

CONVERCE

Evaluation de l'association du cobimetinib et du vemurafenib chez les patients présentant des métastases cérébrales d'un mélanome cutané avec mutation BRAF^{V600}

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Dr Thierry LE SIMPLE

Tél : 02 99 25 31 73

E-mail : t.lesimple@rennes.unicancer.fr

PROMOTEUR

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER EUGENE MARQUIS

Rue de la bataille Flandres-Dunkerque

Cs 44229 35042 Rennes Cedex- France

CHEF DE PROJET

Martine GESTIN

02 99 25 30 36

m.gestin@rennes.unicancer.fr

METHODOLOGISTE

Dr Boris CAMPILLO-GIMENEZ

02 99 25 32 32

b.campillo-gimenez@rennes.unicancer.fr

DATA MANAGER

Guillaume DANTON

02 99 25 31 73

g.danton@rennes.unicancer.fr

ARC

Marion TROCHET

02 99 25 31 65

m.trochet@rennes.unicancer.fr

ARC

Ugo PALLIER

02 99 25 30 03

u.pallier@rennes.unicancer.fr

FAX Cellule Promotion

02 99 25 32 34

CRITERES D'INCLUSION

- ◆ Hommes et femmes d'âge ≥ 18 ans.
- ◆ Mélanome cutané, muqueux ou de site primitif inconnu confirmé histologiquement et métastatique (stade IV)
- ◆ Mutation BRAF^{V600} documentée par une Plateforme de l'INCa.
- ◆ Présence de MC pour lesquelles une résection chirurgicale n'est pas une option thérapeutique et qui peuvent être traitée(s) par thérapie ciblée après avis d'une RCP.
- ◆ Au moins une MC mesurable dans au moins une dimension comprise entre 5 et 40 mm à l'IRM
- ◆ ≤ 2 thérapies systémiques en phase métastatique hors thérapie ciblée ; un traitement antérieur par anti-CTL-A4 et/ou anti-PD-1 et/ou anti-PD-L1 est autorisé si les patients ont une progression cérébrale documentée. Un délai ≥ 4 semaines doit être respecté entre la dernière immunothérapie et la 1ère administration des traitements à l'étude
- ◆ Pour les patients ayant reçu une RT totale ou une radiochirurgie et/ou une chirurgie pour les MC (cohortes B et C), progression significative d'au moins une lésion selon RECIST 1.1.m, ≥ 4 semaines après la fin de ce traitement.
- ◆ Etat général ECOG ≤ 2.
- ◆ Récupération de tous les EI du dernier traitement systémique ou local antérieur (sauf alopecie).
- ◆ Consentement éclairé, daté et signé.
- ◆ Patients acceptant et capables de se soumettre aux visites prévues, au plan de traitement, aux examens de laboratoire et aux autres procédures de l'étude.
- ◆ Pour les femmes en âge de procréer, test sérique de grossesse négatif dans les 10 jours précédant le début du traitement à l'étude. Les femmes ne pouvant pas procréer (stériles chirurgicalement ou ménopausées depuis plus de 1 an) peuvent être incluses dans l'essai.
- ◆ Pour les hommes et les femmes capables de procréer, utilisation d'une méthode efficace de contraception durant la période de traitement et au moins 6 mois après la dernière administration du traitement à l'étude. Les méthodes de contraception efficaces sont définies comme celles qui ont un faible taux d'échec (par exemple : moins de 1% par an) lorsqu'elles sont utilisées de façon systématique et correctement (par exemple : utilisation d'implants injectables combinée à une contraception orale ou à un dispositif intra-utérin) ou comme une abstinence totale (dans les situations où le mode de vie des patients la garantit).
- ◆ Fonctions hématologique, rénale et hépatique adéquates dans les 14 jours qui précèdent l'administration du traitement (Cf. p48)

CRITERES DE NON INCLUSION

- ◆ Mélanome uvéal.
- ◆ Atteinte leptoméningée symptomatique ou diffuse.
- ◆ HTIC non contrôlée. Les patients peuvent être inclus si les traitements corticoïdes et anti-comitiaux sont à dose stable dans les 2 semaines précédant l'inclusion .
- ◆ Indication neurochirurgicale ou d'irradiation en urgence .
- ◆ Maladie maligne antérieure active dans les 3 dernières années sauf les cancers localement curables traités en rémission complète ou une LLC de stade I non traitée
- ◆ Infection VIH connue
- ◆ Traitements antérieurs par BRAFI, MEKI, ERKI ou pan-ITK
- ◆ Administration concomitante d'autres anticancéreux .
- ◆ Traitement cytotoxique et/ou expérimental ou immunothérapie dans les 4 semaines et/ou radiothérapie dans les 2 semaines avant le début du traitement à l'étude.
- ◆ Femmes enceintes ou qui allaitent
- ◆ Nausées et vomissements réfractaires, malabsorption intestinale ou résection intestinale significative empêchant l'absorption adéquate ou incapacité à avaler les comprimés .
- ◆ Colite ulcéraire, œsophagite érosive ou gastrite, maladie inflammatoire ou infection de l'intestin, diverticules ou toute autre condition gastro-intestinale à risque de perforation
- ◆ Tout événement parmi les suivants dans les 6 mois qui précèdent la 1ère administration du traitement à l'essai : IDM, angor sévère/instable, ICC symptomatique (grade ≥ 2), AVC ou AIT, HTA (grade > 2) non contrôlée .
- ◆ Trouble du rythme auriculaire ou ventriculaire significatif (grade ≥ 2)
- ◆ QTc ≥ 450 msec ou FEVG < LNI (scintigraphie ou échographie)
- ◆ Antécédent, facteur de risque ou pathologie rétinienne majorant le risque d'OVR ou de Rétinopathie Séreuse Centrale (RSC) : mise en évidence d'une pathologie rétinienne considérée comme un facteur de risque d'OVR (glaucome, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperglycémie) ou de RSC ou antécédent de décollement de la rétine, de chorioretinopathie séreuse centrale ou de thrombose veineuse rétinienne.
- ◆ Troubles médicaux graves ou non contrôlés qui, de l'avis de l'investigateur, peuvent majorer le risque lié à la participation à l'essai ou à l'administration du traitement à l'étude, compromettre la capacité du patient à suivre le protocole ou interférer avec l'interprétation des résultats de l'essai.
- ◆ Patients sous tutelle, curatelle, protection de justice, non-informés du diagnostic, incapables de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.
- ◆ Anomalies de l'ionogramme non corrigées (Ca, Mg, K, Na).

OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer l'efficacité de l'association cobimetinib + vemurafenib chez les patients présentant un mélanome muté BRAF^{V600} avec des MC asymptomatiques préalablement non traitées

COHORTES

A	neurologiquement asymptomatiques et non traités
B	neurologiquement asymptomatiques et prétraités localement
C	neurologiquement symptomatiques, prétraités localement ou non

TRAITEMENT A L'ETUDE

COBIMETINIB :

3 comprimés matin
60mg 1 fois par jour

VEMURAFENIB :

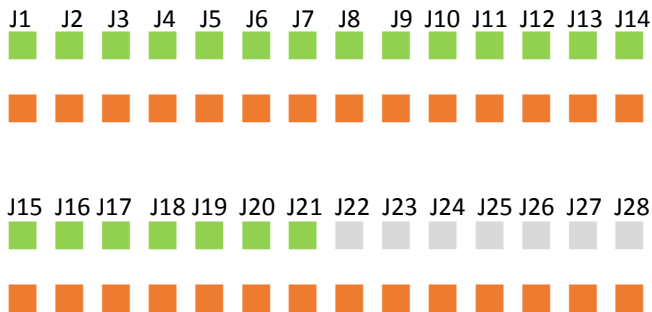
4 comprimés matin et soir
940 mg 2 fois par jour

Adaptation de dose

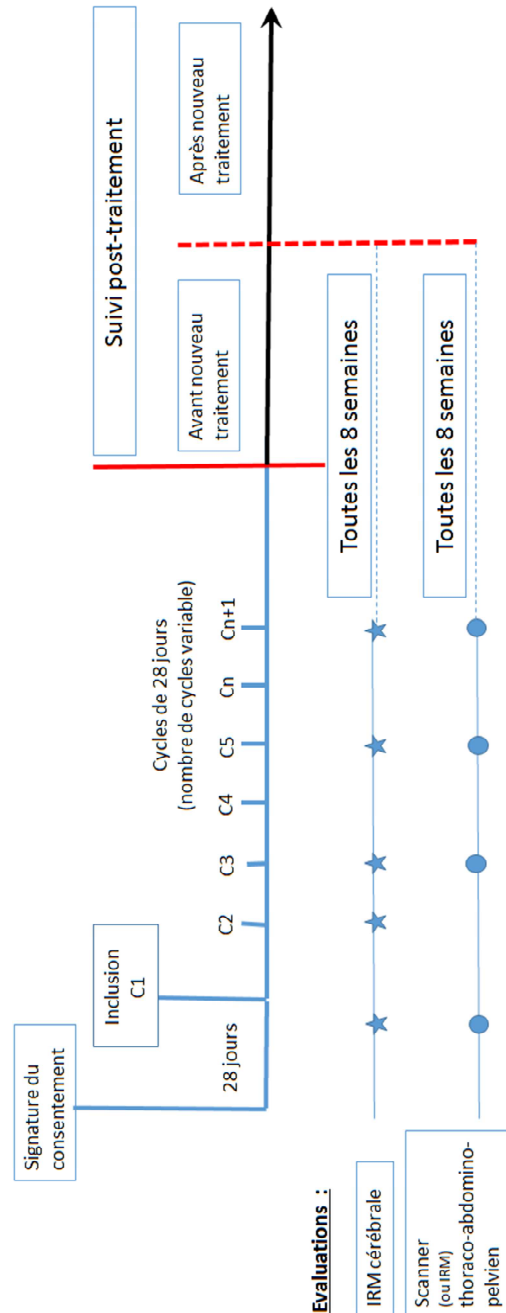
60mg/j → 40mg/j → 20 mg/j

1920mg/j → 1440mg/j →
960mg/j

CYCLE



Aliments interdits (à interrompre 7 jours avant le début du traitement) jus de pamplemousse et millepertuis (hyperforine)



EVENEMENT D'INTERET PARTICULIER

à déclarer en EIG.

- ♦ Toute OVR.
- ♦ Tout décollement de rétine.
- ♦ Toute augmentation des valeurs d'ASAT, d'ALAT, de bilirubine de grade 4.
- ♦ Un taux d'ASAT ou d'ALAT > 3 fois la valeur de l'inclusion associée à un taux de bilirubine totale > 2 fois la LNS.
- ♦ Un taux d'ASAT ou d'ALAT > 3 fois la valeur de l'inclusion associée à un ictère.
- ♦ Une photosensibilité de grade ≥ 3.
- ♦ Une suspicion de transmission d'un agent infectieux par les traitements expérimentaux.
- ♦ Un Carcinome Epidermoïde Cutané (CEC), quel que soit le grade.
- ♦ Un carcinome épidermoïde non cutané, quel que soit le grade.
- ♦ Un allongement de l'intervalle QTc de grade ≥ 3.
- ♦ Une diminution de la FEVG, une cardiomyopathie de grade ≥ 2.
- ♦ Un nouveau mélanome primitif.
- ♦ Un polype gastro-intestinal.
- ♦ Un nouveau cancer ou la progression/récidive d'un précédent cancer autre que la maladie à l'étude.

GESTION DES EIGs

- ♦ A déclarer immédiatement dès la prise de connaissance,
- ♦ Compléter le formulaire d'EIG (au minimum : nom de l'événement, date de l'événement, grade, **imputabilité** au vemurafenib / cobimetinib, critère de gravité),
- ♦ Le faxer à la cellule promotion du Centre Eugene Marquis au :

02 99 25 32 34

ENVOI CENTRALISE DES IRMs

Les CDs d'IRM sont à envoyer à la cellule Promotion du Centre Eugène Marquis