

	Synopsis ETUDE IFCT-2101 MASTERPROTOCOL ALK	Référence document-type : du synopsis
		Version du document-type : 01
		Date d'application document-type : 14/08/2020

Code	IFCT-2101 MASTERPROTOCOL ALK
N° EU CT	2023-510387-13
Investigateur Coordonnateur	Pr Michaël Duruisseaux Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 69500 Bron
Investigateur Coordonnateur associé	Dr Aurélie Swalduz Centre Léon Bérard, 69008 Lyon
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	Etude de phase II randomisée, ouverte, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance en 1ère ligne de traitement du brigatinib en combinaison avec carboplatine – pemetrexed ou du brigatinib en monothérapie chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé ALK positif.
Rationnel	Les inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération sont le traitement standard des patients présentant un CBNPC ALK positif. Cependant, malgré de bon taux de réponse, la plupart des patients rechutent du fait du développement de mécanismes de résistance. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la combinaison brigatinib + platine/pemetrexed. L'hypothèse est que cette association permettra de prévenir l'émergence de mécanismes de résistance et améliorera les résultats cliniques.
Objectifs	<p>Objectif principal Evaluer l'efficacité de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed avec la PFS (Progression Free Survival : survie sans progression) à 12 mois évaluée par les investigateurs.</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer l'efficacité de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed avec la PFS à 12 mois évaluée par une revue indépendante et avec l'ORR (Overall Response Rate : taux de réponse global) évalué par les investigateurs et par une revue indépendante. • Evaluer l'innocuité et la tolérance de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed. • Evaluer l'impact de la détection de la fusion d'ALK dans l'ADN tumoral circulant sur l'efficacité de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed. • Evaluer l'impact de co-mutation détectée dans l'ADN tumoral circulant, y compris TP53, sur l'efficacité de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed et sur le brigatinib en monothérapie. • Evaluer l'efficacité sur les métastases du système nerveux central de la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed et sur le brigatinib en monothérapie. <p>Evaluer la qualité de vie des patients recevant la combinaison brigatinib et carboplatine/pemetrexed ou le brigatinib en monothérapie.</p>
Considérations statistiques	Au total, 110 patients seront randomisés dans cette étude. 55 dans le bras expérimental (brigatinib en combinaison avec carboplatine – pemetrexed), 55 dans le bras contrôle (brigatinib seul). Le bras contrôle ne sera pas utilisé comme comparateur direct.

	<p>Plan d'analyse principale Le critère principal est la PFS à 12 mois. Cette analyse sera conduite sur la population des patients éligibles. La PFS à 12 mois est définie comme le taux de patient dont la maladie n'a pas progressé 12 mois après le début de traitement.</p> <p>Détermination de la taille de l'échantillon L'hypothèse nulle est que la PFS à 12 mois \leq 69% des patients dans le bras expérimental ce qui est considéré comme insuffisant pour justifier une étude plus approfondie dans cette indication. L'hypothèse alternative est que la PFS à 12 mois \geq 86% des patients. La puissance sera de 90% et le risque α de 5%.</p> <p>Analyse intermédiaire planifiée Une analyse intermédiaire sera réalisée après inclusion des 26 premiers patients éligibles dans le bras expérimental avec un suivi de 12 mois minimum</p>
Durée de l'étude	Durée d'inclusion : 24 mois Durée de suivi : 24 mois
Schéma	<p>Le schéma illustre le processus de sélection et de répartition des patients. À gauche, une boîte liste les critères d'inclusion : CBNPC avancé non traité, analyse d'ALK réalisée localement, ECOG PS 0 ou 1, pas de métastase cérébrale symptomatique, pas de méningite carcinomateuse, et échantillons tumoraux disponibles pour la confirmation de la fusion d'ALK et pour le NGS. Un cercle 'R' avec 'N = 110' indique la répartition 1:1 vers deux bras. Le bras A (Contrôle) reçoit Brigatinib 180 mg une fois par jour après une période d'adaptation de 7 jours à 90 mg. Le bras B (Expérimental) reçoit un traitement d'induction de Brigatinib 180 mg une fois par jour après une période d'adaptation de 7 jours à 90 mg, plus pemetrexed (500 mg/m²) + carboplatine (AUC5) débutant à J8, 4 cycles de 21 jours, suivi d'un traitement de maintenance de Brigatinib 180 mg une fois par jour. Les critères de stratification sont la métastase cérébrale à l'inclusion (oui ou non) et le PS (0 vs. 1). Une remarque en rouge indique que les EIs des 26 premiers patients du bras expérimental seront étroitement surveillés par un IDMC.</p>
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> Consentement éclairé, écrit et signé : <ul style="list-style-type: none"> 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 standard des patients soient réalisées. Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire. CBNPC métastatique ou non éligible à un traitement local confirmé histologiquement ou cytologiquement (stade IIIB, IIIC ou IV selon la 8^{ème} classification TNM, UICC 2015). Patients éligibles à l'inclusion dans l'étude sur la base du test d'ALK réalisé localement. L'immunohistochimie (IHC) (uniquement 3+), le NGS basé sur l'ADN ou l'ARN, le nCounter Nanostring ou ALK FISH réalisé localement sont des tests d'ALK acceptés. Si le diagnostic de réarrangement d'ALK a été obtenu par IHC et que le résultat est + ou 2+, une confirmation par une seconde méthode réalisée localement est requise (NGS basé sur ADN ou l'ARN, nCounter Nanostring ou FISH). Au moins une lésion cible mesurable suivant les critères RECIST 1.1 selon l'évaluation de l'investigateur. L'évaluation radiologique doit avoir été faite dans les délais indiqués dans le protocole. Les patients présentant des métastases du SNC (Système Nerveux Central) asymptomatiques et stables neurologiquement (y compris les patients contrôlés avec moins de 10mg/jour de méthylprednisolone dans la semaine précédant l'inclusion) seront éligibles. Tissu tumoral suffisant pour l'analyse centralisée doit être disponible (bloc tumoral ou au minimum 10 lames blanches de 4 μm de tissu analysable).

	<ol style="list-style-type: none"> 7. Age ≥ 18 ans. 8. Espérance de vie d'au moins 12 semaines selon l'investigateur. 9. ECOG Performance Status PS 0 ou 1 10. Fonction médullaire adéquate incluant : <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$; • Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$; • Hémoglobine ≥ 9 g/dL. 11. Fonction pancréatique adéquate incluant : <ul style="list-style-type: none"> • Lipase sérique $\leq 3.0 \times$ LNS. 12. Fonction rénale adéquate incluant : <ul style="list-style-type: none"> • Clairance de la créatinine estimée ≥ 45 mL/min calculée selon la méthode standard de l'établissement. 13. Fonction hépatique adéquate incluant : <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubine sérique totale $\leq 1.5 \times$ LNS ($< 3.0 \times$ LNS pour les patients présentant un syndrome de Gilbert). • Aspartate Aminotransférase (ASAT) et Alanine Aminotransférase (ALAT) $\leq 2.5 \times$ LNS; $\leq 5.0 \times$ LNS si métastases hépatiques. 14. Les patients doivent avoir récupéré des toxicités liées aux traitements anticancéreux précédant à un grade CTCAE ≤ 1. 15. Les patients doivent avoir récupéré des effets de toutes chirurgies majeures ou blessure traumatique significative au moins 35 jours avant la 1^{ère} dose de traitement. 16. Intervalle QT normal sur l'ECG d'inclusion, défini comme un intervalle QT corrigé (QTc) ≤ 450 msec pour les hommes ou ≤ 470 msec pour les femmes. 17. Les femmes qui : <ul style="list-style-type: none"> • sont post-ménopausiques depuis au moins un an avant la visite d'inclusion, OU • stériles chirurgicalement, OU • si elles sont susceptibles de procréer, sont d'accord pour utiliser deux méthodes de contraception efficaces, au même moment, une des deux doit être non-hormonale, de la signature du consentement jusqu'à 6 mois après la dernière dose de traitement à l'étude ou doivent être d'accord pour s'abstenir complètement de rapport hétérosexuel. 18. Les hommes, même après stérilisation chirurgicale (post-vasectomie), qui: <ul style="list-style-type: none"> • Sont d'accord pour utiliser une contraception barrière efficace pendant la durée du traitement à l'étude et jusqu'à 6 mois après la dernière dose de traitement à l'étude OU • Sont d'accord pour s'abstenir complètement de rapport hétérosexuel. 19. Volonté et capacité à se conformer aux visites de l'étude, au plan de traitement, aux analyses de laboratoire et autres procédures. 20. Le participant doit être couvert par un régime national d'assurance maladie.
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patient ayant déjà reçu un traitement expérimental pour le CBNPC. 2. Patient ayant déjà reçu un TKI, y compris les TKI ciblant ALK. 3. Co-altération moléculaire connue c'est-à-dire mutation activatrice EGFR/BRAF/KRAS/MET et fusion ROS1/RET/NTRK. 4. Patient ayant reçu une chimiothérapie systémique néoadjuvante ou adjuvante ou une immunothérapie de consolidation si la fin du traitement a eu lieu moins de 12 mois avant la randomisation. 5. Métastases leptoméningées ou méningite carcinomateuse selon les données de l'IRM et/ou en cas de cytologie positive documentée du liquide céphalo-rachidien. 6. Compression de la moelle épinière. 7. Patients présentant des métastases du SNC symptomatiques ou neurologiquement instables. 8. Chirurgie majeure dans les 30 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. 9. Radiothérapie dans les 2 semaines précédant l'entrée dans l'étude. La radiothérapie cérébrale stéréotaxique ou sur un petit champ doit être terminée au moins 2

	<p>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.</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. 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 acquise (SIDA). 11. Maladie cardiovasculaire significative, non contrôlée ou active, incluant mais non limitée à : <ol style="list-style-type: none"> a. Infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la 1^{ère} dose de traitement à l'étude. b. Angine instable dans les 6 mois précédant la 1^{ère} dose de traitement à l'étude. c. Insuffisance cardiaque congestive dans les 6 mois précédant la 1^{ère} dose de traitement à l'étude. d. Tout antécédent d'arythmie ventriculaire. e. Antécédents d'arythmie auriculaire cliniquement significative ou de bradyarythmie cliniquement significative déterminés par l'investigateur. f. Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédant la 1^{ère} dose de traitement à l'étude. 12. Hypertension artérielle (HTA) non contrôlée. Les patients présentant une HTA doivent être sous traitement afin de contrôler la pression sanguine. 13. Antécédents de fibrose interstitielle ou de maladie pulmonaire interstitielle de grade 3 ou 4, y compris des antécédents de pneumopathie inflammatoire, de pneumopathie d'hypersensibilité, de pneumonie interstitielle, de pneumopathie interstitielle, de bronchiolite oblitérante, de fibrose pulmonaire et de pneumopathie radique. 14. Présence de fibrose interstitielle à l'inclusion quel que soit le grade. 15. Autres troubles médicaux ou psychiatriques aigus ou chroniques graves, y compris idées ou comportements suicidaires récents (au cours de l'année précédente) ou actifs, ou 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, selon l'avis de l'investigateur, rendrait le patient inapte à participer à l'étude. 16. Preuve de cancer actif (autre que le CBNPC actuel, cancer de la peau non mélanome, cancer du col in situ, cancer papillaire de la thyroïde, carcinome canalaire in situ du sein ou cancer de la prostate localisé et présumé guéri) au cours des trois dernières années. 17. Maladie gastro-intestinale inflammatoire active, syndrome de malabsorption, diarrhée chronique, maladie diverticulaire symptomatique ou résection gastrique antérieure ou anneau gastrique. 18. Utilisation actuelle ou prévue d'aliments ou de drogues interdits (voir le chapitre 7 du protocole pour plus de détails). 19. Fraction d'éjection ventriculaire gauche anormale (FEVG) par échocardiogramme ou MUGA selon les limites inférieures du centre. 20. Hypersensibilité connue ou suspectée au brigatinib, carboplatine ou pemetrexed ou à un de leurs excipients. 21. Patientes allaitantes ou ayant un test de grossesse sérique positif pendant la période d'inclusion ou un test de grossesse urinaire positif le jour 1 avant la première dose du médicament à l'étude. 22. Traitement systémique par des inhibiteurs forts du cytochrome p-450 (cyp)3a, des inducteurs forts du cyp3a ou des inducteurs modérés du cyp3a dans les 14 jours précédents l'inclusion.
Randomisation	Randomisation 1:1 par minimisation avec un facteur aléatoire à 0.8. Critères de stratification : PS (0 vs 1) et métastases cérébrales à l'inclusion (oui vs non).
Plan de traitement	Bras contrôle Brigatinib 90 mg par jour pendant une période d'adaptation de 7 jours puis 180 mg par jour.

	<p>Bras expérimental</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib 90 mg par jour pendant une période d'adaptation de 7 jours puis 180 mg par jour. • Carboplatine AUC5 toutes les 3 semaines (début à J8) (la dose ne devrait pas dépasser 800 mg). • Pemetrexed 500 mg/m² toutes les 3 semaines (début à J8). <p>Durée des cycles : 28 jours ± 2 jours (brigatinib)</p> <p>Calendrier prévisionnel des trois premiers cycles dans le bras B</p> <table border="1" data-bbox="371 510 1390 869"> <thead> <tr> <th>Produits</th> <th>C1 J1</th> <th>C1 J8</th> <th>C1 J15</th> <th>C1 J21</th> <th>C2 J1</th> <th>C2 J8</th> <th>C2 J15</th> <th>C2 J21</th> <th>C3 J1</th> <th>C3 J8</th> <th>C3 J15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brigatinib (une fois par jour)</td> <td>90 mg</td> <td colspan="10">180 mg</td> </tr> <tr> <td>Carboplatine (AUC5)</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Pemetrexed (500 mg/m²)</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Produits	C1 J1	C1 J8	C1 J15	C1 J21	C2 J1	C2 J8	C2 J15	C2 J21	C3 J1	C3 J8	C3 J15	Brigatinib (une fois par jour)	90 mg	180 mg										Carboplatine (AUC5)		X			X			X			X	Pemetrexed (500 mg/m ²)		X			X			X			X
Produits	C1 J1	C1 J8	C1 J15	C1 J21	C2 J1	C2 J8	C2 J15	C2 J21	C3 J1	C3 J8	C3 J15																																						
Brigatinib (une fois par jour)	90 mg	180 mg																																															
Carboplatine (AUC5)		X			X			X			X																																						
Pemetrexed (500 mg/m ²)		X			X			X			X																																						
Examens à réaliser	Voir annexe 1.																																																
Evènements indésirables	<p><u>Définition d'un Événement Indésirable Grave</u> : décès, mise en jeu du pronostic vital (risque immédiat de décès), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, handicap ou invalidité persistant(e)/anomalie ou malformation congénitale, événement cliniquement significatif, surdosage.</p> <p>Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme un EIG :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation de moins de 24h • Hospitalisation programmée requise par le protocole (administration des traitements, évaluation tumorale...) • Hospitalisation liée à une comorbidité si les critères suivants sont respectés : hospitalisation programmée avant l'étude ou programmée pendant l'étude si la chirurgie est devenue nécessaire du fait de la progression normale de la maladie ET le patient n'a pas eu d'événement indésirable. • Hospitalisation pour des examens de routine. • Hospitalisation pour une autre circonstance de la vie qui n'a aucune incidence sur l'état de santé et ne nécessite aucune intervention médicale ou chirurgicale (manque de logement, difficulté économique, répit pour les aidants, situation familiale, raison administrative...). <p>Les EIG sont à notifier de la signature du consentement jusqu'à 30 jours après le dernier traitement à l'étude à l'exception des évènements liés au traitement à l'étude qui sont à notifier sans limite de temps. Seuls les EIG liés aux procédures spécifiques de l'étude sont à notifier pendant la phase de screening.</p>																																																
Arrêt du traitement	<p>Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A la demande du patient • Événement indésirable inacceptable ou échec à tolérer le traitement. • Progression RECIST 1.1 • Progression clinique déterminée par l'investigateur en l'absence de progression radiographique • Grossesse ou allaitement • Déviation au protocole qui, de l'avis de l'investigateur et/ou du promoteur, rend le patient inapte à l'administration du traitement à l'étude. • Patient perdu de vue • Décès • Fin de l'étude par le promoteur 																																																

BIO-IFCT-2101	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> : un échantillon tissulaire est obligatoire à l'inclusion (10 lames de 4 µm) au moment de l'inclusion et facultatif au moment de la progression de la maladie sous brigatinib.</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> : un kit Guardant360 sera prélevé à l'inclusion, au C1J8, C3J1 et à progression. 3 tubes cell-free DNA BCT seront collectés à l'inclusion, au C3J1, C5J1, au mois 12 (C14J1) et à progression.</p>
Centres	30 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/ANSM.</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.

ANNEXE 1

	Evaluation pré-traitement	PERIODE DE TRAITEMENT												Si cliniquement indiqué	Fin de traitement	Visite de suivi	
		Cycle 1 Jour 1 (C1J1)	C1J8	C2J1 ¹²	C2J2 ¹¹	C3J1 ¹²	C3J15 ¹¹	C4J1 ¹²	C5J1 ¹²	C6J1 ¹²	Cycles à partir de 6 mois ¹² (toutes les 8 semaines) C8J1 + C10J1 + C12J1	C14J1 (mois 12) ¹²	Cycles à partir de 12 mois ¹² (toutes les 12 semaines) C17J1 + C20J1 + C23J1 etc.				Toutes les 6 semaines jusqu'à 12 semaines puis toutes les 8 semaines pour 12 mois puis toutes les 12 semaines
Statut ALK (test local)	X																
Consentement éclairé	X																
Examen clinique et antécédents médicaux	X ²	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶	X ⁶		X ⁶	X ⁶
Hématologie ³	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X Si cliniquement indiqué
Biochimie ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X Si cliniquement indiqué
Coagulation ⁵	X															X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Test de grossesse	X															X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste ¹	X													X ⁷		X Si cliniquement indiqué	X ⁸
IRM cérébrale	X													X ⁸		X Si cliniquement indiqué	X ⁸
PET scan ou scintigraphie osseuse	X Si métastase osseuse ou signes / symptômes suspects													X Si cliniquement indiqué		X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
ECG 12 dérivations	X		X		X		X	X	X	X			X		X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) : échocardiographie ou MUGA	X Si problème cardiaque significatif														X		
Brigatinib 90 mg	X (une fois par jour pendant une semaine)																
Brigatinib 180 mg		X (une fois par jour)															
Chimiothérapie : carboplatine AUC5 + pemetrexed 500 mg/m ² (Bras B uniquement)		X	X	X		X											
Questionnaires EQ-5D-5L et QLQ30-LC13	X	X		X		X		X	X	X				X		X	X ⁹
Echantillons biologiques pour étude ancillaire ¹⁰	X	X			X			X				X				X En cas de progression	
Tissu tumoral disponible	X															X Si disponible	

1 Utilisation de la composante scanner d'un PET-scan : actuellement la composante scanner "low dose" ou avec correction de l'atténuation d'un PET-scan est peu utilisée dans l'évaluation de l'efficacité et ne devrait donc pas remplacer le scanner diagnostique avec injection de produit de contraste pour l'évaluation des critères RECIST. Néanmoins, si un site peut documenter le fait que la composante scanner de Pet-scan est de qualité diagnostique identique à un scanner diagnostique (avec injection de produit de contraste), il peut alors être utilisé pour la mesure des critères RECIST.

2 Poids, taille, PS, pression artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire, tabagisme et antécédents médicaux, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants.

3 La NFS complète peut être réalisée 3 jours avant si nécessaire.

4 Albumine, phosphatase alcaline, ALAT, ASAT, bicarbonate, bilirubine totale (et bilirubine indirecte si bilirubine totale ≥ LNS), calcium, chlorure, créatinine kinase, créatinine, glucose, LDH, lipase, magnésium, phosphate, potassium, protéines totales, sodium, acide urique, peut être réalisée 3 jours avant si nécessaire.

5 TP, INR, TCA ou aPTT, peut être réalisée 3 jours avant si nécessaire.

6 poids, PS, pression artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire, statut tabagique, événements indésirables, traitements concomitants.

7 Toutes les 6 semaines ± 7 jours à partir de la date de randomisation dans l'étude jusqu'à 12 semaines, puis toutes les 8 semaines ± 7 jours jusqu'à 12 mois, et puis toutes les 12 semaines ± 7 jours jusqu'à la progression de la maladie. Le calendrier théorique des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement.

8 En l'absence de métastase cérébrale, l'IRM cérébrale peut être faite à la semaine 12 puis toutes les 16 semaines jusqu'à 12 mois, puis toutes les 24 semaines ± 7 jours jusqu'à la progression de la maladie.

9 Les patients qui arrêtent le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie continueront de remplir les questionnaires EQ-5D-5L et QLQ30-LC13 et d'avoir les examens radiographiques toutes les 8 semaines ± 7 jours jusqu'à 12 mois puis toutes les 12 semaines ± 7 jours jusqu'à progression ou traitement ultérieur.

10 Un point de prélèvement supplémentaire sera collecté à 12 mois (C14J1) et au moment de la progression.

11 Bras B uniquement.

12 Un cycle de brigatinib dure 28 jours (± 2 days).