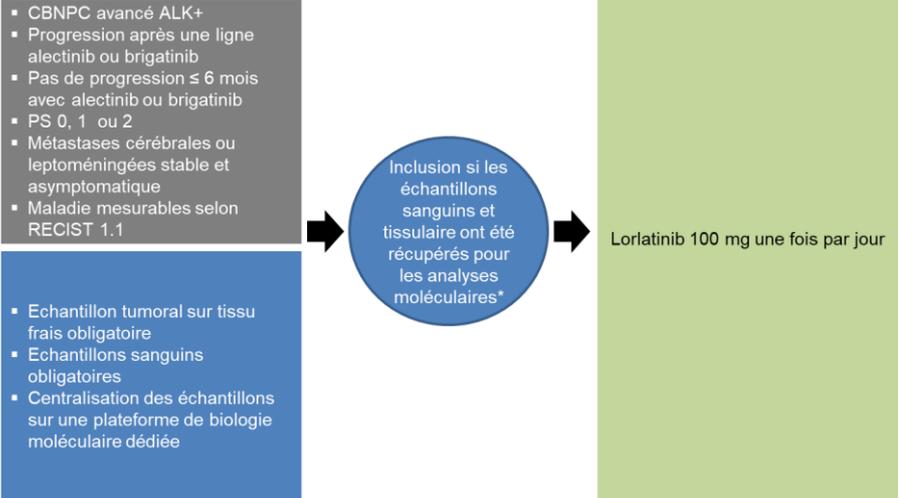


SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1902 ORAKLE

Code	IFCT-1902 ORAKLE
N° Eudract	2019-002230-37
Investigateur Coordinateur	Dr Michaël Duruisseaux, MD, PhD Service de pneumologie Hôpital Louis Pradel, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon 59 Boulevard Pinel 69500 Bron
Investigateur Coordinateur associé	Pr Denis Moro-Sibilot, MD, PhD Unité d'oncologie thoracique, Service de Pneumologue Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes Avenue du Maquis du Grésivaudan 38700 La Tronche
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Coordination	M. Franck Morin (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Titre	Etude de phase II mono-bras, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du lorlatinib en monothérapie après échec en 1ère ligne de traitement d'un inhibiteur d'ALK de 2ème génération chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade avancé ALK positif
Rationnel	<p>Le crizotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase d'ALK de première génération (ITK-ALK). Il est le traitement standard en première ligne chez les patients présentant un CBNPC avancé avec un réarrangement du gène <i>ALK</i>. L'alectinib, le ceritinib et le brigatinib sont des ITK-ALK de deuxième génération. Ils ont montré leur efficacité en première ligne de traitement au cours d'essais thérapeutiques randomisés. L'alectinib a montré sa supériorité au crizotinib en première ligne de traitement dans trois essais thérapeutiques randomisés, positionnant cet ITK-ALK comme le traitement de choix en première ligne de traitement. Malgré l'efficacité de ces nouveaux traitements, tous les patients présenteront virtuellement une rechute. Il n'existe pas de données sur les mécanismes de résistance aux ITK-ALK de deuxième génération lorsqu'ils sont donnés en première ligne de traitement et la meilleure stratégie thérapeutique lors de la progression n'est pas définie.</p> <p>Le lorlatinib est un inhibiteur d'ALK de troisième génération conçu pour être efficace lors de la résistance aux ITK-ALK de deuxième génération. Au cours d'un essai clinique de phase I, la proportion de patient ayant présenté une réponse objective était de 46%. Une étude de phase II a évalué le lorlatinib chez des patients ayant reçu un ou plusieurs ITK-ALK de deuxième génération mais pas de crizotinib. Dans cette situation, le taux de réponse au lorlatinib était de 32 % avec une durée de réponse médiane non atteinte. Les taux de réponse étaient supérieurs chez les patients présentant une mutation de résistance aux inhibiteurs de deuxième génération comparés à ceux qui n'en présentaient pas, mais il n'y a pas de différence évidente en termes de survie sans progression. Le lorlatinib pourrait donc être un traitement de choix après une progression sous alectinib ou brigatinib. Il reste à déterminer si la détection d'une mutation de résistance ou d'autres mécanismes de résistance conditionne son efficacité.</p>
Objectifs	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer l'efficacité du lorlatinib chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé <i>ALK</i> positif en progression après une 1^{ère} ligne par brigatinib ou alectinib. <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer les mécanismes moléculaires de résistance à la 1^{ère} ligne de traitement par brigatinib ou alectinib par séquençage de nouvelle génération (NGS) sur ADN et ARN sur biopsies tissulaires et liquides. • Evaluer l'efficacité du lorlatinib en fonction du mécanisme de résistance après une 1^{ère} ligne par brigatinib ou alectinib. • Evaluer l'efficacité du lorlatinib sur les métastases du système nerveux central. • Evaluer la tolérance et l'innocuité du lorlatinib.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1902 ORAKLE

	<p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer le taux de réponse objective et la survie sans progression en fonction de l'efficacité du traitement précédant par brigatinib ou alectinib. • Evaluer l'efficacité des traitements après arrêt du lorlatinib. • Evaluer les mécanismes moléculaires de résistance au lorlatinib.
<p>Bénéfices et risques</p>	<p>Bénéfices attendus : amélioration du taux de réponse objective.</p> <p>Risques : effets indésirables du traitement par lorlatinib dont les plus fréquents sont hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, œdème, neuropathie périphérique, trouble cognitifs, fatigue, prise de poids et trouble de l'humeur.</p>
<p>Considérations statistiques</p>	<p>112 patients devront être inclus.</p> <p>Les résultats seront analysés selon trois cohortes planifiées :</p> <p>Cohorte A (n=28): détection de la mutation G1202R</p> <p>Cohorte B (n=28): détection de mutations non-G1202R ou plus d'une mutation de résistance</p> <p>Cohorte C (n=56): pas de mutation de résistance détectée</p> <p>Critère principal : Taux de réponse objective à 6 semaines</p> <p>L'hypothèse est que le taux de réponse objective sera de 40%.</p>
<p>Durée de l'étude</p>	<p>Période d'inclusion : 24 mois, période de suivi : 24 mois</p>
<p>Schéma</p>	 <p>* En cas de progression limitée au système nerveux central sans possibilité de biopsie tissulaire, inclusion à la discrétion de l'investigateur et deux échantillons sanguins devront être fournis pour l'analyse moléculaire</p> <p>Surveillance à la fin du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients ayant arrêtés le traitement pour une raison autre que la progression de la maladie continueront à avoir les évaluations tumorales jusqu'à progression ou jusqu'au début du traitement suivant. - Les patients seront suivis pour les toxicités jusqu'à leur résolution, retour au niveau de base ou jugé irréversibles. Tous les événements indésirables seront documentés pendant un minimum de 100 jours suivant la dernière dose du produit à l'étude. - Après la visite de suivi, les patients seront suivis tous les 3 mois pour la survie. Les visites de suivi pour la survie peuvent être physiques ou téléphoniques. L'IFCT pourra demander que des données de survie soient collectées pour tous les patients randomisés en dehors de la fenêtre définie par le protocole.
<p>Critères d'inclusion</p>	<p>1. Consentement éclairé, écrit et signé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent avoir signé et daté le formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par le comité d'éthique en accord avec le cadre juridique et institutionnel. Il doit avoir été signé avant que des procédures liées au protocole et ne faisant pas partie de la prise en charge normale des patients soient réalisées. • Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1902 ORAKLE

2. Patient présentant un CBNPC confirmé histologiquement ou cytologiquement, localement avancé non éligible à un traitement local ou métastatique (stade IIIB, IIIC ou IV selon la 8^{ème} classification TNM, UICC 2015) porteur d'un réarrangement *ALK* déterminé par la plateforme de biologie moléculaire de l'investigateur. Les testing par FISH, immunohistochimie, NGS ou séquençage de l'ARN sont acceptés.
3. Critères concernant le statut de la maladie : progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 après une 1^{ère} ligne par alectinib ou brigatinib. Une chimiothérapie prescrite pour le traitement de la maladie métastatique n'est pas autorisée.
4. Critères concernant la tumeur : tous les patients doivent avoir au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1. De plus, les patients présentant des métastases du système nerveux central asymptomatique et stable neurologiquement (ce qui inclut les patients contrôlés par une dose stable ou décroissante de corticoïdes dans la semaine précédant l'entrée dans l'étude) seront éligibles. Les métastases cérébrales peuvent avoir été nouvellement diagnostiquées au moment de la rechute sous alectinib ou brigatinib ou être évolutives après une chirurgie, une radiothérapie cérébrale in toto ou une radiochirurgie stéréotaxique (voir les critères d'exclusion pour le délai requis entre la fin de la radiothérapie et le début de l'étude). Les patients présentant des métastases leptoméningées ou une méningite carcinomateuse seront éligibles si elles sont visibles sur l'IRM ou s'il existe une cytologie positive du liquide céphalo-rachidien à l'inclusion et qu'elles sont asymptomatiques et stable neurologiquement (y compris les patients contrôlés par une dose stable ou décroissante de corticoïdes dans la semaine précédant l'entrée dans l'étude).
5. Critères sur les échantillons tumoraux : Un échantillon de biopsie tumorale à la progression après 1^{ère} ligne est obligatoire (bloc FFPE requis). La biopsie doit être exploitable pour les analyses moléculaires. Si la biopsie tumorale n'est pas exploitable, l'inclusion sera autorisée si deux échantillons de sang sont fournis pour analyse de l'ADN tumoral circulant. Le promoteur vérifiera à posteriori l'exploitabilité de la biopsie tumorale fournie et enquêtera sur l'impossibilité d'effectuer ou de répéter le prélèvement d'échantillons de tissu tumoral.
6. Age \geq 18 ans.
7. Espérance de vie d'au moins 12 semaines selon l'investigateur.
8. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) \leq 2
9. Fonction médullaire adéquate :
 - Neutrophiles \geq $1.5 \times 10^9/L$;
 - Plaquettes \geq $100 \times 10^9/L$;
 - Hémoglobine \geq 9 g/dL.
10. Fonction pancréatique adéquate :
 - Lipase sérique \leq 1.5 x LNS (La Normale Supérieur).
11. Fonction rénale adéquate :
 - Créatinine sérique \leq 1.5 x LNS ou clairance de la créatinine \geq 60 mL/min calculée en utilisant la méthode habituelle du centre.
12. Fonction hépatique adéquate :
 - Bilirubine totale sérique \leq 1.5 x LNS ;
 - ASAT et ALAT \leq 2.5 x LNS ; \leq 5.0 x LNS si métastases hépatiques.
13. Les participants doivent avoir récupéré des toxicités du traitement précédant à un grade CTCAE \leq 1 (les patients ayant présenté une pneumopathie interstitielle doivent avoir récupéré complètement) à l'exception des événements indésirables qui selon l'investigateur ne constitue pas un risque pour le patient.
14. Les participants doivent avoir récupéré des effets de toute chirurgie majeure ou blessure traumatique significative au moins 35 jours avant la 1^{ère} dose de lorlatinib.
15. Les femmes susceptibles de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif pendant la période de screening. Une patiente est considérée comme susceptible de procréer si, selon l'investigateur, elle est biologique capable d'avoir un enfant et est sexuellement active. De plus, toutes les femmes susceptibles de procréer doivent fournir un accord pour rester abstinentes ou utiliser deux méthodes de contraception adéquates incluant au moins une méthode avec un taux d'échec de moins de 1% par an, pendant la période de traitement et

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1902 ORAKLE

	<p>pour au moins 90 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.</p> <p>16. Pour les hommes : accord pour rester abstinent ou utiliser une méthode de contraception efficace (ex : préservatif) pendant la durée du traitement et au moins 14 semaines après la dernière dose du traitement à l'étude et accord pour s'abstenir de donner du sperme pendant cette même période.</p> <p>17. Preuve de consentement éclairé daté et signé personnellement indiquant que le patient a été informé de tous les aspects de l'étude.</p> <p>18. Volonté et capacité à se conformer aux visites de l'étude, au plan de traitement, aux analyses de laboratoire et autres procédures.</p> <p>19. Le participant doit être couvert par un régime national d'assurance maladie.</p> <p>20. Période de washout : si progression sous TKI-ALK : 7 jours à partir de la dernière dose de traitement. Cette période peut être raccourcie à 2 jours à la discrétion de l'investigateur.</p>
<p>Critères de non-inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patient ayant présenté une progression de la maladie dans les 6 premiers mois de traitement avec l'alectinib ou le brigatinib en 1ère ligne. 2. Patients présentant une progression après une 1^{ère} ligne par brigatinib ou alectinib limité au système nerveux central ou à un seul site (oligométastase) et éligible à un traitement ablatif local (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique). 3. Transdifférenciation en carcinome pulmonaire à petites cellules. 4. Compression médullaire sauf si la douleur est bien contrôlée par le traitement et s'il y a une stabilisation ou un rétablissement de la fonction neurologique pendant les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude. 5. Patients présentant des métastases leptoméningées ou du système nerveux central symptomatiques et neurologiquement instables (ce qui inclut les patients pour lesquels des doses croissantes de corticoïdes sont nécessaires pour contrôler les symptômes neurologiques dans la semaine précédant le J0 de la phase de screening et pendant la phase de screening). 6. Chirurgie majeure dans les 35 jours précédant l'entrée dans l'étude. Les procédures chirurgicales mineures (par exemple pose d'une chambre implantable, médiastinoscopie, procédure chirurgicale pour re-biopsie) ne sont pas exclues mais un délai suffisant doit s'être écoulé pour la cicatrisation de la plaie à la discrétion de l'investigateur. 7. Radiothérapie dans les 2 semaines précédant l'entrée dans l'étude, à l'exception de la radiothérapie palliative pour soulager des douleurs osseuses. La radiothérapie palliative (≤ 15 fractions) doit être terminée au moins 48 heures avant l'entrée dans l'étude. La radiothérapie cérébrale stéréotaxique ou sur un petit champ doit être terminée au moins 2 semaines avant l'entrée dans l'étude. La radiothérapie cérébrale in toto doit être terminée au moins 4 semaines avant l'entrée dans l'étude. 8. Traitement antérieur avec un anticorps ou un médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les points de contrôles immunitaires incluant mais non limité à anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4. 9. Infection bactérienne, fongique ou virale active et cliniquement significative incluant l'hépatite B (VHB), l'hépatite C (VHC), Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) connu ou maladie liée au syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA). 10. Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (active ou < 3 mois avant l'inclusion) : accident vasculaire cérébrale, infarctus du myocarde, angor instable, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA \geq II), bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} ou 3^{ème} degré (sauf si stimulé) ou tout bloc auriculo-ventriculaire avec un intervalle P-R > 220 msec. 11. Troubles du rythme cardiaque en cours de grade CTCAE ≥ 2, fibrillation auriculaire non contrôlée quel que soit le grade, bradycardie définie comme < 50 BPM (sauf si le patient est par ailleurs en bonne santé comme les coureurs de longue distance, patients sportifs...), ECG à lecture automatique avec QTc > 470 msec ou syndrome du QT long congénital. 12. Patients présentant des caractéristiques prédisposant à la pancréatite aiguë selon le jugement de l'investigateur (par exemple hyperglycémie non contrôlée, pathologie biliaire en cours, alcoolisme [plus de 4 verres par jour ou 14 verres par semaine, 1 verre est définie comme une boisson alcoolisée contenant environ 14 grammes d'alcool pur, par exemple, 360 mL de bière ou 150 mL de vin] au cours du dernier mois.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1902 ORAKLE

	<p>13. Antécédents de fibrose pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie interstitielle diffuse, ou bilatérale ou de grade 3 ou 4. Les patients ayant des antécédents de pneumopathie radique ne sont pas exclus.</p> <p>14. Autres troubles médicaux ou psychiatriques aigus ou chroniques graves, y compris les idées ou comportements suicidaires récents (au cours de la dernière année) ou actifs, ou une anomalie du bilan biologique qui peut accroître le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du produit expérimental ou nuire à l'interprétation des résultats de l'étude et, de l'avis de l'investigateur, rendrait le patient inapte à participer à l'étude.</p> <p>15. Preuve de cancer actif (autre que le CBNPC actuel, cancer de la peau non mélanome, cancer du col in situ, cancer de la thyroïde papillaire, carcinome canalaire in situ du sein ou cancer de la prostate localisé et présumé guéri) au cours des trois dernières années.</p> <p>16. Maladie gastro-intestinale inflammatoire active, diarrhée chronique, maladie diverticulaire symptomatique ou résection gastrique antérieure ou anneau gastrique.</p> <p>17. Utilisation actuelle ou prévu d'aliments ou de drogues interdits (voir le chapitre 8.8.1 du protocole pour plus de détails).</p> <p>18. Patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche anormale (FEVG) par échocardiogramme ou MUGA selon les limites inférieures du centre.</p> <p>19. Patientes allaitantes (y compris les patientes qui ont l'intention d'interrompre l'allaitement).</p>
<p>Plan de traitement</p>	<p><u>Administration des traitements :</u> Les patients recevront du lorlatinib à la dose de 100 mg une fois par jour (oral) au cours de cycles de 21 jours. Le lorlatinib sera administré jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité. Les patients pourront poursuivre le lorlatinib après la progression de la maladie si l'investigateur juge que le bénéfice clinique persiste et après discussion avec le promoteur. Le lorlatinib est fourni. Température de conservation : +20°C - +25°C ; excursion autorisée entre 15°C et 30°C. Réduction de dose possible à 75 mg par jour et 50 mg par jour. Le lorlatinib doit être arrêté définitivement si la dose de 50 mg par jour n'est pas tolérée.</p>
<p>Examens à réaliser</p>	<p><u>Période de sélection :</u> examen clinique (poids, taille, PS, TA, pouls, température, tabagisme, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants significatifs, détails de la 1^{ère} ligne par alectinib ou brigatinib), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, Ca, Mg, Na, K, LDH, glucose, cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides, lipase, TP ou INR, TCA), test HIV, VHB, VHC, scanner thoracique et abdominal, IRM cérébral, scintigraphie osseuse ou PET scan (en cas de suspicion), ECG, échocardiographie transthoracique (fraction d'éjection ventriculaire gauche et pression artérielle pulmonaire systolique PAPs), test de grossesse (si applicable).</p> <p><u>Echantillons requis :</u> bloc fixé au formol et conditionné en paraffine de la biopsie tumorale à progression sous alectinib ou brigatinib en première ligne de traitement. Si les échantillons tumoraux ne sont pas exploitables, les échantillons sanguins seront utilisés pour cette analyse.</p> <p><u>C1J14 :</u> cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides</p> <p><u>Tous les 21 jours pendant le traitement :</u> examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température, recueil des événements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, Ca, Mg, Na, K, LDH, glucose, cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides, lipase)</p> <p><u>Toutes les 6 semaines ± 7 jours :</u> scanner thoracique et abdominal</p> <p><u>A 6 semaines, 12 semaines puis toutes les 12 semaines ± 7 jours :</u> IRM cérébrale</p> <p><u>Toutes les 6 mois :</u> échocardiographie trans-thoracique (fraction d'éjection ventriculaire gauche et pression artérielle pulmonaire systolique PAPs)</p> <p><u>A la fin du traitement :</u> examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température, recueil des événements indésirables, traitements concomitants significatifs)</p>

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1902 ORAKLE

Evènements indésirables	<p><u>Définition d'un Evènement Indésirable Grave</u> : décès, mise en jeu du pronostic vital (risque immédiat de décès), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, Handicap ou invalidité persistants/anomalie ou malformation congénitale, évènement cliniquement significatif.</p> <p>Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme un EIG :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation de moins de 24h • Hospitalisation programmée requise par le protocole (administration des traitements, évaluation tumorale...) • Hospitalisation lié à une comorbidité si les critères suivants sont respectés : hospitalisation programmée avant l'étude ou programmée pendant l'étude si la chirurgie est devenue nécessaire du fait de la progression normale de la maladie ET le patient n'a pas eu d'évènement indésirable. • Hospitalisation pour des examens de routine. • Hospitalisation pour une autre circonstance de la vie qui n'a aucune incidence sur l'état de santé et ne nécessite aucune intervention médicale ou chirurgicale (manque de logement, difficulté économique, répit pour les aidants, situation familiale, raison administrative...). <p>Les évènements suivant doivent également être déclaré comme EIG :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lésion hépatique liée au médicament : Patients ayant des valeurs d'ASAT, ALAT et bilirubine totale dans les normes initialement et présentant une élévation des ASAT ou ALAT $\geq 3 \times$ LNS ET de la bilirubine totale $\geq 2 \times$ LNS sans preuve d'hémolyse et PAL $\leq 2 \times$ LNS ou non fait. <p>Les EIG sont à déclarer de la signature du consentement jusqu'à 28 jours après le dernier traitement à l'étude à l'exception des évènements liés au traitement à l'étude. Seuls les EIG liés aux procédures spécifiques de l'étude sont à déclarer pendant la phase de screening.</p>
Arrêt du traitement	<p>Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A la demande du patient • Tout évènement indésirable, anomalie de laboratoire, maladie intercurrente qui selon l'investigateur indique que continuer le traitement n'est pas dans l'intérêt du patient. • Arrêt de l'étude par l'IFCT • Perte de la capacité à donner librement son consentement du fait d'un emprisonnement ou une incarcération involontaire, du traitement d'une maladie psychiatrique ou physique (maladie infectieuse...) • Grossesse • Autres raisons spécifiées dans le protocole
BIO-IFCT-1902	<p><u>Prélèvements tissulaires à progression sous lorlatinib (optionnel)</u> : une biopsie tissulaire au moment de la progression sous lorlatinib sera proposée de manière optionnelle dans cadre du protocole afin de rechercher les mécanismes de résistance au lorlatinib.</p> <p><u>Prélèvements sanguins (obligatoire)</u> : 2 tubes cell-free DNA (20 mL), à l'inclusion, J21, J42 puis toutes les 6 semaines et à progression.</p>
Centres	<p>32 centres participeront à cette étude. Les patients seront recrutés et pris en charge dans les services de pneumologie et d'oncologie thoracique des établissements de santé dont l'investigateur principal est membre ou participe à l'IFCT.</p>
Gestion de l'étude	<p>L'étude doit être conduite conformément au protocole. L'investigateur ne peut pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable et approbation documentée/avis favorable de l'IFCT et après approbation d'une modification substantielle par CPP/ ANSM.</p> <p>Des visites de monitoring seront organisées. Des audits ainsi que des inspections pourront également être organisées. En cas d'inspection, l'investigateur doit prévenir l'IFCT rapidement.</p> <p>L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuable au patient, que les données soient écrites à la main sur papier ou entrées électroniquement. Les documents de l'étude ainsi que les documents sources devront être archivés pour la durée maximale requise par la réglementation en vigueur.</p>
Rapport final et publication	<p>L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications. Les règles de publication sont détaillées dans le protocole section 17.</p>