

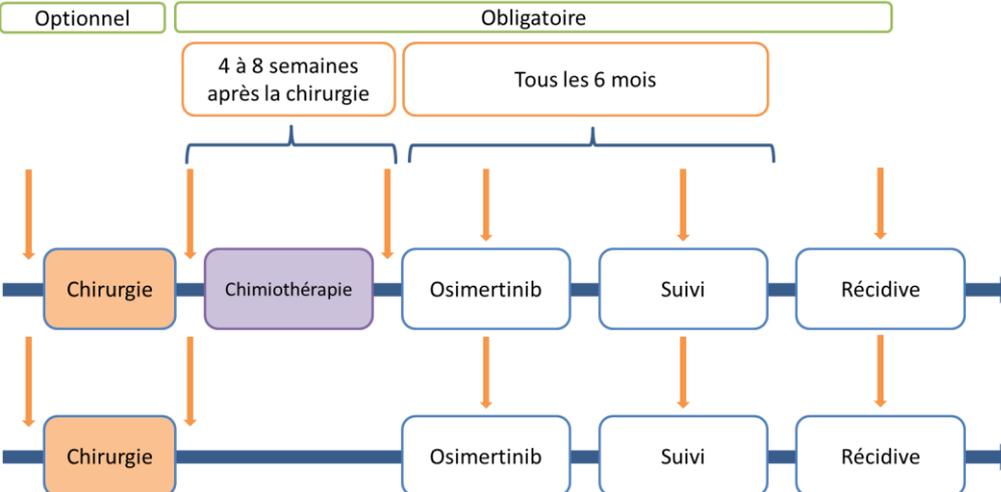
	<b>Synopsis</b> <b>ETUDE IFCT-2202 ROSIE</b>	Référence document-type : du synopsis
		Version du document-type : 01
		Date d'application document-type : 14/08/2020

Code	IFCT-2202
N° ID-RCB	2023-A01040-45
Investigateur Coordonnateur	Pr Jacques Cadranel Université Paris-Sorbonne Service de pneumologie et d'oncologie thoracique Hôpital Tenon 4 rue de la Chine 75020 PARIS - France
Investigateur Coordonnateur associé	Pr Karen Leroy Service de biochimie Hôpital Européen Georges Pompidou 20 rue Leblanc 75015 PARIS - France
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Coordination	M. Franck Morin IFCT 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Titre	<b>Etude de cohorte prospective évaluant les facteurs moléculaires de pronostic et mécanismes de résistance à l'osimertinib dans le traitement adjuvant du carcinome pulmonaire non à petites cellules pIB-IIIa complètement résecqué avec mutation commune de l'EGFR (L858R et Del19).</b>
Rationnel	<p>Le traitement standard du CBNPC de stade IB-IIIa complètement résecqué repose sur une chimiothérapie adjuvante à base d'un doublet de platine. Ces recommandations sont appliquées aux CBNPC avec un driver oncogénique en particulier ceux présentant une mutation EGFR.</p> <p>Plusieurs études de phase II et III ont évalué la survie sans récurrence de patients opérés présentant une mutation EGFR qui ont reçu en traitement adjuvant un EGFR-TKI ou de la chimiothérapie. Malgré des résultats positifs, ces études n'ont pas modifié la prise en charge des patients jusqu'à récemment.</p> <p>Dans l'étude de phase III ADAURA, les patients avec un adénocarcinome de stade IB-IIIa résecqué avec une mutation commune de l'EGFR ont reçu soit de l'osimertinib en adjuvant soit le placebo. La chimiothérapie adjuvante était optionnelle. La survie sans récurrence à 2 ans était de 90% pour les patients ayant reçu l'osimertinib contre 44% pour les patients ayant reçu le placebo tandis que la survie globale à 2 ans est de 100% pour les patients ayant reçu l'osimertinib contre 93% pour les patients ayant reçu le placebo. Cependant, il est difficile d'utiliser ces résultats pour modifier la prise en charge des patients car le nombre de maladie métastatique a pu être sous-estimé car le TEP-scan et l'imagerie cérébrale n'étaient pas obligatoire, de plus il n'y avait pas de données concernant la qualité de la résection chirurgicale. Si l'osimertinib en adjuvant est efficace pour retarder la récurrence, on ne sait pas si ce bénéfice se traduira sur la survie globale. La question clé sera également le niveau d'activité de l'osimertinib ou d'autres TKI de l'EGFR lorsque les patients rechuteront dans le bras osimertinib.</p> <p>Actuellement, il n'existe pas de biomarqueurs robustes permettant de prédire un bénéfice clinique durable ou une guérison après un traitement adjuvant et en particulier dans le contexte de mutation EGFR.</p> <p>L'étude IFCT-2202 ROSIE a pour objectif de décrire les caractéristiques pronostiques cliniques, pathologiques et moléculaires associées à la rechute après traitement adjuvant par osimertinib. Pour cela, une analyse NGS centralisée de la tumeur comportant un séquençage d'un large panel de gènes et un séquençage de l'ARN,</p>

	sera effectuée chez tous les patients ayant un CBNPC complètement réséqué présentant une mutation commune de l'EGFR.
Objectifs	<p><b>Objectif principal</b></p> <p><i>1<sup>ère</sup> étape : 80 patients</i></p> <p>Faisabilité de l'étude (nombre de patients inclus recevant l'osimertinib après 18 mois d'inclusion).</p> <p><i>2<sup>ème</sup> étape : 300 patients (incluant les 80 patients de la faisabilité)</i></p> <p>Description des caractéristiques pronostiques cliniques, pathologiques et moléculaires à l'inclusion associées à la survie sans récurrence des patients ayant un CBNPC de stade pIB-IIIA (TNM 8<sup>ème</sup> édition) complètement réséqué ayant une mutation commune de l'EGFR (Del19 ou L858R) après traitement par l'osimertinib.</p> <p><b>Objectifs secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Description des caractéristiques pronostiques cliniques, pathologiques et moléculaires associées à la survie après traitement par l'osimertinib.</li> <li>- Description des altérations moléculaires lors de la rechute clinique/radiologique.</li> <li>- Evaluation de l'ADNct à l'inclusion et pour la détection précoce des rechutes.</li> <li>- Evaluation de la sécurité de l'osimertinib.</li> </ul>
Considérations statistiques	<p><b>Plan d'analyse principal</b></p> <p>Le critère principal de la 1<sup>ère</sup> étape est la faisabilité de l'étude.</p> <p>Le critère principal de la 2<sup>ème</sup> étape de l'étude est la description des caractéristiques pronostiques cliniques, pathologiques et moléculaires à l'inclusion associées à la survie sans récurrence. La survie sans récurrence sera calculée à partir du début de l'osimertinib.</p> <p><b>Plan d'analyse secondaire</b></p> <p>Les critères secondaires sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La description des caractéristiques pronostiques cliniques, pathologiques et moléculaires à l'inclusion associées à la survie globale. La survie globale sera calculée à partir du début de l'osimertinib.</li> <li>- La description des altérations moléculaires lors de la rechute clinique/radiologique.</li> <li>- L'évaluation de l'ADNct à l'inclusion et pour la détection précoce des rechutes.</li> <li>- L'évaluation de la sécurité de l'osimertinib.</li> </ul> <p><b>Détermination de la taille de l'échantillon</b></p> <p>Une première analyse de faisabilité sera effectuée après 18 mois d'inclusion. L'étude sera poursuivie si 80 patients sont inclus et que 64 patients ont reçu l'osimertinib, que les échantillons tumoraux sont récupérés pour 60 patients et que le prélèvement d'ADNct soit collectés à l'inclusion pour 56 patients.</p> <p>Le nombre de patients nécessaire sera affiné en fonction des résultats de cette analyse. L'échantillon total final estimé, en tenant compte des patients inclus lors de la première étape, est de 300 patients. La durée totale de recrutement sera de 3 ans et le suivi de 5 ans.</p> <p>Les patients non exposés à l'osimertinib ne seront pas inclus dans les analyses.</p>
Durée de l'étude	<p>Durée d'inclusion : 1,5 an</p> <p>Durée de suivi : 5 ans</p>

<p>Schéma</p>	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation pré-chirurgicale incluant un scanner/IRM cérébral et un PET-scan au FDG du corps entier avant la chirurgie</li> <li>- Présence d'une mutation commune de l'EGFR</li> <li>- Traitement anticancéreux néoadjuvant non autorisé</li> </ul> <p>Echantillons d'ADNct :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avant la chirurgie (<i>optionnel</i>)</li> <li>- 4 à 8 semaines après la chirurgie : avant le début de la chimiothérapie adjuvante et/ou avant le début du traitement par osimertinib si applicable</li> <li>- Tous les 6 mois</li> <li>- A la rechute</li> </ul> <p>Blocs FFPE :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgie</li> <li>- Rechute (<i>optionnel</i>)</li> </ul>
<p>Critères de pré-inclusion avant la chirurgie (<i>optionnel</i>)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Consentement éclairé, écrit et signé : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ne faisant pas partie de la prise en charge standard des patients soient réalisées.</li> </ul> </li> <li>2- Age <math>\geq</math> 18 ans.</li> <li>3- Evaluation pré-chirurgicale incluant un scanner/IRM cérébral et un TEP-scan au FDG du corps entier avant la chirurgie.</li> <li>4- CBNPC résecable et opérable confirmé histologiquement ou cytologiquement de stade cIB-IIIa (pTNM 8<sup>ème</sup> édition).</li> <li>5- Présence d'une mutation commune de l'EGFR (Del19 ou L858R).</li> </ol>
<p>Critères d'inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Consentement éclairé, écrit et signé : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ne faisant pas partie de la prise en charge standard des patients soient réalisées.</li> </ul> </li> <li>2- Age <math>\geq</math> 18 ans.</li> <li>3- Evaluation pré-chirurgicale incluant un scanner/IRM cérébral et un PET-scan au FDG du corps entier avant la chirurgie.</li> <li>4- CBNPC complètement résecqué (R0) confirmé histologiquement de stade pIB à IIIa (TNM 8<sup>ème</sup> édition).</li> <li>5- Présence d'une mutation commune de l'EGFR (Del19 ou L858R).</li> <li>6- Tissus tumoral archivé (bloc FFPE) provenant de la chirurgie disponible pour des analyses moléculaires centralisées.</li> <li>7- Patients éligibles pour recevoir un traitement adjuvant par osimertinib de 3 ans. Les patients peuvent recevoir si nécessaire une chimiothérapie adjuvante avant de débiter le traitement par osimertinib. Cependant, les patients ayant reçu de l'osimertinib et/ou une chimiothérapie néoadjuvante et/ou un autre traitement anticancéreux ne sont pas éligibles (y compris la chimiothérapie adjuvante).</li> <li>8- Patient capable, selon l'investigateur, de se conformer aux exigences et aux restrictions de l'étude.</li> <li>9- Patient suivi dans le centre sur une base régulière (tous les 3 à 6 mois) selon les recommandations standard.</li> <li>10- Espérance de vie <math>&gt;</math> 3 ans.</li> <li>11- Les femmes qui sont susceptibles de procréer sont éligibles à condition : <ul style="list-style-type: none"> <li>- D'avoir un test de grossesse négatif avant la 1<sup>ère</sup> dose d'osimertinib.</li> </ul> </li> </ol>

	<p>D'accepter d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée de l'étude et doivent être maintenues pendant 2 mois après la fin du traitement.</p> <p>12- Les hommes sexuellement actifs avec une femme susceptible de procréer sont éligibles si une méthode de contraception efficace est utilisée pendant la durée de l'étude et jusqu'à 4 mois après la dernière dose.</p>
Critères de non-inclusion	<p>1- Antécédents de cancer. Les patients ayant un antécédent de cancer de plus de trois ans sont éligibles s'ils sont traités et considérés comme guéris. Les patients ayant des antécédents de carcinome in situ du col de l'utérus ou de carcinome de la peau non mélanome sont éligibles.</p> <p>2- Traitement anticancéreux néoadjuvant.</p> <p>3- Résection incomplète du CBNPC (R1 ou R2).</p> <p>4- Toute condition médicale qui selon l'investigateur empêcherait la participation du patient à l'étude clinique.</p> <p>5- Infection active (par exemple, patient recevant un traitement pour une infection), y compris le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou infection active non contrôlée par le virus de l'hépatite B (VHB). Le dépistage de ces maladies n'est pas nécessaire. Il existe quelques exceptions aux situations précédemment listées, voir l'ANNEXE I du protocole.</p>
Plan de traitement	<p>L'osimertinib sera administré conformément à son autorisation de mise sur le marché:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les patients recevront l'osimertinib 80 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement adjuvant pour une durée prévisionnelle de 3 ans.</li> <li>- L'osimertinib ne doit pas débuter avant la chirurgie ou en association avec une chimiothérapie.</li> <li>- L'osimertinib peut débuter après une chimiothérapie adjuvante.</li> <li>- Le traitement devra débuter soit dans les 4 à 6 semaines après la chirurgie, soit dans les 4 à 6 semaines après le premier jour de la dernière cure de chimiothérapie adjuvante.</li> </ul>
Examens à réaliser	<p><b><u>Avant la chirurgie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avant la chirurgie : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Scanner thoracique et abdominal supérieur</li> <li>o Scanner/IRM cérébral</li> <li>o PET-scan au FDG du corps entier</li> </ul> </li> <li>- <b>Prélèvements sanguins BIO-IFCT-2202</b> pour les patients screenés avant la chirurgie (optionnel)</li> </ul> <p><b><u>Avant l'inclusion</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clinique (incluant poids, performance status ECOG, symptômes)</li> <li>- Compte-rendu opératoire complet disponible</li> <li>- Compte-rendu de biologie moléculaire détaillé disponible</li> <li>- Compte-rendu anatomopathologique détaillé disponible</li> <li>- <b>Bloc FFPE représentatif (recommandé)</b> ou 20 lames de 5 µm provenant de la chirurgie disponible pour des analyses moléculaires centralisées.</li> <li>- <b>Prélèvements sanguins BIO-IFCT-2202</b></li> </ul> <p><b><u>Pendant le traitement par osimertinib</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clinique tous les 3 mois (poids, performance status ECOG)</li> <li>- Evénements indésirables lié à l'osimertinib (grade 3, 4 et 5 uniquement)</li> <li>- Scanner thoracique et abdominal supérieur à 3 mois puis tous les 6 mois</li> <li>- Scanner/IRM cérébral à 3 mois puis tous les 6 mois</li> <li>- <b>Prélèvements sanguins BIO-IFCT-2202</b></li> </ul> <p><b><u>Pendant la période de suivi</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clinique tous les 6 mois (poids, performance status ECOG)</li> <li>- Evénements indésirables lié à l'osimertinib jusqu'à résolution ou début d'un autre traitement anti-tumoral (grade 3, 4 et 5 uniquement)</li> <li>- Scanner thoracique et abdominal supérieur tous les 6 mois</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Scanner/IRM cérébral tous les 6 mois</li> <li>- <b>Prélèvements sanguins BIO-IFCT-2202</b></li> </ul> <p><b>A la rechute</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Scanner thoracique et abdominal supérieur</li> <li>- Scanner/IRM cérébral</li> <li>- <b>Prélèvements sanguins BIO-IFCT-2202</b></li> <li>- <b>Bloc FFPE (recommandé)</b> ou 10 lames de 4-6 µm</li> </ul> <p>Tous les patients inclus sont à suivre jusqu'à la fin de l'étude et au moins jusqu'à 5 ans après la chirurgie.</p>
Evènements indésirables	<p>Selon la réglementation française, l'étude IFCT-2202 est une recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (RIPH de catégorie 2) qui n'impose plus aux investigateurs de déclarer les effets indésirables " graves " au promoteur. Les procédures expérimentales ne présentent pas de risque supplémentaire par rapport à la prise en charge habituelle.</p> <p>Tout événement/incident indésirable survenant chez un patient inclus doit être déclaré par les investigateurs aux circuits de vigilance sanitaire applicables conformément à la réglementation.</p> <p>Les déclarants doivent préciser dans la description du rapport que le patient est inclus dans un essai clinique et identifier précisément l'essai clinique concerné (titre et numéro ID-RCB).</p> <p>En cas d'éventuels événements indésirables ou problèmes de sécurité ayant un impact significatif sur la sécurité des participants et/ou la balance bénéfices/risques et/ou le bon déroulement de l'étude, le centre investigateur informera immédiatement le promoteur.</p>
BIO-IFCT-2202	<p><b>Prélèvements tissulaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tissus tumoral archivé provenant de la chirurgie disponible pour des analyses moléculaires centralisées : bloc FFPE représentatif (recommandé) ou 20 lames de 5 µm</li> <li>- Tissus tumoral archivé à la rechute : bloc FFPE (recommandé) ou 10 lames de 4-6 µm.</li> </ul> <p><b>Prélèvements sanguins</b></p>  <p>Le diagramme illustre les prélèvements sanguins à effectuer. Il est divisé en deux chemins de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Optionnel</b> : Prélèvement avant la chirurgie.</li> <li><b>Obligatoire</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>4 à 8 semaines après la chirurgie (avant la chimiothérapie et/ou avant le début de l'osimertinib).</li> <li>Tous les 6 mois pendant le traitement par osimertinib et pendant le suivi.</li> <li>À la rechute.</li> </ul> </li> </ul> <p>3 tubes cell-free DNA BCT seront collectés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 4 à 8 semaines après la chirurgie, avant le début de la chimiothérapie adjuvante et/ou avant le début du traitement par osimertinib si applicable.</li> <li>○ Tous les 6 mois pendant le traitement par osimertinib et pendant le suivi.</li> <li>○ A la rechute.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les patients pré-inclus avant la chirurgie : 3 tubes cell-free DNA BCT seront collectés avant la chirurgie (optionnel).</li> </ul>

Centres	40 centres participeront à cette étude. Les patients seront recrutés et pris en charge dans les services de pneumologie et d'oncologie des établissements de santé dont l'investigateur principal est membre ou participe aux essais de l'IFCT.
Gestion de l'étude	<p>L'étude doit être conduite conformément au protocole. L'investigateur ne peut pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable et approbation documentée/avis favorable de l'IFCT et après approbation d'une modification substantielle par CPP.</p> <p>Des visites de monitoring seront organisées. Des audits ainsi que des inspections pourront également être organisés. En cas d'inspection, l'investigateur doit prévenir l'IFCT rapidement.</p> <p>L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuables au patient, que les données soient écrites à la main sur papier ou saisies électroniquement. Les documents de l'étude ainsi que les documents sources devront être archivés pour la durée maximale requise par la réglementation en vigueur.</p>
Rapport final et publication	L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications.