

IFCT-2101 ALK MASTERPROTOCOL

Etude de phase II randomisée, ouverte, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance en 1ère ligne de traitement du brigatinib en combinaison avec carboplatine – pemetrexed ou du brigatinib en monothérapie chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé ALK positif

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer l'efficacité de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed avec la PFS (Progression Free Survival : survie sans progression) à 12 mois évaluée par les investigateurs.

Objectifs secondaires

Evaluer l'efficacité de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed avec la PFS à 12 mois évaluée par une revue indépendante et avec l'ORR (Overall Response Rate : taux de réponse global) évalué par les investigateurs et par une revue indépendante.

Evaluer l'innocuité et la tolérance de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed.

Evaluer l'impact de la détection de la fusion d'ALK dans l'ADN tumoral circulant sur l'efficacité de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed.

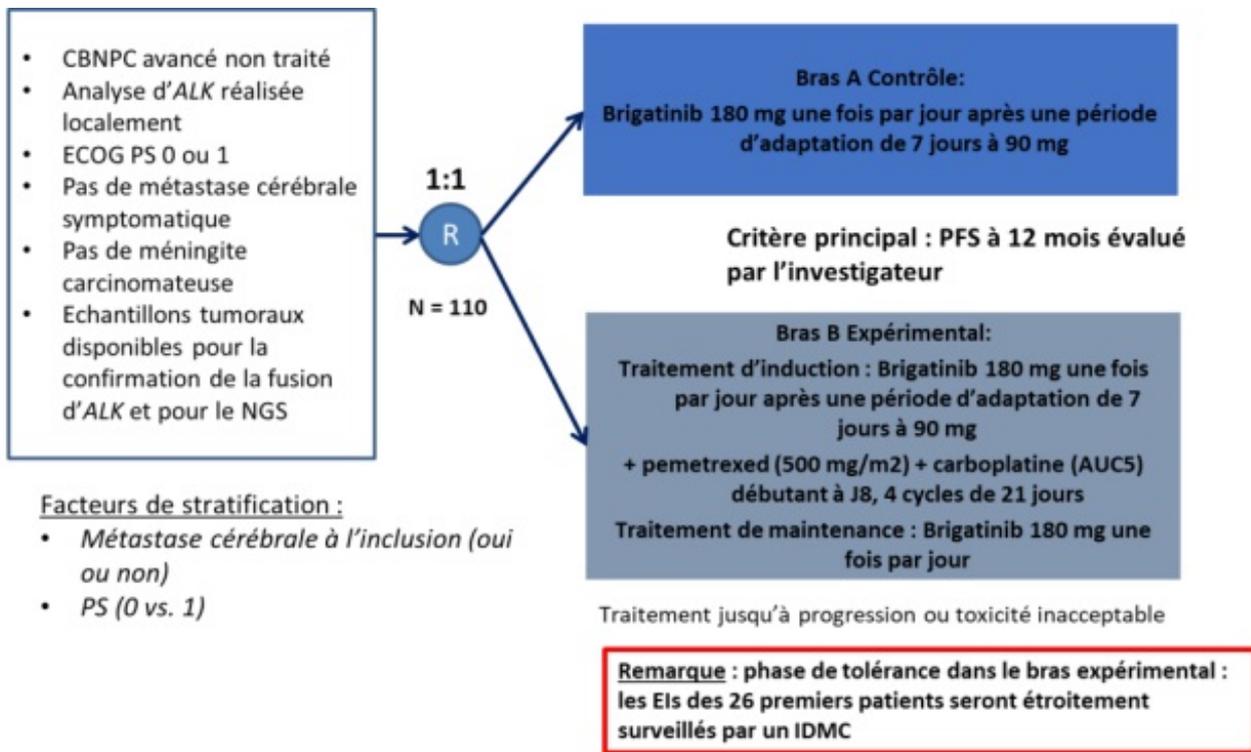
Evaluer l'impact de co-mutation détectée dans l'ADN tumoral circulant, y compris TP53, sur l'efficacité de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed et sur le brigatinib en monothérapie.

Evaluer l'efficacité sur les métastases du système nerveux central de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed et sur le brigatinib en monothérapie.

Evaluer la qualité de vie des patients recevant la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed ou le brigatinib en monothérapie.

Evaluer les mécanismes de résistance moléculaire de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed ou le brigatinib en monothérapie.

Résumé / Schéma de l'étude



Facteurs de stratification :

- *Métastase cérébrale à l'inclusion (oui ou non)*
- *PS (0 vs. 1)*

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 standard 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 CBNPC métastatique ou non éligible à un traitement local confirmé histologiquement ou cytologiquement (stade IIIB, IIIC ou IV selon la 8ème classification TNM, UICC 2015).
- 3 Patients éligibles à l'inclusion dans l'étude sur la base du test d'ALK réalisé localement. L'immunohistochimie (IHC) (uniquement 3+), le NGS basé sur l'ADN ou l'ARN, le nCounter Nanostring réalisé localement sont des tests d'ALK acceptés après revue par le promoteur. Si le diagnostic de réarrangement d'ALK a été obtenu par IHC et que le résultat est + ou 2+, une confirmation par une seconde méthode réalisée localement est requise (NGS basé sur ADN ou l'ARN, nCounter Nanostring ou FISH).
- 4 Au moins une lésion cible mesurable suivant les critères RECIST 1.1 selon l'évaluation de l'investigateur. L'évaluation radiologique doit avoir été faite dans les délais indiqués dans le protocole.
- 5 Les patients présentant des métastases du SNC (Système Nerveux Central) asymptomatiques et stables neurologiquement (y compris les patients contrôlés avec moins de 10mg/jour de méthylprednisolone dans la semaine précédant l'inclusion) seront éligibles.
- 6 Tissu tumoral suffisant pour l'analyse centralisée doit être disponible (bloc tumoral ou au minimum 10 lames blanches de 4 µm de tissu analysable).
- 7 Age ≥18 ans.
- 8 Espérance de vie d'au moins 12 semaines selon l'investigateur.
- 9 ECOG Performance Status PS 0 ou 1.
- 10 Fonction médullaire adéquate incluant : Neutrophiles ≥1.5 x 10⁹/L; Plaquettes ≥100 x 10⁹/L; Hémoglobine ≥ 9 g/dL.
- 11 Fonction pancréatique adéquate incluant : Lipase sérique ≤1.5 x LSN.
- 12 Fonction rénale adéquate incluant : Clairance de la créatinine estimée ≥45 mL/min calculée selon la méthode standard de l'établissement.

- 13 Fonction hépatique adéquate incluant :
 1. Bilirubine sérique totale $\leq 1.5 \times \text{LSN}$ ($< 3.0 \times \text{LSN}$ pour les patients présentant un syndrome de Gilbert).
 2. Aspartate Aminotransférase (ASAT) et Alanine Aminotransférase (ALAT) $\leq 2.5 \times \text{LSN}$; $\leq 5.0 \times \text{LSN}$ si métastases hépatiques.
- 14 Les patients doivent avoir récupéré des toxicités liées aux traitements anticancéreux précédant à un grade CTCAE ≤ 1 .
- 15 Les patients doivent avoir récupéré des effets de toutes chirurgies majeures ou blessure traumatique significative au moins 35 jours avant la 1ère dose de traitement.
- 16 Intervalle QT normal sur l'ECG d'inclusion, défini comme un intervalle QT corrigé (Fridericia QTcF) ≤ 450 msec pour les hommes ou ≤ 470 msec pour les femmes.
- 17 Les femmes qui sont post-ménopausiques depuis au moins un an avant la visite d'inclusion, OU stériles chirurgicalement, OU si elles sont susceptibles de procréer, sont d'accord pour utiliser deux méthodes de contraception efficaces, au même moment, une des deux doit être non-hormonale, de la signature du consentement jusqu'à 6 mois après la dernière dose de traitement à l'étude ou doivent être d'accord pour s'abstenir complètement de rapport hétérosexuel.
- 18 Les hommes, même après stérilisation chirurgicale (post-vasectomie), qui sont d'accord pour utiliser une contraception barrière efficace pendant la durée du traitement à l'étude et jusqu'à 6 mois après la dernière dose de traitement à l'étude OU sont d'accord pour s'abstenir complètement de rapport hétérosexuel.
- 19 Volonté et capacité à se conformer aux visites de l'étude, au plan de traitement, aux analyses de laboratoire et autres procédures.
- 20 Le participant doit être couvert par un régime national d'assurance maladie.

Critères de non-inclusion

- 1 Patient ayant déjà reçu un traitement expérimental pour le CBNPC.
- 2 Patient ayant déjà reçu un TKI, y compris les TKI ciblant ALK.
- 3 Co-altération moléculaire connue c'est-à-dire mutation activatrice EGFR/BRAF/KRAS/MET et fusion ROS1/RET/NTRK.
- 4 Patient ayant reçu une chimiothérapie systémique néoadjuvante ou adjuvante ou une immunothérapie de consolidation si la fin du traitement a eu lieu moins de 12 mois avant la randomisation.
- 5 Métastases leptoméningées ou méningite carcinomateuse selon les données de l'IRM et/ou en cas de cytologie positive documentée du liquide céphalo-rachidien.
- 6 Compression de la moelle épinière.
- 7 Patients présentant des métastases du SNC symptomatiques ou neurologiquement instables.
- 8 Chirurgie majeure dans les 30 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.
- 9 Radiothérapie dans les 2 semaines précédant 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.
- 10 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 acquise (SIDA).
- 11 Maladie cardiovasculaire significative, non contrôlée ou active, incluant mais non limitée à :
 1. Infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la 1ère dose de traitement à l'étude.
 2. Angine instable dans les 6 mois précédant la 1ère dose de traitement à l'étude.
 3. Insuffisance cardiaque congestive dans les 6 mois précédant la 1ère dose de traitement à l'étude.
 4. Tout antécédent d'arythmie ventriculaire.
 5. Antécédents d'arythmie auriculaire cliniquement significative ou de bradyarythmie cliniquement significative déterminés par l'investigateur.
 6. Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédant la 1ère dose de traitement à l'étude.

- 12 Hypertension artérielle (HTA) non contrôlée. Les patients présentant une HTA doivent être sous traitement afin de contrôler la pression sanguine.
- 13 Antécédents de fibrose interstitielle ou de maladie pulmonaire interstitielle de grade 3 ou 4, y compris des antécédents de pneumopathie inflammatoire, de pneumopathie d'hypersensibilité, de pneumonie interstitielle, de pneumopathie interstitielle, de bronchiolite oblitérante, de fibrose pulmonaire et de pneumopathie radique.
- 14 Présence de fibrose interstitielle à l'inclusion quel que soit le grade.
- 15 Autres troubles médicaux ou psychiatriques aigus ou chroniques graves, y compris idées ou comportements suicidaires récents (au cours de l'année précédente) ou actifs, ou 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, selon l'avis de l'investigateur, rendrait le patient inapte à participer à l'étude.
- 16 Preuve de cancer actif (autre que le CBNPC actuel, cancer de la peau non mélanome, cancer du col in situ, cancer papillaire de la thyroïde, carcinome canalaire in situ du sein ou cancer de la prostate localisé et présumé guéri) au cours des trois dernières années.
- 17 Maladie gastro-intestinale inflammatoire active, syndrome de malabsorption, diarrhée chronique, maladie diverticulaire symptomatique ou résection gastrique antérieure ou anneau gastrique.
- 18 Utilisation actuelle ou prévue d'aliments ou de drogues interdits (voir le chapitre 7 du protocole pour plus de détails).
- 19 Fraction d'éjection ventriculaire gauche anormale (FEVG) par échocardiogramme ou MUGA selon les limites inférieures du centre.
- 20 Hypersensibilité connue ou suspectée au brigatinib, carboplatine ou pemetrexed ou à un de leurs excipients.
- 21 Patientes allaitantes ou ayant un test de grossesse sérique positif pendant la période d'inclusion ou un test de grossesse urinaire positif le jour 1 avant la première dose du médicament à l'étude.
- 22 Traitement systémique par des inhibiteurs forts du cytochrome p-450 (cyp)3a, des inducteurs forts du cyp3a ou des inducteurs modérés du cyp3a dans les 14 jours précédents l'inclusion.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2022
Fin estimée des inclusions : Mars 2024
Nombre de patients à inclure : 110

Informations complémentaires

BIO-IFCT2101 Prélèvements tissulaires : un échantillon tissulaire est obligatoire à l'inclusion (10 lames de 4 µm) au moment de l'inclusion et facultatif au moment de la progression de la maladie sous brigatinib. Prélèvements sanguins : un kit Guardant360 sera prélevé à l'inclusion, au C1J8, C3J1 et à progression. 3 tubes cell-free DNA BCT seront collectés à l'inclusion, au C3J1, C5J1, au mois 12 et à progression.

Etablissement(s) participant(s)

> [Institut Paoli-Calmettes \(IPC\)](#)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Anne MADROSZYK
Investigateur principal

> **AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire Nord**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Pascale TOMASINI
Investigateur principal

Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne

(83) VAR

Pr. Olivier BYLICKI
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Michaël DURUISSEAUX
Hospices Civils de Lyon

Promoteur(s)

Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)

Dernière mise à jour le 12 juin 2023

[< PRÉCÉDENT](#)

[^
RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)