

1 SYNOPSIS

Titre	ETUDE FFCD 2006 – NEORAF <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>
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Etude pilote non randomisée, ouverte, multicentrique.
Objectifs de l'étude	Objectif principal : Évaluer, chez les patients atteints d'un CCR localisé avec mutation BRAFV600E traités par encorafenib et cetuximab en traitement néoadjuvant : -<u>La sécurité</u> : mesurée par la survenue d'événements indésirables graves (SAE), SUSARS et de complications liées au traitement entraînant un retard dans la chirurgie (qui selon le calendrier de l'étude, doit être réalisée dans les 9 semaines suivant le début du traitement). Les complications liées à des raisons logistiques ou non liées au médicament à l'étude (par exemple les infections bactériennes) entraînant un retard dans la chirurgie ne seront pas considérées comme une toxicité limitant la dose <u>La faisabilité</u> : sera évaluée par le respect du calendrier du protocole de l'étude, défini comme la réalisation de l'intervention chirurgicale prévue avec un retard maximal de 2 semaines après les 9 semaines prédéfinies suivant le début du traitement, en raison d'effets indésirables liés au traitement. Objectifs secondaires : • 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 • 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 à J30 • Evaluer la dose intensité du cetuximab et de l'encorafenib et la compliance de l'encorafenib • Evaluer les taux de survie sans maladie (SSM) et la survie sans récurrence (SSR) selon l'investigateur et survie globale (SG) à 2 et 3 ans • Evaluer la qualité de vie (EQ5D)
Critères d'inclusion	- Consentement éclairé signé et daté par le patient et l'investigateur - Age ≥18 ans au moment du consentement éclairé - 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> - Tumeur rT4 ou rT3 avec ≥ 5 mm d'extension extramurale au scanner. ○ rT3 à haut risque : Franchissement tumoral de la séreuse périkélique et extension dans la graisse péritonéale adjacente de plus de 5 mm de plus grand diamètre (plan axial et coronal) ○ rT4 : Extension à un organe adjacent - 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. - Indice de performance OMS 0 ou 1 - Fonction hématologique jugée satisfaisante : - o Polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 1500/\text{mm}^3$ - o Plaquettes $\geq 100000/\text{mm}^3$ - o Hb $\geq 9\text{g/dL}$ - Clairance à la créatinine $> 50 \text{ mL/min}$ (selon la formule de MDRD). - Taux sérique de magnésium dans les limites normales de l'établissement. - Bilirubine totale sérique $\leq 25 \mu\text{mol/L}$, ALAT et/ou ASAT $\leq 2,5 \times \text{LSN}$. - Fonction cardiaque jugée satisfaisante : - o Intervalle QT moyen corrigé pour la fréquence cardiaque selon la formule de Fridericia (QTcF) $\leq 480 \text{ ms}$. - Patient en mesure de prendre les médicaments par voie orale. - 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. - Être affilié à un régime de Sécurité Sociale.
Critères de non inclusion	- Présence de métastases à distance ou de nodules de carcinose péritonéale de voisinage (M1). - Présence d'une double localisation tumorale - Mutation RAS connue - Péritonite (secondaire à la perforation de la tumeur) - Obstruction du côlon non soulagée par une dérivation* * Les patients présentant une obstruction intestinale symptomatique ne peuvent être inclus que si l'obstruction a été soulagée par une dérivation - Patient chez qui une indication de radiothérapie est retenue par la RCP en pré-opératoire. - Traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF, cetuximab ou autre traitement anti-EGFR. - Antécédents de pancréatite aiguë ou chronique dans les 6 mois précédant le début du traitement de l'étude. - Antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin nécessitant un traitement (immunomodulateurs ou immunosuppresseurs) ≤ 12 mois avant le début du traitement de l'étude. - Fonction cardiovasculaire altérée ou maladies cardiovasculaires cliniquement significatives : 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. 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. - Cirrhose Child-Pugh B ou C. - 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 - 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. - 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> - Antécédent d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). - Infection active par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. - Syndrome de Gilbert connu - Utilisation de plantes médicinales/ suppléments ou autres médicaments ou aliments forts inducteurs ou inhibiteurs de cytochrome P450 (CYP) 3A4/5 $\leq$ 1 semaine avant le début du traitement de l'étude. - Réactions d'hypersensibilité sévères connues aux anticorps monoclonaux ou aux inhibiteurs de BRAF (grade $\geq$ 3), tout antécédent d'anaphylaxie, ou asthme non contrôlé (c'est-à-dire 3 caractéristiques ou plus d'asthme partiellement contrôlé). - 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. - Personnes privées de liberté ou sous tutelle.
Critères d'exclusion	- Mutation RAS en relecture centralisée - Absence de mutation BRAF V600E en relecture centralisée - Exclusion des patients présentant une tumeur MSI-élevée/dMMR après l'inclusion des 15 premiers patients atteints de ce type de tumeur. Les centres seront informés par le promoteur lorsque ce critère d'exclusion devra être appliqué.
Traitement de l'étude	Encorafenib : 300 mg PO (gélule orale 4 x 75mg) 1x /jour pendant 6 semaines Cetuximab : 500 mg/m² 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.
Taille de l'échantillon	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.
Analyse statistique	Toutes les analyses statistiques seront effectuées sous forme d'analyses exploratoires descriptives. Les analyses de faisabilité et de sécurité 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).

	Les toxicités seront également 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%. 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. Les critères de SSM, SSR et SG seront estimés selon la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses de la réponse histologique et radiologique, ainsi que de la SSM, SSR et SG, seront effectuées séparément pour les populations MSI et MSS 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.
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.
Nombre de patients	30 patients
Durée d'inclusion et de participation de chaque patient	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