen de la tête, des yeux, des oreilles, du nez et de la gorge, ainsi que des systèmes cardiovasculaire, dermatologique, musculosquelettique, respiratoire, gastro-intestinal, génito-urinaire et neurologique. Enregistrer les anomalies observées dans les pages antécédents médicaux et maladies à l'inclusion de l'eCRF. Pour tous les examens cliniques suivants, réaliser un bref examen clinique axé sur les symptômes aux repères temporels spécifiés et à d'autres moments si l'état clinique du patient l'exige. Enregistrer toute apparition ou aggravation d'anomalies cliniquement significatives dans la page événements indésirables de l'eCRF.
- [18] Les signes vitaux (incluant fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pressions artérielles systolique et diastolique, et température corporelle) doivent toujours être mesurés avant l'administration du traitement de l'étude et avant la sortie du patient. Les signes vitaux sont mesurés avant et après l'injection : dans les 60 min \pm 20 min précédant la première injection ; 30 min \pm 5 min, 60 min \pm 10 min, 4 h et 6 h 20 min après l'administration de BNT113. En l'absence d'EI de grade \geq 2 dans les premières heures suivant les administrations du premier cycle, l'investigateur pourra décider de ne pas effectuer les évaluations 4 h et 6 h après l'administration selon les pratiques standard du centre. Mesure facultative à 24 h, selon la symptomatologie, la nécessité clinique et/ou les pratiques cliniques standard locales. Les investigateurs peuvent décider d'ajouter d'autres temps d'évaluation.
- [19] Un électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations sera effectué dans le cadre des évaluations de sélection et à la visite de fin de traitement. Des enregistrements d'ECG uniques pourront être obtenus à d'autres moments selon l'état clinique du patient. L'interprétation des enregistrements d'ECG sera effectuée au niveau local par l'investigateur.
- [20] Les patients feront l'objet d'évaluations tumorales à la sélection, toutes les 9 \pm 1 sem. pendant les 6 premiers mois suivant le début du traitement de l'étude, puis toutes les 12 \pm 2 sem., indépendamment des retards d'administration, jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'au début de la nouvelle ligne de traitement anticancéreux (la première échéance en date prévalant). Les évaluations tumorales doivent donc être poursuivies selon le calendrier chez les patients qui arrêtent le traitement pour des motifs autres que la progression de la maladie, le retrait du consentement ou le retrait du patient de l'étude par l'investigateur. Toutes les lésions doivent être réexaminées à chaque évaluation tumorale ultérieure. La même procédure radiographique que celle utilisée pour évaluer les sites tumoraux à la sélection doit être utilisée pour les évaluations tumorales suivantes (p. ex. le même protocole de TDM). Voir la section 8.1.1 pour plus d'informations.

- [21] Toutes les lésions mesurables et évaluables devront être analysées et documentées lors de la sélection. Les évaluations tumorales effectuées dans le cadre de la prise en charge standard avant l'obtention du consentement éclairé et dans les 30 j. précédant le début du traitement de l'étude n'ont pas à être répétées à la sélection. Toutes les évaluations seront réalisées localement, avec une évaluation centralisée par la suite (lecture indépendante). Les évaluateurs seront soumis à l'aveugle concernant le traitement de l'étude.
- [22] Les médicaments concomitants sont tous les médicaments (p. ex. médicaments avec et sans ordonnance, vaccins, remèdes de phytothérapie ou d'homéopathie, compléments alimentaires) utilisés par un patient en plus du traitement requis par le protocole (incluant le traitement prophylactique après l'administration du BNT113 et les médicaments découlant d'un EI, mais n'incluant pas les liquides IV permanents et les antipyrétiques) à partir de 21 j. avant le début de la période de traitement jusqu'à la visite SDS2 (suivi de sécurité n° 2). Tous ces médicaments doivent être signalés à l'investigateur et enregistrés dans la page médicaments concomitants de l'eCRF. Le recueil des procédures médicales, chirurgicales et de radiothérapie liées au cancer débutera à la première visite de traitement de l'étude et continuera pendant la période de traitement et la période de suivi.
- [23] Après l'obtention du consentement éclairé, tous les EI seront documentés dans l'eCRF et tous les EIG devront être signalés au promoteur. Après le début du traitement de l'étude, tous les EI seront signalés jusqu'à la visite SDS2. Par ailleurs, le promoteur devra être avisé (même après la visite SDS2), si l'investigateur a connaissance d'un EIG qu'il pense être lié à une exposition antérieure au traitement de l'étude ou à une procédure de l'étude.
- [24] Évaluations des résultats rapportés par le patient (PRO)/sur la qualité de vie (questionnaires EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-H&N35, FACT-G rubrique GP5 et les sept rubriques de l'échelle d'impression globale de la sévérité par le patient [patient global impression of severity ; PGIS]). Les questionnaires doivent être remplis avant la visite avec le clinicien ou le personnel dûment qualifié et avant toute autre évaluation les jours d'administration.
- [25] Applicable uniquement pendant la partie B pour les patients du bras témoin.
- [26] Des informations sur le nouveau traitement anticancéreux (y compris traitement ciblé et immunothérapie) et les procédures liées au cancer seront recueillies pour tous les patients par le biais d'appels téléphoniques, des dossiers médicaux des patients et/ou des visites au centre environ tous les 3 mois jusqu'au décès (sauf si le patient retire son consentement ou si le promoteur met fin à l'étude).
- [27] Sérologie (anticorps anti-antigène core de l'hépatite B [anti-HBc], antigènes de surface de l'hépatite B [Ag HBs], anticorps anti-antigène de surface de l'hépatite B [anti-HBb], anticorps anti-virus de l'hépatite C [anti-VHC] et anticorps anti-virus de l'immunodéficience humaine 1 ou 2 [anti-VIH1/2]).
- [28] Le test de grossesse sérique pour les femmes susceptibles de débuter une grossesse doit être effectué et documenté comme négatif dans les 7 j. précédant le début du traitement. Des tests de grossesse urinaires ou sériques (pour les femmes susceptibles de débuter une grossesse uniquement) seront effectués à chaque cycle de dosage avant l'administration du traitement à l'essai, lors des visites de suivi et à la FDE. Si un test de grossesse urinaire est positif, suspendre le traitement et confirmer le résultat avec un test de grossesse sérique. Des tests de grossesse non programmés peuvent être effectués à la discrétion de l'investigateur si une grossesse est suspectée.
- [29] Toutes les analyses biologiques seront effectuées de façon centralisée, sauf instructions contraires. Les résultats des analyses biologiques de sélection doivent être obtenus dans les 7 j. précédant le début du traitement de l'étude, sauf instructions contraires. En plus de l'analyse centralisée des échantillons, des analyses de laboratoire pourront être effectuées localement ainsi qu'à la discrétion de l'investigateur afin de lui permettre de prendre une décision concernant l'administration du traitement.
- [30] Le bilan hématologique inclut le nombre de globules blancs, le nombre de globules blancs rouges, l'hémoglobine, l'hématocrite, le nombre de plaquettes et la formule leucocytaire (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes, lymphocytes), les indices érythrocytaires (volume globulaire moyen, teneur globulaire moyenne en hémoglobine, concentration globulaire moyenne en hémoglobine).
- [31] Le bilan biochimique (sérum ou plasma) à la sélection inclut : sodium, potassium, magnésium, chlorure, calcium, bicarbonate ou dioxyde de carbone, glucose, azote uréique du sang, acide urique, créatinine, créatine kinase, lipase, débit de filtration glomérulaire calculé, protéine totale, albumine, pré-albumine, bilirubine totale, phosphatase alcaline, alanine aminotransférase, amylase, aspartate aminotransférase, gamma-glutamyl transférase, lactate déshydrogénase, et protéine C-réactive. Des prises de sang seront réalisées avant chaque administration. Pendant le suivi, les paramètres seront mesurés selon l'état clinique du patient.

- [32] La coagulation inclut : taux de prothrombine, temps de céphaline activée, International Normalized Ratio.
- [33] La TSH, la T3 libre, la T4 libre et le cortisol seront déterminés à la sélection, avant l'administration de pembrolizumab à C2J1, puis avant l'administration de pembrolizumab tous les deux cycles le J1, ainsi qu'à l'arrêt du traitement.
- [34] L'analyse urinaire est effectuée localement et inclut : pH, densité, glucose, protéine, cétones, sang, bilirubine, urobilinogène, nitrites, estérase leucocytaire. En cas de présence de sang ou de protéine dans les urines, une analyse microscopique sera nécessaire.
- [35] Un prélèvement de sang périphérique pour l'évaluation des cytokines sera effectué sur les patients de la partie A et tous les patients de la cohorte biomarqueurs de la partie B avant l'administration de BNT113 et 4 à 6 h après lors des visites pré-cycle, C1J1, C2J1 et C3J1. Les analyses seront réalisées de façon centralisée.
- [36] À partir du cycle 4, cette évaluation doit être répétée tous les quatre cycles (c.-à-d. C8J1, C12J1, etc.).
- [37] Le prélèvement sanguin pour l'isolement des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC-I) ne concerne que les patients inclus dans la cohorte biomarqueurs. Des échantillons sanguins seront prélevés à la sélection, à C3J8 (+7 j.) et à la FDE. Cent cinquante (150) ml de sang périphérique devront être prélevés à chaque repère temporel. Le prélèvement sanguin pour le PBMC-I devra être effectué une fois l'admissibilité confirmée. Il n'est pas recommandé de prélever cet échantillon le jour de la première administration du traitement.
- [38] Le prélèvement sanguin à C3J8 (+7 j.) pourra être remplacé par une leucaphérèse.
- [39] Biopsies couplées supplémentaires facultatives pour l'établissement du profil TCR chez les patients de la cohorte biomarqueurs. La biopsie effectuée pendant le traitement devra être obtenue au cycle 4 ou ultérieurement.
- [40] Cette visite concernera uniquement les patients de la cohorte biomarqueurs.
- [41] Ne pas effectuer de prélèvement de FDE chez les patients qui auront cessé de participer avant C2J8 ou à moins de 3 semaines de C3J8.

ADNtc du HPV16 = ADN tumoral circulant spécifique au HPV16 ; C3J8 = cycle 3, jour 8 ; eCRF = electronic Case Report Form (cahier d'observations électronique) ; ECG = électrocardiogramme ; EI = événement indésirable ; EIG = événement indésirable grave ; FDE = fin de l'étude ; HLA = Human Leukocyte Antigen (antigène leucocytaire humain) ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; j. = jour ; n.a. = non applicable ; PRO = Patient reported outcomes (résultats rapportés par le patient) ; sem. = semaine(s) ; TCR = T Cell Receptor (récepteur des cellules T) ; TNM = Tumor, Node, Metastasis (tumeur, ganglion, métastase) ; TDM = tomodynamométrie.

Tableau 2 (Calendrier des évaluations) - Phase de suivi post-traitement – partie A (phase de préinclusion de sécurité) et partie B (phase de traitement randomisé)

Cycle Visite Jour Fenêtre de visite	Phase de suivi post-traitement ^[1, 18]			
	Suivi de sécurité		Suivi de l'efficacité ^[3]	Suivi de la survie ^[2]
	SDS1	SDS2	SDEX	SLT
	30 j. après le dernier traitement	90 j. après le dernier traitement	9/12 sem.	Tous les 3 mois à partir de la dernière visite de l'étude
	±5 j.	±7 j.	±7/14 j.	±14 j.
Évaluations et procédures - TOUS les patients				
Indice de performance ECOG ^[4]	X	X	X	
Examen clinique ^[5]	X	X	X	
Signes vitaux ^[6]	X	X	X	
TDM et/ou IRM (RECIST 1.1) ^[7]	X			
Médicaments et traitements concomitants ^[8]	X	X		
E] ^[9]	X	X		
Évaluations PRO/QdV ^[10]	X		X	
Statut de survie				X
Traitements anticancéreux suivants ^[11]	X	X	X	X
Test de grossesse	X	X		
Analyses biologiques (à effectuer jusqu'à 24 h avant les jours d'administration, sauf instructions contraires)^[12]				
Bilan hématologique ^[13]	X	X	À effectuer si l'état clinique du patient l'exige	
Bilan biochimique ^[14]	X	X	À effectuer si l'état clinique du patient l'exige	
Coagulation ^[15]	X		À effectuer si l'état clinique du patient l'exige	
Tests endocriniens ^[16]	X	X	À effectuer si l'état clinique du patient l'exige	
Analyse d'urine ^[17]	À effectuer si l'état clinique du patient l'exige			

- [1] Après l'arrêt du traitement, les patients seront étroitement suivis pour la sécurité (SDS1, SDS2) et l'efficacité (SDEX, où « X » représente le numéro de la visite correspondante, p. ex. SDE1 désigne la première visite de suivi de l'efficacité).
- [2] Des informations sur le statut de survie seront recueillies pour tous les patients par le biais d'appels téléphoniques, des dossiers médicaux des patients et/ou (de préférence) des visites au centre environ tous les 3 mois jusqu'au décès (sauf si le patient retire son consentement ou est perdu de vue, ou si le promoteur met fin à l'étude).
- [3] Les patients qui arrêtent le traitement de l'étude avant la progression de la maladie continueront à faire l'objet d'évaluations régulières de l'efficacité toutes 9±1 semaines pendant les 6 premiers mois après le début du traitement, puis toutes les 12±2 semaines, indépendamment des retards d'administration, jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'au début de la nouvelle ligne de traitement anticancéreux, jusqu'au retrait du consentement ou jusqu'au décès (la première échéance en date prévalant).
- [4] L'indice de performance ECOG doit être évalué en cas de changement visible de celui-ci.
- [5] Réaliser un bref examen clinique axé sur les symptômes aux repères temporels spécifiés et à d'autres moments si l'état clinique du patient l'exige. Enregistrer toute apparition ou aggravation d'anomalies cliniquement significatives dans la page événements indésirables de l'eCRF.
- [6] Les signes vitaux (incluant fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pressions artérielles systolique et diastolique, et température corporelle) doivent toujours être mesurés avant la sortie du patient. Les investigateurs peuvent décider d'ajouter d'autres temps d'évaluation.
- [7] Les patients feront l'objet d'évaluations tumorales à la sélection, toutes les 9±1 sem. pendant les 6 premiers mois suivant le début du traitement de l'étude, puis toutes les 12±2 sem., indépendamment des retards d'administration, jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'au début de la nouvelle ligne de traitement anticancéreux (la première échéance en date prévalant). Les évaluations tumorales doivent donc être poursuivies selon le calendrier chez les patients qui arrêtent le traitement pour des motifs autres que la progression de la maladie, le retrait du consentement ou le retrait du patient de l'étude par l'investigateur. Toutes les lésions doivent être réexaminées à chaque évaluation tumorale ultérieure. La même procédure radiographique que celle utilisée pour évaluer les sites tumoraux à la sélection doit être utilisée pour les évaluations tumorales suivantes (p. ex. le même protocole de TDM).
- [8] Les médicaments concomitants sont tous les médicaments (p. ex. médicaments avec et sans ordonnance, vaccins, remèdes de phytothérapie ou d'homéopathie, compléments alimentaires) utilisés par un patient en plus du traitement requis par le protocole (incluant le traitement prophylactique après l'administration du BNT113 et les médicaments découlant d'un EI, mais n'incluant pas les liquides IV permanents et les antipyrétiques) à partir de 21 j. avant le début de la période de traitement jusqu'à la visite SDS2 (suivi de sécurité n° 2). Tous ces médicaments doivent être signalés à l'investigateur et enregistrés dans la page médicaments concomitants de l'eCRF. Le recueil des procédures médicales, chirurgicales et de radiothérapie liées au cancer débutera à la première visite de traitement de l'étude et continuera pendant la période de traitement et la période de suivi.
- [9] Tous les EI seront documentés dans l'eCRF et tous les EIG devront être signalés au promoteur. Après le début du traitement de l'étude, tous les EI seront signalés jusqu'à la visite SDS2. Par ailleurs, le promoteur devra être avisé (même après la visite SDS2), si l'investigateur a connaissance d'un EIG qu'il pense être lié à une exposition antérieure au traitement de l'étude ou à une procédure de l'étude.
- [10] Évaluations des résultats rapportés par le patient (PRO)/sur la qualité de vie (questionnaires EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-H&N35, FACT-G rubrique GP5 et les sept rubriques de l'échelle PGIS). Les questionnaires doivent être remplis avant la visite avec le clinicien ou le personnel dûment qualifié et avant toute autre évaluation les jours d'administration.
- [11] Des informations sur le nouveau traitement anticancéreux (y compris traitement ciblé et immunothérapie) et les procédures liées au cancer seront recueillies pour tous les patients par le biais d'appels téléphoniques, des dossiers médicaux des patients et/ou des visites au centre environ tous les 3 mois jusqu'au décès (sauf si le patient retire son consentement ou si le promoteur met fin à l'étude).
- [12] Toutes les analyses biologiques seront effectuées de façon centralisée, sauf instructions contraires.
- [13] Le bilan hématologique inclut le nombre de globules blancs, le nombre de globules blancs rouges, l'hémoglobine, l'hématocrite, le nombre de plaquettes et la formule leucocytaire (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes, lymphocytes), les indices érythrocytaires (volume globulaire moyen, teneur globulaire moyenne en hémoglobine, concentration globulaire moyenne en hémoglobine).
- [14] Le bilan biochimique (sérum ou plasma) à la sélection inclut : sodium, potassium, magnésium, chlorure, bicarbonate ou dioxyde de carbone, glucose, azote uréique du sang ou urée, acide urique, créatinine, créatine kinase, lipase, débit de filtration glomérulaire calculé, protéine totale, albumine, pré-albumine, calcium, bilirubine totale,

phosphatase alcaline, alanine aminotransférase, amylase, aspartate aminotransférase, gamma-glutamyl transférase, lactate déshydrogénase, et protéine C-réactive. Des prises de sang seront réalisées avant chaque administration. Pendant le suivi, les paramètres seront mesurés selon l'état clinique du patient.

- [15] La coagulation inclut : taux de prothrombine, temps de céphaline activée, International Normalized Ratio.
- [16] La TSH, la T3 libre, la T4 libre et le cortisol seront évalués à la sélection, avant l'administration de pembrolizumab à C2J1, puis avant l'administration de pembrolizumab tous les deux cycles le J1, ainsi qu'à l'arrêt du traitement.
- [17] L'analyse urinaire est effectuée localement et inclut : pH, densité, glucose, protéine, cétones, sang, bilirubine, urobilinogène, nitrites, estérase leucocytaire. En cas de présence de sang ou de protéine dans les urines, une analyse microscopique sera nécessaire.
- [18] (Sauf si une évaluation prévue nécessite la présence du patient au centre, comme pour SDS1) Après la fin ou l'arrêt du traitement, des informations sur les EI, le suivi de la survie, les résultats d'imagerie et le nouveau traitement anticancéreux pourront être recueillies par le biais d'appels téléphoniques, des dossiers médicaux des patients ou des visites au centre. L'évaluation au centre est l'option préférée. Ces évaluations seront effectuées environ tous les 3 mois jusqu'au décès ou jusqu'à la fin de l'étude (sauf si le patient retire son consentement ou est perdu de vue, ou si le promoteur met fin à l'étude).

EI = événement indésirable ; EIG = événement indésirable grave ; TDM = tomodensitométrie ; eCRF = electronic Case Report Form (cahier d'observations électronique) ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; j. = jour ; PRO = Patient reported outcomes (résultats rapportés par le patient) ; sem. = semaine(s).