Information aux usagers : Le DSRC OncoPaca-Corse décline sa responsabilité concernant les contenus publiés sur d'autres sites web prétendant être liés à notre structure ou utilisant sans autorisation, en tout ou partie, nos dénominations, noms de domaine et marques "OncoPaca" et "OncoPaca-Corse".

Paca-Corse
DISPOSITIF SPÉCIFIQUE RÉGIONAL DU CANCER

BEPCOME-MB

Etude de phase II randomisée, évaluant l'addition de la radiochirurgie stéréotaxique au binimetinib, encorafenib, pembrolizumab en comparaison avec binimetinib, encorafenib, pembrolizumab seuls chez des patients présentant un mélanome avec une mutation BRAFV600 et des métastases cérébrales

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

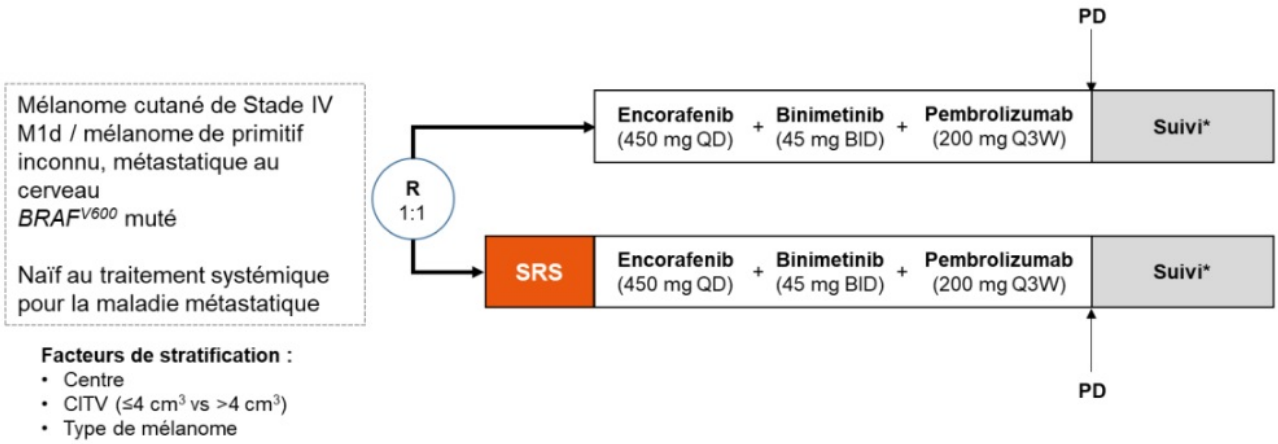
L'objectif principal de l'essai est de démontrer que la survie sans progression (PFS) intracrânienne (IC) est améliorée chez les patients atteints d'un mélanome présentant des métastases cérébrales et porteur d'une mutation BRAFV600 lorsque la SRS est ajoutée à un traitement combiné de binimetinib- encorafenib plus pembrolizumab.

Objectifs secondaires

Évaluer l'efficacité d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale dans le traitement de la maladie intracrânienne en fonction du taux de réponse intracrânienne (intracranial-response rate ; IC-RR).
Évaluer l'efficacité d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale dans le traitement de la maladie intracrânienne en fonction du contrôle de la maladie intracrânienne (disease control ; DC).
Évaluer l'efficacité d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale sur la maladie extracrânienne en fonction du taux de réponse extracânienne (EC-RR).
Évaluer l'efficacité d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale en termes du taux de réponse global (overall response rate ; ORR).
Évaluer l'efficacité d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale en

termes de la durée de réponse intracrânienne, extracrânienne, et global.
Évaluer l'efficacité d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale en termes de la durée de réponse de lésions ciblées par le traitement.
Évaluer l'efficacité d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale en termes de PFS.
Évaluer l'efficacité d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale en termes de la survie globale (overall survival ; OS).
Evaluer l'effet d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS).
Evaluer l'effet d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale sur la performance cognitive.
Evaluer la sécurité de tolérance d'une thérapie combinée de binimetinib-encorafenib plus pembrolizumab avec ou sans SRS initiale en fonction de la fréquence et la sévérité des événements indésirables.

Résumé / Schéma de l'étude



*Traitement supplémentaire par SRS autorisé
BID: 2 fois par jour, CITV: Volume cible intracrânien cumulatif , PD: Progression de la maladie, Q3W: 1 fois toutes les 3 semaines QD: 1 fois par jour, R: Randomisation, SRS: radiochirurgie stéréotaxique

Critères d'inclusion

1 Avoir signé un formulaire de consentement éclairé avant toute procédure spécifique à l'essai.

2 Âgé de 18 ans ou plus.

3 Un statut de performance (ECOG) de 0 à 1.

4 élanome cutané de Stade IV M1d confirmé histologiquement ou mélanome de primitif inconnu, métastatique au cerveau. Les patients atteints de mélanomes muqueux ne sont pas considérés comme éligibles pour cette étude.

5 Présence de la mutation BRAFV600E/K/D/R selon un test BRAF validé localement.

6 Être candidat au traitement par SRS validé par le onco-radiothérapeute et le neurochirurgien du centre d'investigation. Cette information devrait être documentée dans le dossier du patient.

7 Absence de traitement systémique antérieur par BRAFi, MEKi ou anti-PD-1 pour le mélanome avec métastases à distance. Les patients ayant reçu de tels traitements en tant que thérapie adjuvante sont éligibles à condition que le traitement adjuvant ait été arrêté depuis 6 mois ou plus.

8 Ne pas avoir reçu plus d'une thérapie intracrânienne locale antérieure (par exemple, craniotomie, SRS). NB: Le traitement par radiochirurgie stéréotaxique doit avoir été terminé ≥ 14 jours avant la randomisation et cette lésion ne peut être une lésion cible pour la radiochirurgie.

9 Capable de tolérer une imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de gadolinium.

10 Au moins une lésion intracrânienne mesurable pour laquelle tous les critères suivants doivent être remplis: a. Non

traitée antérieurement (aucune thérapie locale incluant radiothérapie, résection, radiochirurgie) ou en progression après une thérapie locale antérieure. b. Le diamètre le plus long est ≥5 mm, déterminé par IRM avec rehaussement du contraste. Un diamètre le plus long de ≥3 mm est acceptable pour les autres lésions IC, à condition qu'il y ait au moins une lésion ≥5 mm. c. Volume cible intracrânien cumulatif (CITV) ≤ 12 cm^3, déterminé par IRM avec rehaussement du contraste.

11 Toutes les toxicités antérieures liées aux traitements anticancéreux (à l'exception de l'alopécie et des valeurs de laboratoire) doivent être résolues ou de Grade 1 selon la classification du National Cancer Institute – Common terminology criteria for adverse events, version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

12 Capable d'avaler et de conserver les médicaments par voie orale, et ne pas présenter d'anomalie gastro-intestinale cliniquement significative pouvant altérer l'absorption (syndrome de malabsorption, résection majeure de l'estomac ou des intestins).

13 Paramètres adéquats pour la fonction hématologique, hépatique et rénale définis comme suit (tous les critères doivent être remplis) :

1. Nombre absolu de neutrophiles ≥ 1,5 x 10^9/L.
2. Hémoglobine ≥ 9 g/dL sans transfusions.
3. Plaquettes ≥ 100 x 10^9/L sans transfusions.
4. Aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase ≤ 2,5 × LSN; ≤5 x LSN est acceptable pour les patients atteints de métastases hépatiques.
5. Bilirubine totale ≤ 2 x LSN.
6. Créatinine ≤ 1,5 mg/dL, ou clairance de la créatinine calculée ≥ 50 mL/min (déterminée à l'aide de la méthode MDRD).

14 Fonction cardiaque adéquate définie comme suit (tous les critères doivent être remplis) :

1. Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≥ limite inférieure de la normale locale (LNL) déterminée par une scintigraphie cardiaque (MUGA) ou un échocardiogramme.
2. L'intervalle QT initial corrigé pour la fréquence cardiaque QTc ≤ 480 ms selon la formule standard.

15 Les femmes en âge de procréer ou les hommes doivent accepter de s'abstenir de toute activité sexuelle ou d'utiliser une contraception adéquate pendant la durée du traitement à l'étude et pendant 120 jours après la fin du traitement. Les participants masculins doivent accepter de s'abstenir de donner du sperme pendant cette période.

16 Affilié ou bénéficiaire du système de sécurité sociale local ou équivalent.

17 Le patient est disposé et capable de se conformer au protocole pendant la durée de l'essai, y compris le traitement et les visites programmées, ainsi que les examens, y compris le suivi.

Critères de non-inclusion

1 Plus de 10 métastases intracrâniennes.

2 Présence de symptômes neurologiques liés à des métastases intracrâniennes qui induisent une altération du statut de performance ECOG à 2 ou plus ou qui nécessitent un traitement immédiat par radiothérapie.

3 Mélanome oculaire.

4 Métastases cérébrales nécessitant une neurochirurgie immédiate.

5 Tout traitement antérieur avec une radiothérapie du cerveau entier.

6 Présence d'une maladie leptoméningée ou de toute métastase cérébrale parenchymateuse> 30 mm de diamètre le plus long. NB : Par IRM, la découverte la plus courante de la maladie leptoméningée est le rehaussement du pian et la nodularité, généralement sur les convexités cérébrales, dans les citernes basales, sur le tentorium ou dans les surfaces épendymaires ventriculaires.

7 Utilisation actuelle ou prévue d'un puissant inhibiteur du CYP3A4.

8 Antécédents de tumeurs malignes autres que la maladie à l'étude survenue dans les 3 ans précédant le début de l'étude, à l'exception d'un cancer de la peau sans mélanome complètement réséqué ou d'une deuxième tumeur maligne indolente.

9 Toute pathologie préexistante grave ou instable (à l'exception des tumeurs malignes spécifiées ci-dessus), troubles psychiatriques ou autres affections qui, de l'avis de l'investigateur, pourraient nuire à la sécurité du patient, à l'obtention du consentement éclairé ou à la compliance des procédures de l'étude.

10 Infection connue au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), au virus de l'hépatite B (VHB) ou au virus de

l'hépatite C (VHC) (les patients présentant des signes biologiques de guérison du VHB et / ou du VHC seront autorisés).

11 Antécédents ou preuves de risque cardiovasculaire, notamment :

1. FEVG < LNN déterminée par une MUGA ou un échocardiogramme.

2. Un QTc > 480 msec selon la formule standard.

3. Arythmie non contrôlée cliniquement significative antérieure ou en cours. NB: Les patients atteints de fibrillation auriculaire contrôlée pendant plus de 30 jours avant la randomisation sont admissibles.

4. D'insuffisance cardiaque congestive antérieure ou en cours > Classe II selon les critères de la New York Heart Association.

5. Traitement de l'hypertension réfractaire définie comme une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et / ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg, non contrôlable par un traitement antihypertenseur.

6. Patients avec défibrillateurs intracardiaques.

7. Antécédents de syndromes coronariens aigus (y compris infarctus du myocarde ou angor instable), d'angioplastie coronaire ou de pose de stent de moins de six mois avant le recrutement.

12 Occlusion de la veine rétinienne antérieure ou en cours.

13 Réaction d'hypersensibilité immédiate ou différée connue ou idiosyncrasie à des médicaments chimiquement liés aux traitements à l'étude et à leurs excipients.

14 Intolérance héréditaire au lactose, déficit total en lactase ou malabsorption du glucose/galactose.

15 Participation à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédant la randomisation.

16 Femme enceinte ou allaitante. NB: Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 14 jours précédant la randomisation.

17 Antécédents de pneumopathie interstitielle ou de pneumopathie inflammatoire.

18 Maladie auto-immune évolutive, connue ou suspectée ou antécédents documentés de maladie auto-immune, y compris colite ulcéreuse et maladie de Crohn (Sujets atteints de vitiligo, de diabète de type I, d'hypothyroïdie résiduelle due à une maladie auto-immune nécessitant uniquement un traitement hormonal substitutif, le psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique, ou les conditions qui ne devraient pas se reproduire en l'absence d'un déclencheur externe sont éligibles à l'étude).

19 Diagnostic d'immunodéficience ou de traitement stéroïdien chronique systémique (≥ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ou de tout traitement immunosuppresseur 7 jours avant l'initiation du traitement à l'étude. Les stéroïdes topiques, inhalés, nasaux et ophtalmiques sont autorisés.

20 Avoir reçu un vaccin vivant dans les 30 jours précédant la première dose du traitement à l'étude.

21 Infection active nécessitant un traitement systémique.

22 Antécédents connus de tuberculose active (Bacillus Tuberculosis).

23 Greffe de tissu allogénique / d'organe solide.

24 Personne privée de liberté ou placée placées sous protection ou sous tutelle.

25 Patient qui ne veut pas ou ne peut pas se conformer au suivi médical requis par l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Septembre 2022
Fin estimée des inclusions : Avril 2025
Nombre de patients à inclure : 150

Etablissement(s) participant(s)

> CHU de Nice

(06) ALPES-MARITIMES

Pr. Henri MONTAUDIE
Investigateur principal

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Jérôme DOYEN
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Caroline GAUDY
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Philippe SAIAG
APHP - CHU Ambroise Paré

Promoteur(s)

UNICANCER

Dernière mise à jour le 30 avril 2024