

Traitement adjuvant par encorafenib et binimetinib versus placebo dans le traitement des mélanomes entièrement réséqués de stade IIB/C avec mutation BRAF V600E/K : étude de phase III randomisée en triple aveugle, en collaboration avec le groupe mélanome de l'EORTC

Investigateur principal : Celeste LEBBE

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05270044>

Population cible : Mélanome en adjuvant stade IIb et IIc réséqué - 12 semaines entre la résection et le début du traitement

Traitement à l'étude : antiBRAF (Encorafenib)+antiMEK (Binimetinib) versus Placebo doublement appariés

Schéma de traitement : Encorafenib 450 mg 1x/j et binimetinib 45 mg 2x/j pendant 12 mois ou Placebo pendant 12 mois

Rythme des visites : 1 cycle=28 jours

Critères d'inclusion	O	N
Présélection moléculaire		
1. Avant toute activité liée à l'étude, un consentement éclairé écrit devra être remis conformément aux ICH/BPC et aux réglementations nationales/locales		
2. Homme ou femme âgé(e) de ≥ 18 ans.		
3. Patient ayant subi une résection chirurgicale, présentant des marges d'exérèse et un nouveau diagnostic histologique/pathologique confirmé de mélanome cutané de stade II (pT3b-pT4bN0) selon la 8e édition de l'AJCC		
4. Ganglion sentinelle (SN) négatif (pN0)		
5. Biopsie du ganglion sentinelle (SN) dans les 14 semaines suivant le diagnostic initial de mélanome		
6. Échantillon tumoral disponible pour la recherche centrale de la mutation BRAF V600E/K. Bloc de tissu tumoral fixé au formol et inclus dans la paraffine (FFIP) (formalin-fixed, paraffin-embedded - FFPE) ou un minimum de 10 lames, idéalement jusqu'à 20 lames		
Sélection		
1. Avant toute activité liée à l'étude, un consentement éclairé écrit devra être signé conformément aux ICH/BPC et aux réglementations nationales/locales		
2. Mélanome confirmé centralement positif pour la mutation BRAF V600E/K.		
3. Patient sans récurrence, d'après l'imagerie de référence requise et les évaluations physiques/dermatologiques effectuées respectivement dans les 6 semaines et les 2 semaines précédant la randomisation (Jour 1).		
4. Randomisation dans les 12 semaines qui suivront la résection chirurgicale complète, incluant une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (BGLS)		

5. Rémission définitive de l'intervention chirurgicale (p. ex. cicatrisation complète des plaies, absence d'infections non contrôlées ou de drains implantés)		
6. Indice de performance ECOG de 0 ou 1		
7. Fonction hématologique normale : i. Numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ii. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ iii. Hémoglobine $\geq 9,0 \text{ g/dl}$		
8. fonction rénale normale : Créatinine sérique $\leq 1,5 \times \text{LSN}$; ou clairance de la créatinine calculée $\geq 50 \text{ ml/min}$ selon la formule de Cockcroft Gault ;		
9. Électrolytes normaux, définis comme le taux sérique de potassium et de magnésium dans les limites institutionnelles normales.		
10. Fonction hépatique anormale : i. Bilirubine totale sérique $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ et $< 2 \text{ mg/dl}$ ii. Alanine aminotransférase (ALAT) et/ou aspartate aminotransférase (ASAT) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$		
11. fonction cardiaque normale : i. Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\geq 50 \%$ déterminée par une ventriculographie isotopique (MUGA) ou une échocardiographie. ii. Intervalle QT moyen rectifié en trois exemplaires pour la fréquence cardiaque selon la formule de Fridericia (QTcF) $\leq 480 \text{ msec}$ et aucun antécédent de syndrome QT		
12. Fonction de coagulation normale, définie par un INR $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ sauf si le patient reçoit un traitement anticoagulant, pour autant que le TP ou le TCA se situe dans la plage thérapeutique ;		
13. test β -HCG sérique négatif (patientes susceptible de débuter une grossesse uniquement) réalisé dans les 3 jours précédant le Jour 1		
14. Les participantes susceptible de débuter une grossesse devront utiliser des méthodes de contraception adéquates (voir Annexe 4 du protocole, Section 10.4.2) : -Les patientes devront soit avoir été ménopausées depuis au moins un an, chirurgicalement stériles depuis au moins 6 semaines, ou devront accepter de prendre les précautions appropriées pour éviter une grossesse. -Les patients de sexe masculin devront accepter de prendre les précautions appropriées pour éviter de concevoir un enfant.		

Critères d'exclusion	O	N
Présélection moléculaire		
1. État d'ulcération inconnu ; 2. Mélanome uvéal et muqueux ; 3. Métastases cliniquement décelables (N+/M1) ; 4. Microsatellites, satellites et/ou métastases en transit ; 5. Récidives locales (cicatrices).		

Sélection		
1. Femmes allaitantes ;		
2. Grossesse		
3. Antécédents ou preuves actuelles d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) ou facteurs de risque actuels d'OVR (p. ex. glaucome non contrôlé ou hypertension oculaire, antécédents d'hyperviscosité ou de syndromes d'hypercoagulabilité) ;		
4. Antécédents d'événements thromboemboliques ou vasculaires cérébraux ≤ 12 semaines avant la randomisation ; i. Remarque 1 : Les événements thromboemboliques ou vasculaires cérébraux comprennent les accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires, les thromboses veineuses profondes hémodynamiquement significatives (c'est-à-dire massives ou sous-massives), les embolies pulmonaires, les anévrysmes aortiques nécessitant une intervention chirurgicale ou les thromboses artérielles périphériques récentes ; ii. Remarque 2 : les patients présentant des événements thromboemboliques liés aux cathéters à demeure ou à d'autres procédures pourront être inclus ;		
5. Tumeur maligne antérieure ou concomitante au cours des 3 dernières années (le patient devra avoir été en rémission depuis au moins 3 ans). À l'exception des cancers de la peau non mélanomateux (carcinomes basocellulaires ou carcinomes épidermoïdes) et de tout cancer in situ.		
6. Toute affection associée à une durée de vie résiduelle inférieure à 5 ans		
7. Patients ayant des antécédents de cancer associé à la mutation RAS ;		
8. Traitement antérieur pour le mélanome au-delà d'une résection chirurgicale complète (toute thérapie anticancéreuse systémique antérieure ; radiothérapie antérieure)		
9. Hypersensibilité aux médicaments à l'étude ou à l'un des excipients		
10. Patients présentant une intolérance sévère au lactose (p. ex. problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, déficit en lactase total ou malabsorption du glucose-galactose)		
11. Fonction cardiovasculaire altérée ou maladies cardiovasculaires cliniquement significatives, notamment l'une des suivantes : i. Antécédents d'infarctus du myocarde aigu, de syndromes coronariens aigus (y compris angor instable, pontage aorto-coronarien, angioplastie coronaire ou pose de stent) ≤ 6 mois avant la randomisation ii. Insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement (de grade ≥ 2 selon la New York Heart Association) ; iii. Hypertension non contrôlée définie comme une pression artérielle systolique persistante ≥ 150 mmHg ou une pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg malgré un traitement optimal ; iv. Présence d'arythmies cardiaques cliniquement significatives, notamment de fibrillation auriculaire non contrôlée ou de tachycardie supraventriculaire		

paroxystique non contrôlée (une fibrillation auriculaire stable contrôlée ou une tachycardie supraventriculaire paroxystique sera acceptée)		
12. Troubles neuromusculaires associés à la CK > LSN (p. ex. myopathies inflammatoires, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire médullaire)		
13. Pneumopathie non infectieuse et maladie pulmonaire interstitielle		
14. Patients présentant un test RT-PCR positif au SARs-CoV2 ou à des variantes du SARs-CoV2 à la sélection ou supposés avoir été infectés par le SARs-CoV2 ou par des variantes du SARs-CoV2 avec confirmation en attente ;		
<p>15. Patients atteints d'une infection bactérienne, fongique ou virale active, notamment, sans s'y limiter : VHB, VHC, VIH ou maladie liée au SIDA connue, ou infection nécessitant un traitement thérapeutique systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation.</p> <p>Remarque : Les patients recevant des antibiotiques prophylactiques (p. ex. pour la prévention d'une infection des voies urinaires) feront exception et pourront participer.</p> <p>Remarque : Les patients positifs pour l'HBsAg (c.-à-d. hépatite active aiguë ou chronique) seront exclus. Les patients avec un résultat positif pour les anticorps anti-HBc mais négatif pour le profil HBsAg et anticorps anti-HBs pourront être éligibles après examen et approbation du promoteur ou de son représentant.</p> <p>Remarque : Les patients présentant un résultat positif aux anticorps anti-VHC, mais un taux viral du VHC indétectable pourront être éligibles après examen et approbation du promoteur ou de son représentant.</p> <p>Remarque : Les patients atteints d'une maladie à VIH stable confirmée pourront être éligibles s'ils présentent un taux viral < 50 cellules/ml et une numération des CD4 > 200 cellules/mm³, et auront été sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, à condition qu'ils répondent à tous les autres critères d'éligibilité de l'étude. Le dépistage du VIH ne sera pas obligatoire pour l'inclusion dans l'étude ; toutefois, le test devra être effectué dans les centres où cela est exigé localement selon la pratique clinique locale ;</p>		
16. Incapacité d'ingérer ou de digérer les comprimés et les gélules. Cela pourra résulter d'une altération de la fonction gastro-intestinale ou de la maladie, comme par exemple : maladies ulcéreuses, syndrome de malabsorption, résection de l'intestin grêle, iléus, etc. Ou toute affection entraînant des nausées, des vomissements ou de la diarrhée non contrôlés ;		
17. Présence de toute affection psychologique ou situation familiale, sociologique ou géographique pouvant gêner l'observance du protocole de l'étude et le		

calendrier de suivi selon le jugement des investigateurs ces situations devront être évaluées avec le patient avant la randomisation dans l'étude ;		
18. Si le patient est un membre de la famille de l'investigateur ou d'un associé, collègue et employé contribuant à la conduite de l'étude (secrétaire, infirmier, technicien) ou autre poste susceptible de représenter un conflit d'intérêts, le patient ne sera éligible qu'à condition que le consentement éclairé ait été demandé par une personne dûment qualifiée qui soit totalement indépendante de cette relation ;		
19. participation à une étude clinique avec administration d'un produit expérimental dans les 4 semaines ou pendant cinq fois la demi-vie du produit expérimental, selon l'éventualité la plus longue, avant la première dose du traitement à l'étude.		
20. Patients ayant renoncé à leur liberté par adjudication administrative ou juridique ou qui auraient été mis sous tutelle.		