

# TARGET MONITO DIG

PROTOCOLE N°UC-GIG-2104

## SYNOPSIS

### A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

CODE PROMOTEUR : UC-GIG-2104

SYNOPSIS VERSION : 1.1 – 22 MAI 2022

TITRE DE L'ESSAI : **Monitoring des thérapies ciblées en oncologie digestive**: Dosage des taux plasmatiques de différents **inhibiteurs de multi kinases** chez des patients traités pour leur cancer digestif, dans le but de déterminer, dans un futur proche, **la dose optimale adaptée** pour chaque patient.

TITRE ABRÉGÉ : **TARGET-MONITO-DIG**

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Prof. David MALKA

NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 30

NOMBRE DE PATIENTS : 330

### B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM DE L'ORGANISME : **UNICANCER** - 101, rue de Tolbiac - 75654 Paris Cedex 13

PERSONNE A CONTACTER: **MME FLORENCE GARIC**- Project Manager - **R&D UNICANCER**

Tel: +33 (0)1 71 93 67 07 email: [f-garic@unicancer.fr](mailto:f-garic@unicancer.fr)

### C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION :

Patients adultes atteints d'un cancer digestif avancé traités par un traitement standard mettant en œuvre un des Inhibiteurs de Multi-Kinases (IMK) ci-dessous :

- **Regorafenib** dans le cancer colorectal métastatique (CCRm), les tumeurs stromales gastro intestinales (GIST) et le cancer hépatocellulaire (CHC)
- **Everolimus** dans les tumeurs neuroendocrines gastro-pancréatiques (gepNET)
- **Sunitinib** dans les pNET et les GIST
- **Cabozantinib** dans le CHC
- **Encorafenib-cetuximab (association)** dans les CCRm

METHODOLOGIE :

Etude interventionnelle de phase IV, nationale, multicentrique, ouverte, **multi cohortes** :

1. **Regorafenib** - CCRm, GIST et CHC – 3x30 = 90 patients
2. **Everolimus** - gepNET = 60 patients
3. **Sunitinib** - pNET et GIST = 60 patients
4. **Cabozantinib** - CHC = 60 patients
5. **Encorafenib-cetuximab** - CCRm = 60 patients

Les patients inclus seront traités et suivis selon la pratique standard (recommandations nationales et selon les RCP de chaque molécule). Selon la cohorte, 1 à 2 tubes sanguins maximum seront prélevés à différents temps de l'étude : à baseline, puis environ 1 mois après le début du traitement, puis environ 2 mois après le début du traitement, si un effet indésirable d'intérêt spécifique survient, et si le patient progresse.

OBJECTIF PRINCIPAL :

Construire un **modèle de pharmacocinétique (PK) de population (PK<sub>pop</sub>)** des traitements anticancéreux standards type inhibiteurs de protéine kinases et anticorps monoclonal (AcMc), utilisés en oncologie digestive, dans le but de **définir la concentration plasmatique cible** pour chaque molécule active, en vue **d'établir la relation PK-pharmacodynamique (PD)** de ces traitements.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

Pour chaque cohorte, élucider la **relation PK-PD**, en terme :

- D'**activité** de la molécule (efficacité du traitement): survie sans progression, survie globale, taux de réponse objective, taux de contrôle de la maladie.
- De **toxicités** reliées au traitement standard (effets indésirables d'intérêt prédéfinis)

OBJECTIF EXPLORATOIRE :

- Identifier les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité et de la tolérance des IPK et de l'AcMc afin d'explorer la relation entre l'exposition plasmatique de ces molécules et la dynamique de la charge tumorale.

CRITERES D'INCLUSION :

1. Homme ou femme adulte **majeur** ( $\geq 18$  ans)
2. Patient atteint d'un **cancer digestif avancé** (confirmé histologiquement ou confirmé par imagerie pour le CHC) pour lequel un de ces **traitements standards** (d'après le RCP de chaque molécule) est prévu:
  - **Regorafenib** dans les CCRm, les GIST et le CHC
  - **Everolimus** dans les gepNET
  - **Sunitinib** dans les pNET et les GIST
  - **Cabozantinib** dans le CHC
  - **Encorafenib-cetuximab** dans les CCRm
3. **Espérance de vie supérieure à 3 mois**, selon l'investigateur
4. **Lésion tumorale mesurable** selon les critères utilisés dans la pratique locale du centre (par exemple : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) V1.1 etc.)
5. **Patients affiliés** à un régime de **sécurité sociale** (ou équivalent) ;
6. **Consentement éclairé écrit, signé et daté**, fourni par le patient avant toute procédure, prélèvements, et analyses spécifiques à l'étude. Lorsque le patient est physiquement incapable de donner son consentement écrit, une personne de confiance de son choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Tout autre Immunothérapie et/ou Chimiothérapie et/ou Hormonothérapie systémiques chronique **concomitante(s)** que celles administrées dans la présente étude.
2. **Toxicité de grade > 1** (selon National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 5.0) **non résolue**, causée par une thérapie/procédure antérieure, à l'exception de l'alopécie et des neuropathies périphériques.
3. Traitement antérieur par l'une ou plusieurs des molécules (IMK+/- AcMc) prévues d'être données dans la cohorte de l'étude. *Si le patient a reçu précédemment d'autres IMK (différentes de celles prévues dans sa cohorte), une période de « wash-out » de 2 semaines avant le traitement doit être respectée.*
4. **Toute autre cancer invasif** soit encore actif ou qui l'était dans les **3** dernières années précédant l'inclusion dans l'étude, à l'exception du carcinome in situ du col de l'utérin, si traité de manière curative, et du cancer de la peau si autre que le mélanome.
5. **Toute condition physique ou mentale** qui compromettrait la participation du patient. Toute femme enceinte ou allaitante, ou toute absence de contraception efficace chez les hommes et femmes en âge de procréer.
6. **Patient refusant ou incapable** de se conformer au suivi médical requis par le traitement standard prescrit (y compris les prélèvements plasmatiques requis pour l'analyse pharmacocinétique pendant la phase de traitement et la collecte du statut vital pendant la phase de suivi) pour des raisons psychosociales, familiales, sociales ou géographiques.
7. **Participation à un autre essai clinique** avec médicament expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion et pendant toute la durée de l'étude (*sauf si le patient est inclus dans le bras contrôle avec placebo ou avec produit non expérimental, qui dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché et qui est utilisé dans son indication*).
8. **Personne privée de liberté** ou sous tutelle ou curatelle ou dans l'incapacité de donner son consentement.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

Déterminer l'**exposition plasmatique de chaque molécule active** à travers le **modèle PK POP** (Concentration à l'équilibre « Steady State » :  $C_{ss}$  et Concentration minimale résiduelle :  $C_{trough}$ ).

Les concentrations seront mesurées à différents temps :

- **1 mois après la 1<sup>ère</sup> administration du traitement (PK<sub>1</sub>)**
- **2 mois après la 1<sup>ère</sup> administration du traitement (PK<sub>2</sub>)**
- **en cas de progression (PK<sub>prog</sub>)**
- **en cas de toxicité d'intérêt (PK<sub>tox</sub>)** : Effet indésirable **relié** au traitement **ET** qui
  - o Est de grade 3 ou 4 selon le NCI CTCAE V5.0 **OU**
  - o Mène à une modification de traitement (*diminution de dose ou interruption de traitement*) **OU**
  - o Est catégorisé en SAE **OU**
  - o Est considéré comme cliniquement significatif par l'investigateur

#### CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

Afin d'élucider la relation PK-PD, pour chaque cohorte, les critères ci-dessous seront évalués:

- Activité de la molécule active :
- **La Survie Sans Progression (SSP)** selon RECIST v1.1, définie comme l'intervalle de temps entre l'inclusion et le premier évènement de progression ou le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients vivant sans progression au dernier suivi seront censurés à la date de ce dernier suivi.
- **La Survie Globale (SG)**, définie comme l'intervalle de temps entre l'inclusion et le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients vivant au dernier suivi seront censurés à la date de ce dernier suivi.
- **Le Taux de Réponse Objective (TRO)**, défini comme le pourcentage de patients dont la meilleure réponse, selon RECIST v1.1, est soit une réponse complète [CR] soit une réponse partielle [PR] pendant le traitement.
- **Le Taux de Contrôle de la Maladie (TCM)**, défini comme le pourcentage de patients ayant une meilleure réponse, selon RECIST v1.1, autre qu'une progression de la maladie pendant le traitement (soit une réponse complète, soit une réponse partielle soit une maladie stable).
- Toxicités d'intérêt : selon le CTCAE v5.0

#### CRITERE EXPLORATOIRE :

Identifier les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité et de la tolérance des IMK et de l'AcMc afin d'explorer la relation entre l'exposition plasmatique de ces molécules et la dynamique de la charge tumorale, en analysant le sang des tubes prélevés :

- à baseline (période de screening, 28 jours avant le début du traitement),
- au 1<sup>er</sup> jour du cycle 2 (avant la prise du traitement)
- à progression.

## D) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

#### CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

**330 patients: 90 patients pour la cohorte 1, 60 patients pour chacune des cohortes 2, 3, 4, 5, prenant en compte le taux d'attrition attendu pour cette étude.**

D'après la publication de Kang et al. (1), 42 patients au minimum par cohorte sont nécessaires pour établir un modèle PK de population et élucider la relation PK-PD. Le nombre de patients est calculé en considérant une différence de 50% sur la clairance, une variabilité inter individuelle de 80%, une variabilité intra individuelle de 30% et une puissance de 70%. Les analyses seront réalisées en utilisant un modèle non linéaire à effets mixtes pour chaque cohorte, afin d'estimer la relation requise.

(1) Kang D, Schwartz JB, Verotta D. *Sample size computations for PK/PD population models. J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2005;32:685-701.

#### METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

Les analyses descriptives seront réalisées en utilisant les déviations moyennes et standards ou médianes et séries pour les covariables continues, fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles.

Les caractéristiques de baseline seront comparées en utilisant le test t de Student ou le test de Wilcoxon pour les variables continues, et le test de Chi<sup>2</sup> ou la méthode exacte de Fisher pour les variables catégorielles.

Le critère principal (la détermination de la concentration plasmatique) sera évalué à travers le modèle PK POP (modèle non linéaires à effets mixtes).

Le but d'avoir un modèle pharmacocinétique de population est de

1. Définir la pharmacocinétique du médicament
2. Evaluer l'influence des covariables sur les paramètres pharmacocinétiques
3. Prédire la pharmacocinétique des patients en fonction de leurs covariables

Différents modèles PK (mono compartimental, bi compartimental, etc.) avec divers modèles d'absorption (ordre zéro, premier ordre, compartiment de transit, temps de retard etc.) et modèle d'erreur, seront testés et comparés en utilisant la fonction objective (FO). Tous les paramètres (effets aléatoires et mixtes) seront vérifiés :

- Sont-ils bien estimés (< 30-35% pour les effets fixes et < 50% pour les effets aléatoires) ?
- D'après les graphiques diagnostiques, quelle est la qualité de notre estimation ?

Différentes approches de sélection des covariables utilisant  $\Delta OF$  (sélection ascendante, élimination descendante) seront comparées.

Une fois le modèle final défini, une validation interne du modèle sera réalisée par bootstrap à l'aide de VPC (Visual Predictive Checks).

Concernant les critères d'évaluation secondaires, (TRO, TCM et taux d'incidence des AE d'intérêt) ils seront décrits en terme de nombre d'occurrence et de fréquences.

Afin d'évaluer l'impact de l'exposition plasmatique des molécules actives ( $C_{ss, trough}$ ) sur la SG et la SSP pour chacune des cohortes, le rapport des risques avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%) sera estimé avec le modèle à risques proportionnels de Cox ou  $C_{ss}$  et  $C_{trough}$  seront discrétisés en utilisant les seuils décrits dans la littérature.

La distribution de la survie entre les groupes sera comparée en utilisant le test Log-rank.

## **E) ECHANTILLONS BIOLOGIQUES POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE**

TYPES D'ECHANTILLON :

Sang total

QUANTITE COLLECTEE :

5 mL de sang (1 tube EDTA par prélèvement) à 3 temps de l'étude :

- Baseline (période de screening, 28 jours avant le début du traitement)
- Au même moment que le prélèvement PK1 (environ 1 mois après le début du traitement)
- A progression du cancer

## **F) DUREE PREVUE DE L'ESSAI**

PERIODE D'INCLUSION : 3 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : TRAITEMENT STANDARD POURSUIVI TANT QU'IL Y A UN BENEFICE POUR LE PATIENT, A PART SI CE DERNIER REFUSE DE CONTINUER, OU SI L'INVESTIGATEUR DECIDE D'ARRETER LE TRAITEMENT OU SI UNE TOXICITE INACCEPTABLE APPARAIT.

PERIODE DE SUIVI : 1 an

*Une mise à jour sera effectuée lors de la dernière visite du dernier patient inclus pour collecter le statut vital de tous les patients inclus.*

DUREE ENVISAGEE : **PAR COHORTE**, UNE FOIS QUE LE DERNIER ECHANTILLON PK ATTENDU EST ANALYSE POUR CONSTRUIRE LE MODELE PK POP.

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 5 ANS

**G) RECAPITULATIF DES VISITES ET DES INVESTIGATIONS**

PHASE Visites	SCREENING 28 jours avant le début du traitement	TRAITEMENT <sup>3</sup>					Progression ou toxicité inacceptable: Fin De Traitement (FDT)	SUIVI		
		Cycle 1 (jour 1; avant chaque prise, sauf si précision)	Cycle 2 (jour 1; avant chaque prise, sauf si précision)	Cycle 3 Jour 1 (avant chaque prise)	Tous les cycles pairs (4,6, 8...): Sauf pour NET et GIST: tous les 6 mois (6,12, 18...) Jour 1 (avant chaque prise, sauf PK)	Tous les cycles impairs (5,7,9...): Sauf pour NET et GIST: tous les 6 mois (9,15, 21...) Jour 1 (avant chaque prise, sauf PK)		Visites de suivi additionnelles, en cas de persistance des EI	1 <sup>ère</sup> visite : 4-6 semaines après la FDT	Visites suivantes jusqu'à 1 an post FDT : Tous les 2 mois sauf pour NET et GIST : tous les 3 mois (-/+ 7 jours)
<b>Contrôle des critères d'éligibilité</b>	x									
Recueil du consentement signé	x									
Antécédents médicaux	x									
Test de grossesse et ECG	x									
Consultation <b>Médicale</b> (compliance, traitements concomitants, smoking statut tabagique) + report des AE	X (sauf EI)	x	x	x	x	x		x	x (report des EI)	
<b>Examen physique complet</b> : poids, signes vitaux, PS, BMI, revue détaillée	x (+taille)			x		x	x	x		
<b>Examen physique bref</b> : PS, signes vitaux, poids, revue rapide		x	x		x				x	
Bilan sanguin standard <sup>2</sup>	X dans les 7 jours		x	x	x	X	x	x	x	
Prélèvement des tubes PK		PK <sub>1</sub> <sup>4</sup>	PK <sub>2</sub> <sup>4</sup>		PK <sub>tox</sub> <sup>5</sup>	PK <sub>tox</sub> <sup>5</sup>	PK <sub>prog</sub> <sup>6</sup>			
Evaluation tumorale	x			x		x	x		x	
Statut vital									x	
Sang total – analyse des biomarqueurs	X	X (avec PK <sub>1</sub> )					X (progression)			

1. Le consentement signé du patient sera archivé par l'investigateur dans le dossier médical du patient.
2. Bilan biologique standard, incluant: Numération Formule Sanguine, ionogramme, protéines (dont l'albumine), créatinine, bilirubine (totale & conjuguée) ALAT et ASAT, les autres paramètres biologiques seront dosés selon les recommandations des RCP de chaque molécule.
3. Traitements standards :
  - Regorafenib:
    - Administration standard : 160 mg p.o. une fois par jour toutes les 3 semaines suivies d'1 semaine de pause. Cette période de 4 semaines représente 1 cycle de traitement.
    - Optimisation de dose (ReDOS): cycle 1 semaine 1 seulement: Escalade hebdomadaire de 80 à 120 à 160 mg/jour selon la tolérance du patient. La dose journalière des cycles suivants sera la dose maximale tolérée au cycle 1
  - Everolimus: 10 mg p.o. une fois par jour.
  - Sunitinib pour les pNET: 37, 5 mg p.o. une fois par jour.
  - Sunitinib pour les GIST: 50 mg p.o. une fois par jour pendant 4 semaines suivies par 2 semaines de pause. Cette période de 6 semaines représente 1 cycle de traitement.
  - Cabozantinib: 60 mg p.o. une fois par jour.
  - Encorafenib: 300 mg p.o. une fois par jour + Cetuximab (I.V.) hebdomadaire : 400 mg / m<sup>2</sup> Surface Corporelle (SC) la 1ère semaine seulement, suivi de 250 mg/m<sup>2</sup> de la SC
- 4 PK 1 : prélèvement réalisé:
  - pour le Regorafenib (schéma ReDOS possible au cycle 1. 3 semaines de prise puis 1 semaine de pause) : Cycle 1 Jour 21 (-5/+2 jours)
  - pour le Sunitinib (GIST seulement : 4 semaines de prise suivies par 2 semaines de pause) : Cycle 1 Jour 28 (-5/+2 jours)
  - pour les autres molécules/indications (prise journalière) : Cycle 2 Jour 1 (-5/+2 jours)
- PK 2 : prélèvement réalisé:
  - pour le Regorafenib (3 semaines de prise puis 1 semaine de pause) : Cycle 2 Jour 21 (-5/+2 jours)
  - pour le Sunitinib (GIST seulement : 4 semaines de prise puis 2 semaines de pause) : Cycle 2 Jour 28 (-5/+2 jours)
  - pour les autres molécules/indications (prise journalière) : Cycle 3 Jour 1 (-5/+2 jours)
- 5 **PK tox**: Prélèvement réalisé dans les 48 heures suivant l'apparition d'un AE d'intérêt, lors de la visite du patient sur site.
- 6 **PK prog** : Prélèvement réalisé à progression (clinique ou radiologique) du cancer, dans les 48 heures suivant le résultat, lors de la visite du patient sur site.