

MELROSE - (dernière mise à jour : 05/02/2020)

<http://archimaid.fr/index.php?action=show&id=635>

Informations générales

Titre de l'étude : Étude de phase 2 évaluant les mécanismes de résistance sur le tissu tumoral et sur les biopsies liquides chez des patients avec un cancer du poumon avancé non prétraité, EGFR muté, recevant un traitement par OSIMERTINIB jusqu'à et au-delà de la progression radiologique

Traitement : Métastatique ou localement avancé

Type d'étude : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

Phase : II **Stade** : Localement avancé à Métastatique **Ligne(s)** : 1

Schéma : Objectif principal :

Examiner le profil moléculaire à la progression chez les patients avec un CBNPC avancé EGFR muté traité par osimertinib en première intention

Objectifs clinique :

- Evaluer l'efficacité de l'osimertinib
- Evaluer la sécurité

Objectifs biologiques :

- Évaluer les conséquences du traitement par osimertinib sur l'expression de cibles d'inhibiteurs immunitaires du point de contrôle
- Evaluer la précision diagnostique de l'ADNct pour détecter une mutation
- Observer si la présence d'DNAct au début est un facteur pronostique de la progression clinique de la maladie
- Démontrer que la cinétique précoce de l'ADNc est un indicateur de la réponse à l'osimertinib
- Mesurer la progression biologique (bPFS) chez des patients traités par osimertinib
- Comparer le profil génétique de l'ADNct et la biopsie tumorale
- Comparer la cinétique d'apparition de la mutation de l'EGFR et de la progression radiologique et clinique de la maladie

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 : • Homme ou femme, âgé(e) de 18 ans ou plus

- Consentement éclairé signé avant toute étude, procédures, échantillonnage et analyses.
- Adénocarcinome du poumon confirmé histologiquement. Les patients présentant une histologie mixte sont éligibles si l'adénocarcinome est l'histologie prédominante.
- CBNPC métastatique (cancer du poumon non à petites cellules) localement avancé ou métastatique, ne pouvant faire l'objet d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie
- La tumeur exprime l'une des 2 mutations fréquentes de l'EGFR (délétions Ex19, L858R), soit seule, soit en combinaison avec d'autres mutations de l'EGFR.
- Les patients doivent être naïfs de traitement pour le CBNPC avancé et doivent pouvoir recevoir un traitement de première

intention par osimertinib

- Sujets affiliés à un régime de sécurité sociale
- Statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé de 0 à 1, sans détérioration cliniquement significative au cours des 2 semaines précédentes et une espérance de vie minimale de 12 semaines.
- Au moins une lésion, non préalablement irradiée et non choisie pour la biopsie au cours de la période de screening de l'étude, pouvant être mesurée avec précision à la baseline avec 10 mm de diamètre le plus long (sauf pour les ganglions lymphatiques qui doivent avoir un petit axe de 15 mm) avec une tomographie (CT) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM), et qui convient pour des mesures répétées précises.
- Les patientes doivent utiliser une méthode de contraception adéquate, ne pas allaiter au sein et subir un test de grossesse négatif avant la première dose du médicament à l'étude ; ou les patientes doivent avoir la preuve qu'elles ne sont pas susceptibles de procréer en répondant à l'un des critères suivants lors du dépistage:
 - ~ En post-ménopause, définie comme âgée de plus de 50 ans et aménorrhéique pendant au moins 12 mois après l'arrêt de tous les traitements hormonaux exogènes.
 - ~ Les femmes de moins de 50 ans seraient considérées ménopausées si elles ont présenté une aménorrhée depuis 12 mois ou plus après l'arrêt des traitements hormonaux exogènes et des taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) dans la plage postménopausique.
 - ~ Documentation de la stérilisation chirurgicale irréversible par hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou salpingectomie bilatérale, mais non par ligature des trompes.
- Les patients de sexe masculin doivent être disposés à utiliser une méthode de contraception, à savoir des préservatifs

Critères de non-inclusion : • Participation à la planification et / ou à la réalisation de l'étude (personnels)

- Patient déjà inclus dans la présente étude
- Traitement avec l'un des traitements suivants:
 - * Traitement préalable avec tout traitement anticancéreux systémique du CPNPC avancé, y compris chimiothérapie standard, thérapie biologique, immunothérapie ou tout médicament expérimental.
 - * Traitement préalable avec un EGFR-TKI, y compris l'osimertinib
 - * Chirurgie majeure (à l'exclusion du placement de l'accès vasculaire) dans les 4 semaines suivant la première dose du médicament à l'étude.
 - * Traitement par radiothérapie à plus de 30% de la moelle osseuse ou avec un large champ de radiations dans les 4 semaines suivant la première dose du médicament à l'étude.
 - * Traitement avec un médicament expérimental dans les cinq demi-vies du composé ou de l'un de ses composants apparentés, s'il est connu.
- Toute tumeur maligne concomitante et / ou active qui a nécessité un traitement systémique dans les 2 ans avant la première dose du médicament à l'étude.
- Toute toxicité non résolue d'un traitement systémique antérieur (par exemple, chimiothérapie adjuvante) supérieure au grade 1 du CTCAE au moment du début du traitement à l'étude, à l'exception de l'alopécie, et de neuropathie liée au traitement par le platine de degré 2.
- Compression de la moelle épinière, métastases cérébrales symptomatiques et instables, sauf chez les patients qui ont terminé le traitement définitif et dont l'état neurologique est stable pendant au moins deux semaines après la fin du traitement. Les patients peuvent prendre des corticostéroïdes pour contrôler les métastases cérébrales s'ils ont reçu une dose stable pendant 2 semaines (14 jours) avant le début du traitement à l'étude et sont cliniquement asymptomatiques.
- Toute preuve de maladie systémique grave ou non contrôlée, y compris hypertension non contrôlée et diathèses hémorragiques actives, qui, de l'avis de l'investigateur, rend difficile la participation du patient à l'essai ou qui compromettrait le respect du protocole; ou infection active incluant l'hépatite B, l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le dépistage des maladies chroniques n'est pas requis.
- Nausées et vomissements réfractaires, maladies gastro-intestinales chroniques, incapacité à avaler le produit formulé ou résection importante de l'intestin empêchant une absorption adéquate de l'osimertinib.
- L'un des critères cardiaques suivants:
 - * Intervalle QT corrigé au repos moyen (QTc) > 470 ms, obtenu à partir de 3 ECG.
 - * 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 du troisième degré, bloc cardiaque du deuxième degré, intervalle PR > 250 ms.
 - * Tout facteur augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QTc ou d'événements arythmiques tels que l'insuffisance cardiaque, l'hypokaliémie, le syndrome du QT long congénital, les antécédents familiaux de syndrome du QT long ou la mort subite inexpliquée des moins de 40 ans chez des parents au premier degré ou tout traitement concomitant connus pour prolonger l'intervalle QT.
- Antécédents médicaux d'ILD, d'ILD d'origine médicamenteuse, de pneumopathie radioactive nécessitant un traitement par des stéroïdes ou de tout signe d'ILD cliniquement actif.
- Réserve de moelle osseuse ou fonctionnement des organes inadéquats, démontré par l'une des valeurs de laboratoire suivantes.
 - * Nombre absolu de neutrophiles < 1,5 x 10⁹ / L.
 - * Taux de plaquettes < 100 x 10⁹ / L.

- * Hémoglobine <90 g / L.
- * Alanine aminotransférase (ALT)> 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) en l'absence de métastases hépatiques démontrables ou > 5 x LSN en présence de métastases hépatiques.
- * Aspartate aminotransférase (AST)> 2,5 x LSN en l'absence de métastases hépatiques démontrables ou > 5 x ULN en présence de métastases hépatiques.
- * Bilirubine totale > 1,5 x LSN en l'absence de métastases hépatiques ou > 3 x LSN en présence du syndrome de Gilbert (hyperbilirubinémie non conjuguée) ou de métastases hépatiques documentés.
- * Créatinine > 1,5 x LSN en même temps que la clairance de la créatinine <50 mL / min (mesurée ou calculée par l'équation de Cockcroft et Gault); la confirmation de la clairance de la créatinine n'est requise que lorsque la créatinine est > 1,5 x LSN.
- Femmes allaitantes
- Antécédents d'hypersensibilité à des excipients actifs ou inactifs de l'osimertinib ou à des médicaments ayant une structure chimique similaire ou à la classe de celle de l'osimertinib
- Jugement de l'investigateur selon lequel le patient ne devrait pas participer à l'étude s'il est peu probable que le patient se conforme aux procédures, restrictions et exigences de l'étude.
- Adultes sous protection juridique (tutelle, tutelle, sauvegarde judiciaire)

Informations promoteur

Nom du promoteur : CHU de Nantes

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : 5 allée de l'île gloriette - 44000 NANTES

Coordonnateur : Professeur Jaafar BENNOUNA - *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 : OUVERT

Liens utiles

ClinicalTrials.gov (anglais) : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03865511>

EU Clinical Trials Register : <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003218-42/FR#A>