

## **EORTC 1612-MG - EORTC 1612-MG (dernière mise à jour : 11/07/2019)**

[ARCHIMAIDindex.php?action=show&id=736](#)

### **Informations générales**

**Titre de l'étude** : Association du traitement ciblé (encorafénib et binimétinib) suivie d'une association d'immunothérapie (ipilimumab et nivolumab) par rapport à une association d'immunothérapie immédiate chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique avec mutation V600 BRAF : une étude de phase II randomisée menée par l'EORTC (EBIN)

**Traitement** : Métastatique ou localement avancé

**Type d'étude** : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

**Phase** : II      **Stade** : Localement avancé à Métastatique      **Ligne(s)** : 1

**Schéma** : Les patients sont randomisés en 2 bras :

- Bras A : les patients reçoivent du nivolumab en IV toutes les 3 semaines en association avec de l'ipilimumab en IV toutes les 3 semaines pendant 3 mois, puis les patients reçoivent du nivolumab en IV en monothérapie toutes les 4 semaines jusqu'à la fin des 2 ans de traitement total en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

- Bras B : les patients reçoivent de l'encorafénib PO une fois par jour en association avec du binimétinib PO 2 fois par jour pendant 12 semaines suivi, après une semaine de pause, de nivolumab en IV en association avec de l'ipilimumab en IV toutes les 3 semaines pendant 3 mois suivi de nivolumab en IV en monothérapie toutes les 4 semaines jusqu'à la fin des 2 ans de traitement total, puis les patients reçoivent de nouveau de l'encorafénib PO 1 fois par jour en association avec du binimétinib PO 2 fois par jour en continu jusqu'à progression de la maladie ou survenue de toxicités.

Les patients sont suivis pendant 4 ans maximum.

**Objectif principal** :

Évaluer la survie sans progression.

**Objectifs secondaires** :

- Évaluer la survie globale.
- Évaluer le taux, le délai et la durée de la réponse complète, le meilleur taux de réponse globale, le délai jusqu'à la meilleure réponse et la durée de la réponse.
- Évaluer les événements indésirables.
- Évaluer la réponse tumorale selon les critères iRECIST.
- Évaluer la réponse au traitement de deuxième intention selon les critères RECIST v1.1.
- Comparer la qualité de vie.
- Prélever du matériel biologique pour des projets de recherche translationnelle visant à explorer la biologie du mélanome et à évaluer en parallèle le pronostic et/ou la valeur prédictive de biomarqueurs potentiels.

### **Spécialités / Localisations**

**Spécialité n°1** : Peau

**CIM10 - Localisation n°1** : C43 - Mélanome malin de la peau

### **Critères**

**Critères d'inclusion** : - Âge  $\geq$  18 ans.

- Mélanome cutané ou muqueux de stade III ou IV non résecable confirmé histologiquement ou cytologiquement.
- Mutation V600E ou V600K du gène BRAF dans les tissus tumoraux avant l'inclusion.
- Échantillon de tissu tumoral issu d'un site non résecable ou métastatique disponible.
- Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 par tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) du thorax, de l'abdomen, du bassin et TDM ou IRM cérébrale, effectuées dans les 28 jours précédant la randomisation.
- Indice de performance  $\leq$  1 (OMS).
- Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles  $\geq$   $1,5 \times 10^9/L$ , lymphocytes  $\geq$   $1 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq$   $100 \times 10^9/L$ , hémoglobine  $\geq$  9 g/dL.
- Fonction hépatique : bilirubine totale  $\leq$   $1,5 \times$  LNS ou bilirubine directe  $\leq$  LNS, transaminases  $\leq$   $2,5 \times$  LNS (ou  $\leq$   $5 \times$  LNS en cas de métastases hépatiques).
- Fonction pancréatique : lipase
- Fonction ionique adéquate.
- Fonction rénale : créatinine  $\leq$   $1,5 \times$  LNS ou clairance de la créatinine  $\geq$  60 mL/min (formule de Cockcroft-Gault).
- Fonction de la coagulation : International Normalized Ratio (INR)  $\leq$   $1,5 \times$  LNS, temps de prothrombine  $\leq$   $1,5 \times$  LNS, temps de céphaline activée  $\leq$   $1,5 \times$  LNS.
- Fonction cardiaque : fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\geq$  50 %, intervalle QT corrigé
- Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude et au moins pendant 5 mois (pour les femmes) ou 7 mois (pour les hommes) après la fin du traitement par nivolumab seul ou avec l'ipilimumab ou pendant au moins 2 mois après la fin du traitement par encorafénib et binimétinib.
- Test de grossesse sérique ou urinaire négatif dans les 72 heures avant l'inclusion dans l'étude.
- Consentement éclairé signé.

**Critères de non-inclusion** : - Mélanome uvéal.

- Signes radiologiques ou cliniques de pancréatite.
- Maladie cérébrale ou leptoméningée symptomatique. Les patients ayant des métastases cérébrales traitées localement et ne montrant pas de signe de progression à l'IRM 4 semaines après la fin du traitement sont autorisés.
- Score de Child Pugh B ou C ou antécédents de pancréatite aiguë ou chronique.
- Maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années. Les patients ayant une maladie stabilisée sous traitement hormonal substitutif sont autorisés.
- Syndrome paranéoplasique auto-immun nécessitant un traitement immunosuppresseur ou réservé à cet effet.
- Infection active nécessitant un traitement.
- Antécédents, signe actuel ou facteurs de risque d'occlusion veineuse rétinienne (par ex : glaucome, hypertension oculaire non contrôlé, antécédents de syndrome d'hyperviscosité ou d'hypercoagulabilité).
- Antécédents de maladie rétinienne dégénérative.
- Altération de la fonction gastro-intestinale ou maladie susceptible d'altérer considérablement l'absorption de l'encorafénib ou du binimétinib (par ex : maladie ulcéreuse, vomissements incontrôlés, syndrome de malabsorption, résection de l'intestin grêle avec diminution de l'absorption intestinale).
- Troubles neuromusculaires associés à une créatine phosphokinase  $>$  LNS (par ex : myopathies inflammatoires, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire rachidienne).
- Antécédents de syndromes coronariens aigus (par ex : infarctus du myocarde, angor instable, pontage aortocoronarien, angioplastie coronaire ou pose d'endoprothèse) dans les 6 mois avant la sélection.
- Antécédents de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou de maladie de Crohn nécessitant une intervention médicale (médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, ou intervention chirurgicale) dans les 12 mois avant le début du traitement à l'étude.
- Antécédents d'événements thromboemboliques ou cérébrovasculaires dans les 6 mois avant le début du traitement à l'étude (par ex : accident vasculaire cérébral, accidents ischémiques transitoires, accidents cérébrovasculaires, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, anévrisme de l'aorte nécessitant une intervention chirurgicale réparatrice ou thrombose artérielle périphérique d'apparition récente).
- Antécédents d'une autre tumeur maligne hématologique ou solide primaire. Les patients en rémission depuis au moins 5 ans ou ayant des antécédents de cancer de la peau non mélanomateux totalement réséqué ou de carcinome in situ traité correctement (par ex : cancer du col de l'utérus in situ ou cancer de la prostate pT1a) sont autorisés.
- Insuffisance cardiaque congestive symptomatique (c.-à-d. de grade 2 ou supérieur), arythmie cardiaque significative passée ou actuelle et/ou anomalie de la conduction
- Insuffisance cardiaque congestive symptomatique de grade  $\geq$  2, arythmie cardiaque significative antérieure ou actuelle ou anomalie de la conduction dans les 6 mois avant la sélection (les patients ayant une fibrillation auriculaire ou une tachycardie supraventriculaire paroxystique sont autorisés).
- Traitement par des agents immunosuppresseurs ou corticoïdes systémiques ( $>$  10 mg/jour de prednisone ou équivalent) dans les 2 semaines précédant le début du traitement à l'étude. Les patients prenant des corticoïdes en prémédication pour les allergies ou ayant des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie ayant nécessité des stéroïdes oraux ou IV sont autorisés.

- Traitement antérieur de la maladie avancée (par ex : anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4, anti-LAG-3, anti-TIM-3, anti-IDO ou inhibiteurs du gène BRAF ou MEK).
- Traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs puissants de glycoprotéine P, glucuronidation, CYP3A4 (par ex : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis).
- Traitement anticoagulant concomitant à doses thérapeutiques par des anticoagulants oraux (par ex : warfarine).
- Vaccins vivants dans les 30 jours précédant le début du traitement à l'étude (par ex : vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle, la fièvre jaune, la grippe H1N1, la rage et la fièvre typhoïde, et le BCG).
- Traitement anticancéreux dans les 4 semaines précédant la randomisation (par ex : rayons, intervention chirurgicale, traitement systémique).
- Allogreffe de tissu ou greffe d'un organe solide.
- Intervention chirurgicale lourde ou traumatisme dans les 12 semaines précédant le début du traitement à l'étude ou présence d'une lésion qui ne cicatrise pas.
- Intervention chirurgicale mineure (dont les extractions dentaires sans complication) dans les 28 jours précédant la randomisation.
- Toxicités non revenues à un grade  $\leq 1$  liées à un traitement adjuvant antérieur du mélanome par IFN, anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4.
- Cicatrisation incomplète des lésions après une intervention chirurgicale majeure dans le mois précédant le début du traitement à l'étude.
- Cicatrisation incomplète des lésions après une intervention chirurgicale mineure dans les 10 jours avant la randomisation.
- Toxicités non résolues liées à une radiothérapie antérieure.
- Antécédents d'hypersensibilité aux produits à l'étude ou à un excipient.
- Participation concomitante à une étude clinique ou traitement par un autre agent expérimental ou utilisation d'un dispositif expérimental dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude.
- Programme d'exercice intense après le début du traitement à l'étude.
- Toutes condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant empêcher le patient de se conformer aux contraintes du protocole.
- Toute maladie systémique sévère ou non contrôlée ou affection concomitante pouvant interférer avec la participation du patient à l'étude.
- Incapacité à avaler un traitement par voie orale.
- Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.
- Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

## Informations promoteur

**Nom du promoteur** : European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC

**Type de promoteur** : Institutionnel

**Adresse** : - 00000 HORS FRANCE

**Coordonnateur** : - *Mail* : - *Tél* :

## Informations centre investigateur n°1

**Nom du centre** : Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Adresse** : 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE

**Investigateur** : Professeur Laurent MORTIER

**TEC / ARC / IDE** : Benoît MINART - *Mail* : benoit.minart@chru-lille.fr - *Tél* : 03 20 44 64 15

**Ouverture de l'essai** : OUVERT

## Liens utiles

**INCa (français) :** <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-EORTC-1612-MG-etude-de-phase-2-evaluant-l-efficacite-d-une-association-de-therapie-ciblee-suivi-e-d-une-association-d-immunotherapie-par-rapport-a-une-association-d-immunotherapie-seule-chez-des-patients-ayant-un-melanome-non-resecable-ou-metastati>

**ClinicalTrials.gov (anglais) :** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03235245>