

|                                                                                   |                                                    |                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|  | <b>Synopsis</b><br><b>ETUDE IFCT-2003 ALBATROS</b> | Référence du document-type : synopsis         |
|                                                                                   |                                                    | Version du document-type : 01                 |
|                                                                                   |                                                    | Date d'application document-type : 14/08/2020 |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Code</b>                                | IFCT-2003 ALBATROS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>N° EU CT</b>                            | 2024-512028-12-00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Investigateur Coordonnateur</b>         | Pr Denis Moro-Sibilot, MD, PhD<br>Unité d'oncologie thoracique, Service de Pneumologue<br>Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes<br>Avenue du Maquis du Grésivaudan<br>38700 La Tronche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Investigateur Coordonnateur associé</b> | Dr Michaël Duruisseaux, MD, PhD<br>Service de pneumologie<br>Hôpital Louis Pradel, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon<br>59 Boulevard Pinel<br>69500 Bron                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Promoteur</b>                           | Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)<br>10 rue de la Grange-Batelière<br>75009 PARIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Coordination</b>                        | M. Franck Morin<br>IFCT<br>10 rue de la Grange-Batelière<br>75009 PARIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Titre</b>                               | <b>Étude de phase II mono-bras, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du lorlatinib en monothérapie après échec en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement d'un inhibiteur de tyrosine kinase chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé ROS1-positif</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Rationnel</b>                           | <p>Les réarrangements ROS1 sont présents dans 1 à 2% des cas de CBNPC et définissent un sous-groupe moléculaire distinct. Comme pour les réarrangements ALK dans le CBNPC, les fusions ROS1 confèrent une sensibilité à l'inhibiteur crizotinib. Le crizotinib, qui est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), a montré son efficacité tumorale dans plusieurs études rétrospectives.</p> <p>Par ailleurs, la FDA a approuvé l'entrectinib pour le traitement des patients atteints de CBNPC de stade avancé ROS1-positif. Cette indication est basée sur les résultats des données regroupées de plusieurs essais. Ensemble, ces études démontrent l'efficacité de l'entrectinib dans une variété de types de tumeurs solides, dont le CBNPC avec fusion ROS1.</p> <p>Cependant, malgré l'efficacité du crizotinib ou de l'entrectinib dans le CBNPC ROS1-positif, les patients présenteront une résistance à ces inhibiteurs de tyrosine kinase.</p> <p>Le lorlatinib est un nouveau et puissant inhibiteur de ROS1/ALK optimisé pour une pénétration cérébrale. Une étude récente a examiné l'activité du lorlatinib contre la mutation ROS1G2032R résistante au crizotinib. Dans cette situation, le lorlatinib a inhibé efficacement l'activité catalytique du ROS1G2032R recombinant avec pour effet, une réponse antiproliférative. De par sa puissance comme inhibiteur de ROS1 et sa capacité à supprimer les mutations ROS1 résistantes, le lorlatinib pourrait être un traitement de choix dans le CBNPC ROS1-positif.</p> |
| <b>Objectifs</b>                           | <p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Évaluer l'efficacité du lorlatinib dans des sous-groupes moléculaires de patients atteints de CBNPC de stade avancé ROS1-positif en progression après une première ligne de traitement par crizotinib ou entrectinib.</li> </ul> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Évaluer l'efficacité du lorlatinib</li> <li>Évaluer l'efficacité du lorlatinib dans les 3 sous-groupes moléculaires (mutation G2032R avec ou sans une autre mutation de résistance, ROS1 non-G2032R ou plus d'une mutation de résistance et pas de mutation de résistance ROS1 détectée)</li> <li>Évaluer l'efficacité du lorlatinib sur les métastases du système nerveux central.</li> <li>Évaluer la tolérance et l'innocuité du lorlatinib.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer l'efficacité du lorlatinib en fonction du type d'ITK-ROS1 prescrit en première intention soit crizotinib, soit entrectinib</li> <li>• Evaluer la qualité de vie</li> </ul> <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer le taux de réponse objective, la survie sans progression et la survie globale dans les 3 sous-groupes moléculaires différents (mutation G2032R avec ou sans une autre mutation de résistance, ROS1 non-G2032R ou plus d'une mutation de résistance et pas de mutation de résistance ROS1 détectée)</li> <li>• Evaluer le taux de réponse objective, la survie sans progression et la survie globale selon le type d'ITK-ROS1 prescrit en première ligne soit crizotinib, soit entrectinib.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Considérations statistiques</b> | <p>84 patients devront être inclus.</p> <p>Critère principal : Taux de réponse objective à 8 semaines</p> <p>L'hypothèse est que le taux de réponse objective sera de 35%.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Durée de l'étude</b>            | Période d'inclusion : 48 mois, période de suivi : 24 mois                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Schéma</b>                      | <pre> graph LR     A["▪ CBNPC avancé ROS1+<br/>▪ Progression après crizotinib ou entrectinib<br/>▪ PS 0, 1 ou 2<br/>▪ Métastases cérébrales ou leptoméningées stable et asymptomatique<br/>▪ Maladie mesurables selon RECIST 1.1"] --&gt; C((Centralisation des échantillons sanguins et tissulaire pour les analyses moléculaires))     B["▪ Echantillon tumoral sur tissu frais obligatoire<br/>▪ Echantillons sanguins obligatoires"] --&gt; C     C --&gt; D[Lorlatinib 100 mg une fois par jour]   </pre>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Critères d'inclusion</b>        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consentement éclairé, écrit et signé : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 standard des patients soient réalisées.</li> <li>• Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire.</li> </ul> </li> <li>2. Patient présentant un CBNPC confirmé histologiquement ou cytologiquement, localement avancé non éligible à un traitement local ou métastatique (stade IIIB ou IIIC non irradiable ou IV selon la 8ème classification TNM, UICC 2015) porteur d'un réarrangement ROS1 déterminé par la plateforme de biologie moléculaire de l'investigateur. Les testing par FISH, immunohistochimie, NGS ou séquençage de l'ARN sont acceptés. Si le testing est réalisé par immunohistochimie, une deuxième méthode de détermination doit être réalisée pour validation.</li> <li>3. Critères concernant le statut de la maladie : progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 après une ligne de traitement par crizotinib ou entrectinib (+/- une ligne de chimiothérapie avec ou sans immunothérapie avant le traitement ITK-ROS1).<br/>Note : un patient dont la maladie progresse après un traitement par un autre ITK-ROS1 peut être inclus après discussion avec l'IFCT.</li> <li>4. Critères concernant la tumeur : tous les patients doivent avoir au moins une lésion mesurable selon RECIST v1.1. L'évaluation radiologique doit être faite dans les délais indiqués dans le protocole.<br/>De plus, les patients présentant des métastases du système nerveux central asymptomatiques et stables neurologiquement (ce qui inclut les patients contrôlés</li> </ol> |

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 crizotinib ou entrectinib ou être évolutives après une chirurgie, une radiothérapie cérébrale in toto ou une radio-chirurgie 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 stables 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 1ère 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. Âge  $\geq 18$  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  $\leq 1.5 \times$  LNS (Limite Normale Supérieure).
11. Fonction rénale adéquate :
  - Créatinine sérique  $\leq 1.5 \times$  LNS ou clairance de la créatinine  $\geq 45$  mL/min calculée en utilisant la méthode habituelle du centre.
12. Fonction hépatique adéquate :
  - Bilirubine totale sérique  $\leq 1.5 \times$  LNS ;
  - ASAT et ALAT  $\leq 2.5 \times$  LNS ;  $\leq 5.0 \times$  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 constituent 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 1ère 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 biologiquement capable d'avoir un enfant et est sexuellement active. De plus, toutes les femmes susceptibles de procréer doivent fournir un accord pour rester abstinent 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 pour au moins 90 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.
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.
17. Preuve de consentement éclairé daté et signé personnellement indiquant que le patient a été informé de tous les aspects de l'étude.
18. Volonté et capacité à se conformer aux visites de l'étude, au plan de traitement, aux analyses de laboratoire et autres procédures.
19. Le participant doit être couvert par un régime national d'assurance maladie.
20. Période de washout si progression sous ITK-ROS1 : 7 jours à partir de la dernière dose de traitement. Cette période peut être raccourcie à 2 jours à la discrétion de l'investigateur.

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères de non-inclusion</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients présentant une progression après une 1ère ligne par crizotinib ou entrectinib limité au système nerveux central ou à un seul site (oligométastase) et éligible à un traitement ablatif local (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique).</li> <li>2. Transformation histologique avec différenciation neuro-endocrinienne</li> <li>3. 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.</li> <li>4. 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).</li> <li>5. 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.</li> <li>6. 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 (<math>\leq 15</math> 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.</li> <li>8. 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).</li> <li>9. Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (active ou <math>&lt; 3</math> mois avant l'inclusion) : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, angor instable, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA <math>\geq</math> II), bloc auriculo-ventriculaire de 2ème ou 3ème degré (sauf si stimulé) ou tout bloc auriculo-ventriculaire avec un intervalle P-R <math>&gt; 220</math> msec.</li> <li>10. Troubles du rythme cardiaque en cours de grade CTCAE <math>\geq 2</math>, fibrillation auriculaire non contrôlée quel que soit le grade, bradycardie définie comme <math>&lt; 50</math> 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 <math>&gt; 470</math> msec ou syndrome du QT long congénital.</li> <li>11. 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 défini 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.</li> <li>12. 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.</li> <li>13. 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.</li> <li>14. 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.</li> <li>15. Maladie gastro-intestinale inflammatoire active, diarrhée chronique, maladie diverticulaire symptomatique ou résection gastrique antérieure ou anneau gastrique.</li> <li>16. Utilisation actuelle ou prévue d'aliments ou de drogues interdits (voir le chapitre 7.9.1 du protocole pour plus de détails).</li> <li>17. Patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche anormale (FEVG) par échocardiogramme ou MUGA selon les limites inférieures du centre.</li> </ol> |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p>18. Patientes allaitantes (y compris les patientes qui ont l'intention d'interrompre l'allaitement).</p> <p>19. Maladie hépatique caractérisée par : un taux d'ALAT ou d'ASAT &gt; 3 la limite normale supérieure (LNS) (<math>\geq 5 \times</math> LNS pour les patients présentant des métastases hépatiques) confirmée sur 2 mesures consécutives OU altération de la fonction excrétrice (par exemple hyperbilirubinémie) ou de la fonction synthétique ou autres conditions de maladie hépatique décompensée, par exemple : coagulopathie, encéphalopathie hépatique, hypoalbuminémie, ascite et saignement de varices œsophagiennes OU hépatite virale ou auto-immune aigüe ou autre.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Plan de traitement</b>      | <p><u>Administration des traitements :</u></p> <p>Les patients recevront du lorlatinib à la dose de 100 mg une fois par jour (oral) au cours de cycles de 28 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.</p> <p>Le lorlatinib est fourni. Température de conservation : +20°C - +25°C ; excursion autorisée entre 15°C et 30°C.</p> <p>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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Examens à réaliser</b>      | <p><u>Période de sélection :</u> examen clinique (poids, taille, PS, TA, pouls, température, tabagisme, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants significatifs, hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, bilirubine totale, PAL, créatinine, albumine, Ca, Mg, Na, K, Cl, phosphate, LDH, glucose, lipase, cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides, TP ou INR, TCA), test de grossesse (si applicable), test HIV, VHB, VHC, scanner thoracique et abdominal, IRM cérébrale, scintigraphie osseuse ou PET scan (en cas de suspicion), ECG, échocardiographie transthoracique (fraction d'éjection ventriculaire gauche et pression artérielle pulmonaire systolique PAPs), questionnaire : EQ-5D-5L et échelle analogique visuelle.</p> <p><u>Echantillons requis :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un prélèvement de biopsie tumorale sur tissu frais (blocs FFPE) à progression sous crizotinib ou entrectinib en première ligne de traitement. La biopsie tumorale doit être exploitable pour l'analyse moléculaire.</li> <li>• Deux échantillons de sang sont fournis pour l'analyse de l'ADNc de la tumeur</li> <li>• Si la biopsie tumorale n'est pas exploitable, les échantillons sanguins seront utilisés pour l'analyse.</li> </ul> <p><u>A 4 semaines, 8 semaines puis toutes les 8 semaines <math>\pm</math> 2 jours jusqu'à 2 ans de traitement puis toutes les 16 semaines <math>\pm</math> 2 jours :</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, albumine, Ca, Mg, Na, K, Cl, phosphate, LDH, glucose, lipase, cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides).</p> <p><u>A 8 semaines puis toutes les 8 semaines <math>\pm</math> 7 jours jusqu'à 2 ans de traitement puis toutes les 16 semaines <math>\pm</math> 2 jours jusqu'à progression :</u> scanner thoracique et abdominal, questionnaire : EQ-5D-5L et échelle analogique visuelle.</p> <p><u>A 8 semaines, 16 semaines puis toutes les 16 semaines <math>\pm</math> 7 jours jusqu'à progression :</u> IRM cérébrale.</p> <p><u>A la fin du traitement :</u> examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température, recueil des événements indésirables, traitements concomitants significatifs).</p> |
| <b>Evènements indésirables</b> | <p><u>Définition d'un Événement Indésirable Grave :</u> décès, mise en jeu du pronostic vital (risque immédiat de décès), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, handicap ou invalidité persistant(e)/anomalie ou malformation congénitale, événement cliniquement significatif.</p> <p>Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme un EIG :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisation de moins de 24h</li> <li>• Hospitalisation programmée requise par le protocole (administration des traitements, évaluation tumorale...)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalisation liée 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'événement indésirable.</li> <li>Hospitalisation pour des examens de routine.</li> <li>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...).</li> </ul> <p>Les événements suivants doivent également être notifiés comme EIG :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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 <math>\geq 3 \times</math> LNS ET de la bilirubine totale <math>\geq 2 \times</math> LNS sans preuve d'hémolyse et PAL <math>\leq 2 \times</math> LNS ou non fait.</li> </ul> <p>Les EIG sont à notifier à partir du moment de la signature du consentement jusqu'à 28 jours après le dernier traitement à l'étude à l'exception des événements liés au traitement à l'étude qui sont à notifier sans limite de temps. Seuls les EIG liés aux procédures spécifiques de l'étude sont à notifier pendant la phase de screening.</p> |
| <b>Arrêt du traitement</b>          | <p>Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A la demande du patient</li> <li>Tout événement indésirable, anomalie de laboratoire, maladie intercurrente qui selon l'investigateur indique que continuer le traitement n'est pas dans l'intérêt du patient.</li> <li>Arrêt de l'étude par l'IFCT</li> <li>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...)</li> <li>Grossesse</li> <li>Autres raisons spécifiées dans le protocole</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>BIO-IFCT-2003</b>                | <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, puis toutes les 8 semaines* et à progression.</p> <p>*Les patients qui arrêtent le traitement pour des raisons autres que la progression, continueront les prélèvements toutes les 8 semaines jusqu'à progression.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Centres</b>                      | <p>40 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 aux études de l'IFCT.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Gestion de l'étude</b>           | <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 dans les meilleurs délais.</p> <p>L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuables au patient, que les données soient manuscrites ou saisies 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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Rapport final et publication</b> | <p>L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications.</p> <p>Les règles de publication sont détaillées dans le protocole section 16.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |