

FFCD 2006 – NEORAF

Etude pilote non randomisée multicentrique, en ouvert, évaluant l'association encorafenib et cetuximab en situation néoadjuvante chez des patients atteints d'un cancer du côlon localisé ou du haut rectum porteur de la mutation BRAF V600E

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer le taux de régression tumorale significative (TRG 0 à 2 selon le score de Ryan modifié de l'AJCC 2010) en relecture centralisée après un traitement néoadjuvant par encorafenib et cetuximab, chez les patients avec un cancer du côlon (CC) RAS sauvage localisé portant la mutation BRAF V600E.

Objectifs secondaires

Evaluer le taux de réponse au scanner selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) selon l'investigateur et la relecture centralisée.

Evaluer le taux de complications post-opératoires.

Evaluer la tolérance de l'association encorafenib et cetuximab selon la classification NCI-CTCAE v4.0.

Evaluer la dose intensité du cetuximab et la compliance de l'encorafenib.

Evaluer les taux de survie sans récurrence (SSR) selon l'investigateur et survie globale (SG) à 2 et 3 ans.

Evaluer la qualité de vie (EQ5D).

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- 1 Consentement éclairé signé et daté par le patient et l'investigateur.
- 2 Age ≥ 18 ans et ≤ 75 ans au moment du consentement éclairé.
- 3 Adénocarcinome du côlon ou du haut rectum (sus-péritonéal) jugé opérable confirmé histologiquement, localisé, BRAF V600E muté déterminés sur biopsie, et résécable après évaluation scannographique. Remarque : Une analyse centralisée du statut BRAF sera réalisée pour confirmer la présence de mutation en parallèle de la 1ère cure.
- 4 Tumeur rT4 ou rT3 avec ≥ 5 mm d'extension extramurale au scanner.
 1. rT3 à haut risque : Franchissement tumoral de la séreuse périphérique et extension dans la graisse péritonéale adjacente de plus de 5 mm de plus grand diamètre (plan axial et coronal).
 2. rT4 : Extension à un organe adjacent.
- 5 Être en mesure de fournir une quantité suffisante d'échantillon tumoral représentatif (lames ou ADN tumoral extrait) pour l'analyse centralisée du statut mutationnel de RAS et BRAF.
- 6 Indice de performance OMS 0 ou 1.
- 7 Fonction hématologique jugée satisfaisante : Polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 1500/\text{mm}^3$; Plaquettes $\geq 100000/\text{mm}^3$; Hb $\geq 9\text{g/dL}$.
- 8 Clairance à la créatinine > 50 mL/min (selon la formule de MDRD).
- 9 Taux sérique de magnésium dans les limites normales de l'établissement.
- 10 Bilirubine totale sérique ≤ 25 $\mu\text{mol/L}$, ALAT et/ou ASAT $\leq 2,5 \times \text{LSN}$.
- 11 Fonction cardiaque jugée satisfaisante : Intervalle QT moyen corrigé pour la fréquence cardiaque selon la formule de Fridericia (QTcF) ≤ 480 ms.
- 12 Patient en mesure de prendre les médicaments par voie orale.
- 13 Patientes ménopausées depuis au moins un an ou chirurgicalement stériles depuis au moins 6 semaines, ou contraception efficace pour les patients de sexe masculin ou féminin en âge de procréer jusqu'à 2 mois après la fin des traitements expérimentaux. Le test de grossesse doit être négatif à l'inclusion pour toutes les patientes en âge de procréer.
- 14 Être affilié à un régime de Sécurité Sociale.

Critères de non-inclusion

- 1 Présence de métastases à distance ou de nodules de carcinose péritonéale de voisinage (M1).
- 2 Présence d'une double localisation tumorale.
- 3 Mutation RAS connue.
- 4 Péritonite (secondaire à la perforation de la tumeur) ou occlusion colique symptomatique ou colostomie de décharge pour sub-occlusion.
- 5 Patient chez qui une indication de radiothérapie est retenue par la RCP en préopératoire.
- 6 Traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF, cetuximab ou autre traitement antiEGFR.
- 7 Antécédents de pancréatite aigüe ou chronique dans les 6 mois précédent le début du traitement de l'étude.
- 8 Antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin nécessitant un traitement (immunomodulateurs ou immunosuppresseurs) ≤ 12 mois avant le début du traitement de l'étude.

- 9 Fonction cardiovasculaire altérée ou maladies cardiovasculaires cliniquement significatives :
 1. Antécédents d'infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu (y compris angor instable, pontage aorto-coronarien, angioplastie coronaire ou pose de stent) ≤ 6 mois avant le début du traitement de l'étude.
 2. Insuffisance cardiaque congestive symptomatique (grade 2 ou plus), antécédents ou preuve actuelle d'arythmie et/ou d'anomalie de la conduction cliniquement significative ≤ 6 mois avant le début du traitement de l'étude, sauf la fibrillation auriculaire à fréquence contrôlée et la tachycardie supra-ventriculaire paroxystique.
- 10 Cirrhose Child-Pugh B ou C.
- 11 Fonction gastro-intestinale altérée ou maladie susceptible d'altérer de manière significative l'absorption de l'encorafenib Ex : maladie ulcéreuse, nausées non contrôlées, vomissements, diarrhée, syndrome de malabsorption, résection de l'intestin grêle.
- 12 Tumeur maligne antérieure ou concomitante dans les 5 années précédant l'étude. A l'exception du cancer de la peau basocellulaire ou épidermoïde, du cancer de la vessie superficiel, du carcinome intraépithélial de la prostate, du carcinome in situ du col de l'utérus ou de tout autre tumeur maligne qui a été traitée de manière adéquate et qui n'a pas récidivé dans les trois années précédant l'entrée dans l'étude.
- 13 Maladie neuromusculaire concomitante associée à un taux élevé de créatinine kinase (CK). Remarque : myopathies inflammatoires, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire spinale.
- 14 Antécédent d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- 15 Infection active par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C.
- 16 Syndrome de Gilbert connu.
- 17 Utilisation de plantes médicinales/ suppléments ou autres médicaments ou aliments forts inducteurs ou inhibiteurs de cytochrome P450 (CYP) 3A4/5 ≤ 1 semaine avant le début du traitement de l'étude.
- 18 Réactions d'hypersensibilité sévères connues aux anticorps monoclonaux ou aux inhibiteurs de BRAF (grade ≥ 3), tout antécédent d'anaphylaxie, ou asthme non contrôlé (c'est-à-dire 3 caractéristiques ou plus d'asthme partiellement contrôlé).
- 19 Participation à une étude clinique avec administration d'un produit expérimental dans les 4 semaines ou cinq fois la demi-vie du produit expérimental, selon la période la plus longue, précédant la première dose du traitement à l'étude.
- 20 Personnes privées de liberté ou sous tutelle.

Critères d'exclusion :

- 1 Mutation RAS en relecture centralisée.
- 2 Absence de mutation BRAF V600E en relecture centralisée.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Avril 2023
Fin estimée des inclusions : Septembre 2024
Nombre de patients à inclure : 30

Informations complémentaires

Etudes ancillaires

Des collections biologiques et tissulaires pour l'analyse de la réponse tumorale seront constituées avec notamment l'étude de l'ADN tumoral circulant avant traitement, au cours du traitement, avant la chirurgie et après la chirurgie.

Etablissement(s) participant(s)

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Laëtitia DAHAN
Investigateur principal

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

(84) VAUCLUSE

Dr. Clémence TOULLEC
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Claire GALLOIS
Hôpital Européen Georges-Pompidou HEGP - AP-HP

Promoteur(s)

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

Dernière mise à jour le 21 août 2023

[< PRÉCÉDENT](#)

[^](#)
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >