

SYNOPSIS

TITRE	LENVOS – Etude de phase II, prospective, multicentrique évaluant l’efficacité du LENVatinib associé au denosumab dans le traitement des patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde réfractaire à l’iode radioactif avec métastases OSseuses prédominantes
PROMOTEUR	Centre Léon Bérard, Lyon, France
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Christelle DE LA FOUCHARDIERE, MD (oncologue médical), Centre Léon Bérard, Lyon.
CENTRE DE COORDINATION	Direction de la Recherche Clinique et de l’Innovation, Centre Léon Bérard, Lyon
NOMBRE DE PATIENTS / CENTRES	35 patients 15 centres attendus (réseau TUTHYREF)
INDICATION THERAPEUTIQUE	Carcinome différencié de la thyroïde réfractaire à l’iode
N°ENREGISTREMENT	N°EudraCT : N°2017-004879-31 N° Promoteur : ET17-191
VERSION ET DATE	Version 4.0 du 28 Décembre 2021
RATIONNEL	<p>L’os est le 2ème site le plus fréquent de métastases dans les cancers différenciés de la thyroïde (CDT). La maladie osseuse métastatique peut considérablement réduire la qualité de vie des patients, causant douleur, fractures et compression médullaire. De plus, la présence de métastases osseuses (MO) diminue significativement la survie à 10 ans des patients présentant un CDT. La présence de MO constitue un problème clinique majeur pour les patients ayant un CDT réfractaire à l’iode radioactif, en raison notamment du taux élevé d’événements osseux multiples après la détection d’une lésion osseuse initiale. En effet, 78% des patients présentant un CDT avec métastases osseuses développent un événement osseux défini comme une fracture pathologique, une compression médullaire, la nécessité d’une radiation (pour douleur ou pour fracture imminente) ou d’une chirurgie.</p> <p>D’après les recommandations faites en 2015 par l’Association Américaine de la Thyroïde (ATA), les patients sont habituellement traités par thérapie ciblée (radiothérapie et/ou chirurgie et/ou thermoablation) en cas de lésions symptomatiques ou à risque élevé de complications locales. En général, ils reçoivent aussi un traitement systémique spécifique des MO (biphosphonates ou denosumab), bien qu’il existe peu de données dans le domaine du CDT. Dans la mesure où les agents osseux n’ont pas d’action anti-tumorale, les patients doivent recevoir des traitements additionnels. A ce jour, seuls le sorafenib et le lenvatinib ont eu une AMM dans le traitement des CDT réfractaires à l’iode radioactif.</p> <p>Le lenvatinib a démontré son efficacité dans le CDT réfractaire à l’iode radioactif par rapport au placebo (médiane de PFS : 18.3 <i>versus</i> 3.6 mois, HR=0.21 ; p<0.001). Alors que d’autres inhibiteurs de la kinase semblent moins efficaces dans le contrôle de la maladie osseuse métastatique comparé à d’autres sites de tissus mous, le lenvatinib a démontré une activité anti-tumorale significative sur la taille des tumeurs osseuses dans un échantillon limité de patients.</p>

Même si les deux traitements de l'étude sont indiqués dans le traitement des patients souffrant d'un CDT réfractaire à l'iode radioactif avec MO, il est primordial de confirmer que le lenvatinib peut apporter un bénéfice clinique et une action anti-tumorale lorsqu'il est associé au denosumab dans cette population.

Nous proposons de réaliser, en collaboration avec le réseau français TUTHYREF, une étude de phase II multicentrique évaluant l'association du lenvatinib et du denosumab dans les carcinomes différenciés de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif avec MO.

OBJECTIFS

PRIMAIRE

Evaluer l'efficacité du lenvatinib associé au denosumab dans le traitement des patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif avec MO.

Le critère de jugement principal est le taux de patients sans événement osseux à 24 mois par rapport à leur date d'inclusion.

SECONDAIRES

Déterminer :

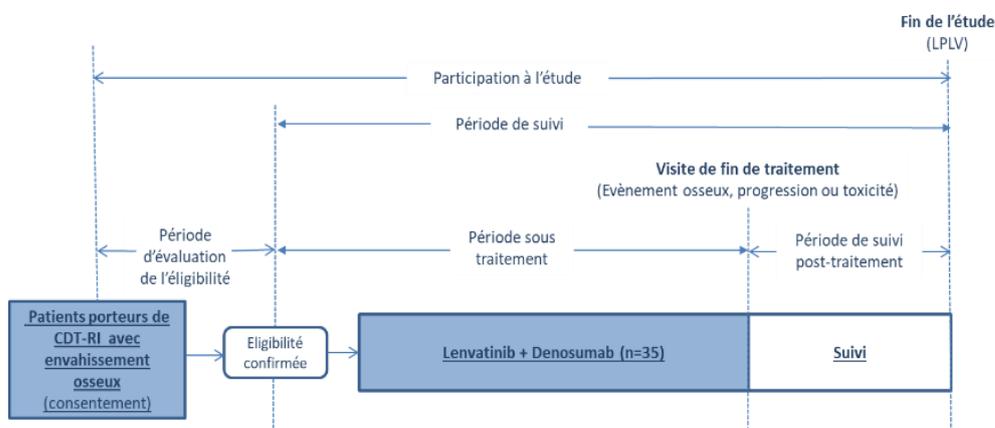
- La survie sans progression (PFS)
- Le taux de réponse objective (ORR)
- Le délai de recours à la première procédure locale
- Le temps à échec du traitement (TTF)
- La consommation d'analgésiques
- La Qualité de Vie (QoL)
- Le profil de tolérance

TRANSLATIONNELS

- Explorer l'ostéoprotégérine (OPG) sérique et les RANKL comme biomarqueurs prédictifs de l'efficacité et corrélés les niveaux sériques aux données cliniques.

SCHEMA DE L'ETUDE

Etude de phase II prospective et multicentrique. La durée totale prévue pour l'étude est de 78 mois (recrutement : 54 mois, suivi d'un patient : 24 mois pour le dernier patient inclus).



Tous les patients poursuivront la combinaison de traitements à l'étude jusqu'à :

- Progression de la maladie (clinique ou radiologique) ou toxicité inacceptable : 1^{er} événement survenant sous « lenvatinib » ;
- Survenue d'un événement osseux ou toxicité inacceptable (en particulier l'ostéonécrose de la mâchoire) : 1^{er} événement survenant sous « denosumab ».

Il est cependant de la responsabilité de l'investigateur de déterminer au cas par cas l'intérêt d'une poursuite du traitement pour le patient.

Tous les patients seront suivis jusqu'à la dernière visite du dernier patient (LPLV), définie comme la visite de suivi à 24 mois du dernier patient en cours de suivi.

La fin de l'étude correspondra à la date de la LPLV.

POPULATION DE L'ETUDE

CRITERES D'INCLUSION

1. Homme ou femme de 18 ans ou plus à la date de signature du consentement éclairé de participation ;
12. Patient présentant un **carcinome thyroïdien de souche folliculaire (papillaire, vésiculaire ou peu différencié)** ;
13. Maladie réfractaire à l'iode radioactif définie par au moins l'un des cas suivants :
 - Présence de lésion métastatique / maligne ne fixant pas l'iode radioactif,
 - Perte de fixation de l'iode radioactif chez un patient ayant des antécédents de maladie qui ne fixe pas l'iode radioactif,
 - Fixation d'iode radioactif dans certaines lésions et pas d'autres,
 - Progression de la lésion métastatique malgré une concentration significative d'iode radioactive,
14. Métastases osseuses majoritairement sans métastase extra-osseuse menaçante ;
Nota Bene : les métastases extra-osseuses répondant aux définitions suivantes sont considérées menaçantes et rendent le patient inéligible :
 - Lésion associée à un risque immédiat pour la structure anatomique aux dépens de laquelle elle se développe (ex. insuffisance fonctionnelle par envahissement majeur de l'organe)
 - Lésion localisée à proximité de gros vaisseaux sanguins (risque hémorragique), des cavités cardiaques ou des voies respiratoires (trachée, bronches souches).
15. Patient à risque d'événements osseux, défini par la survenue d'au moins un des événements suivants dans les 12 mois précédant l'inclusion :
 - Evénement osseux, incluant l'indication d'une procédure loco régionale (i.e. radiothérapie, radiologie interventionnelle),
 - Maladie progressive avec lésion osseuse métastatique mesurable selon la classification RECIST1.1 ;
Nota Bene : Les lésions osseuses avec envahissement du tissu mou seront considérées comme mesurables ;
16. Indice de performance de l'ECOG ≤ 2 ;
17. Bilan biologique adéquat dans les 14 jours précédents le début du traitement, tel que défini ci-après :
 - Neutrophiles ≥ 1.5 Gi/l,
 - Hémoglobine ≥ 9.0 g/dl,
 - Numération plaquettaire ≥ 100 Gi/l,

- Taux de prothrombine (TP) ≤ 1.2 x limite supérieure de la normale (LSN) ou Rapport international normalisé ≤ 1.5 ,
Nota Bene : Les patients recevant un traitement anticoagulant sont éligibles si leur INR est stable et situé dans la cible fixée.
- ASAT et ALAT ≤ 3.0 x la limite supérieure de la normale (LSN) (5.0 x LSN en cas de métastases hépatiques),
- Bilirubine sérique totale ≤ 2 x LNS,
- Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min,
- Absence de protéinurie
Nota Bene : Les patients ayant une protéinurie $\geq 1+$ à l'aide d'une bandelette réactive devront procéder à une collecte de leurs urines sur 24 heures. Les patients ayant une protéinurie $\geq 1g/24h$ ne seront pas éligibles
- Calcium sérique ajusté en fonction de l'albumine ≥ 2.0 mmol/l (8.0 mg/dl) et ≤ 2.9 mmol/l (11.5 mg/dl)

18. Patient et son/sa partenaire utilisant 2 méthodes contraceptives efficaces :

- Pour les femmes en âge de procréer : Au moins 4 semaines avant l'inclusion dans l'étude, pendant la durée de la participation à l'étude et au moins 1 mois après la fin du lenvatinib et au moins 5 mois après la fin du denosumab ;
- Pour les hommes : Au moins 4 semaines avant l'inclusion dans l'étude, et pendant la durée de la participation à l'étude.

19. Patient couvert par un régime d'assurance maladie ;

110. Volonté et capacité de se conformer aux procédures prévues dans l'étude ;

111. Consentement éclairé daté et signé, indiquant que le patient a été informé de tous les aspects pertinents de l'étude avant son inclusion.

CRITERES DE NON-INCLUSION

- E1.** Diagnostic histologique autre que CDT (i.e. médullaire, anaplasique, lymphome ou sarcome) ;
- E2.** Antécédent de cancer(s) autre(s) que celui à l'origine de l'inclusion du patient dans cette étude, dans les 3 années précédentes, à l'exception des cancers locaux curables avec aucun signe de rechute ;
- E3.** Traitement antérieur ou en cours par denosumab ou tout autre traitement systémique spécifique des MO (incluant les biphosphonates) quelle qu'en soit l'indication ;
- E4.** Traitement antérieur ou en cours par un inhibiteur de tyrosine-kinase, incluant, mais pas uniquement, le Lenvima® et le Nexavar® ;
- E5.** Patient avec un événement osseux imminent ou confirmé ;
- E6.** Hypertension artérielle non contrôlée (150 mmHg/90 mmHg) malgré une prise en charge optimale ;
- E7.** Toute condition qui pourrait augmenter le risque de saignement ou d'hémorragie ;
- E8.** Toute autre contreindication au Lenvima® et/ou Xgeva® ;
- E9.** Chirurgie majeure dans les 3 semaines précédant la première administration du traitement ou chirurgie majeure planifiée en cours d'étude ;
- E10.** Lésion dentaire ou chirurgie buccale non cicatrisée ;

- E11.** Toute procédure dentaire ou au niveau de la mâchoire pouvant aboutir ou ayant déjà abouti à une ostéonécrose de la mâchoire ou une chirurgie buccale ;
Nota bene : Une consultation auprès d'un spécialiste devra confirmer la possibilité de débuter un traitement par denosumab (examen dentaire et examen de la cavité buccale).
- E12.** Toute infection en cours, incluant le VIH, l'hépatite B ou l'hépatite C ;
- E13.** Patient participant à un essai clinique pouvant interférer avec l'évaluation du critère principal ou le traitement expérimental pris dans les 4 semaines précédant l'inclusion ou prévu durant le cours de l'étude ;
- E14.** Toute affection organique ou psychiatrique qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait empêcher le patient de se conformer au suivi de l'étude ou interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude ;
- E15.** Femme enceinte ou allaitante ;
Nota bene - Pour les femmes en âge de procréer : Test de grossesse sérique négatif réalisé dans les 72 heures précédant le début du traitement. Un test urinaire positif doit être confirmé par un test de grossesse sérique.
- E16.** Patient présentant une altération de la fonction gastro-intestinale (GI) ou maladie gastro-intestinale pouvant modifier l'absorption du LENVIMA® de manière significative ;
- E17.** Patient présentant des antécédents de fistule GI ou non GI, ou patient avec fistule GI ou non GI en cours ;
- E18.** Hypersensibilité ou antécédent de réactions allergiques attribuées aux composants chimiques ou biologiques de traitements similaires ;
- E19.** Troubles cardiovasculaires (antécédents ou actuels) dans les 6 mois précédant l'inclusion ;
- E20.** Anomalie cliniquement significative de l'électrocardiogramme, incluant un intervalle QT/QTc prolongé à l'inclusion (e.g. une démonstration répétée de l'intervalle QTc > 500 msec) ;
- E21.** Maladie systémique cliniquement significative qui compromettrait la tolérance des patients au traitement de l'étude ou qui pourrait interférer avec les procédures ou les résultats de l'étude ;
- E22.** Patients utilisant des traitements concomitants et/ou associés interdits dans le cadre de l'étude.
- E23.** Patient sous tutelle ou curatelle

TRAITEMENTS DE L'ETUDE

Le lenvatinib et le denosumab disposent d'une approbation pour la population étudiée dans cette étude. Ils seront utilisés selon leurs AMM (cf. RCPs)

Drug	Lenvatinib	Denosumab
Nom commercial	LENVIMA®	XGEVA®
Indication thérapeutique	Traitement des adultes présentant une forme évolutive / avancée d'un carcinome différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif avec MO	Prévention des événements osseux chez les adultes présentant des MO provenant de tumeurs solides
Forme pharmaceutique	Gélule (4mg et 10mg)	Solution pour injection
Voie d'administration	Orale	Injection sous cutanée
Posologie	1 prise / jour Niveau 0 (dose de départ) : 24mg Niveau 1 : 20mg Niveau 2 : 14mg Niveau 3 : 10mg Niveau 4 : Arrêt du traitement	1 prise / 4 semaines Niveau 0 (dose de départ) : 120mg Aucune réduction de dose prévue
Document de référence pour la tolérance	RCPs (version en cours)	RCPs (version en cours)

Les traitements de l'étude seront poursuivis jusqu'à la survenue d'un critère d'arrêt. L'interruption du lenvatinib ou du denosumab sera envisagée par l'investigateur en cas de progression de la maladie ou de survenue d'un événement osseux.

STATISTIQUES

TAILLE DE L'ECHANTILLON

Le nombre de patients à inclure a été calculé en utilisant un plan de phase II de A'Hern à 1 étape.

Soit π la probabilité de succès (taux de patients ne présentant pas d'événement osseux à 24 mois) ; les hypothèses suivantes ont été utilisées :

- $p_0 = 25\%$ (valeur maximale du taux de succès, qui, si elle s'avère établie, ne justifiera pas la poursuite de l'évaluation de l'association lenvatinib / denosumab) ;
- $p_1 = 50\%$ (valeur minimale du taux de succès justifiant la poursuite de l'évaluation de l'association lenvatinib / denosumab dans des études ultérieures)

Considérant une erreur de type I alpha de 0.05 et une puissance de 90 %, 33 patients sont nécessaires pour rejeter l'hypothèse nulle : $\pi \geq p_0$ versus l'hypothèse alternative, $H_1: \pi \geq p_1$ dans une situation unilatérale. Au moment de l'analyse, si au moins 13 succès sont observés sur les 33 patients analysés, le traitement sera considéré comme intéressant pour des investigations ultérieures.

En faisant l'hypothèse que 5% des patients inclus ne seront pas évaluables, 35 patients devront être inclus dans l'étude.

ANALYSE DES CRITERES DE JUGEMENT

Critère de jugement principal

Le taux de patients sans événement osseux à 24 mois sera défini comme la proportion de patients ne présentant aucun événement osseux à 24 mois.

Les événements osseux sont définis comme suit :

- Survenue de nouvelle(s) lésion(s) osseuse(s) métastatique(s),
- Fracture pathologique (vertébrale ou non vertébrale),
- Compression médullaire,
- Intervention chirurgicale orthopédique en lien avec un problème osseux.

Le taux sans événement osseux à 24 mois sera résumé par une proportion avec son intervalle de confiance à 95%.

Une analyse de sensibilité sera réalisée, en considérant que les patients en progression (évaluée à l'aide de la classification RECIST1.1) sont en échec pour le critère principal.

Critères de jugement secondaires

Survie sans progression (PFS) et Temps jusqu'à la première procédure locale : le nombre et le pourcentage de patients présentant un événement, le nombre et le pourcentage de patients censurés et le nombre de patients à risque à chaque point temporel d'intérêt seront décrits. La PFS et le Temps jusqu'à la première procédure locale seront estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, et seront décrits en termes de médiane de PFS et temps médian jusqu'à la première procédure locale ainsi que les intervalles de confiance bilatéraux à 95% pour les estimations.

Le taux de réponse objective (ORR) sera résumé par une proportion avec son intervalle de confiance à 95%.

La consommation d'analgésiques sera décrite en termes de moyenne, écart-type, médiane, minimum, maximum, 1^{er} et 3^e quartiles.

La qualité de vie fera l'objet d'une analyse descriptive. Des statistiques descriptives et des listes seront fournies selon la méthodologie appropriée décrite par l'EORTC.

L'évaluation de la tolérance sera principalement basée sur la fréquence des événements indésirables (EI). Des statistiques descriptives seront fournies pour décrire et évaluer la tolérance des patients aux traitements.

BALANCE BENEFICE RISQUE

Le rapport bénéfice risque est basé sur les éléments suivants :

- Les Patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif avec MO reçoivent, en pratique courante le lenvatinib et le denosumab, malgré le manque de données disponibles quant à l'efficacité et la tolérance pour cette association de médicaments ;
- Les participants au projet n'auront aucun risque supplémentaire par rapport aux patients traités en pratique courante ;
- Lenvima® et Xgeva® seront utilisés dans leur indication et administrés selon les recommandations de leurs RCPs ;
- Les modifications de posologie seront basées sur les recommandations issues des RCPs ;
- Les patients seront suivis pour l'efficacité et la tolérance selon les normes de soins ;
- L'incidence des ostéonécroses de la mâchoire sous denosumab est similaire à celle associée aux biphosphonates, estimée à 1-2% ;
- Un suivi rigoureux de la tolérance est prévu et est adapté au profil de tolérance spécifique des deux traitements de l'étude ; l'ostéonécrose de la mâchoire et la

	<p>cytolysse hépatique seront considérées comme des événements d'intérêt spécifique et devront être notifiées immédiatement à la pharmacovigilance du promoteur.</p> <p>En se basant sur les expériences cliniques précédentes et considérant le plan de gestion des risques (plan de monitoring et mise en place d'un « Data Safety Monitoring Board » indépendant), le promoteur estime que le protocole comporte les mesures adéquates pour limiter les risques et considère que la balance bénéfique/risque est favorable pour le participant à cette recherche.</p>
CALENDRIER PREVISIONNEL	<ul style="list-style-type: none">• Soumissions réglementaires : 3^{ème} trimestre 2018• Premier patient inclus : 1^{er} trimestre 2019• Dernier patient inclus : 3^{ème} trimestre 2023• Dernière visite du dernier patient inclus (LPLV) : 3^{ème} trimestre 2025• Gel de base et analyse statistique finale : 1^{er} trimestre 2026• Rapport scientifique et publication : 3^{ème} trimestre 2026