

## 2 SYNOPSIS

Titre	<p align="center"><b>ETUDE FFCD 2006 – NEORAF</b></p> <p align="center"><b><u>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</u></b></p>
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Etude pilote non randomisée, ouverte, multicentrique.
Objectifs de l'étude	<p><b>Objectif principal :</b> 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.</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Evaluer le taux de complications post-opératoires</li> <li>• Evaluer la tolérance de l'association encorafenib et cetuximab selon la classification NCI-CTCAE v4.0</li> <li>• Evaluer la dose intensité du cetuximab et la compliance de l'encorafenib</li> <li>• Evaluer les taux de survie sans récurrence (SSR) selon l'investigateur et survie globale (SG) à 2 et 3 ans</li> <li>• Evaluer la qualité de vie (EQ5D)</li> </ul>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consentement éclairé signé et daté par le patient et l'investigateur</li> <li>- Age <math>\geq 18</math> ans au moment du consentement éclairé</li> <li>- 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. <i>Remarque : Une analyse centralisée du statut BRAF sera réalisée pour confirmer la présence de mutation en parallèle de la 1ère cure</i></li> <li>- Tumeur rT4 ou rT3 avec <math>\geq 5</math> mm d'extension extramurale au scanner.             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rT3 à haut risque : Franchissement tumoral de la séreuse périkévisique et extension dans la graisse péritonéale adjacente de plus de 5 mm de plus grand diamètre (plan axial et coronal)</li> <li>○ rT4 : Extension à un organe adjacent</li> </ul> </li> <li>- 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.</li> <li>- Indice de performance OMS 0 ou 1</li> <li>- Fonction hématologique jugée satisfaisante :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Polynucléaires neutrophiles (PNN) <math>\geq 1500/\text{mm}^3</math></li> <li>○ Plaquettes <math>\geq 100000/\text{mm}^3</math></li> <li>○ Hb <math>\geq 9\text{g/dL}</math></li> </ul> </li> <li>- Clairance à la créatinine <math>&gt; 50 \text{ mL/min}</math> (selon la formule de MDRD).</li> <li>- Taux sérique de magnésium dans les limites normales de l'établissement.</li> <li>- Bilirubine totale sérique <math>\leq 25 \mu\text{mol/L}</math>, ALAT et/ou ASAT <math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math>.</li> <li>- Fonction cardiaque jugée satisfaisante :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intervalle QT moyen corrigé pour la fréquence cardiaque selon la formule de Fridericia (QTcF) <math>\leq 480 \text{ ms}</math>.</li> </ul> </li> <li>- Patient en mesure de prendre les médicaments par voie orale.</li> <li>- 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.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le test de grossesse doit être négatif à l'inclusion pour toutes les patientes en âge de procréer.</li> <li>- Être affilié à un régime de Sécurité Sociale.</li> </ul>
<p><b>Critères de non inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de métastases à distance ou de nodules de carcinose péritonéale de voisinage (M1).</li> <li>- Présence d'une double localisation tumorale</li> <li>- Mutation RAS connue</li> <li>- Péritonite (secondaire à la perforation de la tumeur) ou occlusion colique symptomatique ou colostomie de décharge pour sub-occlusion.</li> <li>- Patient chez qui une indication de radiothérapie est retenue par la RCP en pré-opératoire.</li> <li>- Traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF, cetuximab ou autre traitement anti-EGFR.</li> <li>- Antécédents de pancréatite aigüe ou chronique dans les 6 mois précédant le début du traitement de l'étude.</li> <li>- Antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin nécessitant un traitement (immunomodulateurs ou immunosuppresseurs) ≤ 12 mois avant le début du traitement de l'étude.</li> <li>- Fonction cardiovasculaire altérée ou maladies cardiovasculaires cliniquement significatives : <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 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.</li> <li>b. 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.</li> </ul> </li> <li>- Cirrhose Child-Pugh B ou C.</li> <li>- Fonction gastro-intestinale altérée ou maladie susceptible d'altérer de manière significative l'absorption de l'encorafenib <i>Ex : maladie ulcéreuse, nausées non contrôlées, vomissements, diarrhée, syndrome de malabsorption, résection de l'intestin grêle</i></li> <li>- Tumeur maligne antérieure ou concomitante dans les 5 années précédant l'étude. <i>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 toute 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.</i></li> <li>- Maladie neuromusculaire concomitante associée à un taux élevé de créatinine kinase (CK). <i>Remarque : myopathies inflammatoires, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire spinale.</i></li> <li>- Antécédent d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).</li> <li>- Infection active par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C.</li> <li>- Syndrome de Gilbert connu</li> <li>- 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.</li> <li>- 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).</li> <li>- 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.</li> <li>- Personnes privées de liberté ou sous tutelle.</li> </ul>

<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutation RAS en relecture centralisée</li> <li>- Absence de mutation BRAF V600E en relecture centralisée</li> </ul>
<b>Traitement de l'étude</b>	<p>Encorafenib : 300 mg PO (gélule orale 4 x 75mg) 1x /jour pendant 6 semaines  Cetuximab : 500 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse (IV) pour 3 cures à J1, J15, J29.  La chirurgie de la tumeur colique est recommandée entre 14 jours et 21 jours après la fin du traitement néoadjuvant.  Le délai entre le début du traitement et la chirurgie ne doit pas dépasser 9 semaines.  Traitement adjuvant au libre choix de l'investigateur, selon le stade UICC de l'examen anatomo-pathologique final et l'avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire locale.</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Il s'agit d'une étude pilote visant à évaluer le concept d'un traitement néoadjuvant anti-BRAF (encorafenib) associé au cetuximab chez les patients atteints d'un cancer colique ou du haut rectum sus-péritoneal rT3/T4 au TDM pré-opératoire. Environ 10 % des patients auront une tumeur BRAF V600E muté et l'objectif est d'inclure 30 patients présentant la mutation.  Si la tumeur n'est pas confirmée comme porteuse de la mutation BRAF V600E ou présente une mutation RAS selon l'évaluation centralisée, le traitement sera interrompu chez ce patient et une chirurgie de son cancer organisée dans les plus brefs délais. Le patient sera exclu des analyses statistiques et remplacé par un nouveau patient afin d'atteindre 30 patients avec mutation confirmée de BRAF V600E et RAS sauvage. Il est à noter que moins de 3% de discordance a été rapporté entre les résultats d'analyse en laboratoire local vs résultats d'analyse centralisée sur plus de 600 cancers coliques BRAF V600E mutés dans l'étude BEACON CRC. En se basant sur ces chiffres, nous devrions avoir 0 ou 1 patient avec résultats discordants dans l'étude présentée ici.  De plus dans l'hypothèse d'un arrêt prématuré du protocole avant la chirurgie, ce patient sera substitué afin de totaliser 30 patients opérés après le traitement néoadjuvant.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Toutes les analyses statistiques seront effectuées sous forme d'analyses exploratoires descriptives.  Les analyses d'efficacité seront réalisées en per protocole (population définie par l'ensemble des patients de l'étude répondant aux critères d'éligibilité, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu accès à la chirurgie).  Les toxicités seront décrites sur tous les patients inclus et ayant reçu le traitement selon les critères NCI-CTC version 4.0.  Le taux de réponse histologique et les critères secondaires seront présentés sous forme de pourcentage et de fréquence avec un intervalle de confiance de 95%.  Les critères de SSR et SG seront estimés selon l'estimation de Kaplan Meier.  La morbidité post-opératoire sera décrite pour le traitement selon la classification de Clavien et Dindo. Le nombre de cycles, la dose totale reçue pour chaque produit seront décrits.  La dose-intensité pour le cetuximab et la compliance pour l'encorafenib seront également décrits pour tous les patients par la collecte des blisters d'encorafenib à chaque visite.  Deux analyses de sécurité et de faisabilité seront effectuées :  lorsque 10 patients ont été inclus et ont reçu un traitement néoadjuvant.  lorsque 20 patients ont été inclus et ont reçu un traitement néoadjuvant.</p>
<b>Etudes ancillaires</b>	<p>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.</p>
<b>Nombre de patients</b>	30 patients
<b>Durée d'inclusion et de participation de chaque patient</b>	<p>Rythme des inclusions théoriques : 30 patients sur une période de 36 mois, correspondant à 1 par mois.  Nombre théorique de centres : au minimum 30  Début théorique des inclusions : Mai 2023  Fin théorique des inclusions : Mai 2026  Fin d'étude (analyse du critère principal et secondaire) : Mai 2029</p>