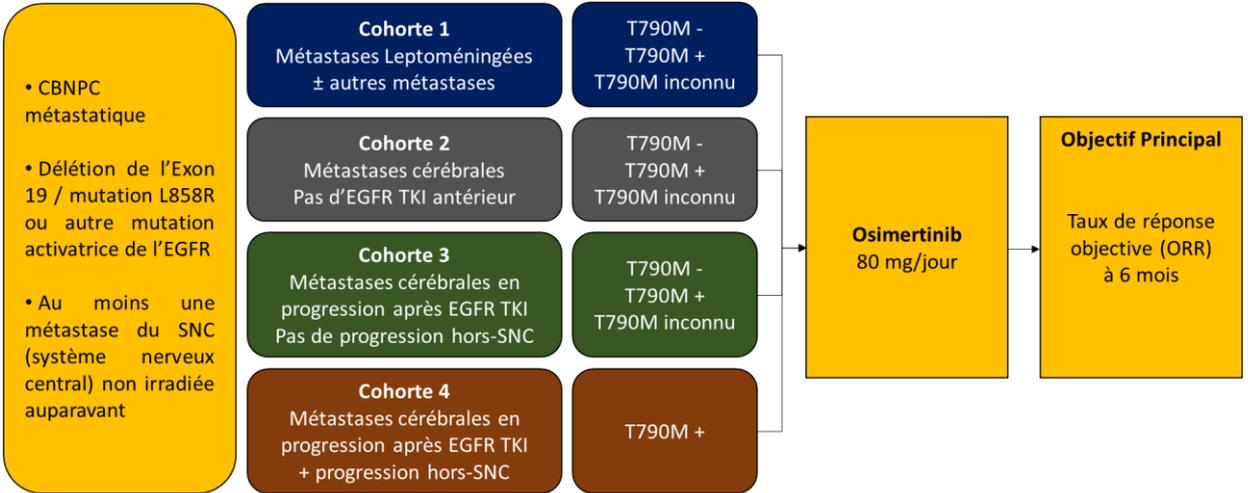


SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1804 ORBITAL

Code	IFCT-1804 ORBITAL
N° EudraCT	2019-002805-23
Investigateur Coordinateur	Dr David Planchard Département de médecine, Comité de pathologies thoraciques Gustave Roussy 114 Rue Edouard Vaillant 94 805 Villejuif Cedex
Investigateur Coordinateur Associé	Pr Alexis Cortot Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique Hôpital Calmette, CHU de Lille Bd Jules Leclercq 59037 LILLE Cedex
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Titre	Etude multicentrique de phase II évaluant l'efficacité et la sécurité de l'osimertinib chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) muté EGFR présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées.
Rationnel	<p>Le traitement du cancer du poumon non à petite cellules (CBNPC) muté EGFR repose principalement sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) ciblant l'EGFR. Ces TKI de 1^{ère} ou 2^{ème} génération sont supérieurs à la chimiothérapie en termes de survie sans progression lorsqu'ils sont utilisés en 1^{ère} ligne, malgré cela les patients progressent systématiquement. En cas de progression au niveau de plusieurs sites métastatiques, un traitement systémique sera envisagé et celui-ci dépendra de la présence de la mutation de résistance au TKI, la mutation T790M. En présence de la mutation T790M, l'osimertinib est supérieur à la chimiothérapie en termes de survie sans progression tandis qu'en l'absence de la mutation T790M, la chimiothérapie à base de sels de platine est recommandée. En cas de progression locale, un traitement du site en progression par radiothérapie et/ou chirurgie est envisagé. Ces traitements locaux pouvant entraîner des effets indésirables à long terme, les traitements systémiques sont de plus en plus considérés dans cette indication.</p> <p>Les métastases cérébrales et leptoméningées sont le site de progression isolée le plus fréquent chez les patients mutés EGFR traités par TKI. La fréquence élevée de progression cérébrale et leptoméningée isolée est la conséquence de la diffusion plus faible des TKI de 1^{ère} et 2^{ème} génération au niveau du système nerveux central (SNC). L'osimertinib est un TKI de 3^{ème} génération qui présente la particularité d'une part de surmonter la mutation T790M et d'autre part d'avoir une pénétration cérébrale supérieure aux TKI de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, ce qui pourrait en faire une option thérapeutique attractive en cas de progression cérébrale ou leptoméningée. Son efficacité chez les patients porteurs de métastases cérébrales ou leptoméningées est néanmoins encore peu connue.</p>
Objectifs	<p><u>Principal:</u></p> <p>Déterminer l'efficacité de l'osimertinib chez des patients atteints d'un CBNPC muté EGFR et présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées. L'efficacité de l'osimertinib sera déterminée par le taux de réponse objective à 6 mois (ORR) basé sur les critères EANO-ESMOL pour la cohorte 1 et RECIST 1.1 pour les cohortes 2, 3 et 4.</p> <p><u>Objectifs secondaires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Déterminer la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) des patients atteints d'un CBNPC muté EGFR présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées traités par osimertinib. - Déterminer la sécurité et la qualité de vie des patients atteints d'un CBNPC muté EGFR présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées traités par osimertinib <p><u>Objectifs exploratoires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude de la quantité d'ADN tumoral circulant dans le liquide céphalorachidien (LCR) lors du diagnostic et sa corrélation avec l'efficacité du traitement par osimertinib (cohorte 1) - Comparaison des résultats de l'ADN tumoral circulant mesurés dans le sang et dans le LCR (cohorte 1)

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1804 ORBITAL

	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance de l'ADN tumoral circulant - Analyse des mécanismes de résistance en cas de progression sous osimertinib
Considération statistique	<p>Pour détecter une augmentation de l'ORR à 6 mois avec une puissance de 81,1% à un niveau alpha unilatéral de 8%, il faudrait au moins 7 patients répondeurs dans la cohorte 1. Pour détecter une augmentation de l'ORR à 6 mois avec une puissance de 80,4% à un niveau alpha unilatéral de 8%, il faudrait au moins 20 patients répondeurs dans la cohorte 2. Pour détecter une augmentation de l'ORR à 6 mois avec une puissance de 92,4% à un niveau alpha unilatéral de 5%, il faudrait au moins 10 patients répondeurs dans la cohorte 3. Pour détecter une augmentation de l'ORR à 6 mois avec une puissance de 86% à un niveau alpha unilatéral de 5%, il faudrait au moins 14 patients répondeurs dans la cohorte 4.</p> <p>Un total de 113 patients devra être inclus dont 17 dans la cohorte 1 et environ 32 dans chacune des trois autres cohortes (cohorte 2, 3 et 4).</p>
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 24 mois, période de suivi : 6 mois.
Schéma	 <p>Le schéma illustre le protocole de l'étude. À gauche, un cadre jaune liste les critères d'inclusion : CBNPC métastatique, délétion de l'Exon 19 / mutation L858R ou autre mutation activatrice de l'EGFR, et au moins une métastase du SNC (système nerveux central) non irradiée auparavant. Au centre, quatre cohortes sont présentées dans des boîtes colorées :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cohorte 1 (bleue) : Métastases Leptoméningées ± autres métastases. Mutations : T790M +, T790M +, T790M inconnu. Cohorte 2 (grise) : Métastases cérébrales Pas d'EGFR TKI antérieur. Mutations : T790M -, T790M +, T790M inconnu. Cohorte 3 (verte) : Métastases cérébrales en progression après EGFR TKI Pas de progression hors-SNC. Mutations : T790M -, T790M +, T790M inconnu. Cohorte 4 (brun) : Métastases cérébrales en progression après EGFR TKI + progression hors-SNC. Mutation : T790M +. <p>Les cohortes 1, 2 et 3 sont regroupées par une ligne, tout comme les cohortes 3 et 4. Ces lignes convergent vers un cadre jaune central intitulé "Osimertinib 80 mg/jour". Une flèche pointe de ce cadre vers un cadre jaune final intitulé "Objectif Principal : Taux de réponse objective (ORR) à 6 mois".</p> <p> <small>T790M +: mutation EGFR à l'inclusion et mutation T790M T790M -: mutation EGFR à l'inclusion, pas de mutation T790M T790M inconnu: pas de mutation EGFR à l'inclusion, pas de mutation T790M</small> </p>
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patient ayant un CBNPC (histologiquement ou cytologiquement prouvé) de stade IV (classification TNM UICC 8ème édition, 2017). 2. Patient présentant des métastases cérébrales et/ou leptoméningées. Cohorte 1 : le diagnostic de métastases leptoméningées nécessite soit ① la détection de cellules cancéreuses ou d'une mutation EGFR dans le LCR, ou ② la présence de signes cliniques et d'images au niveau neurologique typiques des métastases leptoméningées, selon les critères EANO-ESMO. 3. Présence d'une mutation activatrice de l'EGFR. Les mutations suivantes sont considérées comme activatrices : L858R, délétions de l'exon 19, insertions dans l'exon 19, L861Q et G719X. La présence de co-mutations sur un driver oncogénique devra être discutée avec l'IFCT avant l'inclusion du patient. 4. Recherche de la mutation T790M dans l'ADN tumoral circulant ou dans un échantillon de tissu tumoral lors de la progression après le dernier traitement reçu avant l'inclusion. 5. Nombre maximum de lignes de traitement anticancéreux reçues avant inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte 1 : les patients peuvent avoir reçu maximum 3 lignes de traitement anticancéreux - Cohorte 2 : les patients peuvent avoir reçu maximum 1 ligne de traitement anticancéreux - Cohorte 3 et 4 : les patients peuvent avoir reçu maximum 2 lignes de traitement anticancéreux.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1804 ORBITAL

La dernière ligne reçue doit être un EGFR TKI

En cas de chimiothérapie antérieure, une période de « wash-out » de 28 jours doit être respectée. Si le traitement antérieur était un produit expérimental, une période de « wash-out » de 5 demi-vies ou de 3 mois, selon la période la plus longue, est nécessaire.

6. Patient ayant récupéré de toutes les toxicités liées aux traitements anticancéreux antérieurs à un grade ≤ 1 (CTCAE v 5.0), à l'exception de l'alopécie et de la neuropathie liée au traitement (grade ≤ 2 autorisé).
7. Pour les cohortes 3 et 4, progression documentée de la maladie selon les critères RECIST 1.1 :
 - Cohorte 3 : les patients doivent avoir des métastases cérébrales en progression mais aucune progression en dehors du SNC.
 - Cohorte 4 : les patients doivent avoir des métastases cérébrales en progression et une progression en dehors du SNC.
8. Présence d'au moins une lésion évaluable non irradiée auparavant selon les critères RECIST 1.1. Pour les cohortes 2, 3 et 4, les patients doivent avoir au moins une lésion cérébrale évaluable non irradiée auparavant selon les critères RECIST 1.1.
9. Age ≥ 18 ans.
10. Performance Status (PS) 0 à 2 excepté pour les patients ayant une carcinomatose leptoméningée (cohorte 1) pour lesquels un PS 3 est autorisé.
11. Espérance de vie ≥ 6 semaines pour la cohorte 1 et ≥ 12 semaines pour les cohortes 2, 3 et 4.
12. Fonction hématologique :
 - Neutrophiles $\geq 1,5 \cdot 10^9/L$;
 - Plaquettes $\geq 100 \cdot 10^9/L$;
 - Hémoglobine ≥ 9 g/dL (transfusions autorisées).
13. Fonction hépatique :
 - Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LNS ou $\leq 3 \times$ LNS en cas de syndrome de Gilbert documenté ou de métastases hépatiques ;
 - ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times$ LNS en cas d'absence de métastases hépatiques ou $< 5 \times$ LNS en cas de métastases hépatiques.
14. Fonction rénale : créatinine $\leq 1,5 \times$ LNS, la clairance de la créatinine doit être ≥ 50 mL/min (Cockcroft ou MDRD ou CKI-epi).
15. Coagulation :
 - International Normalized Ratio (INR) ≤ 1.5 ;
 - Taux de Prothrombine (TP) $\leq 1.5 \times$ LNS.
16. Patient ayant signé le formulaire de consentement éclairé avant d'effectuer les procédures spécifiques à l'étude.
17. Patient capable, selon l'investigateur, de respecter les exigences de l'étude.
18. Patients couverts par une assurance maladie nationale.
19. Les femmes doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant l'étude et jusqu'à 3 mois après l'arrêt de l'osimertinib (les méthodes de contraception hautement efficaces ont un taux d'échec $< 1\%$ lorsqu'elles sont utilisées de manière systématique et correcte) et doivent avoir un test de grossesse négatif et ne pas allaiter si elles sont en mesure de procréer avant le début de traitement, ou ne doivent pas être en mesure de procréer en remplissant un des critères suivant à l'inclusion :
 - Post-ménopause définie comme âge de plus de 50 ans et aménorrhée depuis au moins 12 mois après l'arrêt des traitements hormonaux exogènes.
 - Les femmes de moins de 50 ans seront considérées comme ménopausées si elles sont en aménorrhée depuis au moins 12 mois ou plus après l'arrêt des traitements hormonaux exogènes et si les taux de LH et de FSH se situent dans la plage post-ménopausique pour le centre.
 - Documentation de la stérilisation chirurgicale irréversible par hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou salpingectomie bilatérale mais non par ligature des trompes.
20. Les hommes doivent être disposés à utiliser une méthode de barrière de contraception pendant l'étude et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement par osimertinib.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1804 ORBITAL

Critères de non-inclusion

1. Cancer du poumon à petites cellules (CPC) ou tumeurs à histologie mixte comprenant un composant CPC.
2. Traitement antérieur par osimertinib ou un autre inhibiteur de l'EGFR de 3^{ème} génération.
3. Traitement antérieur avec n'importe quel EGFR TKI (cohorte 2 uniquement)
4. Progression cérébrale nécessitant une irradiation du cerveau entier sans délai.
5. Traitements locaux (neurochirurgie ou traitement stéréotaxique) des métastases cérébrales pratiqués moins de 2 semaines avant l'inclusion.
6. Traitement local au niveau du cerveau prévu pendant le traitement à l'étude.
7. Patient ayant reçu une radiothérapie, incluant le poumon, ≤ 4 semaines avant l'inclusion ou patient n'ayant pas récupéré des toxicités induites par la radiothérapie. Pour tous les autres sites (y compris la radiothérapie sur les vertèbres et les côtes thoraciques) : radiothérapie ≤ 2 semaines avant l'inclusion ou patient n'ayant pas récupéré des effets indésirables induits par la radiothérapie. La radiothérapie palliative des lésions osseuses ≤ 2 semaines avant l'inclusion est autorisée.
8. L'un des critères cardiaques suivants :
 - Intervalle QT corrigé moyen au repos (QTc) > 470 ms mesuré à l'aide de l'électrocardiographe utilisé pour l'ECG à l'inclusion
 - Toute anomalie cliniquement importante du rythme, de la conduction ou de la morphologie de l'ECG au repos (par exemple : bloc complet de branche gauche, bloc cardiaque de 3^{ème} degré et bloc cardiaque de 2^{ème} degré).
 - Tout facteur augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QTc ou le risque d'événements arythmiques tels qu'une insuffisance cardiaque, des anomalies électrolytiques (dont : potassium sérique / plasmatique $< LLN$; magnésium sérique / plasmatique $< LLN$; calcium sérique / plasmatique $< LLN$), syndrome du QT long congénital, antécédents familiaux de syndrome du QT long ou de mort subite inexplicée à moins de 40 ans chez des parents au premier degré ou tout médicament concomitant connu pour prolonger l'intervalle QT et provoquer des torsades de pointes.
9. Maladie maligne active autre que le CBNPC.
10. Antécédent de cancer ou cancer actif au cours des 3 dernières années (à l'exception des cancers du col in situ ou cancer de la peau basocellulaire).
11. Autres traitements anticancéreux en cours (y compris l'hormonothérapie).
12. Chirurgie majeure (par exemple : intra-thoracique, intra-abdominale ou intra-pelvienne) au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ou patient n'ayant pas récupéré des effets indésirables d'une telle procédure.
13. Maladie infectieuse sévère en cours, ou fièvre $> 38,5$ °C, ou preuve de toute autre pathologie, dégradation des fonctions organiques ou neurologiques, résultats de l'examen clinique ou des analyses de laboratoire conduisant à suspecter une maladie ou une condition qui contre-indiquerait le traitement à l'étude, et qui pourrait nuire à l'observance du patient ou l'exposer à un risque éventuel de complications liées au traitement.
14. Maladie cardiaque cliniquement significative (par exemple : active) : accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion, angor instable, insuffisance cardiaque congestive $> II$ selon la classification NYHA ou arythmie cardiaque nécessitant un traitement durant l'étude ou qui pourrait interférer avec l'observance du patient ou non contrôlées par un traitement.
15. Toute preuve de maladie systémique grave ou non contrôlée, y compris hypertension artérielle non contrôlée et diathèses hémorragiques actives, qui, selon l'investigateur rend la participation du patient à l'étude non souhaitable ou qui compromettrait le respect du protocole, ou une infection active, y compris hépatite B, hépatite C et virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
16. Nausées et vomissements réfractaires, maladies gastro-intestinales chroniques, incapacité à avaler le produit formulé ou résection intestinale importante empêchant l'absorption adéquate de l'osimertinib.
17. Antécédents d'hypersensibilité à l'un des excipients actifs ou inactifs de l'osimertinib ou à des médicaments ayant une structure chimique similaire ou appartenant à la même classe que l'osimertinib.
18. Patient recevant actuellement (ou incapable d'arrêter leur utilisation au moins 3 semaines avant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude) des médicaments ou des compléments à base de plante connus pour être de puissants inducteurs du CYP3A4 (voir Annexe 2 du protocole). Tous les patients doivent essayer d'éviter l'utilisation concomitante de médicaments, de compléments à base de plantes et/ou

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1804 ORBITAL

	<p>l'ingestion d'aliments connus comme étant des inducteurs du CYP3A4.</p> <p>19. Antécédents médicaux de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie interstitielle d'origine médicamenteuse, de pneumopathie radique nécessitant un traitement par corticothérapie, ou de signes évidents de pneumopathie interstitielle cliniquement active.</p> <p>20. Patient faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état de manifester son consentement.</p> <p>21. Patient présentant une déficience empêchant une compréhension complète des exigences de l'étude.</p> <p>22. Patient ayant déjà été inclus et traité dans cette étude ou dans un autre essai clinique (à l'exception des essais biologiques consistant à collecter des échantillons uniquement).</p> <p>23. Implication dans le planning et/ou la réalisation de l'étude (s'applique à la fois aux investigateurs et au personnel de l'étude du centre).</p>
<p>Examens à réaliser</p>	<p><u>Période de sélection (14 jours avant l'inclusion) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique incluant poids, taille, PS, tension artérielle, rythme cardiaque, température - Tabagisme - Signes et symptômes - Maladie et traitement concomitant - Bilan hématologique (NFS, plaquettes) - Bilan biochimique (ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, albumine, calcium, sodium, potassium, magnésium, créatinine kinase) - Test de grossesse si applicable - Bandelette urinaire (hémoglobine, érythrocytes, sang, protéine/albumine et glucose) - Imagerie tumorale : <ul style="list-style-type: none"> o Scanner thoracique et abdominal o IRM cérébrale o Scintigraphie osseuse ou TEP scan (uniquement en cas de signes/symptômes) o IRM médullaire (uniquement si indiqué) - ECG à 12 dérivations - Scintigraphie cardiaque (MUGA) ou échocardiographie - Prélèvement sanguin BIO-IFCT-1804 (avant le C1J1) - Tissu tumoral disponible - Questionnaires QLQ-C30 LC13 et BN20 <p><u>Avant chaque cycle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique incluant poids, PS, tension artérielle, rythme cardiaque, température - Evènements indésirables - Traitements concomitants - Bilan hématologique* (NFS, plaquettes) - Bilan biochimique* (ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, albumine, calcium, sodium, potassium, magnésium, créatinine kinase) - ECG à 12 dérivations si cliniquement indiqué - Scintigraphie cardiaque (MUGA) ou échocardiographie si cliniquement indiqué <p>*Bilan sanguin à effectuer dans les 3 jours avant chaque début de cycle.</p> <p><u>Toutes les 6 semaines (± 7 jours) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Imagerie tumorale : <ul style="list-style-type: none"> o Scanner thoracique et abdominal o IRM cérébrale o Scintigraphie osseuse ou TEP scan (si cliniquement indiqué) - Prélèvement sanguin BIO-IFCT-1804 - Optionnel : prélèvement du LCR pour les patients de la cohorte 1 aux semaines 6, 12 et 24 - Questionnaires QLQ-C30 LC13 et BN20 <p>NB : le calendrier des évaluations tumorales doit être maintenu indépendamment des reports éventuels du traitement.</p> <p><u>Fin de traitement (30 jours après la dernière dose ± 7 jours) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique incluant poids, PS, tension artérielle, rythme cardiaque, température - Evènements indésirables

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1804 ORBITAL

	<ul style="list-style-type: none">- Traitements concomitants- Bilan hématologique[#] (NFS, plaquettes)- Bilan biochimique[#] (ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, albumine, calcium, sodium, potassium, magnésium, créatinine kinase)- ECG à 12 dérivations si cliniquement indiqué- Scintigraphie cardiaque (MUGA) ou échocardiographie si cliniquement indiqué- Scanner thoracique et abdominal (si cliniquement indiqué)- IRM cérébrale (si cliniquement indiqué)- Scintigraphie osseuse ou TEP scan (si cliniquement indiqué) <p>[#]si cliniquement indiqué ou pour suivre la résolution des évènements indésirables liés au traitement jusqu'à résolution à un grade 0-1.</p>
BIO-IFCT-1804	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> : Les prélèvements tissulaires (bloc tumoral ou 4 lames non colorées de 4 µm d'épaisseur) seront récupérés pour une analyse centralisée.</p> <p><u>Prélèvements de LCR</u> : Prélèvements de liquide céphalo-rachidien à l'inclusion puis 6, 12 et 24 semaines après le début du traitement (cohorte 1 uniquement).</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> :</p> <ul style="list-style-type: none">- 2 tubes EDTA au moment de l'inclusion (avant le C1J1) puis toutes les 6 semaines- 1 tube lithium heparin au moment de l'inclusion (avant le C1J1) puis à la 6^{ème} semaine (avant la prise du traitement)