

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1904

Code	IFCT-1904 ENCO-BRAF
N° Eudract	2019-004621-24
Investigateur Coordinateur	Dr David PLANCHARD Comité de Pathologie thoracique Gustave Roussy 114, rue Edouard-Vaillant 94805 Villejuif Cedex
Investigateur Coordinateur associé	Dr Charles RICORDEL Service de pneumologie CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Coordination	M. Franck Morin (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Titre	Etude de phase II évaluant l'inhibiteur de BRAF encorafenib en combinaison avec l'inhibiteur de MEK binimetinib chez des patients atteints d'un cancer non à petites cellules présentant une mutation BRAF V600E
Rationnel	<p>Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente environ 85 % de tous les cancers du poumon et demeure la principale cause de décès liée au cancer dans le monde. Des progrès récents ont permis une meilleure caractérisation des mutations oncogéniques qui contribuent à la pathogenèse moléculaire des cancers du poumon. Ces progrès ont conduit au développement rapide de thérapies ciblées et à une approche plus personnalisée du traitement.</p> <p>Les mutations du gène BRAF V600E sont présentes chez environ 2% des patients. Des traitements inhibiteurs de BRAF ont été développés (dabrafenib, vemurafenib). Ces traitements sont dorénavant associés à des inhibiteurs de MEK (trametinib). En effet, l'association a montré une efficacité supérieure aux inhibiteurs de BRAF en monothérapie.</p> <p>L'encorafenib est un inhibiteur de BRAF et le binimetinib est un inhibiteur de MEK. Ils ont démontré leur efficacité en combinaison dans le mélanome avancé muté BRAF V600E. Bien qu'ils n'aient pas été étudiés en comparaison directe avec dabrafenib et trametinib dans le mélanome, les résultats numériquement supérieurs avec encorafenib et binimetinib donne l'assurance qu'il existe au moins une efficacité comparable dans le contexte du mélanome. En particulier lorsqu'on les compare aux résultats des essais qui comprenaient un groupe témoin commun, le vemurafenib qui a donné des résultats semblables dans tous les essais. Ces résultats suggèrent que l'efficacité d'encorafenib et binimetinib dans le CPNPC BRAF V600E pourrait être similaire ou potentiellement supérieure à celle observée avec dabrafenib et trametinib. De plus, le profil de tolérance est différent notamment concernant les fièvres présentes chez plus de 50% des patients recevant dabrafenib et trametinib contre 18% pour ceux recevant encorafenib et binimetinib.</p>
Objectifs	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer l'efficacité d'encorafenib + binimetinib en 1ère ou 2ème ligne de traitement chez des patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) présentant une mutation BRAF V600E mesurée par le taux de réponse objective évalué par l'investigateur. <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer l'efficacité d'encorafenib + binimetinib chez des patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation BRAF V600E mesurée par la durée de réponse, le taux de contrôle de la maladie, la survie sans progression, (évalués par l'investigateur et par une revue indépendante) et le taux de réponse objective évalué par une revue indépendante. • Evaluer l'efficacité d'encorafenib + binimetinib mesurée par la survie globale. • Evaluer l'innocuité et la tolérance d'encorafenib + binimetinib chez des patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation BRAF V600E. • Evaluer la qualité de vie chez des patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation BRAF V600E recevant encorafenib + binimetinib.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1904

	<p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analyser l'ADN tumoral circulant (ADNct) dans le sang afin de : <ul style="list-style-type: none"> Déterminer si les mutations de BRAF dans l'ADNct sont corrélées avec les mutations du tissu tumoral. Etudier la réponse tumorale (suivi longitudinal de l'ADNct pendant le traitement) Rechercher des mécanismes de résistance acquise à encorafenib+binimetinib chez les patients qui progressent. Analyse par Séquençage Nouvelle Génération (NGS) du plasma axée sur les altérations génomiques détectables dans ADNct. Des échantillons tumoraux optionnels pourront être collectés en fin d'étude. La méthode de collecte de ces échantillons n'est pas imposée dans le protocole et les échantillons de tumeur ou de cytologie pourront être acceptés.
<p>Bénéfices et risques</p>	<p>Bénéfices attendus : amélioration du taux de réponse objective.</p> <p>Risques : effets indésirables du traitement par encorafenib + binimetinib dont les plus fréquents sont rash, œdèmes périphériques, arthralgie, myalgie, vomissements, maux de tête, kératodermie palmo-plantaire.</p>
<p>Considérations statistiques</p>	<p>119 patients devront être inclus.</p> <p>Critère principal : Taux de réponse objective</p> <p>L'hypothèse est que le taux de réponse objective sera supérieur à 60%.</p>
<p>Durée de l'étude</p>	<p>Période d'inclusion : 30 mois, période de suivi : 6 mois minimum</p>
<p>Schéma</p>	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>CBNPC métastatique muté BRAF-V600E</p> <p>Critères d'inclusion principaux</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 ans WHO performance status 0-1 Mutation BRAF V600E (inclusion après analyse locale) Absence de traitement antérieur par anti-BRAF Métastases du SNC stables autorisées 1^{ère} ou 2^{ème} ligne </div> <div style="margin-left: 20px;"> <div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 20px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0f2f1;"> <p>COHORTE A 1^{ère} ligne</p> <p>N = 60</p> </div> <div style="margin: 0 10px;">→</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #3971b8; color: white;"> <p>Binimetinib: 45mg bid Encorafenib: 450 mg QD Cycles de 28 jours</p> </div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0f2f1;"> <p>COHORTE B 2^{ème} ligne</p> <p>N = 59</p> </div> <div style="margin: 0 10px;">→</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #3971b8; color: white;"> <p>Binimetinib: 45mg bid Encorafenib: 450 mg QD Cycles de 28 jours</p> </div> </div> </div> </div> <p>Evaluation RECIST 1.1 toutes les 8 semaines jusqu'à progression</p> </div>
<p>Critères d'inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> Le patient doit avoir daté et signé un formulaire de consentement approuvé par le comité d'éthique en accord avec le cadre juridique et institutionnel. Le consentement doit avoir été signé avant que des procédures liées au protocole et ne faisant pas partie de la prise en charge habituelle des patients soient réalisées. <p>Les patients doivent être disposés et capables de respecter le calendrier des visites, du traitement et des analyses de laboratoire.</p> <ol style="list-style-type: none"> Femme ou homme âgé de plus de 18 ans. Diagnostic de CBNPC de stade IV (M1a, M1b ou M1c AJCC 8^{ème} édition) confirmé histologiquement ou cytologiquement. <u>En cas de doute sur le diagnostic, veuillez contacter l'IFCT.</u> <p>Note : En cas de diagnostic uniquement confirmé cytologiquement, le patient peut être éligible si un cytobloc est disponible – ceci doit être discuté et approuvé par l'IFCT avant l'inclusion.</p> <ol style="list-style-type: none"> Performance status ECOG 0 ou 1. Patient capable d'avaler et digérer un traitement oral. Présence d'une mutation BRAF V600E dans le tissu du cancer pulmonaire déterminée par un laboratoire local. L'investigateur doit confirmer avant l'inclusion que du tissu tumoral adéquat est disponible pour confirmation du statut mutationnel BRAF V600E par le laboratoire central. <p>Remarque : du tissu tumoral collecté après le diagnostic de maladie métastatique est préférable.</p>

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1904

L'échantillon tumoral ne doit pas être issu d'une localisation précédemment irradiée.

L'échantillon tumoral doit être un bloc (ou 10 à 15 lames blanches de tissu analysable) et 1 lame H&E.

8. Patients

- (COHORTE A) naïfs de traitement (absence de traitement systémique de la maladie avancée ou métastatique),
- (COHORTE B) **en progression après avoir** reçu 1) une 1ère ligne de chimiothérapie à base de platine OU 2) une 1ère ligne de traitement avec un anti-PD-1/L1 seul ou en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine ou en combinaison avec une immunothérapie (par exemple : ipilimumab) avec ou sans chimiothérapie à base de platine.

Remarque : D'autres types de chimiothérapie sont acceptables si le patient était intolérant ou inéligible au platine.

Les patients avec un stade précoce (stade I-III) ayant été opéré puis ayant eu une chimiothérapie (traitement adjuvant), radiothérapie et/ou immunothérapie, et présentant de nouvelles lésions ou la preuve d'une récurrence de la maladie (maladie métastatique) dans les 12 mois suivant la fin du traitement adjuvant seront considérés comme ayant reçu une 1^{ère} ligne de traitement.

Le traitement de maintenance donné après une 1ère ligne de traitement de la maladie métastatique ne sera pas considéré comme une ligne de traitement dans la mesure où il n'existe pas de preuve de progression de la maladie entre la fin de la 1^{ère} ligne et le début du traitement de maintenance.

9. Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1. L'évaluation radiologique doit être effectuée dans les délais indiqués.
10. Fonction médullaire adéquate caractérisée à l'inclusion par les critères suivants :
 - Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$;
 - Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$;
 - Hémoglobine ≥ 8.5 g/dL (avec ou sans transfusions sanguines).
11. Fonction hépatique et rénale adéquate caractérisée à l'inclusion par les critères suivants :
 - Bilirubine totale $\leq 1.5 \times$ LNS (Limite Normale Supérieure) et < 2 mg/dL (ou $\leq 1.5 \times$ LNS et < 3 mg/dL en cas de syndrome de Gilbert documenté ou de métastases hépatiques) ; OU bilirubine totale $> 1.5 \times$ LNS avec bilirubine indirecte $< 1.5 \times$ LNS;
 - ALAT et ASAT $\leq 2.5 \times$ LNS, ou $\leq 5 \times$ LNS si métastases hépatiques;
 - Créatinine sérique $\leq 1.5 \times$ LNS; ou clairance de la créatine calculée ≥ 50 mL/min par la formule de Cockcroft-Gault; ou débit de filtration glomérulaire > 50 mL/min/1.73m².
12. Les femmes susceptibles de procréer comme décrit dans l'annexe 1 du protocole, doivent avoir un résultat négatif de test β HCG sérique.
13. Les femmes susceptibles de procréer doivent être d'accord pour utiliser les méthodes de contraception hautement efficace ou acceptable, comme détaillé en annexe 1 du protocole, et pour ne pas donner d'ovocyte du screening jusqu'à 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.
14. Les hommes doivent être d'accord pour utiliser les méthodes de contraception hautement efficace ou acceptable, comme détaillé en annexe 1 du protocole, et être d'accord pour ne pas donner de sperme à compter de la date du screening et ce jusqu'à 90 jours après la dernière dose d'encorafenib ou de binimetinib.
15. Le patient doit être couvert par un régime national d'assurance maladie.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1904

Critères de non-inclusion

1. Patient présentant un carcinome non-épidermoïde ayant une preuve de : mutation EGFR, réarrangement de l'oncogène de fusion ALK ou de ROS1.
2. Traitement antérieur avec un autre inhibiteur de BRAF (dabrafenib, vemurafenib...), ou avec un autre inhibiteur de MEK (trametinib, cobimetinib...) avant inclusion.
4. Patient ayant reçu plus d'une ligne de traitement systémique antérieur de la maladie avancée/métastatique pour la cohorte B.
Remarque : les traitements séparés par une progression sont généralement considérés comme deux lignes de traitement.
Toute intervention thérapeutique incluant un traitement systémique, chirurgie concomitante ou suivie par un traitement systémique, radiothérapie concomitante à un traitement systémique, ou radiothérapie stéréotaxique/radiochirurgie, initiée ou ajoutée à un traitement existant de la maladie oligo-métastatique sera considérée comme une nouvelle ligne de traitement.
L'irradiation palliative de lésion isolée est autorisée et ne sera pas considérée comme une nouvelle ligne de traitement.
La chirurgie/radiochirurgie de métastases du SNC (Système Nerveux Central) est autorisée et ne sera pas considérée comme une ligne de traitement s'il n'y a pas eu de traitement systémique (néoadjuvant ou adjuvant).
La chirurgie suivie par une chimiothérapie pour le traitement de la maladie métastatique sera considérée comme une ligne de traitement.
5. Administration de traitements anticancéreux ou de traitements expérimentaux dans les intervalles suivants avant la première administration du traitement à l'étude :
 - i) ≤ 14 jours pour la chimiothérapie, les thérapies ciblées, la radiothérapie, l'immunothérapie (par exemple erlotinib, crizotinib, bevacizumab...).
 - ii) ≤ 14 jours ou 5 demi-vies (avec un minimum de 14 jours) pour les traitements ou dispositifs expérimentaux. Pour les traitements expérimentaux avec une demi-vie longue (par exemple > 5 jours), l'inclusion avant 5 demi-vies requiert l'autorisation du promoteur.
 - iii) La radiothérapie palliative doit être terminée 7 jours avant la 1ère dose du traitement à l'étude.
6. Patient ayant eu une chirurgie majeure ≤ 6 semaines avant le début du traitement à l'étude.
7. Pour la cohorte B : patient n'ayant pas récupéré à un \leq Grade 1 des toxicités du traitement précédent et/ou complications d'une intervention chirurgicale précédente avant le début du traitement à l'étude.
Remarque : les conditions chroniques stables (\leq Grade 2) pour lesquelles une résolution n'est pas attendue (par exemple neuropathie, myalgie, alopecie, et endocrinopathies antérieures liés à un traitement) font exception.
8. Utilisation courante de traitement interdit, ou utilisation de traitement interdit ≤ 1 semaine avant le début du traitement à l'étude (cf protocole section 7.9).
9. Altération de la fonction gastro-intestinale ou maladie gastro-intestinale pouvant significativement altérer l'absorption du traitement oral de l'étude (nausées non contrôlées, vomissement ou diarrhée, syndrome de malabsorption, résection de l'intestin grêle...).
10. Altération de la fonction cardiaque ou maladie cardiaque cliniquement significative, incluant :
 - i) Antécédent d'infarctus du myocarde aigu, de syndrome coronarien aigu (incluant angine instable, pontage aortocoronarien, angioplastie coronaire ou stent) ≤ 6 mois avant le début du traitement à l'étude ;
 - ii) Insuffisance cardiaque congestive (Grade New York Heart Association (NYHA) ≥ 2)
 - iii) Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) $< 50\%$ déterminée par ECHO ou MUGA ;
 - iv) Hypertension non contrôlée définie comme une pression sanguine systolique persistante ≥ 150 mmHg ou une pression sanguine diastolique ≥ 100 mmHg malgré un traitement optimal ;
 - v) Antécédent ou présence d'une arythmie cardiaque cliniquement significative (incluant une fibrillation auriculaire non contrôlée ou une tachycardie supraventriculaire paroxystique non contrôlée)
 - vi) Intervalle QTcF à l'inclusion ≥ 480 ms ou antécédent de syndrome du QT prolongé.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1904

	<p>11. Antécédent d'évènement thromboembolique ou cérébro-vasculaire \leq 12 semaines avant la 1ère dose de traitement à l'étude. Les exemples incluent : accident ischémique transitoires, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire hémodynamique significative (massive ou sub-massive).</p> <p>Remarque : les patients présentant une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire ne résultant pas en une instabilité hémodynamique peuvent être inclus s'ils sont stables, asymptomatiques et si leur dose de traitement anticoagulant est stable depuis au moins 2 semaines.</p> <p>Les patients présentant des événements thromboemboliques liés à des cathéters ou à d'autres interventions peuvent être inclus.</p> <p>12. Antécédent ou preuves d'OVR en cours (occlusion veineuse rétinienne) ou facteurs de risque d'OVR (par exemple : glaucome non contrôlé ou hypertension oculaire, antécédent d'hyperviscosité ou de syndrome d'hypercoagulabilité); antécédent de maladie dégénérative de la rétine.</p> <p>13. Trouble neuromusculaire concomitant associé potentiellement à une élévation de la Créatine Kinase (par exemple : myopathie inflammatoire, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire spinale).</p> <p>14. Preuve de pneumonie active et non infectieuse, antécédent de maladie pulmonaire interstitielle nécessitant des corticoïdes oraux ou intraveineux pour leur prise en charge.</p> <p>15. Preuve d'infection par le VHB ou le VHC.</p> <p>Remarque : Les patients dont les résultats de laboratoire indiquent une infection guérie par le VHB ou le VHC peuvent être inclus.</p> <p>Les patients n'ayant aucun antécédent d'infection par le VHB qui ont été vaccinés contre le VHB et qui ont un anticorps positif contre l'antigène de surface de l'hépatite B comme seule preuve d'exposition antérieure peuvent être inclus.</p> <p>16. Patient présentant un antécédent connu de test HIV positif ou de SIDA.</p> <p>17. Infection active nécessitant un traitement systémique.</p> <p>18. Les patients présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées symptomatiques ou des métastases du SNC actives ne sont pas éligibles.</p> <p>Remarque : Les patients présentant des métastases cérébrales traitées ou non traitées peuvent participer si celles-ci sont stables et que les symptômes neurologiques sont revenus à la baseline au moins 28 jours avant la 1ère dose de traitement à l'étude.</p> <p>Les patients ne doivent pas présenter de preuve de nouvelles métastases cérébrales ou de métastases cérébrales en progression ou d'œdème du SNC.</p> <p>Les patients doivent avoir arrêtés les corticoïdes depuis au moins 7 jours avant la 1ère dose de produit à l'étude.</p> <p>19. Autre cancer concomitant ou antécédent de cancer dans les deux ans précédant le début de l'étude, à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau ou épidermoïdes de la peau traités de façon curative, néoplasme intraépithélial de la prostate, carcinome in situ du col de l'utérus, maladie de Bowen et cancer de la prostate de score Gleason 6.</p> <p>20. Sensibilité connue ou contre-indication à toute composante du traitement à l'étude ou à un de ses excipients.</p> <p>21. Grossesse confirmée par un résultat β-HCG positif ou allaitement.</p> <p>22. Tout autre problème médical ou psychiatrique grave, aigu ou chronique ou toute autre anomalie de laboratoire qui peut accroître le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du traitement à l'étude ou qui peut nuire à l'interprétation des résultats de l'étude et qui selon le jugement de l'investigateur, ferait du patient un candidat inapproprié pour l'étude.</p>
<p style="text-align: center;">Plan de traitement</p>	<p><u>Administration des traitements :</u></p> <p>Le traitement par encorafenib et binimetinib sera administré par voie orale sans tenir compte des repas.</p> <p>Le schéma de traitement suivant sera administré par période de 28 jours (\pm 3 jours) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encorafenib : 450 mg (6 capsules de 75 mg) une fois par jour • Binimetinib : 45 mg (3 comprimés de 15 mg) deux fois par jour <p>Pour un patient donné, la dose du traitement à l'étude peut être réduite ou interrompue, selon le cas, en fonction des modifications du traitement définies dans le protocole.</p>

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1904

Examens à réaliser	<p><u>Période de sélection</u> : examen clinique (poids, taille, PS, TA, pouls, température, fréquence respiratoire, tabagisme, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants), examen dermatologique (surveillance du possible développement de kératoacanthome et/ou carcinome épidermoïde, examen ophtalmologique (cf protocole pour détail), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (albumine, PAL, ALAT, ASAT, bicarbonate, bilirubine totale et bilirubine directe si bilirubine totale > LNS, calcium, chlorure, CPK (si CPK totale $\geq 3 \times$ LNS mesurer les isoenzymes, créatinine sérique, et myoglobine dans le sang ou les urines une fois par semaine), créatinine, glucose, LDH, lipase, magnésium, phosphate, potassium, protéines totales, sodium, acide urique, hépatite B hépatite C, VIH), analyse d'urine (apparence, couleur, densité, pH, protéine, glucose, cétones, sang, nitrite, leucocytes), coagulation (TP, INR, TCA), test sérique de grossesse (si applicable), scanner thoraco-abdomino-pelvien, IRM ou scanner cérébral avec injection de production de contraste, scintigraphie osseuse ou PET scan (en cas de métastase osseuse connue ou en cas de signes/symptômes suspects), ECG 12 dérivation, échocardiographie ou MUGA (fraction d'éjection ventriculaire gauche), questionnaire EQ-5D-5L.</p> <p><u>A chaque J1</u> : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température, fréquence respiratoire, tabagisme, événements indésirables, traitements concomitants), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (albumine, PAL, ALAT, ASAT, bicarbonate, bilirubine totale et bilirubine directe si bilirubine totale > LNS, calcium, chlorure, CPK (si CPK totale $\geq 3 \times$ LNS mesurer les isoenzymes, créatinine sérique, et myoglobine dans le sang ou les urines une fois par semaine), créatinine, glucose, LDH, lipase, magnésium, phosphate, potassium, protéines totales, sodium, acide urique).</p> <p><u>Si cliniquement indiqué</u> : examen ophtalmologique (cf protocole pour détail), coagulation (TP, INR, TCA), test sérique de grossesse.</p> <p><u>Toutes les 8 semaines</u> : examen dermatologique (surveillance du possible développement de kératoacanthome et/ou carcinome épidermoïde).</p> <p><u>Toutes les 8 semaines à partir de la date d'inclusion dans l'étude jusqu'à 12 mois puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression</u> : scanner thoraco-abdomino-pelvien, IRM ou scanner cérébral avec injection de production de contraste en cas de métastase cérébrale, scintigraphie osseuse ou PET-Scan, questionnaire EQ-5D-5L.</p> <p><u>Cycle 2 J1 puis toutes les 12 semaines</u> : ECG 12 dérivation, échocardiographie ou MUGA (fraction d'éjection ventriculaire gauche)</p> <p><u>A la fin du traitement</u> : examen clinique (poids, PS, TA, pouls, température, fréquence respiratoire, tabagisme, événements indésirables, traitements concomitants), examen dermatologique (surveillance du possible développement de kératoacanthome et/ou carcinome épidermoïde), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (albumine, PAL, ALAT, ASAT, bicarbonate, bilirubine totale et bilirubine directe si bilirubine totale > LNS, calcium, chlorure, CPK (si CPK totale $\geq 3 \times$ LNS mesurer les isoenzymes, créatinine sérique, et myoglobine dans le sang ou les urines une fois par semaine), créatinine, glucose, LDH, lipase, magnésium, phosphate, potassium, protéines totales, sodium, acide urique), ECG 12 dérivation, échocardiographie ou MUGA (fraction d'éjection ventriculaire gauche), questionnaire EQ-5D-5L.</p>
Evènements indésirables	<p><u>Définition d'un Evènement Indésirable Grave</u> : décès, mise en jeu du pronostic vital (risque immédiat de décès), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, Handicap ou invalidité persistants, anomalie ou malformation congénitale, évènement cliniquement significatif, grossesse, surdosage. Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme un EIG :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation de moins de 24h • Hospitalisation programmée requise par le protocole (administration des traitements, évaluation tumorale...) • Hospitalisation liée à une comorbidité si les critères suivants sont respectés : hospitalisation programmée avant l'étude ou programmée pendant l'étude si la chirurgie est devenue nécessaire du fait de la progression normale de la maladie ET le patient n'a pas eu d'évènement indésirable. • Hospitalisation pour des examens de routine. • Hospitalisation pour une autre circonstance de la vie qui n'a aucune incidence sur l'état de santé et ne nécessite aucune intervention médicale ou chirurgicale (manque de logement, difficulté économique, répit pour les aidants, situation familiale, raison administrative...).

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1904

	Les EIG sont à notifier à partir de la date de signature du consentement jusqu'à 30 jours après le dernier traitement à l'étude à l'exception des événements liés au traitement à l'étude. Seuls les EIG liés aux procédures spécifiques de l'étude sont à déclarer pendant la phase de screening.
Arrêt du traitement	Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Retrait de consentement • Evènement indésirable inacceptable ou traitement à l'étude non toléré • Report d'injection > 6 semaines • Progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1 • Progression clinique déterminée par l'investigateur en l'absence de progression radiographique • Grossesse ou allaitement • Déviation au protocole significative • Patient non compliant aux procédures de l'étude ou au traitement à l'étude • Patient perdu de vue • Décès • Arrêt de l'étude par l'IFCT • Autres raisons spécifiées dans le protocole
BIO-IFCT-1904	<u>Prélèvements tissulaires (obligatoire)</u> : Les prélèvements tissulaires seront récupérés pour l'analyse centralisée de BRAF V600E (1 lame H&E ainsi qu'un bloc ou 10 à 15 lames blanches). <u>Prélèvements sanguins</u> : 4 tubes cell-free DNA (40 mL) avant le J1 du cycle 1, puis 1 tube cell-free DNA (10 mL) toutes les 8 semaines et 3 tubes cell-free DNA (30 mL) à la progression.
Centres	Une quarantaine de centres participeront à cette étude. Les patients seront recrutés et pris en charge dans les services de pneumologie et d'oncologie thoracique des établissements de santé dont l'investigateur principal est membre ou participe à l'IFCT.
Gestion de l'étude	L'étude doit être conduite conformément au protocole. L'investigateur ne peut pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable et approbation documentée/avis favorable de l'IFCT et après approbation d'une modification substantielle par CPP/ ANSM. Des visites de monitoring seront organisées. Des audits ainsi que des inspections pourront également être organisées. En cas d'inspection, l'investigateur doit prévenir l'IFCT rapidement. L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuables au patient, que les données soient écrites à la main sur papier ou entrées électroniquement. Les documents de l'étude ainsi que les documents sources devront être archivés pour la durée maximale requise par la réglementation en vigueur.
Rapport final et publication	L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications. Les règles de publication sont détaillées dans le protocole section 16.