

RESUME DU PROTOCOLE CABRAMET

TITRE	Etude de phase II évaluant le cabozantinib dans le traitement du carcinome à cellules rénales métastatique (mRCC) avec métastases cérébrales
PROMOTEUR	Centre Léon Bérard (CLB) – 28, rue Laënnec, 69373 Lyon Cedex 8.
INVESTIGATEUR-COORDONNATEUR	Pr Sylvie NEGRIER
CENTRE DE COORDINATION	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CLB
INDICATION THERAPEUTIQUE	Cancer du rein métastatique avec métastases cérébrales non localement prétraitées, en première ligne de traitement ou après 1 ou 2 traitements antérieurs
N°ENREGISTREMENT	N°EudraCT : 2019-000678-41/ N° EU CT : 2024-512630-15-00 N°Promoteur : ET19-006
VERSION ET DATE	Version n°7.0 du 06/01/2025
RATIONNEL	<p>Le cabozantinib est une petite molécule qui inhibe plusieurs récepteurs de tyrosine-kinases incluant les récepteurs de MET (facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique), VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial) et AXL. Le cabozantinib inhibe aussi d'autres tyrosine-kinases impliquées dans la pathologie tumorale dont RET, FLT3 (Fmw-like tyrosine kinase-3), KIT (stem cell factor receptor), et ROS1. Comme d'autres inhibiteurs de tyrosine-kinases, le cabozantinib est un inhibiteur ATP compétitif réversible.</p> <p>Le cabozantinib a démontré une activité significative dans le traitement du cancer du rein métastatique après échec d'un ou deux inhibiteurs de tyrosine kinase, et est maintenant approuvé en deuxième ligne de traitement en Europe. Une certaine efficacité a également été démontrée en 1^{ère} ligne, comparée au traitement standard par sunitinib.</p> <p>Les métastases cérébrales sont difficiles à traiter dans le cancer du rein métastatique et jusqu'à présent aucun traitement systémique spécifique n'est proposé à l'apparition de métastases cérébrales.</p> <p>Récemment, un cas de réponse rapide intracrânienne d'un cancer non à petites cellules muté MET a été reporté, et 2 autres cas dans le cancer du rein métastatique ont été observés.</p> <p>Des travaux préliminaires suggèrent que l'expression cMET dans les métastases cérébrales est significative. Le cabozantinib étant un puissant VEGF et cMET inhibiteur, son efficacité sur les métastases cérébrales du cancer du rein mérite d'être évaluée.</p> <p>Dans ce contexte, nous proposons de réaliser une étude de phase II multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du cabozantinib chez des patients avec métastases cérébrales du cancer du rein.</p>
OBJECTIFS DE L'ETUDE	<p><u>Objectif principal</u></p> <p>Evaluer le taux de non progression des métastases cérébrales à 6 mois.</p> <p>↳ Critère de jugement principal : L'absence de progression au niveau cérébral sera évaluée selon les critères RANO-BM et validée par un comité de relecture indépendant.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Tolérance, notamment neurologique (NCI-CTCAE),- Meilleure réponse (réponse complète ou partielle ou maladie stable ou progression de la maladie) au niveau des métastases cérébrales (critères RANO-BM),- Taux de réponse sur la maladie extra-cérébrale à 3 et 6 mois (RECIST v1.1),- Survie sans progression (PFS), mesurée depuis la date de début de traitement jusqu'à la date de 1^{ère} progression ou de décès quelle qu'en soit la cause,- Survie globale, mesurée depuis la date de début de traitement jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause.- Taux de réponse global à 6 mois (réponse complète ou partielle) <p><u>Etudes ancillaires</u></p> <p>Biomarqueurs (sérum et plasma). Expression de MET dans la tumeur archivée disponible.</p>

PLAN EXPERIMENTAL	Il s'agit d'une étude interventionnelle prospective multicentrique, de phase II, en ouvert, monobras, évaluant l'efficacité du cabozantinib chez des patients ayant des métastases cérébrales d'un cancer du rein.
SCHEMA DE L'ETUDE	<p style="text-align: center;">* Selon les critères RECIST 1.1 pour les métastases extra cérébrales et les critères RANO-BM pour les métastases cérébrales</p>
BALANCE BENEFICES RISQUES	<p><u>Risques potentiels</u></p> <p>Les risques liés à la participation à l'étude sont ceux liés au traitement par cabozantinib qui a des effets indésirables connus puisqu'il est commercialisé depuis septembre 2016, et qui sera utilisé selon son AMM. Des traitements particuliers en fonction des symptômes pourront être prescrits par l'investigateur si nécessaire.</p> <p>Les patients seront suivis selon la prise en charge standard (absence de déplacements supplémentaires à l'hôpital par rapport à la prise en charge standard).</p> <p>Le prélèvement sanguin sera réalisé en même temps qu'une prise de sang standard, afin d'éviter une prise de sang supplémentaire et par du personnel expérimenté à cette pratique. La quantité de sang prélevée est faible et n'affectera en rien la santé des patients.</p> <p><u>Bénéfices potentiels</u></p> <p>Les personnes participant à l'étude CABRAMET pourraient tirer un bénéfice clinique de leur participation, avec un arrêt de l'évolution, voire une régression de leur maladie, notamment au niveau cérébral. D'autre part, l'ensemble des informations issues de cette étude pourra contribuer à améliorer la prise en charge des patients ayant des métastases cérébrales de cancer du rein.</p> <p>Au vu de ces éléments, le promoteur considère la balance bénéfice/risque favorable pour le participant à cette recherche.</p>
POPULATION DE L'ETUDE	<p><u>Critères d'inclusion/de randomisation</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Age \geq 18 ans. 12. mRCC histologiquement prouvé, en première ligne de traitement ou après 1 ou 2 traitements antérieurs. 13. Métastases cérébrales ne nécessitant pas un traitement par corticoïdes à une dose $>$ 40 mg/jour. 14. Au moins une lésion cérébrale non localement traitée de plus long diamètre \geq 8 mm ou $>$ 5 mm si $>$ 1 lésion. 15. Non antérieurement traité par cabozantinib. 16. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) \leq 1. 17. Espérance de vie \geq 3 mois. 18. Paramètres biologiques adéquats selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Bilirubine totale \leq 2 x ULN (sauf en cas de maladie de Gilbert), - Transaminases sériques et phosphatases alcalines \leq 2.5 x ULN, ou \leq 5.0 x LSN en cas de métastases hépatiques ou osseuses. - Créatinine sérique \leq 2 x ULN OU clairance de la créatinine \geq 50 ml/min

- Polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- Plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ (100 G/l)
- Hémoglobine $\geq 9.0\text{ g/dl}$.

- I9.** Affiliation à un régime d'assurance maladie (ou bénéficiaire d'un tel régime).
- I10.** Volonté et capacité de se conformer au calendrier des visites, schéma de traitements, examens et autres procédures prévues dans l'étude.
- I11.** Consentement éclairé signé.
- I12.** Acceptant de prendre une méthode contraceptive efficace (barrière) durant le traitement de l'étude et jusqu'à 4 mois après la dernière administration. Les contraceptifs oraux ne sont pas considérés comme efficaces.

Critères d'exclusion

- E1.** Tout traitement local antérieur des présentes métastases cérébrales. [Un traitement par radiothérapie stéréotaxique ou cyberknife d'une partie des métastases est autorisé si réalisé sur des métastases $< 2\text{ cm}$ et plus de 2 semaines avant l'inclusion.]
- E2.** Tout traitement anticoagulant (sauf traitement préventif à faible dose).
- E3.** Contre-indication à l'IRM (i.e. pacemaker).
- E4.** Crises épileptiques non contrôlées.
- E5.** Tout symptôme d'hypertension intracrânienne.
- E6.** Toute affection cardiovasculaire parmi les suivantes dans les 12 derniers mois précédant l'initiation du traitement : angor instable/sévère, infarctus du myocarde, pontage coronarien, Insuffisance cardiaque congestive symptomatique, accident vasculaire ischémique ou hémorragique incluant les accidents ischémiques transitoires.
- E7.** Hypertension non contrôlée, définie par pression artérielle systolique $>150\text{ mmHg}$ ou diastolique $>90\text{ mmHg}$, malgré un traitement médical approprié/optimal.
- E8.** Dysrythmie cardiaque en cours de grade ≥ 2 , fibrillation auriculaire de tout grade, intervalle QT corrigé > 0.43 .
- E9.** Femme enceinte ou allaitant (test de grossesse sérique ou urinaire négatif obligatoire à l'inclusion pour les femmes en âge de procréer).
- E10.** Toute condition médicale ou psychiatrique, chronique ou aiguë, ou anomalie biologique rendant inappropriée la participation du patient à l'étude
- E11.** Antécédents d'autre cancer dans les 3 dernières années (hormis carcinome in situ du col utérin, cancer basocellulaire ou épidermoïde de la peau traité de manière curative et pT1/a cancer de la vessie sans maladie récurrente pendant 12 mois).
- E12.** Patients recevant des puissants inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4, en particulier certains traitements anti-épileptiques.
- E13.** Conditions psychologiques, familiales, sociologiques ou géographiques pouvant limiter l'observance aux procédures de l'étude.
- E14.** Participation à un autre essai clinique risquant d'interférer avec l'évaluation du critère principal.
- E15.** Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.
- E16.** Patient sous tutelle ou curatelle.

TRAITEMENTS DE L'ETUDE

Description

Le cabozantinib se présente sous forme de comprimé pelliculé jaune pour une administration orale. 3 dosages sont disponibles : 20 mg (rond), 40 mg (triangulaire) et 60 mg (ovale). La compliance sera vérifiée à chaque visite de suivi : il sera demandé aux patients de ramener les boîtes de traitement à chaque visite.

Méthode d'administration : Par voie orale.

Les comprimés prescrits doivent être avalés entiers, sans les écraser, avec un grand verre d'eau. Ils ne doivent pas être pris avec de la nourriture : les patients ne doivent rien manger au moins 2 heures avant, et jusqu'à 1 heure après la prise du traitement.

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre la dose omise si le délai avant la prise de la dose suivante est inférieur à 12 heures.

Dose devant être administrée : 60 mg une fois par jour per os (po).

Le traitement devra être débuté dans les 7 jours après l'inclusion dans l'étude.

Conservation : Aucune précaution particulière de conservation n'est requise (sauf lieu sûr).

Adaptations de dose

La prise en charge des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une interruption permanente ou temporaire du traitement par cabozantinib et/ou une réduction de la dose (voir tableau 1). Dans cette situation, il est recommandé de réduire la dose à 40 mg par jour, puis à 20 mg par jour.

Le traitement sera définitivement arrêté en cas d'interruption de doses (quelle qu'en soit la raison) de plus de 28 jours (à partir du premier jour d'arrêt).

Tableau 1: Recommandations pour l'adaptation des doses en cas d'effets indésirables

Effets indésirables et sévérité (Grade NCI-CTCAE v5)	Adaptation du traitement
Effets indésirables de Grade 1 et Grade 2 qui sont tolérables et facilement contrôlables.	Une adaptation de la dose n'est habituellement pas nécessaire. Instaurer une prise en charge médicale adaptée si nécessaire.
Effets indésirables de grade 2 qui sont intolérables et qui ne peuvent pas être contrôlés avec une diminution de la dose ou un traitement symptomatique	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la sévérité de l'effet indésirable à un grade ≤ 1. Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Considérer la reprise du traitement à une dose réduite.
Effets indésirables de grade 3 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la sévérité de l'effet indésirable à un grade ≤ 1. Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Reprendre le traitement à une dose réduite
Effets indésirables de grade 4 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement. Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Si résolution de l'effet indésirable à un Grade ≤ 1, reprendre le traitement à une dose réduite. Si absence d'amélioration de l'effet indésirable, arrêt définitif du traitement par cabozantinib.

Durée du traitement

Le traitement pourra être arrêté en cas de :

- Progression de la maladie au niveau cérébral selon les critères RANO-BM,
- Progression confirmée selon les critères RECIST v1.1 de la maladie extra-crânienne
- Evènement indésirable inacceptable,
- Décision du patient d'arrêter le traitement,
- Grossesse,
- Décision de l'investigateur (modification de l'état général du patient rendant impossible la poursuite du traitement)
- Retrait du consentement*.

*En cas de retrait du consentement, aucune autre évaluation ne sera réalisée et aucune tentative ne devra être faite pour recueillir des données supplémentaires.

Traitements concomitants prohibés

Aucun traitement en cours d'investigation dans les 28 jours précédant le début du traitement de l'étude ni d'autre traitement anticancéreux n'est autorisé.

Les puissants inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP3A4/5), pouvant entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de cabozantinib, doivent être envisagés avec prudence pendant toute la durée du traitement de l'étude. Les puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP3A4/5), pouvant entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de cabozantinib, doivent être évités pendant toute la durée du traitement de l'étude.

Les substrats de la glycoprotéine P et les inhibiteurs de la MRP2 doivent être envisagés avec prudence.

L'utilisation des stéroïdes doit être limitée au traitement de réactions aiguës et ne doit pas être nécessaire au-delà d'une semaine.

Traitements concomitants autorisés

Des traitements de soutien pourront être prescrits si nécessaire, à la discrétion de l'investigateur.

	L'ensemble des traitements concomitants prescrits au patient pendant l'étude seront recueillis dans le CRF.
PROCEDURES ET EVALUATIONS	<p><u>Inclusion des patients</u> Après identification d'un patient potentiellement éligible, l'investigateur devra vérifier que tous les critères d'éligibilité sont respectés. Il informera le patient de l'étude et lui remettra une note d'information et un formulaire de consentement. Après avoir pris connaissance des modalités de l'étude et bénéficié d'un délai de réflexion (24 heures minimum), le patient devra donner son consentement par écrit en datant et signant le formulaire de consentement de participation, qui sera également daté et signé par l'investigateur (l'original sera conservé par l'investigateur et une copie remise au patient). Un formulaire d'inclusion sera complété, puis l'investigateur ou la personne mandatée par l'investigateur procédera à l'inclusion du patient sur le site internet de l'étude. <i>Se référer au Classeur Investigateur pour la procédure d'inclusion.</i></p> <p><u>Collection de sérum, plasma et tumeur (Bloc FFPE archivé)</u> A l'inclusion seulement. <i>Se référer au Manuel de Laboratoire pour les procédures des prélèvements sanguins, stockage et envoi.</i></p> <p><u>Suivi des patients</u> - Voir flow-chart Les patients seront suivis pendant 24 mois (sauf en cas de retrait du consentement), ou jusqu'à progression ou décès avant ce délai. Les événements indésirables seront suivis jusqu'à résolution ou stabilisation. Le statut vital des patients sera ensuite recueilli une fois par an jusqu'à l'analyse finale.</p> <p><u>Relecture radiologique centralisée</u> Les IRM cérébrales à l'inclusion, 1.5, 3 et 6 mois devront être envoyées dès que possible au centre de coordination de l'étude. Un comité indépendant sera chargé de les revoir et de valider l'absence de progression à 6 mois.</p>
NOMBRES DE PATIENTS	<p>Le nombre de patients à inclure a été calculé selon un plan A'Hern à 1 étape adapté aux études de phase II avec les hypothèses suivantes, où π est la probabilité de succès. Le calcul du nombre de patients est basé sur un taux minimum de succès (non-progression cérébrale à 6 mois) considéré comme intéressant de $p_1=70\%$ et un taux inintéressant de $p_0=45\%$. Avec un risque d'erreur de première espèce alpha of 5% et une puissance de 80%, il est nécessaire d'inclure 25 patients évaluables pour rejeter l'hypothèse nulle $H_0: \pi < p_0$ versus l'hypothèse alternative $H_1: \pi \geq p_1$ en situation unilatérale.</p> <p>Lors de l'analyse, un minimum de 16 patients en succès permettra de justifier d'un niveau d'efficacité suffisant pour poursuivre l'évaluation du traitement dans une phase ultérieure.</p> <p>Considérant environ 10% de patients inéligibles/non évaluables, au moins 28 patients seront inclus dans l'étude.</p>
COMITE DE SURVEILLANCE	<p>Le promoteur considère que les risques sont limités (traitement standard utilisé dans le cadre de son AMM) et que la constitution d'un comité de surveillance indépendant n'est pas nécessaire dans le cadre de cette étude. Le comité de pilotage de l'étude sera informé tout au long de l'étude du rythme des inclusions, des données de tolérance (notamment les toxicités neurologiques de grade 3-4) et de tout problème relatif à l'étude et prendra les décisions nécessaires (recommandations, amendements...).</p>
PARTICIPATION A UNE AUTRE RECHERCHE	<p>Compte-tenu de la nature de l'étude, les patients ne pourront pas participer simultanément à un autre essai clinique risquant d'interférer avec l'évaluation du critère principal. Après la fin de la participation à cette étude, il n'y a aucune période d'exclusion pendant laquelle la participation à une autre recherche est interdite.</p>
CALENDRIER PREVISIONNEL	<p>Durée de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée prévisionnelle des inclusions : 54 mois • Durée du suivi : 24 mois (ou jusqu'à progression ou décès avant ce délai)

**LIEUX DE
RECHERCHE**

Quinze à vingt centres français devraient participer : centres anti-cancéreux et CHU.
Ils ont pour objet le soin, la recherche et l'enseignement dans le domaine de la cancérologie.
Ils disposent du savoir-faire, du personnel compétent et des installations nécessaires autorisées pour la mise en œuvre de cette recherche.
Les investigateurs sont des médecins dont les activités de recherche font partie de leurs fonctions contractuelles et ont la qualification, la compétence et l'expérience appropriées pour la mise en œuvre de la recherche.

Cf version en cours de la Liste des Investigateurs.

Flow-chart de l'étude

Sem : Semaine; M : mois

Evaluations	Baseline	Sem 3	1.5 mois	Sem 9	3 mois	4.5 mois	6 mois	Tous les 3 mois (± 2 semaines) jusqu'à EOS ¹²
Signature du consentement	X							
Evaluation clinique								
Histoire de la maladie ¹	X							
Test de grossesse (si applicable) ²	X ⁴							
Examen clinique (PS, taille ³ , poids,)	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X
Signes vitaux (pouls, pression artérielle systolique et diastolique)	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X
Recueil des toxicités ⁵	X ⁴	X ¹¹						
Traitements concomitants	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X
ECG avec mesure du QTc (Formule de Bazett)	X ⁴	X	X					
FEVG	X ^{6,9}							
Evaluation biologique								
Hématologie ⁷	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X
Biochimie ⁸	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X
Fonction thyroïdienne (T4, TSH)	X ⁴		X		X			X
Bandelette urinaire	X ⁴		X		X	X	X	X
Evaluation tumorale								
TDM TAP ou IRM + tout autre examen cliniquement indiqué	X		X		X		X	X
IRM cérébrale	X ⁹		X		X		X	X
Sérum et plasma (20 ml de sang)	X							
Tumeur archivée¹⁰	X							

1 Antécédents médicaux et chirurgicaux significatifs et histoire de la maladie.

2 Si le test urinaire est positif, un test sérique doit être réalisé.

3 Uniquement à l'inclusion.

4 Dans la semaine précédant l'inclusion ± 2 jours.

5 Selon le NCI-CTCAE v5.

6 Si cliniquement indiqué.

7 NFS avec plaquettes, hémoglobine et hématocrite.

8 Electrolytes (sodium, potassium, chlore, albumine, calcium, calcium corrigé sur albumine, magnésium, phosphate [Na, K, Cl, Ca, Mg, PO4]), glucose, créatinine, clairance de la créatinine [formules de Cockcroft et MDRD], acide urique, tests de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, GGT, LDH), albumine, bilirubine totale.

9 Dans les 2 semaines avant l'inclusion ± 3 jours.

10 Bloc FFPE archivé.

11 De façon continue pendant l'étude et jusqu'à 28 jours après la dernière prise de cabozantinib.

12 EOS = 24 mois ou progression ou décès, selon l'évènement survenant en premier.

Après 24 mois de suivi, le statut vital des patients sera recueilli une fois par an jusqu'à l'analyse finale.