IFCT-2003 ALBATROS

Etude de phase II mono-bras, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du lorlatinib en monothérapie après échec en 1ère ligne de traitement d'un inhibiteur de tyrosine kinase chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé ROS1- positif

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

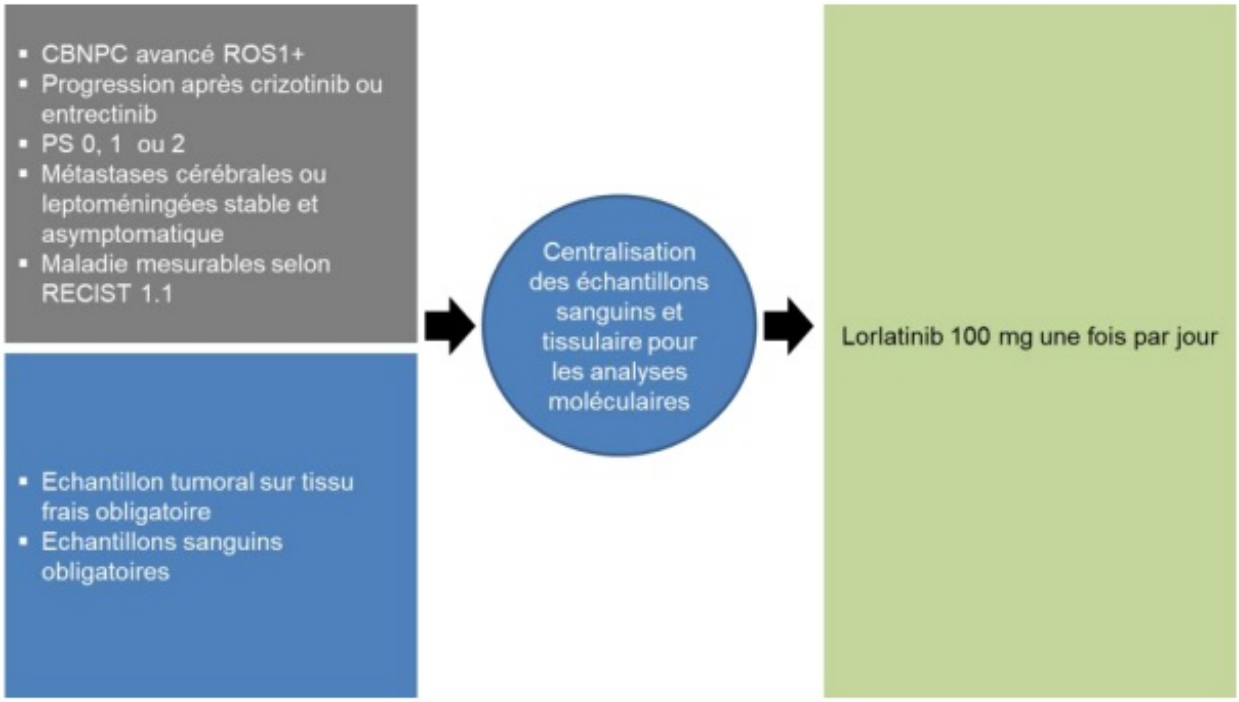
Objectif principal

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.

Objectifs secondaires

Evaluer l'efficacité du lorlatinib.
Evaluer l'efficacité du lorlatinib dans les 3 sous-groupes moléculaires (mutation G2032R, autre mutation et pas de mutation de résistance détectée).
Evaluer l'efficacité du lorlatinib sur les métastases du système nerveux central.
Evaluer la tolérance et l'innocuité du lorlatinib.
Evaluer l'efficacité du lorlatinib en fonction du type d'ITK-ROS1 prescrit en première intention soit crizotinib, soit entrectinib.
Evaluer la qualité de vie.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

1 Consentement éclairé, écrit et signé :

1. Les patients doivent avoir signé et daté le formulaire de consentement éclairé écrit approuvé par le comité d'éthique en accord avec le cadre juridique et institutionnel. Il doit avoir été signé avant que des procédures liées au protocole et ne faisant pas partie de la prise en charge normale des patients soient réalisées.

2. Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire.

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.

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 ITKROS1).

4 Critères concernant la tumeur : tous les patients doivent avoir au moins une lésion mesurable selon RECIST v1.1. De plus, les patients présentant des métastases du système nerveux central asymptomatiques et stables neurologiquement (ce qui inclut les patients contrôlés par une dose stable ou décroissante de corticoïdes dans la semaine précédant l'entrée dans l'étude) seront éligibles. Les métastases cérébrales peuvent avoir été nouvellement diagnostiquées au moment de la rechute sous 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.

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 ≥ 18 ans.

7. Espérance de vie d'au moins 12 semaines selon l'investigateur.
8. Performance Status (ECOG PS) ≤ 2.
9. Fonction médullaire adéquate :
    1. Neutrophiles ≥ 1.5 x 10^9/L.
    2. Plaquettes ≥ 100 x 10^9/L.
    3. Hémoglobine ≥ 9 g/dL.
10. Fonction pancréatique adéquate : Lipase sérique ≤ 1.5 x LSN.
11. Fonction rénale adéquate : Créatinine sérique ≤ 1.5 x LSN ou clairance de la créatinine ≥ 45 mL/min calculée en utilisant la méthode habituelle du centre.
12. Fonction hépatique adéquate :
    1. Bilirubine totale sérique ≤ 1.5 x LSN.
    2. ASAT et ALAT ≤ 2.5 x LSN ; ≤ 5.0 x LSN si métastases hépatiques.
13. Les participants doivent avoir récupéré des toxicités du traitement précédant à un grade CTCAE ≤ 1 (les patients ayant présenté une pneumopathie interstitielle doivent avoir récupéré complétement) 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 abstinente 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.

Critères de non-inclusion

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).
2. Transformation histologique avec différenciation neuro-endocrinienne.
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.
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).
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.
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 (≤15 fractions) doit être terminée au moins 48 heures avant l'entrée dans l'étude. La radiothérapie cérébrale stéréotaxique ou sur un petit champ doit être terminée

au moins 2 semaines avant l'entrée dans l'étude. La radiothérapie cérébrale in toto doit être terminée au moins 4 semaines avant l'entrée dans l'étude.

7 Traitement antérieur avec un anticorps ou un médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les points de contrôles immunitaires incluant mais non limité à anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4.

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).

9 Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (active ou < 3 mois avant l'inclusion) : accident vasculaire cérébrale, infarctus du myocarde, angor instable, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA ≥ II), bloc auriculo-ventriculaire de 2ème ou 3ème degré (sauf si stimulé) ou tout bloc auriculo-ventriculaire avec un intervalle P-R > 220 msec.

10 Troubles du rythme cardiaque en cours de grade CTCAE ≥ 2, fibrillation auriculaire non contrôlée quel que soit le grade, bradycardie définie comme < 50 BPM (sauf si le patient est par ailleurs en bonne santé comme les coureurs de longue distance, patients sportifs…), ECG à lecture automatique avec QTc > 470 msec ou syndrome du QT long congénital.

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.

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.

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.

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.

15 Maladie gastro-intestinale inflammatoire active, diarrhée chronique, maladie diverticulaire symptomatique ou résection gastrique antérieure ou anneau gastrique.

16 Utilisation actuelle ou prévue d'aliments ou de drogues interdits .

17 Patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche anormale (FEVG) par échocardiogramme ou MUGA selon les limites inférieures du centre.

18 Patientes allaitantes (y compris les patientes qui ont l'intention d'interrompre l'allaitement).

19 Maladie hépatique caractérisée par : un taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 x LSN (≥ 5 x LSN 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.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 21
Fin estimée des inclusions : Mars 2025
Nombre de patients à inclure : 84

Informations complémentaires

BIO-IFCT-2003
Prélèvements tissulaires à progression sous lorlatinib (optionnel) : 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.
Prélèvements sanguins (obligatoire) : 2 tubes cell-free DNA (20 mL) à l'inclusion, puis toutes les 8 semaines et à progression.

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-FLANDIN
Investigateur principal

> Centre Hospitalier d'Avignon Henri Duffaut

(84) VAUCLUSE

Dr. Nicolas CLOAREC
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Denis MORO-SIBILOT
Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes

Promoteur(s)

Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)

Dernière mise à jour le 14 décembre 2023

< PRÉCÉDENT RETOUR AUX RÉSULTATS SUIVANT >