

	Synopsis ETUDE IFCT-2404 COMET	Référence du document-type : synopsis
		Version du document-type : 01
		Date d'application document-type : 14/08/2020

Code	IFCT-2404
N° EU-CT	2024-519971-25-00
Investigateur Coordonnateur	Pr Alexis CORTOT Institut Cœur Poumon CHU de Lille Bd du Pr. Jules Leclerc 59000 LILLE – France
Investigateur Coordonnateur associé	Dr Clément GAUVAIN Institut Cœur Poumon CHU de Lille Bd du Pr. Jules Leclerc 59000 LILLE – France
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS – France
Coordination	M. Franck Morin IFCT 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS – France
Titre	COMET : Etude randomisée <u>C</u> ontrôlée comparant le Tepotinib au traitement standard chez des patients avec un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules de stade avancé ayant une mutation de l'exon 14 de <u>MET</u>
Rationnel	MET est un Récepteur de la Tyrosine Kinase (RTK) qui lorsqu'il est dérégulé entraîne le développement et la propagation de divers cancers. Récemment, la mutation de l'exon 14 de <i>MET</i> (<i>MET</i>ex14) a été retrouvée dans approximativement 2 à 5% des adénocarcinomes pulmonaires et des carcinomes sarcomatoïdes pulmonaires et cette mutation est plus fréquente chez les patients âgés, en moins bon état général et avec plus de comorbidités. Les traitements standards (immunothérapie, chimiothérapie) sont peu efficaces chez les patients ayant un cancer du poumon avec une mutation <i>MET</i>ex14. La plupart du temps moins de 50% des patients ayant reçu une 1^{ère} ligne de traitement reçoivent un traitement de 2^{ème} ligne. L'accès aux innovations thérapeutiques en France se fait en deux étapes, l'Agence européenne des médicaments (EMA) accorde une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et ensuite, la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) pour guider les décisions de remboursement. Plusieurs inhibiteurs de MET existent (crizotinib, capmatinib, savitinib) mais leur efficacité reste limitée. Le capmatinib et le tepotinib ont montré des bénéfices cliniques dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) <i>MET</i>ex14. Le tepotinib a été approuvé par l'EMA pour le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé avec une mutation <i>MET</i>ex14, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine. Le capmatinib et le tepotinib n'ont pas obtenu le remboursement en France en raison de l'absence de données comparatives. Par conséquent, les patients n'ont plus accès à ces médicaments depuis la fin de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en août 2023 et il n'y a actuellement aucune étude de phase III en cours. Il est donc nécessaire de concevoir des études contrôlées randomisées comparatives afin de permettre le remboursement des médicaments. COMET est une étude contrôlée randomisée visant à évaluer l'efficacité du tepotinib utilisé dans le cadre de son AMM. Dans l'étude COMET, nous émettons l'hypothèse que le tepotinib est plus efficace que le traitement choisi par l'investigateur chez les patients ayant un CBNPC de stade avancé ayant une mutation <i>MET</i>ex14 après progression sous chimiothérapie à base de platine et/ou anti-PD(L)1.
Objectifs	Objectif principal Comparer l'efficacité du tepotinib au traitement choisi par l'investigateur chez des patients ayant un CBNPC <i>MET</i>ex14 après une ligne d'immunothérapie et/ou de chimiothérapie à base de platine mesurée par la survie sans progression (PFS). Objectifs secondaires

	- Evaluer la qualité de vie sous tepotinib ou traitement choisi par l'investigateur mesurée par l'évolution entre l'inclusion et la semaine 6 en utilisant le questionnaire QLQ-C30-LC29 ↪ 1^{ère} analyse hiérarchique → effectuée uniquement si l'analyse de la PFS est statistiquement significative. - Evaluer l'efficacité du tepotinib ou du traitement choisi par l'investigateur mesuré par la survie globale (OS). ↪ 2^{ème} analyse hiérarchique → effectuée uniquement si l'analyse de la PFS et de la qualité de vie sont statistiquement significatives. - Evaluer l'efficacité du tepotinib ou du traitement choisi par l'investigateur mesurée par : - o Le taux de réponse objective selon RECIST 1.1, - o La durée de réponse. - Evaluer l'efficacité du premier traitement ultérieur mesurée par : - o La PFS2, - o Le temps jusqu'au prochain traitement ou décès (TNT-D). - Evaluer la sécurité sous tepotinib ou sous le traitement choisi par l'investigateur : incidence, nature et gravité des événements indésirables (CTCAE v5.0). - Evaluer l'observance du traitement mesurée par : - o Le nombre de cycles dans chaque bras, - o Le nombre de modification de dose et d'interruption du traitement. Objectifs exploratoires - Évaluer plusieurs sous-échelles de qualité de vie sous tepotinib ou traitement choisi par l'investigateur. - Déterminer les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du tepotinib. - Confirmer la faisabilité de tels essais pragmatiques dans des situations où la phase III traditionnelle a échoué (achèvement du recrutement et du suivi – jusqu'à l'analyse finale ou l'analyse intermédiaire si cette dernière est en faveur d'une interruption anticipée).								
Considérations statistiques	Plan d'analyse principal Le critère principal est la survie sans progression (PFS). Cette analyse sera effectuée sur la population des patients en intention de traiter. La PFS est définie comme le temps entre la date de randomisation et la première date de progression documentée, telle que déterminée par le comité de relecture indépendant, ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier. Détermination de la taille de l'échantillon Sur la base d'une PFS de 5 mois dans le bras tepotinib (basé sur les données obtenues en vie réelle avec des inhibiteurs spécifique de MET) et de 2,5 mois dans le groupe contrôle (basé sur les données d'essais cliniques avec monochimiothérapie ou anti-PD(L)1 – correspondant à un Hasard Ration de 0,5), 133 patients sont nécessaires pour observer 100 événements (34 dans le bras contrôle et 66 dans le bras expérimental) avec une puissance de 90% et un alpha de 5% (bilatéral), en tenant compte des patients n'ayant pas débuté le traitement (12%) et ceux sans événement (c'est-à-dire 10% avec une PFS prolongée). Analyses intermédiaires et règle d'arrêt Une analyse intermédiaire d'efficacité sera effectuée à 60 événements avec les règles d'arrêt O'Brien-Fleming afin de déterminer si l'étude peut se poursuivre ou si elle doit s'arrêter prématurément (p=0,008 pour l'analyse intermédiaire, p=0,048 pour l'analyse finale).								
Durée de l'étude	<table> <tr> <td>1^{er} patient inclus</td><td>Juillet 2025</td></tr> <tr> <td>Dernier patient inclus</td><td>Juillet 2027</td></tr> <tr> <td>Dernière visite du dernier patient</td><td>Juillet 2028</td></tr> <tr> <td>Analyse finale</td><td>Novembre 2028</td></tr> </table>	1 ^{er} patient inclus	Juillet 2025	Dernier patient inclus	Juillet 2027	Dernière visite du dernier patient	Juillet 2028	Analyse finale	Novembre 2028
1 ^{er} patient inclus	Juillet 2025								
Dernier patient inclus	Juillet 2027								
Dernière visite du dernier patient	Juillet 2028								
Analyse finale	Novembre 2028								

Schéma	Etude de phase III randomisée ● CBNPC de stade avancé ● Mutation <i>METex14</i> (testé localement) ● Pas de mutation EGFR ou ALK/ROS ● Progression antérieure après une ligne de chimiothérapie à base de platine ou anti-PD(L)1 ● ≤ 2 lignes antérieures ● Pas de traitement antérieur par un inhibiteur de MET ● PS 0-3 ● Métastases cérébrales autorisées Facteurs de stratification : - Choix de l'investigateur pour le traitement standard : meilleur soin de support vs autres traitements (renseigné avant la randomisation) - Présence/absence de métastases cérébrales. Objectif principal : survie sans progression (BICR) Le choix de l'investigateur devra être effectué avant la randomisation entre : 1- Mono-chimiothérapie : pemetrexed, vinorelbine, gemcitabine, docétaxel, paclitaxel +/- bevacizumab 2- Agent anti-PD(L)1 : pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab 3- Meilleurs soins de support - uniquement pour les patients PS 3 ou en cas de contre-indication pour un traitement systémique sur la base d'une évaluation onco-gériatrique ou confirmée en RCP. L'inclusion de ces patients sera contrôlée afin de ne pas dépasser 20 % de la population étudiée.
Critères d'inclusion	1- Consentement éclairé, écrit et signé : - 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. - Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire. 2- CBNPC confirmé histologiquement. 3- Présence d'une mutation de l'exon 14 de MET (testé localement). La détection de la mutation <i>METex14</i> doit être effectuée sur un échantillon tissulaire si celui-ci est disponible. S'il n'y a pas d'échantillon tissulaire disponible, la détection de la mutation <i>METex14</i> sur une biopsie liquide est autorisée. En cas de doute sur la nature de la mutation, un avis du promoteur avant inclusion est recommandé. 4- Progression de la maladie après au moins une ligne de traitement incluant soit une chimiothérapie à base de platine, soit un agent anti-PD(L)1, soit les deux. 5- Ne pas avoir reçu plus de deux lignes de traitement antérieures. 6- ECOG Performance Status PS 0-3. 7- Les métastases cérébrales sont autorisées. Si un traitement local immédiat est nécessaire, l'inclusion est possible dès que celui-ci sera terminé. 8- Stade IIIB ou IIIC non irradiable ou stade IV (8^{ème} classification TNM, UICC 2015) 9- Age ≥ 18 ans. 10- Fonction biologique adéquate : - Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min, - Neutrophiles ≥ 1500 / mm³, - Plaquettes ≥ 100 000 / mm³, - Hémoglobine ≥ 8 g/dL, - Enzymes hépatiques < 3 xLNS (< 5x LNS en cas de métastases hépatiques), - Bilirubine totale ≤ 1,5 xLNS (< 5x LNS en cas de syndrome de Gilbert ou < 3x LNS en cas de métastases hépatiques). 11- Les majeurs protégés peuvent être inclus s'ils sont capables de prendre des décisions concernant leur traitement médical conformément au jugement de tutelle.

	12- Pour les femmes en âge de procréer (y compris les femmes ayant subi une ligature des trompes), un test de grossesse sérique est à effectuer dans les 14 jours avant le C1J1 et doit être négatif. 13- Les femmes en âge de procréer doivent rester abstinentes (s'abstenir de rapports hétérosexuels) ou utiliser des méthodes contraceptives dont le taux d'échec est inférieur à 1 % par an pendant la période de traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière dose du traitement de l'étude. Les femmes doivent s'abstenir de faire un don d'ovocyte durant cette même période. Une femme est considérée comme étant en âge de procréer si elle est post-ménarche, n'a pas atteint un état post-ménopausique (≥ 12 mois continus d'aménorrhée sans cause identifiée autre que la ménopause) et n'a pas subi de stérilisation chirurgicale (ablation des ovaires ou de l'utérus). Les méthodes contraceptives dont le taux d'échec est inférieur à 1 % par an incluent la ligature bilatérale des trompes, la stérilisation masculine, l'utilisation correcte de contraceptifs hormonaux inhibant l'ovulation, les dispositifs intra-utérins à libération d'hormones et les dispositifs intra-utérins en cuivre. Les méthodes contraceptives hormonales doivent être complétées avec une méthode de barrière avec spermicide. La fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée en fonction de la durée de l'étude clinique et du mode de vie préféré et habituel du patient. L'abstinence périodique (par exemple, les méthodes calendaires, d'ovulation, symptothermiques ou de postovulation) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables. 14- Les hommes ayant une partenaire féminine en âge de procréer ou une partenaire féminine enceinte doivent rester abstinentes ou utiliser un préservatif pendant la période de traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière dose du traitement à l'étude afin d'éviter d'exposer l'embryon. Les hommes doivent s'abstenir de donner leur sperme pendant cette même période. La fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée en fonction de la durée de l'étude clinique et du mode de vie préféré et habituel du patient. L'abstinence périodique (par exemple, les méthodes calendaires, d'ovulation, symptothermiques ou de postovulation) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables. 15- Patient bénéficiant d'une couverture par une assurance maladie nationale.			
Critères de non-inclusion	1- Traitement antérieur avec un inhibiteur de MET (y compris le crizotinib). 2- Présence d'une autre altération oncogénique connue (y compris les mutations EGFR, HER2, KRAS, BRAF ou les fusions ALK, ROS1, RET). En cas de détection d'une autre altération oncogénique, l'inclusion doit être discutée avec le promoteur. 3- ECOG Performance Status PS 4. 4- Hypersensibilité connue au tepotinib ou à ses excipients. 5- Antécédents de cancer datant de moins de 3 ans ou cancer actif, à l'exception de ceux présentant un risque négligeable de métastases ou de décès, ou de ceux traités de manière curative. Si un patient ne remplit pas ce critère mais que l'investigateur considère que la balance bénéfices/risques est en faveur de son inclusion dans l'étude, veuillez contacter l'IFCT. 6- Incapacité à respecter les procédures de l'étude ou de suivi. 7- Femmes enceintes, allaitantes ou en cours d'allaitement. 8- Maladie, dysfonctionnement métabolique, résultat d'examen physique ou de laboratoire clinique permettant de suspecter raisonnablement une maladie ou un état qui contre-indique l'utilisation d'un médicament expérimental, qui peut affecter l'interprétation des résultats ou qui peut exposer le patient à un risque élevé de complications liées au traitement. 9- Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique ou de pneumopathie active au scanner thoracique lors du screening. Les antécédents de pneumopathie radique dans le champ d'irradiation (fibrose) sont autorisés.			
Randomisation	Les patients seront randomisés par minimisation, avec un facteur aléatoire à 0.8, selon un schéma 2:1 entre les 2 bras de traitement. Les patients seront stratifiés en fonction : - Du choix de l'investigateur pour le traitement standard : meilleur soin de support vs autres traitements (renseigné avant la randomisation). - De la présence de métastases cérébrales.			
Plan de traitement	Bras	Traitement	Voie	Dose et fréquence
	A	Choix de l'investigateur		

	Pemetrexed	IV	500 mg/m ² , toutes les 3 semaines
	Vinorelbine	IV	25-30 mg/m ² J1, J8, toutes les 3 semaines
	Gemcitabine	IV	1250 mg/m ² J1, J8, toutes les 3 semaines
	Docétaxel	IV	75 mg/m ² , toutes les 3 semaines
	Paclitaxel +/- Bevacizumab	IV	Paclitaxel : 90 mg/m ² J1, J8, J15 toutes les 4 semaines Bevacizumab : 10 mg/kg J1, J15 toutes les 4 semaines
	Pembrolizumab	IV	200 mg, toutes les 3 semaines pendant 2 ans maximum
	Nivolumab	IV	240 mg, toutes les 2 semaines pendant 2 ans maximum
	Atezolizumab	IV	1200 mg, toutes les 3 semaines pendant 2 ans maximum
	B Tepotinib	Per os	500 mg/j, cycle de 21j
Le traitement doit débuter dans les 7 jours après la randomisation.			
Examens à réaliser	Voir tableau 1.		
Evènements indésirables	Définition d'un Événement Indésirable Grave : 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 médicalement significatif. Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme critère de gravité d'un EIG : - 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...). Les EIG sont à notifier pendant la période à partir de la signature du consentement jusqu'à 30 jours après le dernier traitement à l'étude à l'exception des événements 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 (avant le début du traitement).		
Arrêt du traitement	Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes : - A la demande du patient. - Événement indésirable inacceptable ou échec à tolérer le traitement. - Progression selon les critères 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-2404	Prélèvements tissulaires Un échantillon tissulaire à l'inclusion : bloc FFPE et lames HES correspondante (recommandé).		

	Prélèvements sanguins Des échantillons sanguins seront prélevés à l'inclusion, 3 semaines, 6 semaines après le début du traitement et à progression. Deux tubes cell-Free DNA de 10mL seront prélevés à chaque point de prélèvement.
Centres	31 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	L'étude doit être conduite conformément au protocole. L'investigateur ne peut pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable ni approbation documentée de l'IFCT voire, si nécessaire/applicable, après approbation d'une modification substantielle par CTIS. 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. 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 (25 ans).
Rapport final et publication	L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications.

	Tous les patients	Tous les patients	Patients recevant du Tepotinib					Patients recevant le traitement choisi par l'investigateur	Tous les patients	Tous les patients
	Pré-screening (jusqu'à 45 jours avant V0)	Screening (jusqu'à 7 jours avant V0)	V0 Début du traitement	V1 +7 jours à partir de V0	V2 +3 semaines à partir de V0	V3 +6 semaines à partir de V0	Visites suivantes (toutes les 3 semaines jusqu'à 6 mois puis toutes les 6 semaines)	A chaque J1	Toutes les 6 semaines pendant 3 mois puis toutes les 12 semaines	Fin de traitement
Consentement éclairé	X									
Examen clinique		X ¹		X ²	X ²	X ²	X ²	X ²		X
Analyse de sang		X ³			X ³	X ³	X ³	X ³		X ³ Si cliniquement indiqué
Electrocardiogramme		X	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué				
Scanner thoraco-abdominal avec injection de produit de contraste	X								X ⁴	X ⁵
IRM ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste	X								X ⁴	X ⁵
Scanner osseux ou TEP-scan	X Si métastases osseuses ou signes / symptômes suspects								X Si signes / symptômes suspects	X ⁵
Questionnaire QLQ-C30-LC29		X							X	

	Tous les patients	Tous les patients	Patients recevant du Tepotinib					Patients recevant le traitement choisi par l'investigateur	Tous les patients	Tous les patients
Echantillon sanguin BIO-IFCT-2404			X		X	X		X Au début du traitement et à 6 semaines		X A progression
Tissu tumoral et lame H&E disponible	X									
1 Poids, taille, PS, tension artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire, tabagisme et antécédents médicaux, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants. 2 Poids, PS, tension artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire, tabagisme, évènements indésirables, traitements concomitants. 3 Hémoglobine, numération des globules rouges, numération des globules blancs, numération différentielle des globules blancs, plaquettes, créatinine, alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, gamma-glutamyl transpeptidase, bilirubine totale (y compris bilirubine directe en cas d'anomalie de la bilirubine totale), lipase (et amylase totale en cas d'anomalie de la lipase), protéines totales, albumine, phosphatase alcaline, clairance de la créatinine, sodium, potassium, calcium, magnésium, glucose et cystatine sérique (optionnel). 4 Toutes les 6 semaines $\pm$ 7 jours à partir de la date de randomisation pendant 3 mois puis toutes les 12 semaines $\pm$ 7 jours jusqu'à progression. Le calendrier des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement. Selon le RECIST v1.1, les réponses (partielles ou complètes) doivent être confirmées par une nouvelle évaluation. Le scanner de confirmation de la réponse peut être effectué au plus tôt 4 semaines après la première réponse documentée et au plus tard lors du prochain scanner prévu par le protocole, selon ce qui est cliniquement indiqué. Les critères imRECIST ne seront pas utilisés. Utilisation de la composante scanner d'un TEP-scan : l'imagerie combinée comme le TEP-FDG/CT est de plus en plus utilisée dans la pratique courante. Actuellement la composante scanner "low dose" ou avec correction de l'atténuation d'un TEP-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 investigateur peut documenter le fait que la composante scanner du TEP-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. Cependant, la partie TEP-FDG du scanner introduit des données supplémentaires pouvant biaiser le jugement de l'investigateur s'il n'est pas effectué de manière systématique ou régulière. 5 Les patients qui interrompent le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie continueront à effectuer les questionnaires QLQC30-LC29, les évaluations tumorales toutes les 6 semaines $\pm$ 7 jours pendant 3 mois puis toutes les 12 semaines $\pm$ 7 jours jusqu'à progression ou initiation d'un traitement ultérieur.										