

IFCT 1804 - ORBITAL

Etude multicentrique de phase II évaluant l'efficacité et la sécurité de l'osimertinib chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) muté EGFR présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

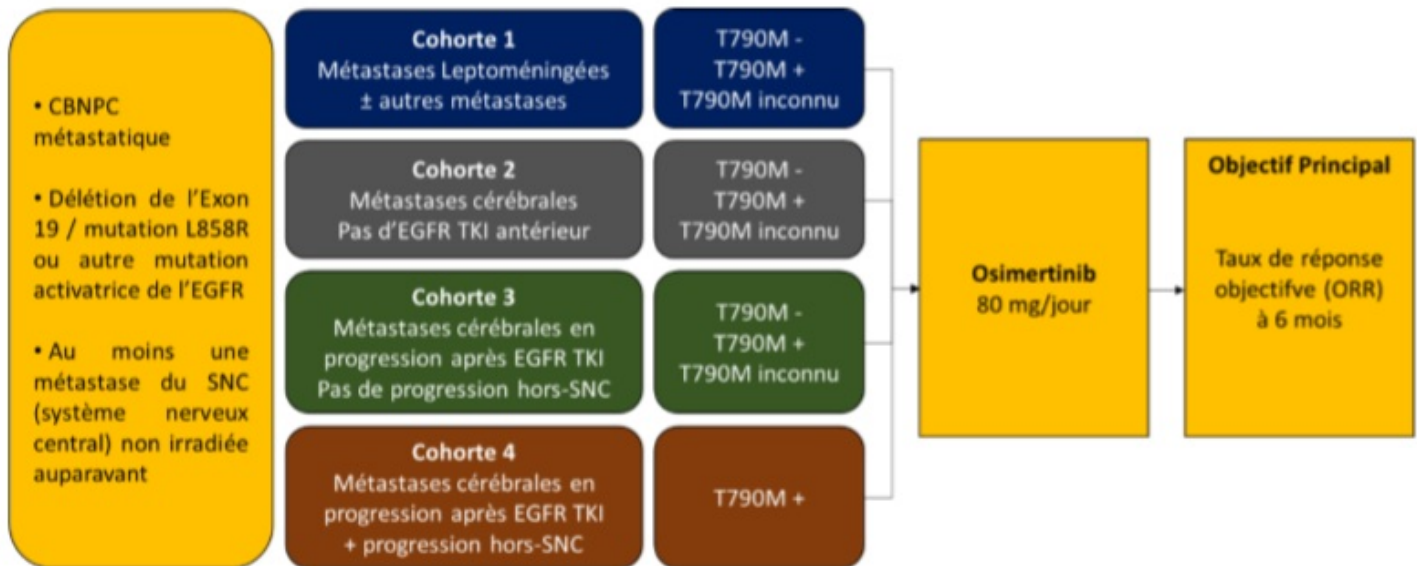
Déterminer l'efficacité de l'osimertinib chez des patients atteints d'un CBNPC muté EGFR et présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées. L'efficacité de l'osimertinib sera déterminée par le taux de réponse objective à 6 mois (ORR) basé sur les critères EANO-ESMOL pour la cohorte 1 et RECIST 1.1 pour les cohortes 2, 3 et 4.

Objectifs secondaires

Déterminer la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) des patients atteints d'un CBNPC muté EGFR présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées traités par osimertinib.

Déterminer la sécurité et la qualité de vie des patients atteints d'un CBNPC muté EGFR présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées traités par osimertinib.

Résumé / Schéma de l'étude



T790M +: mutation EGFR à l'inclusion et mutation T790M
T790M -: mutation EGFR à l'inclusion, pas de mutation T790M
T790M inconnu: pas de mutation EGFR à l'inclusion, pas de mutation T790M

Critères d'inclusion

- 1 Patient ayant un CBNPC (histologiquement ou cytologiquement prouvé) de stade IV (classification TNM UICC 8ème édition, 2017).
- 2 Patient présentant des métastases cérébrales et/ou leptoméningées.
 1. Cohorte 1 : le diagnostic de métastases leptoméningées nécessite soit :
 1. la détection de cellules cancéreuses ou d'une mutation EGFR dans le LCR,
 2. OU la présence de signes cliniques et d'images au niveau neurologique typiques des métastases leptoméningées, selon les critères EANO-ESMO.
- 3 Présence d'une mutation activatrice de l'EGFR. Les mutations suivantes sont considérées comme activatrices : L858R, délétions de l'exon 19, insertions dans l'exon 19, L861Q et G719X. La présence de co-mutations sur un driver oncogénique devra être discutée avec l'IFCT avant l'inclusion du patient.
- 4 Recherche de la mutation T790M dans l'ADN tumoral circulant ou dans un échantillon de tissu tumoral lors de la progression après le dernier traitement reçu avant l'inclusion.
- 5 Nombre maximum de lignes de traitement anticancéreux reçues avant inclusion :
 1. Cohorte 1 : les patients peuvent avoir reçu maximum 3 lignes de traitement anticancéreux.
 2. Cohorte 2 : les patients peuvent avoir reçu maximum 1 ligne de traitement anticancéreux.
 3. Cohorte 3 et 4 : les patients peuvent avoir reçu maximum 2 lignes de traitement anticancéreux. La dernière ligne reçue doit être un EGFR TKI.
 4. Pour tous : en cas de chimiothérapie antérieure, une période de « wash-out » de 28 jours doit être respectée. Si le traitement antérieur était un produit expérimental, une période de « wash-out » de 5 demi-vies ou de 3 mois, selon la période la plus longue, est nécessaire.
- 6 Patient ayant récupéré de toutes les toxicités liées aux traitements anticancéreux antérieurs à un grade ≤ 1 (CTCAE v 5.0), à l'exception de l'alopecie et de la neuropathie liée au traitement (grade ≤ 2 autorisé).
- 7 Pour les cohortes 3 et 4, progression documentée de la maladie selon les critères RECIST 1.1 :
 1. Cohorte 3 : les patients doivent avoir des métastases cérébrales en progression mais aucune progression en dehors du SNC.
 2. Cohorte 4 : les patients doivent avoir des métastases cérébrales en progression et une progression en dehors du SNC.
- 8 Présence d'au moins une lésion évaluable non irradiée auparavant selon les critères RECIST 1.1. Pour les cohortes 2, 3 et 4, les patients doivent avoir au moins une lésion cérébrale évaluable non irradiée auparavant selon les critères RECIST 1.1.

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

Critères de non-inclusion

- 1 Cancer du poumon à petites cellules (CPC) ou tumeurs à histologie mixte comprenant un composant CPC.
- 2 Traitement antérieur par osimertinib ou un autre inhibiteur de l'EGFR de 3ème génération.
- 3 Traitement antérieur avec n'importe quel EGFR TKI (cohorte 2 uniquement).
- 4 Progression cérébrale nécessitant une irradiation du cerveau entier sans délai.
- 5 Traitements locaux (neurochirurgie ou traitement stéréotaxique) des métastases cérébrales pratiqués moins de 2 semaines avant l'inclusion.
- 6 Traitement local au niveau du cerveau prévu pendant le traitement à l'étude.
- 7 Patient ayant reçu une radiothérapie, incluant le poumon, \leq 4 semaines avant l'inclusion ou patient n'ayant pas récupéré des toxicités induites par la radiothérapie. Pour tous les autres sites (y compris la radiothérapie sur les vertèbres et les côtes thoraciques) : radiothérapie \leq 2 semaines avant l'inclusion ou patient n'ayant pas récupéré des effets indésirables induits par la radiothérapie. La radiothérapie palliative des lésions osseuses \leq 2 semaines avant l'inclusion est autorisée.
- 8 L'un des critères cardiaques suivants :
 1. Intervalle QT corrigé moyen au repos (QTc) $>$ 470 ms mesuré à l'aide de l'électrocardiographe utilisé pour l'ECG à l'inclusion.
 2. Toute anomalie cliniquement importante du rythme, de la conduction ou de la morphologie de l'ECG au repos

- (par exemple : bloc complet de branche gauche, bloc cardiaque de 3ème degré et bloc cardiaque de 2ème degré).
3. Tout facteur augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QTc ou le risque d'événements arythmiques tels qu'une insuffisance cardiaque, des anomalies électrolytiques (dont : potassium sérique / plasmatique <LLN; magnésium sérique / plasmatique <LLN; calcium sérique / plasmatique <LLN), syndrome du QT long congénital, antécédents familiaux de syndrome du QT long ou de mort subite inexpliquée à moins de 40 ans chez des parents au premier degré ou tout médicament concomitant connu pour prolonger l'intervalle QT et provoquer des torsades de pointes.
- 9 Maladie maligne active autre que le CBNPC.
- 10 Antécédent de cancer ou cancer actif au cours des 3 dernières années (à l'exception des cancers du col in situ ou cancer de la peau basocellulaire).
- 11 Autres traitements anticancéreux en cours (y compris l'hormonothérapie).
- 12 Chirurgie majeure (par exemple : intra-thoracique, intra-abdominale ou intra-pelvienne) au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ou patient n'ayant pas récupéré des effets indésirables d'une telle procédure.
- 13 Maladie infectieuse sévère en cours, ou fièvre > 38,5 °C, ou preuve de toute autre pathologie, dégradation des fonctions organiques ou neurologiques, résultats de l'examen clinique ou des analyses de laboratoire conduisant à suspecter une maladie ou une condition qui contre-indiquerait le traitement à l'étude, et qui pourrait nuire à l'observance du patient ou l'exposer à un risque éventuel de complications liées au traitement.
- 14 Maladie cardiaque cliniquement significative (par exemple : active) : accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion, angor instable, insuffisance cardiaque congestive > II selon la classification NYHA ou arythmie cardiaque nécessitant un traitement durant l'étude ou qui pourrait interférer avec l'observance du patient ou non contrôlées par un traitement.
- 15 Toute preuve de maladie systémique grave ou non contrôlée, y compris hypertension artérielle non contrôlée et diathèses hémorragiques actives, qui, selon l'investigateur rend la participation du patient à l'étude non souhaitable ou qui compromettrait le respect du protocole, ou une infection active, y compris hépatite B, hépatite C et virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- 16 Nausées et vomissements réfractaires, maladies gastro-intestinales chroniques, incapacité à avaler le produit formulé ou résection intestinale importante empêchant l'absorption adéquate de l'osimertinib.
- 17 Antécédents d'hypersensibilité à l'un des excipients actifs ou inactifs de l'osimertinib ou à des médicaments ayant une structure chimique similaire ou appartenant à la même classe que l'osimertinib.
- 18 Patient recevant actuellement (ou incapable d'arrêter leur utilisation au moins 3 semaines avant la 1ère dose du traitement à l'étude) des médicaments ou des compléments à base de plante connus pour être de puissants inducteurs du CYP3A4. Tous les patients doivent essayer d'éviter l'utilisation concomitante de médicaments, de compléments à base de plantes et/ou l'ingestion d'aliments connus comme étant des inducteurs du CYP3A4.
- 19 Antécédents médicaux de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie interstitielle d'origine médicamenteuse, de pneumopathie radique nécessitant un traitement par corticothérapie, ou de signes évidents de pneumopathie interstitielle cliniquement active.
- 20 Patient présentant une déficience empêchant une compréhension complète des exigences de l'étude.
- 21 Patient ayant déjà été inclus et traité dans cette étude ou dans un autre essai clinique (à l'exception des essais biologiques consistant à collecter des échantillons uniquement).
- 22 Implication dans le planning et/ou la réalisation de l'étude (s'applique à la fois aux investigateurs et au personnel de l'étude du centre).

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Juin 2020

Fin estimée des inclusions : Juin 2022

Nombre de patients à inclure : 112

Informations complémentaires

BIO-IFCT1804

Prélèvements tissulaires : Les prélèvements tissulaires (bloc tumoral ou 4 lames non colorées de 4 µm d'épaisseur) seront récupérés pour une analyse centralisée.

Prélèvements de LCR : Prélèvements de liquide céphalo-rachidien à l'inclusion puis 6, 12 et 24 semaines après le début du traitement (cohorte 1 uniquement).

Prélèvements sanguins :

- 2 tubes EDTA au moment de l'inclusion (avant le C1J1) puis toutes les 6 semaines.

- 1 tube lithium heparin au moment de l'inclusion (avant le C1J1) puis à la 6ème semaine (avant la prise du traitement).

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Hospitalier du Pays d'Aix - Centre Hospitalier Intercommunal Aix-Pertuis

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Stéphanie MARTINEZ
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire Nord

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Pascale TOMASINI
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Anne MADROSZYK
Investigateur principal

> Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon La Seyne-sur-mer (CHITS) - Hôpital Sainte Musse

(83) VAR

Dr. Clarisse AUDIGIER-VALETTE
Investigateur principal

Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne

(83) VAR

Dr. Olivier BYLICKI
Investigateur principal

> Institut Sainte-Catherine (ISC)

(84) VAUCLUSE

Dr. Alma STANCU
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. David PLANCHARD
Gustave Roussy - CLCC Villejuif

Promoteur(s)

Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)

Dernière mise à jour le 21 juillet 2020

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >