



|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Nom de l'étude</b>               | IFCT-2104 CapmATU  |
| <b>Titre complet</b>                | Cohorte de patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules avec une altération de MET et traité par capmatinib (ATU)   |
| <b>Investigateurs coordinateurs</b> | Pr Alexis Cortot (CHU – Lille)<br>Dr Marion Ferreira (CHU – Tours)   |
| <b>Promoteur</b>                    | Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)<br>10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS   |
| <b>Coordination</b>                 | Franck Morin / Pascale Missy (IFCT)  |
| <b>Statistiques</b>                 | Alexandra Langlais (IFCT)  |
| <b>Comité scientifique</b>          | Pr Alexis Cortot (Lille)<br>Dr Marion Ferreira (Tours)<br>Dr Florian Guisier (Rouen)<br>Pr Marc Denis (Nantes)<br>Pr Michelle Beau-Faller (Strasbourg)<br>Dr Hélène Blons (Paris)<br>Dr Clotilde Descarpentries (Lille)<br>Dr Nicolas Cloarec (Avignon)<br>Dr Judith Raimbourg (Nantes)<br>Dr Louise Marie Chevalier (Nantes)  |
| <b>Objectif de la recherche</b>     | L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer en situation de vie réelle l'efficacité et la tolérance du capmatinib, chez les patients atteints de CBNPC présentant une altération de MET et ayant reçu le traitement dans le cadre du programme d'ATU.<br>Les caractéristiques cliniques et les traitements reçus après le capmatinib seront décrits.   |
| <b>Type d'étude</b>                 | Cohorte rétrospective, non comparative, nationale, multicentrique  |
| <b>Base de données</b>              | Les investigateurs participants sont ceux du réseau IFCT qui ont prescrit du capmatinib en ATU. Ils s'engagent à autoriser le recueil des données cliniques des patients inclus par un attaché de recherche clinique de l'IFCT dédié au projet, tenu au secret professionnel. Les données préalablement pseudonymisées sont recueillies à partir des dossiers médicaux sources et saisies dans l'eCRF. Des mesures physiques et logiques seront mises en œuvre pour garantir la confidentialité, l'intégrité et la sécurité des données. |
| <b>Objectifs</b>                    | <b>Efficacité</b> : Temps jusqu'à échec du traitement ( <b>objectif principal</b> ), survie sans progression, survie globale, meilleure réponse<br><br><b>Tolérance</b> : Toxicités liées au capmatinib (grades 3/4/5)<br><br>Description des caractéristiques cliniques des patients et des caractéristiques biologiques des tumeurs (altérations de MET)   |

|  |   |
|--|---|
| <b>Considérations réglementaires et éthiques</b> | <p>L'étude CapmATU est conforme à la méthodologie de référence MR004 publiée par la CNIL et est enregistrée dans le répertoire public du Health Data Hub.</p> <p>Une notice d'information sera remise aux patients vivants afin de recueillir leur non opposition à la collecte de leurs données médicales et de les informer de leurs droits conformément à la réglementation (Loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée et Règlement européen du 27 avril 2016).</p> <p>Les données médicales des patients décédés peuvent être collectées si de leur vivant ils n'ont pas exprimé leur opposition à leur utilisation dans le cadre de la recherche.</p> |
| <b>Critères d'inclusion</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient atteint d'un CBNPC prouvé histologiquement ou cytologiquement, de stade étendu ou métastatique (stade IIIB ou IV) au moment de l'initiation du traitement par capmatinib</li> <li>- Présence d'une altération de MET sur prélèvement tumoral ou biopsie liquide</li> <li>- Patient ayant reçu au moins une administration de capmatinib en ATU</li> <li>- Patient ayant initié le traitement par capmatinib entre le 1er juin 2019 et le 31 août 2021.</li> <li>- Patient informé de l'étude et ne s'opposant pas au recueil de ses données médicales</li> </ul>                                     |
| <b>Critères de non inclusion</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient inclus dans un essai de recherche biomédicale sur le capmatinib</li> <li>- Patient inclus en ATU pour l'administration de capmatinib mais qui ne l'a jamais reçu</li> <li>- Patient âgé de moins de 18 ans</li> <li>- Patient présentant des antécédents psychiatriques ne permettant pas la compréhension de la notice d'information</li> </ul>   |
| <b>Bio-CapmATU</b>                               | <p>Un inventaire des prélèvements tumoraux disponibles en vue d'une étude translationnelle <b>CapmATU-BIO</b>, portant sur la recherche des facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement ou des mécanismes de résistance, sera fait. Si suffisamment de prélèvements sont disponibles, les analyses seront faites et les résultats de <b>CapmATU-BIO</b> seront corrélés avec les caractéristiques cliniques et évolutives des patients inclus.</p>  |
| <b>Effectif de la cohorte</b>                    | <p>180 à 200 patients dont 50 qui pourraient participer à l'étude translationnelle <b>CapmATU-BIO</b> (si prélèvements tumoraux disponibles).</p>   |
| <b>Considérations statistiques</b>               | <p>L'analyse des données sera réalisée par le statisticien de la cellule de biostatistiques de l'IFCT. Les résultats seront exprimés en moyennes, en pourcentages et en modèles de survie (Kaplan Meier).</p> <p>Les facteurs pronostiques seront étudiés avec le modèle de Cox (analyses univariées et multivariée). L'analyse multivariée sera effectuée en intégrant dans le modèle les variables pour lesquelles le <math>p</math> de l'analyse univariée sera <math>&lt; 0,2</math>.</p>   |
| <b>Calendrier de l'étude</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– période sélection : du 1<sup>er</sup> juin 2019 et le 31 août 2021</li> <li>– recrutement des centres : de novembre 2021 à décembre 2021</li> <li>– inclusions et collecte des données : de novembre 2021 à janvier 2022</li> </ul>  |

|                              |   |
|------------------------------|---|
|                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– data management et analyses statistiques : janvier 2022</li> <li>– rapport final : février 2022</li> </ul>   |
| <b>Financement</b>           | Soutien du laboratoire Novartis   |
| <b>Règles de publication</b> | <a href="https://www.ifct.fr/publications-ifct/publications/regles-de-publication">https://www.ifct.fr/publications-ifct/publications/regles-de-publication</a>   |
| <b>Références</b>            | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reis H, Metzenmacher M, Goetz M, Savvidou N, Darwiche K, Aigner C, et al. MET Expression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Effect on Clinical Outcomes of Chemotherapy, Targeted Therapy, and Immunotherapy. <i>Clin Lung Cancer</i>. juill 2018;19(4):e441-63.</li> <li>2. Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Baldacci S, Furlan A et al. Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. <i>J Natl Cancer Inst</i>. 2017</li> <li>3. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. <i>J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol</i>. 1 mars 2016;34(7):721-30.</li> <li>4. Schrock AB, Frampton GM, Suh J, Chalmers ZR, Rosenzweig M, Erlich RL, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. <i>J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer</i>. sept 2016;11(9):1493-502.</li> <li>5. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. <i>Lung Cancer Amst Neth</i>. juill 2019;133:96-102.</li> <li>6. Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, Chung LY, Chau SL, Lung RWM, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. <i>Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res</i>. 15 juin 2016;22(12):3048-56.</li> <li>7. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. <i>Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol</i>. 1 déc 2019;30(12):1985-91.</li> <li>8. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. <i>N Engl J Med</i>. 3 sept 2020;383(10):931-43.</li> <li>9. Baltschukat S, Engstler BS, Huang A, Hao H-X, Tam A, Wang HQ, et al. Capmatinib (INC280) Is Active Against Models of Non-Small Cell Lung Cancer and Other Cancer Types with Defined Mechanisms of MET Activation. <i>Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res</i>. 15 mai 2019;25(10):3164-75.</li> <li>10. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14–Mutated or MET-Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i>. 3 sept 2020;383(10):944-57.</li> <li>11. Blumenthal GM, Gong Y, Kehl K, Mishra-Kalyani P, Goldberg KB, Khozin S et al. Analysis of time-to-treatment discontinuation of targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy in clinical trials of patients with non-small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> 2019;30:830-8.</li> </ol> |