

## **EORTC 1613 - APPLE**

### **Faisabilité et activité du traitement AZD9291 (osimertinib) sur le plasma positif T790M chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avec mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique**

**Phase :** II

**Type d'essai :** Interventionnel

**Etat de l'essai :** Ouvert

## **Objectif principal**

---

Évaluer la stratégie optimale d'administration de l'osimertinib (AZD9291) aux patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor). L'objectif est mesuré au moyen du taux de survie sans progression à 18 mois (TSSP-18).

## **Objectifs secondaires**

---

Évaluer la SSP sous osimertinib mesurée selon les critères RECIST 1.1 à partir de la randomisation.

Évaluer la SSP mesurée selon les critères RECIST 1.1 à partir du passage à l'osimertinib.

Déterminer la proportion de patients recevant de l'osimertinib selon la détermination de la mutation positive T790M dans l'ADN libre circulant.

Évaluer la SSP-2 (c'est-à-dire la somme de la SSP sous traitement par géfitinib et de la SSP sous traitement par osimertinib).

Évaluer le taux de réponse globale (TRG) à l'osimertinib.

Évaluer la durée du traitement.

Évaluer le délai jusqu'à progression (DJP) sous osimertinib (mesuré à partir du passage à l'osimertinib).

Évaluer la survie globale (SG).

Évaluer le délai jusqu'à progression radiologique dans le cerveau (DJPC).

Innocuité.

## Résumé / Schéma de l'étude

---

Le but est d'évaluer la stratégie optimale d'administration de l'osimertinib.

**Bras A** : traitement de première ligne par osimertinib 80 mg/j jusqu'à progression selon les critères RECIST.

**Bras B** : géfitinib 250 mg/j jusqu'à apparition de statut positif de T790M dans l'ADN libre circulant (« progression en T790M positive dans l'ADN libre circulant »), puis passage à l'osimertinib 80 mg/j jusqu'à deuxième progression selon les critères RECIST.

**Bras C** : géfitinib 250 mg/j jusqu'à progression selon les critères RECIST, puis passage à l'osimertinib 80 mg/j jusqu'à deuxième progression RECIST.

## Critères d'inclusion

---

### Enregistrement :

- 1 Diagnostic pathologique d'adénocarcinome du poumon portant des mutations activant l'EGFR communes associées à la sensibilité aux ITK de l'EGFR (Del19 ou L858R) ; effectué localement ; aucunes autres mutations de l'EGFR autorisées. Dans le cas d'autres mutations concomitantes (non EGFR), une discussion avec le siège de l'EORTC est obligatoire.
- 2 CBNPC de stade IV.
- 3 Échantillon sanguin disponible pour analyse centralisée de mutation T790M du RFCE dans l'ADN libre circulant.
- 4 Échantillon tissulaire de quantité et qualité suffisantes pour la recherche translationnelle.
- 5 Âge  $\geq$  18 ans.
- 6 Patients naïfs de traitement par ITK de l'EGFR pouvant recevoir un traitement de première ligne par ITK de l'EGFR.
- 7 Un traitement adjuvant ou néo-adjuvant préalable est autorisé (chimiothérapie, radiothérapie, agents expérimentaux) s'il a été réalisé plus de 12 mois avant l'enregistrement.
- 8 Avant l'enregistrement du patient, un consentement éclairé écrit doit être fourni conformément à l'ICH/BPC et en accord avec les lois nationales/locales.

Le délai maximum entre l'enregistrement et le début du traitement est de 4 semaines, bien que tout doive être fait pour commencer le traitement aussi rapidement que possible

