

IFCT-1904 ENCO-BRAF

Etude de phase II évaluant l'inhibiteur de BRAF encorafenib en combinaison avec l'inhibiteur de MEK binimetinib chez des patients atteints d'un cancer non à petites cellules présentant une mutation BRAF V600E

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer l'efficacité d'encorafenib + binimetinib en 1ère ou 2ème ligne de traitement chez des patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) présentant une mutation BRAF V600E mesurée par le taux de réponse objective évalué par l'investigateur.

Objectifs secondaires

Evaluer l'efficacité d'encorafenib + binimetinib chez des patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation BRAF V600E mesurée par la durée de réponse, le taux de contrôle de la maladie, la survie sans progression, (évalués par l'investigateur et par une revue indépendante) et le taux de réponse objective évalué par une revue indépendante.

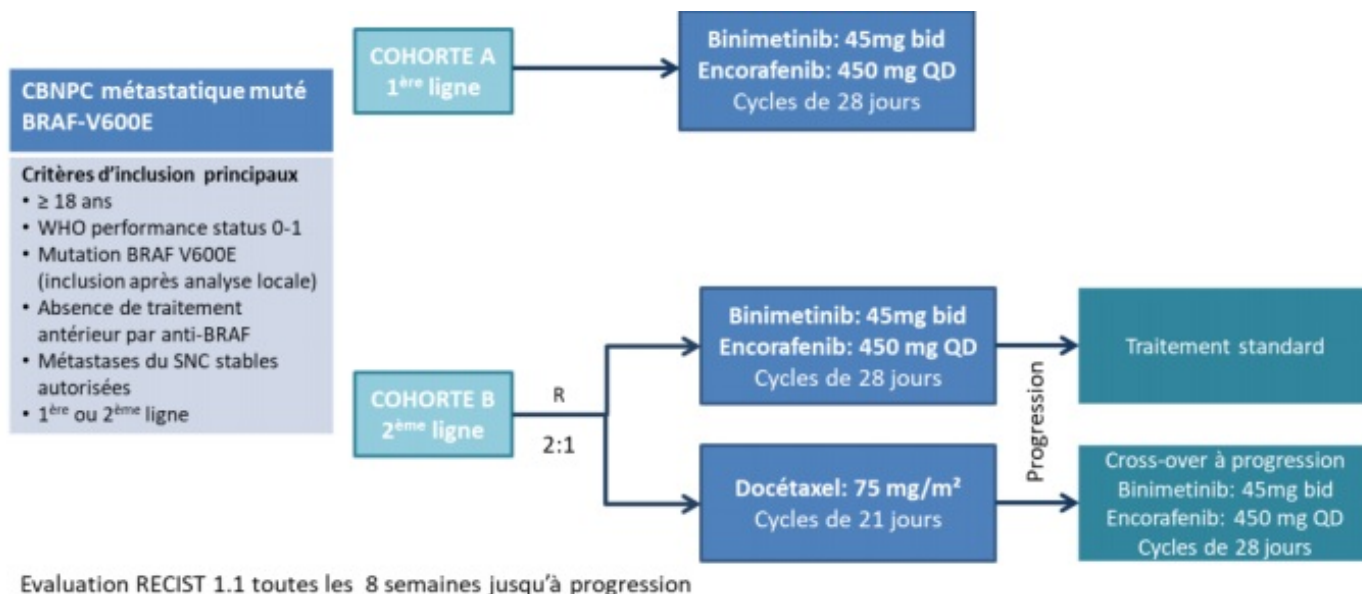
Evaluer l'efficacité d'encorafenib + binimetinib mesurée par la survie globale.

Evaluer l'innocuité et la tolérance d'encorafenib + binimetinib chez des patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation BRAF V600E.

Evaluer l'efficacité du docétaxel en 2nde ligne chez des patients atteints d'un CBNPC Stade IV présentant une mutation BRAF V600E .

Evaluer la qualité de vie chez des patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation BRAF V600E recevant encorafenib + binimetinib ou docétaxel.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- 1 Le patient doit avoir daté et signé un formulaire de consentement approuvé par le comité d'éthique en accord avec le cadre juridique et institutionnel. Le consentement doit avoir été signé avant que des procédures liées au protocole et ne faisant pas partie de la prise en charge habituelle 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 Femme ou homme âgé de plus de 18 ans.
- 3 Diagnostic de CBNPC de stade IV (M1a, M1b ou M1c AJCC 8ème édition) confirmé histologiquement.
- 4 Performance status ECOG 0 ou 1.
- 5 Patient capable d'avaler et digérer un traitement oral.
- 6 Présence d'une mutation BRAF V600E dans le tissu du cancer pulmonaire déterminée par un laboratoire local.
- 7 L'investigateur doit confirmer avant l'inclusion que du tissu tumoral adéquat est disponible pour confirmation du statut mutationnel BRAF V600E par le laboratoire central. Remarque : du tissu tumoral collecté après le diagnostic de maladie métastatique est préférable. L'échantillon tumoral ne doit pas être issu d'une localisation précédemment irradiée. L'échantillon tumoral doit être un bloc ou 8 à 15 lames blanches de tissu analysable.
- 8 Patients :
 1. COHORTE A : naïfs de traitement (absence de traitement systémique de la maladie avancée ou métastatique).
 2. COHORTE B : ayant reçu 1) une 1ère ligne de chimiothérapie à base de platine OU 2) une 1ère ligne de traitement avec un anti-PD-1/L1 seul ou en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine ou en combinaison avec une immunothérapie (par exemple : ipilimumab) avec ou sans chimiothérapie à base de platine.
 3. Remarque : D'autres types de chimiothérapie sont acceptables si le patient était intolérant ou inéligible au platine. Les patients avec un stade précoce (stade I-III) ayant été opéré puis ayant eu une chimiothérapie (traitement adjuvant) et présentant de nouvelles lésions ou la preuve d'une récurrence de la maladie (maladie métastatique) dans les 12 mois suivant la fin de la chimiothérapie seront considérés comme ayant reçu une 1ère ligne de traitement. Le traitement de maintenance donné après une 1ère ligne de traitement de la maladie métastatique ne sera pas considéré comme une ligne de traitement dans la mesure où il n'existe pas de preuve de progression de la maladie entre la fin de la 1ère ligne et le début du traitement de maintenance.
- 9 Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1.
- 10 Fonction médullaire adéquate caractérisée à l'inclusion par les critères suivants :
 1. Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$.
 2. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.
 3. Hémoglobine ≥ 8.5 g/dL (avec ou sans transfusions sanguines).

- 11 Fonction hépatique et rénale adéquate caractérisée à l'inclusion par les critères suivants :
 1. Bilirubine totale $\leq 1.5 \times \text{LSN}$ et $< 2 \text{ mg/dL}$ OU bilirubine totale $> 1.5 \times \text{LSN}$ avec bilirubine indirecte $< 1.5 \times \text{LSN}$.
 2. ALAT et ASAT $\leq 2.5 \times \text{LSN}$, ou $\leq 5 \times \text{LSN}$ si métastases hépatiques.
 3. Créatinine sérique $\leq 1.5 \times \text{LSN}$; ou clairance de la créatine calculée $\geq 50 \text{ mL/min}$ par la formule de Cockcroft-Gault; ou débit de filtration glomérulaire $> 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$.
- 12 Les femmes susceptibles de procréer comme décrit dans l'annexe 1 du protocole, doivent avoir un résultat négatif de test β HCG sérique.
- 13 Les femmes susceptibles de procréer doivent être d'accord pour utiliser les méthodes de contraception hautement efficace ou acceptable, comme détaillé en annexe 1 du protocole, et pour ne pas donner d'ovocyte du screening jusqu'à 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.
- 14 Les hommes doivent être d'accord pour utiliser les méthodes de contraception hautement efficace ou acceptable, comme détaillé en annexe 1 du protocole, et être d'accord pour ne pas donner de sperme à compter de la date du screening et ce jusqu'à 90 jours après la dernière dose d'encorafenib ou de binimetinib ou jusqu'à 6 mois après la dernière dose de docétaxel.
- 15 Le patient doit être couvert par un régime national d'assurance maladie.

Critères de non-inclusion

- 1 Patient présentant un carcinome non-épidermoïde ayant une preuve de : mutation EGFR, réarrangement de l'oncogène de fusion ALK ou de ROS1.
- 2 Traitement antérieur avec un autre inhibiteur de BRAF (dabrafenib, vemurafenib...), ou avec un autre inhibiteur de MEK (trametinib, cobimetinib...) avant inclusion.
- 3 Traitement antérieur par docétaxel dans la cohorte B.
- 4 Patient ayant reçu plus d'une ligne de traitement systémique antérieur de la maladie avancée/métastatique pour la cohorte B. Remarque : les traitements séparés par une progression sont généralement considérés comme deux lignes de traitement. Toute intervention thérapeutique incluant un traitement systémique, chirurgie concomitante ou suivie par un traitement systémique, radiothérapie concomitante à un traitement systémique, ou radiothérapie stéréotaxique/radiochirurgie, initiée ou ajoutée à un traitement existant de la maladie oligométastatique sera considérée comme une nouvelle ligne de traitement. L'irradiation palliative de lésion isolée est autorisée et ne sera pas considérée comme une nouvelle ligne de traitement. La chirurgie/radiochirurgie de métastases du SNC (Système Nerveux Central) est autorisée et ne sera pas considérée comme une ligne de traitement s'il n'y a pas eu de traitement systémique (néoadjuvant ou adjuvant). La chirurgie suivie par une chimiothérapie pour le traitement de la maladie métastatique sera considérée comme une ligne de traitement.
- 5 Administration de traitements anticancéreux ou de traitements expérimentaux dans les intervalles suivants avant la première administration du traitement à l'étude :
 1. ≤ 14 jours pour la chimiothérapie, les thérapies ciblées, la radiothérapie, l'immunothérapie, ou traitement biologique antinéoplasique (par exemple erlotinib, crizotinib, bévacizumab...).
 2. ≤ 14 jours ou 5 demi-vies (avec un minimum de 14 jours) pour les traitements ou dispositifs expérimentaux. Pour les traitements expérimentaux avec une demi-vie longue (par exemple > 5 jours), l'inclusion avant 5 demi-vies requiert l'autorisation du promoteur.
 3. La radiothérapie palliative doit être terminée 7 jours avant la 1ère dose du traitement à l'étude.
- 6 Patient ayant eu une chirurgie majeure (par exemple : procédure nécessitant une hospitalisation avec anesthésie locale ou générale) ≤ 6 semaines avant le début du traitement à l'étude.
- 7 Pour la cohorte B : patient n'ayant pas récupéré à un $\leq \text{Grade } 1$ des toxicités du traitement précédent et/ou complications d'une intervention chirurgicale précédente avant le début du traitement à l'étude. Remarque : les conditions chroniques stables ($\leq \text{Grade } 2$) pour lesquelles une résolution n'est pas attendue (par exemple neuropathie, myalgie, alopecie, et endocrinopathies antérieures liés à un traitement) font exception.
- 8 Utilisation courante de traitement interdit (incluant les herbes médicinales, les compléments ou les aliments), ou utilisation de traitement interdit ≤ 1 semaine avant le début du traitement à l'étude.
- 9 Altération de la fonction gastro-intestinale ou maladie gastro-intestinale pouvant significativement altérer l'absorption du traitement oral de l'étude (nausées non contrôlées, vomissement ou diarrhée, syndrome de malabsorption, résection de l'intestin grêle...).

- 10 Altération de la fonction cardiaque ou maladie cardiaque cliniquement significative, incluant :
- 11 Antécédent d'infarctus du myocarde aigue, de syndrome coronarien aigue (incluant angine instable, pontage aortocoronarien, angioplastie coronaire ou stent) ≤ 6 mois avant le début du traitement à l'étude.
- 12 Insuffisance cardiaque congestive (Grade New York Heart Association (NYHA) ≥ 2).
- 13 Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) $< 50\%$ déterminée par ECHO ou MUGA.
- 14 Hypertension non contrôlée définie comme une pression sanguine systolique persistante ≥ 150 mmHg ou une pression sanguine diastolique ≥ 100 mmHg malgré un traitement optimal.
- 15 Antécédent ou présence d'une arythmie cardiaque cliniquement significative (incluant une fibrillation auriculaire non contrôlée ou une tachycardie supraventriculaire paroxystique non contrôlée).
- 16 Intervalle QTcF à l'inclusion ≥ 480 ms ou antécédent de syndrome du QT prolongé.
- 17 Antécédent d'évènement thromboembolique ou cérébro-vasculaire ≤ 12 semaine avant la 1ère dose de traitement à l'étude. Les exemples incluent : accident ischémique transitoires, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire hémodynamique significative (massive ou sub-massive). Remarque : les patients présentant une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire ne résultant pas en une instabilité hémodynamique peuvent être inclus si leur dose de traitement anticoagulant est stable depuis au moins 4 semaine. Les patients présentant des événements thromboemboliques liés à des cathéters ou à d'autres interventions peuvent être inclus.
- 18 Antécédent ou preuves d'OVR en cours (occlusion veineuse rétinienne) ou facteurs de risque d'OVR (par exemple : glaucome non contrôlé ou hypertension oculaire, antécédent d'hyperviscosité ou de syndrome d'hypercoagulabilité); antécédent de maladie dégénérative de la rétine.
- 19 Trouble neuromusculaire concomitant associé potentiellement à une élévation de la Créatine Kinase (par exemple : myopathie inflammatoire, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire spinale).
- 20 Preuve de pneumonie active et non infectieuse, antécédent de maladie pulmonaire interstitielle nécessitant des corticoïdes oraux ou intraveineux pour leur prise en charge.
- 21 Preuve d'infection par le VHB ou le VHC. Remarque : Les patients dont les résultats de laboratoire indiquent une infection guérie par le VHB ou le VHC peuvent être inclus. Les patients n'ayant aucun antécédent d'infection par le VHB qui ont été vaccinés contre le VHB et qui ont un anticorps positif contre l'antigène de surface de l'hépatite B comme seule preuve d'exposition antérieure peuvent être inclus.
- 22 Patient présentant un antécédent connu de test HIV positif ou de SIDA.
- 23 Infection active nécessitant un traitement systémique.
- 24 Les patients présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées symptomatiques ou des métastases du SNC actives ne sont pas éligibles. Remarque : Les patients présentant des métastases cérébrales traitées ou non traitées peuvent participer si celles-ci sont stables (c'est-à-dire sans preuve de progression radiographique depuis au moins 28 jours avant la 1ère dose de traitement à l'étude et que les symptômes neurologiques sont revenus à la baseline). Les patients ne doivent pas présenter de preuve de nouvelles métastases cérébrales ou de métastases cérébrales en progression ou d'œdème du SNC. Les patients doivent avoir arrêtés les corticoïdes depuis au moins 7 jours avant la 1ère dose de produit à l'étude.
- 25 Autre cancer concomitant ou antécédent de cancer dans les deux ans précédant le début de l'étude, à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau ou épidermoïdes de la peau traités de façon curative, néoplasme intraépithélial de la prostate, carcinome in situ du col de l'utérus, maladie de Bowen et cancer de la prostate de score Gleason 6.
- 26 Sensibilité connue ou contre-indication à toute composante du traitement à l'étude ou à un de ses excipients.
- 27 Grossesse confirmée par un résultat β -HCG positif ou allaitement.
- 28 Tout autre problème médical ou psychiatrique grave, aigu ou chronique ou toute autre anomalie de laboratoire qui peut accroître le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du traitement à l'étude ou qui peut nuire à l'interprétation des résultats de l'étude et qui selon le jugement de l'investigateur, ferait du patient un candidat inapproprié pour l'étude.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Octobre 2020

Fin estimée des inclusions : Février 2024

Nombre de patients à inclure : 105

Informations complémentaires

BIO-IFCT-1904 :

Prélèvements tissulaires (obligatoire) : Les prélèvements tissulaires seront récupérés pour l'analyse centralisée de BRAF V600E (un bloc ou 8 à 15 lames blanches).

Prélèvements sanguins : 4 tubes cell-free DNA (40 mL) avant le J1 du cycle 1, puis 1 tube cell-free DNA (10 mL) toutes les 8 semaines et 3 tubes cell-free DNA (30 mL) à la progression.

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Josiane OTTO
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire Nord

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Pascale TOMASINI
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Anne MADROSZYK
Investigateur principal

> Sainte-Catherine Institut du Cancer Avignon - Provence (ICAP)

(84) VAUCLUSE

Dr. Alma STANCU
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. David PLANCHARD
Gustave Roussy - CLCC Villejuif

Promoteur(s)

Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)

Mr. Franck MORIN
Directeur Scientifique

Dernière mise à jour le 11 août 2022

[< PRÉCÉDENT](#)

[^](#)
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT [>](#)