

1	Promoteur : Centre Léon Bérard	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : AGuIX®	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : AGuIX®	
4	Titre complet de la recherche : NANOSTEREO - Etude de phase II évaluant les nanoparticules AGuIX® en combinaison avec la radiothérapie stéréotaxique pour le traitement des oligo-métastases cérébrales	
5	Investigateur(s) ¹ : Dr Ronan TANGUY, 5 investigateurs	
6	Lieux de recherche et centres ² : 2	
7	Publications ³ : Non applicable	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : Phase II
8.1	- date de la première inclusion : 05/08/2020	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 22/02/2021	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif primaire :</p> <p>Evaluer l'impact clinique des nanoparticules AGuIX® en combinaison avec la radiothérapie stéréotaxique sur les oligo-métastases cérébrales</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <p>Collecter les données de l'activité clinique de la combinaison thérapeutique proposée en termes de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rechute cérébrale à distance à 6 mois et 1 an après le début du traitement ▪ Délai jusqu'à la rechute locale ▪ Comparaison du Volume de la lésion cible entre Jour 1 et Jour 4 ▪ Variation du volume tumorale à Jour 45 et à 3 mois après le début de la radiothérapie ▪ Evaluation de la prise de contraste à Jour 4 après l'injection d'AGuIX® ▪ Survie globale <p>Evaluer l'impact de la combinaison thérapeutique proposée sur la qualité de vie par le questionnaire FACT-Br et la cognition par le questionnaire MMSE</p> <p>Evaluer le profil de tolérance de la combinaison thérapeutique proposée par le recueil des événements indésirables</p>	
11	<p>Méthodologie de la recherche⁴:</p> <p>Etude de phase II, d'un seul bras, paucicentrique selon un design de Fleming-A'Hern en une étape et visant à évaluer l'efficacité des nanoparticules AGuIX® en combinaison avec la radiothérapie stéréotaxique fractionnée (FSRT) dans le traitement des métastases cérébrales</p>	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 55	
12.2	- nombre de personnes analysées : Non applicable	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Tout type de tumeur solide à l'exception des tumeurs primitives du système nerveux central</p> <p>Critère d'inclusion :</p> <p>11. Homme ou femme âgé(e) d'au moins 18 ans à la date de signature du consentement.</p> <p>12. Diagnostic confirmé par un examen histologique de tout type de tumeur solide à l'exception des tumeurs primitives du système nerveux central.</p> <p>13. Examen radiologique confirmant la présence (par IRM) :</p>	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).


³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<p>- d'au moins 1 à 5 (maximum) métastases cérébrales, et</p> <p>- d'au moins une lésion dont le plus grand diamètre est ≥ 2 cm et éligible à la radiothérapie stéréotaxique fractionnée.</p> <p>Note : Les lésions localisées dans les régions anatomiques présentant un risque particulier de nécrose cérébrale, incluant le tronc cérébral, le corps calleux et les voies optiques ; ainsi que les lésions > 5 cm ne sont pas éligibles à la FSRT dans cette étude.</p> <p>14. Patient sans progression extra-crânienne documentée par un examen radiologique selon les critères RECIST 1.1 dans les 4 semaines avant l'inclusion.</p> <p>15. Pour les patients traités par une thérapie systémique pour leur cancer, une période minimal sans traitement de 2 semaines est requis (période entre la dernière prise de la thérapie et le Jour 1 de ce protocole).</p> <p>16. Statut de performance (PS) selon l'échelle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2</p> <p>17. Fonctions des principaux organes et de la moëlle osseuse selon les critères ci-dessous devant être confirmés par un bilan biologique ou examen approprié dans les 7 jours précédant le Jour 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hématologie : <ul style="list-style-type: none"> ○ Nombre absolu de neutrophiles (ANC) $\geq 1,0$ G/L ○ Plaquettes ≥ 75 G/L ○ Hémoglobine ≥ 8 g/dL (sans transfusion dans les 7 jours précédant le Jour 1) ▪ Fonction rénale : <ul style="list-style-type: none"> ○ Clairance de la créatinine selon la formule CKD-EPI ≥ 50 mL/min/1,73 m² ou créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ LNS (Limite Normale Supérieur) ▪ Fonction hépatique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartate aminotransférase (AST) et Alanine aminotransférase (ALT) $\leq 3 \times$ LNS (ou $\leq 5 \times$ LNS en cas de métastases hépatiques ou infiltration hépatique) ▪ Coagulation : <ul style="list-style-type: none"> ○ Rapport normalisé international (INR) et temps de céphaline activé (TCA) $\leq 1,5 \times$ LNS <p>Note : Cela s'applique uniquement aux patients qui ne reçoivent pas de traitement anticoagulant; les patients qui reçoivent un traitement anticoagulant doivent être traités par une dose stable.</p> <p>18. Les femmes en âge de procréer doivent justifier d'un test de grossesse sérique négatif avant le début de l'étude et accepter d'utiliser 2 contraceptions efficaces à partir de la date du test de grossesse négatif et jusqu'à 3 mois après la dernière prise de traitement.</p> <p>19. Les hommes fertiles doivent accepter d'utiliser une contraception efficace à partir du Jour 1 et jusqu'à 3 mois après la dernière prise de traitement.</p> <p>110. Patient capable de comprendre, de signer et de dater le consentement éclairé avant le début de toute procédure du protocole de l'étude. Patient acceptant de se conformer aux visites de suivi et procédures imposées par le protocole.</p> <p>111. Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.</p> <p>Critères de non-inclusion :</p> <p>E1. Patients ayant déjà été traité pour des métastases cérébrales par radiothérapie (complète ou partielle) ou par chirurgie.</p> <p>E2. Patients participant à un autre essai clinique avec un médicament expérimental.</p> <p>E3. Patients présentant une toxicité persistante de Grade >2 selon la classification NCI CTCAE V5.0 relatif à des traitements anti-cancéreux antérieurs, à l'exception de l'alopécie, des neuropathies et des valeurs biologiques définies dans les critères d'inclusion.</p> <p>E4. Patients présentant une contre-indication à l'IRM avec Gadolinium (pacemaker, défibrillateur, certaines valves cardiaques, certains implants métalliques).</p> <p>E5. Patientes enceintes ou allaitantes.</p>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Les patients éligibles recevront 2 injections intraveineuses d'AGuIX® selon le calendrier ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jour 1 : Une IRM standard sera réalisée pour délinéer les lésions tumorales. ▪ Jour 4 : Première injection d'AGuIX®. Celle-ci sera suivie d'une IRM pour contrôler la prise de contraste. Cette IRM devra être réalisée entre 30 minutes et 1 heure après la fin de l'injection d'AGuIX®. Les patients ne présentant pas de prise de contraste au sein des lésions tumorales devront arrêter le protocole thérapeutique. ▪ Jour 8 : La seconde injection d'AGuIX® sera réalisée au premier jour de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée. La séance de radiothérapie devra commencer entre 3 à 5 heures après la fin de l'injection. ▪ Entre les jours 8 et 15 : la radiothérapie fractionnée sera réalisée selon les pratiques habituelles. Un intervalle de 24 heures sera respecté entre 2 séances de radiothérapie.
15	<p>Durée du traitement⁶ : 8 jours</p>

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Non applicable
17	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <p>Critère de jugement principal :</p> <p>Le critère de jugement principal est le taux de contrôle local de la maladie à 1 an, défini comme la proportion de patient avec une réponse complète, réponse partielle ou présentant une maladie stable à 1 an.</p> <p>La réponse de la lésion cérébrale traitée par radiothérapie stéréotaxique sera évaluée selon la classification RECIST : réponse partielle (RP, diminution de 30% du plus grand diamètre), maladie stable (MS, diminution de moins de 30% ou augmentation de moins de 20% du plus grand diamètre), maladie progressive (MP, augmentation de plus de 20% du plus grand diamètre) et réponse complète (RC, disparition de la lésion cible).</p> <p>Au moment de l'analyse, si au moins 40 succès sont observés parmi les 49 patients évaluable, la stratégie thérapeutique sera considérée comme intéressante pour d'autre investigation dans cette indication.</p> <p>Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> La rechute cérébrale à distance à 6 mois et 1 an, définie par la présence d'une nouvelle métastase cérébrale ou un rehaussement leptoméningé en dehors des volumes irradiés ; Le délai jusqu'à la rechute locale ; Des statistiques descriptives seront également apportées pour comparer le volume de la lésion cible entre le Jour 1 et le Jour 4, pour décrire la variation du volume tumoral à Jour 45 et à 3 mois après le début de la radiothérapie, pour évaluer la prise de contraste à Jour 4 après l'injection d'AGuIX® ; La survie globale, définie comme l'intervalle de temps entre le Jour 1 et la date de décès du patient ; L'analyse de la tolérance, basée principalement sur la fréquence des événements indésirables gradés selon l'échelle CTCAE v5.0 ; L'évaluation de l'impact du protocole thérapeutique sur la qualité de vie (par le questionnaire FACT-Br) et la cognition (par le questionnaire MMSE).
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>The three following populations will be defined for the statistical analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> The Full Analysis Set (FAS) consists of all enrolled patients who received at least one dose of study drugs. The safety population includes all patients who received at least one dose of AGuIX®. The efficacy-evaluable population consists of all included patients having received the two doses of AGuIX® and FSRT, with no major protocol violation which could impact efficacy analyses and with at least one tumor assessment at 1 year. <p>Qualitative variables will be described using frequency and percentage distributions. The number of missing data will be given, but will not be considered for the calculation of proportions.</p> <p>Quantitative data will be described using the number of observations, mean, standard deviation, median, minimum and maximum values.</p> <p>The date of inclusion (D1) will serve as a reference for calculation of durations unless otherwise indicated.</p>
19	<p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>Cette recherche a fait l'objet d'un arrêt anticipé. Le laboratoire partenaire n'a pas souhaité poursuivre cette étude.</p> <p>Un seul patient a été inclus et traité dans cette recherche. Ce patient a été traité du 17/08/2020 au 04/09/2020. Un suivi à court terme (45 jours post-traitement) et à long terme (à 3 et 6 mois) a été réalisé. Après 6 mois de suivi, aucun événement indésirable relié aux nanoparticules d'AGuIX® de grade ≥ 2, aucun EIG n'a été reporté pour ce patient.</p>
20	Date du rapport : Non applicable
21	Numéro EudraCT : 2018-003994-80
22	<p>Date de transmission du rapport : 12/07/2022</p> <p>Signature :</p>  <p>Nom / qualité : Anne-Sophie BIDAUX, Chef de projet</p>

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.
Formulaire ANSM – Avril 2015 www.ansm.sante.fr