### Randomisation :

- 1 Rapport d'échantillon d'adéquation pour analyse de T790M de l'EGFR dans l'ADN libre circulant effectuée par le laboratoire central.
- 2 La radiothérapie palliative ou les procédures chirurgicales préalables sont autorisées si elles se sont achevées au moins 4 semaines avant la randomisation.
- 3 Les patients présentant des métastases cérébrales sont acceptés s'ils sont stables (c'est-à-dire s'ils ne présentent aucun signe de progression selon l'imagerie pendant au moins deux semaines précédant la première dose du traitement à l'essai et aucune détérioration de tout symptôme neurologique) et s'ils n'ont pas reçu de corticoïdes pendant au moins 7 jours précédant la randomisation.
- 4 Les scanners de référence d'évaluation de la tumeur sont réalisés dans les 21 jours précédant la randomisation.
- 5 Maladie évaluable telle que définie ci-dessous.
- 6 Au moins une lésion non précédemment irradiée et n'ayant pas fait l'objet de biopsie pendant la période de sélection de l'étude pouvant être mesurée de manière exacte à la référence et démontrant un diamètre le plus long  $\geq$  10 mm (hormis ganglions lymphatiques, qui doivent présenter un axe court  $\geq$  15 mm) selon la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et pouvant faire l'objet de mesures exactes répétées.
- 7 Indice de performance de l'OMS de 0 à 2 sans détérioration cliniquement significative pendant les 2 semaines précédentes et avec espérance de vie de 12 semaines au minimum.
- 8 Fonctions médullaire, rénale et hépatique adéquates dans les 21 jours précédant la randomisation, selon les critères suivants :

1. Numération absolue des neutrophiles  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .
2. Numération plaquettaire  $\geq 100 \times 10^9/l$ .
3. Hémoglobine  $\geq 9$  g/dl.
4. Alanine aminotransférase (ALAT)  $\leq 2,5 \times$  LSN si aucune métastase hépatique manifeste ou  $\leq 5 \times$  LSN dans le cas de métastases hépatiques.
5. Aspartate aminotransférase (ASAT)  $\leq 2,5 \times$  LSN si aucune métastase hépatique manifeste ou  $\leq 5 \times$  LSN dans le cas de métastases hépatiques.
6. Bilirubine totale  $\leq 1,5 \times$  LSN si aucune métastase hépatique ou  $\leq 3 \times$  LSN dans le cas de syndrome de Gilbert documenté (hyperbilirubinémie non conjuguée) ou de métastases hépatiques.
7. Créatinine sérique  $\leq 1,5 \times$  LSN avec clairance de la créatinine  $\geq 50$  ml/min (mesurée ou calculée par formule de Cockcroft et Gault).
- 9 Aucune morbidité significative entravant la participation à l'essai selon l'investigateur.
- 10 Les patients de sexe féminin doivent utiliser des méthodes contraceptives adéquates définies par l'investigateur pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après la dernière dose d'osimertinib. Les patientes ne doivent pas allaiter et doivent présenter un test de grossesse (sérique ou urinaire) négatif avant la première dose du médicament de l'étude (dans les 72 heures) ; ou les patientes doivent présenter une preuve de l'incapacité à avoir des enfants en remplissant l'un des critères suivants lors de la sélection :
  1. Patientes ménopausées, c'est-à-dire qui ont plus de 50 ans et présentent une aménorrhée depuis au moins 12 mois à la suite de l'interruption de toutes les hormonothérapies exogènes.
  2. Les femmes de moins de 50 ans peuvent être considérées comme étant ménopausées si elles présentent une aménorrhée depuis 12 mois ou plus après l'interruption d'hormonothérapies exogènes et si elles présentent des taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) situées dans l'intervalle post-ménopausique défini par l'établissement.
  3. Documentation de stérilisation chirurgicale irréversible par hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou salpingectomie bilatérale mais pas par ligature des trompes.
- 11 Les patients de sexe masculin doivent accepter d'utiliser une contraception de barrière définie par l'investigateur pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après la dernière dose d'osimertinib.
- 12 Les patients de sexe masculin recevront des conseils concernant la mise en place d'une congélation d'échantillons de sperme avant le début de l'étude s'ils souhaitent avoir des enfants, et ne devront pas faire de don de sperme jusqu'à 6 mois après l'interruption du traitement de l'étude.
- 13 Absence de toute circonstance psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant entraver l'observance du protocole de l'étude et du programme de suivi ; ces circonstances doivent faire l'objet d'une discussion avec le patient avant l'enregistrement dans l'essai.

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Traitement préalable par tout traitement systémique anticancéreux pour CBNPC localement avancé/métastatique y compris chimiothérapie, biothérapie, immunothérapie ou tout médicament expérimental.
- 2 Traitement préalable par ITK de l'EGFR.
- 3 Chirurgie majeure (hormis pose de dispositif d'accès vasculaire) dans les 4 semaines précédant la randomisation.
- 4 Radiothérapie sur plus de 30 % de la moelle osseuse ou à champs étendu de rayonnement dans les 4 semaines précédant la randomisation.
- 5 Patients recevant actuellement (ou incapables d'interrompre la prise au moins une semaine avant de recevoir la première dose de médicament de l'étude) des médicaments ou compléments à base de plantes dont l'activité d'inhibition ou d'induction puissante du cytochrome P450 (CYP) 3A4 est connue (voir Annexe E) ; des antiacides peuvent être pris au moins 8 heures avant la prise de gégitinib.
- 6 Autres traitement anticancéreux et médecine alternative telle que l'homéopathie, etc.
- 7 Traitement par médicament expérimental dans les 5 demi-vies du composé ou de toute substance liée, si connue.
- 8 Carcinomatose leptoméningée ; compression médullaire.
- 9 Toute toxicité non résolue due à un traitement systémique préalable (par ex. chimiothérapie adjuvante) de grade CTCAE supérieur à 2 au moment de la randomisation.

- 10 Les patients ne seront pas éligibles s'ils présentent des signes de malignité active (autre que cancer de la peau non mélanome, cancer du col de l'utérus localisé ou cancer de la prostate localisé présumé guéri) dans les 2 ans précédant la randomisation et s'ils ne reçoivent pas de traitement spécifique de ces malignités lors de l'évaluation de référence.
- 11 Tout signe de maladies systémiques sévères ou non contrôlées, y compris hypertension non contrôlée et diathèses hémorragiques actives, qui, selon l'investigateur, rendent la participation du patient à l'essai non souhaitable, ou qui pourraient entraver son observance du protocole.
- 12 Infection active y compris hépatite B, hépatite C et virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les infections actives incluent tous les patients recevant un traitement intraveineux pour cause d'infection ; l'infection active de l'hépatite B inclura au minimum tous les patients dont l'antigène de surface de l'hépatite B est positif (HbsAg positif) selon une évaluation sérologique. Un dépistage des affections chroniques n'est pas nécessaire.
- 13 Nausées et vomissements réfractaires, affections gastro-intestinales chroniques, incapacité d'avaler le produit formulé, ou résection gastrointestinale significative préalable qui empêcherait une absorption adéquate de l'osimertinib ou du géfitinib.
- 14 Tout critère cardiaque suivant :
1. Intervalle QT corrigé (QTc) moyen au repos > 470 ms obtenu au moyen de 3 ECG effectués localement à l'aide de l'appareil d'ECG du centre présentant la valeur QTcF.
  2. Toute anomalie cliniquement importante du rythme, de la conduction ou de la morphologie de l'ECG au repos, par ex. bloc de branche gauche complet, bloc cardiaque de troisième degré, bloc cardiaque de deuxième degré, intervalle PR > 250 ms ou antécédents d'épisodes de bradycardie (< 50 BPM).
  3. Tous les facteurs qui augmentent le risque de prolongation de l'intervalle QTc ou le risque d'événements arythmiques tels que l'insuffisance cardiaque, l'hypokaliémie, le syndrome congénital de long intervalle QT, les antécédents familiaux de syndrome de long intervalle QT, ou de mort subite inexplicée avant 40 ans chez des membres de la famille au premier degré ou de tout médicament concomitant dont il est connu un effet de prolongation de l'intervalle QT.
  4. Fonction cardiaque anormale : FEVG < 50% (évalué par MUGA ou ECHO).
- 15 Antécédents médicaux de MPI (maladie pulmonaire interstitielle), de MPI induite par des médicaments, pneumopathie induite par les rayonnements ayant nécessité un traitement par corticostéroïdes, ou tout signe de MPI cliniquement active.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Octobre 2017  
Fin estimée des inclusions : Octobre 2021  
Nombre de patients à inclure : 156

## Informations complémentaires

---

La recherche translationnelle est obligatoire pour ce protocole. Tout patient acceptant de participer à cet essai devra accepter de participer à la recherche translationnelle.

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > CHRU de Marseille

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

### > Institut Paoli-Calmettes (IPC)

## Coordonnateur(s)

---

Dr. Rafal DZIADZIUSZKO  
Medical University of Gdansk, Poland

## Promoteur(s)

---

## EORTC

*Dernière mise à jour le 08 décembre 2017*

---

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >