

IFCT-1902 - ORAKLE (dernière mise à jour : 28/01/2020)

<http://archimaid.fr/index.php?action=show&id=1036>

Informations générales

Titre de l'étude : 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 d'ALK de 2ème génération chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade avancé ALK positif

Traitement : Métastatique ou localement avancé

Type d'étude : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

Phase : II **Stade** : Localement avancé à Métastatique **Ligne(s)** : 2

Schéma : Schéma de l'étude et administration des traitements:

Les résultats seront analysés selon trois cohortes planifiées, 112 patients devront être inclus. :

Cohorte A (n=28): détection de la mutation G1202R

Cohorte B (n=28): détection de mutations non-G1202R ou plus d'une mutation de résistance

Cohorte C (n=56): pas de mutation de résistance détectée

Les patients recevront du lorlatinib à la dose de 100 mg une fois par jour (oral) au cours de cycles de 21 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.

Objectif principal:

Evaluer l'efficacité du lorlatinib chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé ALK positif en progression après une 1ère ligne par brigatinib ou alectinib.

Objectifs secondaires:

- Evaluer les mécanismes moléculaires de résistance à la 1ère ligne de traitement par brigatinib ou alectinib par séquençage de nouvelle génération (NGS) sur ADN et ARN sur biopsies tissulaires et liquides.
- Evaluer l'efficacité du lorlatinib en fonction du mécanisme de résistance après une 1ère ligne par brigatinib ou alectinib.
- Evaluer l'efficacité du lorlatinib sur les métastases du système nerveux central.
- Evaluer la tolérance et l'innocuité du lorlatinib.

Objectifs exploratoires:

- Evaluer le taux de réponse objective et la survie sans progression en fonction de l'efficacité du traitement précédant par brigatinib ou alectinib.
- Evaluer l'efficacité des traitements après arrêt du lorlatinib.
- Evaluer les mécanismes moléculaires de résistance au lorlatinib.

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Organes respiratoires et intrathoraciques

CIM10 - Localisation n°1 : C34 - Tumeur maligne des bronches et du poumon

Critères

Critères d'inclusion : 1. Consentement éclairé, écrit et signé :

- 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.

- 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 IV selon la 8ème classification TNM, UICC 2015) porteur d'un réarrangement ALK 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 1ère ligne par alectinib ou brigatinib. Une chimiothérapie prescrite pour le traitement de la maladie métastatique n'est pas autorisée.

4. Critères concernant la tumeur : tous les patients doivent avoir au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1. De plus, les patients présentant des métastases du système nerveux central asymptomatique et stable 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 alectinib ou brigatinib ou être évolutives après une chirurgie, une radiothérapie cérébrale in toto ou une radiochirurgie 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 stable 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. Age \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 (La Normale Supérieur).

11. Fonction rénale adéquate :

- Créatinine sérique \leq $1.5 \times$ LNS ou clairance de la créatinine \geq 60 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 x 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 constitue 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 biologique capable d'avoir un enfant et est sexuellement active. De plus, toutes les femmes susceptibles de procréer doivent fournir un accord pour rester abstinentes 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 TKI-ALK : 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. Patient ayant eu un bénéfice clinique de moins de 6 mois avec l'alectinib ou le brigatinib en 1ère ligne.
 2. Patients présentant une progression après une 1ère ligne par brigatinib ou alectinib limité au système nerveux central ou à un seul site (oligométastase) et éligible à un traitement ablatif local (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique).
 3. Transdifférenciation en carcinome pulmonaire à petites cellules.
 4. 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.
 5. 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).
 6. 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.
 7. 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.
 8. Traitement antérieur avec un anticorps ou un médicament ciblant spécifiquement la costimulation 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.
 9. 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).
 10. Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (active ou < 3 mois avant l'inclusion) : accident vasculaire cérébrale, infarctus du myocarde, angor instable, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA \geq II), bloc auriculo-ventriculaire de 2ème ou 3ème degré (sauf si stimulé) ou tout bloc auriculo-ventriculaire avec un intervalle P-R > 220 msec.
 11. 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.
 12. 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 définie 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Maladie gastro-intestinale inflammatoire active, diarrhée chronique, maladie diverticulaire symptomatique ou résection gastrique antérieure ou anneau gastrique.
 17. Utilisation actuelle ou prévu d'aliments ou de drogues interdits (voir le chapitre 8.9.2 du protocole pour plus de détails).
 18. Patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche anormale (FEVG) par échocardiogramme ou MUGA selon les limites inférieures du centre.
 19. Patientes allaitantes (y compris les patientes qui ont l'intention d'interrompre

Informations promoteur

Nom du promoteur : INTERGROUPE FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE THORACIQUE

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : INTERGROUPE FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE THORACIQUE - 75009 PARIS 09

Coordonnateur : Dr Michaël DURUISSEAUX - *Mail :* - *Tél :*

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Adresse : 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE

Investigateur : Professeur Alexis Cortot

TEC / ARC / IDE : Eric Wasielewski - *Mail :* eric.wasielewski@chru-lille.fr - *Tél :* 03.20.44.56.12

Statut de l'essai : À VENIR

Liens utiles

IFCT : <https://www.ifct.fr/index.php/fr/la-recherche/item/2168-ifct-1902-orakle>

ClinicalTrials (anglais) : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04111705>