

SYNOPSIS V1.0 – 07/12/2022

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
Numéro de code promoteur du protocole : UC-GIG-2210	
Version (N° et date): V1.0 – 07/12/2022	
Titre de l'essai : Cohorte clinico-biologique prospective de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique BRAF ^{V600E} .	
Titre abrégé : COBRAf	
Investigateur Coordonnateur : Dr. Christelle de La Fouchardière	
Nombre de centres: 40	Nombre de patients: 400

B) SPONSOR IDENTIFICATION	
PROMOTEUR : <input checked="" type="checkbox"/> UNICANCER <input type="checkbox"/> AUTRE, PRECISEZ :	
Nom :	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 France
Personne à contacter :	Emilie BRUMENT Project Manager R&D UNICANCER Tel: +33 (0)1 71 93 61 64 Email: e-brument@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GENERALES SUR L'ESSAI
INDICATION : L'essai sera mené chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF ^{V600E}

Rationnel :

Malgré les progrès substantiels réalisés dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) en première et deuxième ligne, il existe encore des besoins cliniques non satisfaits pour les patients porteurs de la mutation BRAF^{V600E}, et en particulier pour les patients atteints de tumeurs MSS/pMMR. La survie globale et l'accès à différents traitements dans le cadre de la vie réelle sont méconnus. De plus, le pronostic des patients reste médiocre et la résistance thérapeutique aux associations avec des inhibiteurs de BRAF, est à l'heure actuelle quasi-universelle. Par conséquent, il semble essentiel de recueillir de manière prospective des données cliniques et biologiques sur ce sous-type rare de CCRm. Ces données permettront d'améliorer les connaissances et d'identifier les facteurs cliniques et biologiques pouvant guider les décisions thérapeutiques, prédire la résistance aux traitements, et pronostiquer la survie. Dans ce contexte, nous avons conçu cette étude de cohorte, prospective, qui permettra de collecter des données cliniques et des échantillons à utiliser pour la recherche, mais aussi pour collecter des données cliniques réelles concernant les traitements et les résultats de survie chez ces patients atteints de CCRm BRAF^{V600E}. Nous nous concentrerons sur la population âgée, peu explorée dans les essais cliniques, dans une sous-étude de cette cohorte.

Cette collecte de données cliniques et biologiques (tissu tumoral et prélèvements sanguins) nous permettra d'identifier des biomarqueurs prédictifs et pronostiques avec plusieurs "work packages" de recherche prévus pour :

1. Evaluer l'ADNcir pendant le traitement de la maladie métastatique en première, seconde et troisième ligne pour :
 - Evaluer sa valeur prédictive positive ou négative
 - Identifier les altérations moléculaires précédant et expliquant la résistance clinique au cours de la thérapie par les inhibiteurs de BRAF/EGFR et de l'immunothérapie
2. Evaluer l'environnement immunitaire du CCRm BRAF^{V600E} à la fois au niveau tumoral et sanguin (immunomonitoring).
3. Etudier spécifiquement le sous-groupe dMMR/MSI BRAF^{V600E}.
4. Evaluer la faisabilité du doublet encorafenib plus cetuximab après une première ligne de chimiothérapie chez les patients de 70 ans et plus.

De plus, les données recueillies décriront la prise en charge thérapeutique des patients atteints de CCRm BRAF^{V600E} dans le cadre de la pratique de routine, ce qui apportera des données très utiles. Les résultats de l'étude COBRAf pourraient poser des bases pour mieux comprendre le CCRm BRAF^{V600E} et identifier des biomarqueurs prédictifs et pronostiques aidant au développement de nouvelles approches thérapeutiques dans cette population.

METHODOLOGIE :

L'étude COBRAf a été conçue comme une étude prospective, multicentrique. L'étude est sans intervention thérapeutique et à risques et contraintes minimales (catégorie 2 selon la « Loi Jardé »). L'étude sera menée chez des patientes atteints d'un CCRm porteur d'une mutation BRAF^{V600E}.

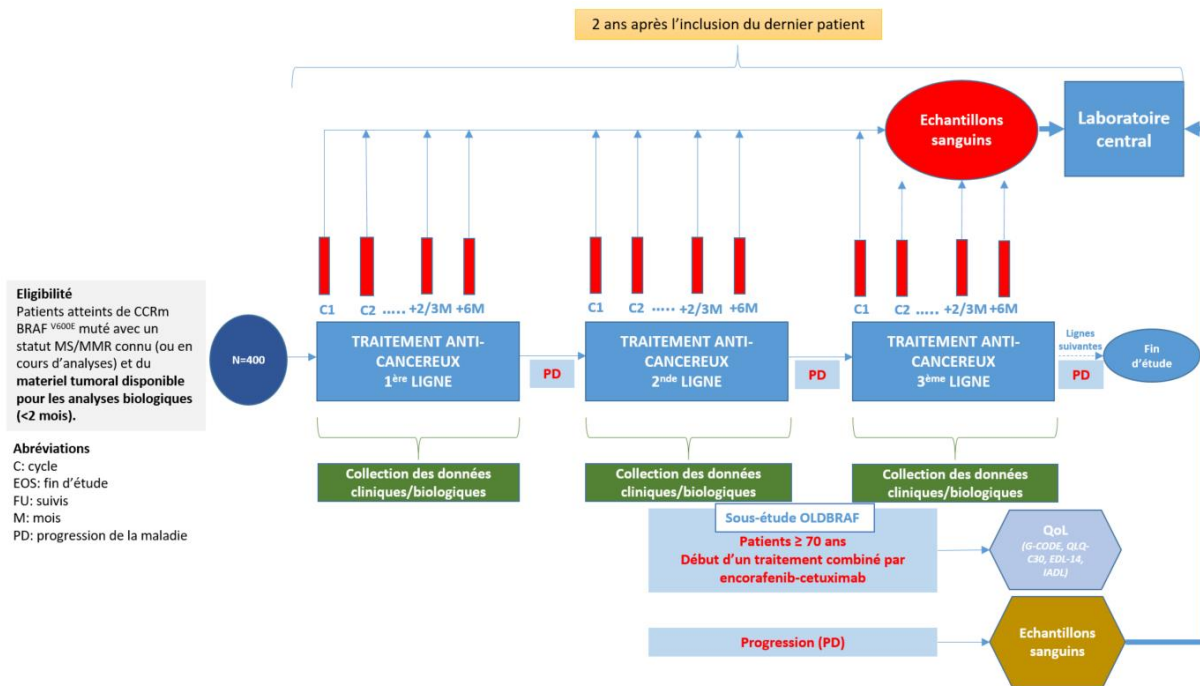


Figure. Schéma de l'étude COBRAf

La sous-étude ancillaire OLDBRAF sera proposée aux patients âgés de 70 ans ou plus, inclus dans l'étude COBRAf, et ayant débuté un traitement combiné encorafenib-cetuximab après au moins une ligne de traitement antérieure.

OBJECTIF PRINCIPAL :

Evaluer la survie globale (OS) dans une large cohorte de patientes atteints d'un CCRm portant la mutation BRAF^{V600E}, traités dans le cadre de la vie réelle.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

Les objectifs seront évalués dans la population globale et dans des sous-groupes de patients atteints de CCRm dMMR/MSI et pMMR/MSS.

- Décrire une large cohorte de patients atteints d'un CCRm portant la mutation BRAF^{V600E} comprenant notamment les caractéristiques des patients et de la tumeur, et les pratiques médicales actuelles.
- Identifier des marqueurs cliniques et biologiques pronostiques de la survie sans progression (PFS).
- Identifier des marqueurs cliniques et biologiques pronostiques de la survie globale (OS).
- Estimer l'efficacité de chaque ligne de traitement en vie réelle en terme de :
 - ✓ Taux de réponse objective (ORR).
 - ✓ Taux de contrôle de la maladie (DCR).
 - ✓ Survie sans progression (PFS)
- Décrire la cinétique des ADNcir durant chaque ligne de traitement
- Identifier les biomarqueurs prédictifs de la réponse/résistance à la combinaison de traitements anti-EGFR et anti-BRAF.

- *Objectif principal de la sous-étude ancillaire OLDBRAF : évaluer la faisabilité du doublet de traitement combiné encorafenib-cetuximab après au moins une première ligne de chimiothérapie chez des patients âgés de 70 ans et plus.*

CRITERES D'INCLUSION :

Les critères suivants doivent être vérifiés durant la période de screening.

Pour participer à l'étude, les patients doivent répondre aux critères d'inclusion suivants :

- 1) Hommes et femmes âgés de 18 ans ou plus
- 2) Cancer colorectal métastatique (CCRm) avec une mutation BRAF^{V600E} confirmée histologiquement, naïf de toute chimiothérapie dans le cadre de la maladie métastatique.
- 3) Echantillon de tissu tumoral disponible avant l'inclusion (si des échantillons de tissus tumoral plus anciens sont disponibles, ceux-ci seront également collectés) avec suffisamment de tissu pour les études biologiques. Les patients avec seulement une biopsie à l'aiguille fine ne sont pas éligibles.
- 4) Statut microsatellitaire/MMR connu (immunohistochimie [IHC] et réaction de polymérase en chaîne [PCR]) (ou en cours d'analyse).
- 5) Les patients doivent avoir signé un formulaire de consentement éclairé écrit avant toute procédure spécifique à l'essai. Si les patients sont physiquement incapables de donner leur consentement écrit, une personne de confiance de leur choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient.
- 6) Les patients doivent être disposés et capables de se confirmer aux procédures de l'étude.
- 7) Le patient doit être affilié à un système de sécurité sociale ou équivalent.

CRITERES DE NON INCLUSION :

Les patients ne sont pas éligibles à l'étude s'ils répondent à l'un des critères suivants :

- 1) Patients présentant un autre cancer concomitant au CCRm nécessitant un traitement ou influençant le pronostique selon l'équipe médicale.
- 2) Patients dont le suivi ne sera pas assuré par l'investigateur ou son équipe.
- 3) Toute condition pouvant compromettre la participation du patient à l'étude ainsi que la non-contraception pour les hommes et les femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes.
- 4) Les personnes privées de liberté ou sous tutelle ou curatelle.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

La survie globale des patients atteints d'un CCRm muté $BRAF^{V600E}$ dans le cadre de la vie réelle. La survie globale est définie comme le temps entre la date du premier diagnostique du CCRm et la date du décès, qu'elle qu'en soit la cause. Les patients vivants au moment de l'analyse seront censurés à la date de leur dernier suivi.

CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES :

- Collecter des données prospectives concernant le CCRm muté *BRAF^{V600E}* :
 - ✓ Les caractéristiques des patients et de la tumeur.
 - ✓ Les pratiques médicales actuelles en matière de génotypage moléculaire en France (incluant les méthodes utilisées [séquençage ADN ou ARN], panels utilisés, délais d'obtention des résultats, etc.).
 - ✓ Les séquences thérapeutiques et la composition de chaque ligne de traitement et en particulier :
 - La proportion de patients traités par immunothérapie.
 - La proportion de patients inclus dans des études cliniques.
 - La proportion de chirurgies métastatiques.
- Identifier des marqueurs cliniques et biologiques pronostiques de la survie sans progression (PFS).
- Identifier des marqueurs cliniques et biologiques pronostiques de la survie globale (OS).
- L'efficacité des traitements sera estimée en terme de :
 - ✓ Taux de réponse objective (ORR) : l'ORR de chaque ligne de traitement (ORR1, ORR2, etc.) est définie comme le pourcentage de patients présentant une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR) pour une ligne de traitement donnée. Les patients qui arrêtent le traitement sans avoir fait d'évaluation tumorale seront considérés comme non répondeurs pour ces analyses.
 - ✓ Taux de contrôle de la maladie (DCR) est défini comme le pourcentage de patients présentant une réponse complète (CR), une réponse partielle (PR) ou une maladie stable (SD) pour une ligne de traitement donnée.
 - ✓ Survie sans progression (PFS) : la PFS pour chaque ligne de traitement (PFS1, PFS2, etc.) est définie comme l'intervalle de temps entre le début du traitement d'une ligne donnée et la date de la première progression de la maladie (radiologique ou clinique) ou le début d'une autre thérapie anticancéreuse (sauf si lié à des évènements indésirables liés au traitement), ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon la situation qui survient en premier. Les patients ne présentant pas de progression de la maladie ou de décès au moment de l'analyse seront censurés à la date de leur dernière évaluation tumorale.
- Monitorer la cinétique des ADNcir durant chaque ligne de traitement. La cinétique des ADNcir sera déterminée au début du cycle 1 (avant l'administration du traitement), cycle 2 et cycle 3, et à 2 ou 3 mois et 6 mois après le début de chaque ligne de traitement (en même temps que le CT-scan), ainsi qu'à la progression de la maladie.
- Identifier les biomarqueurs prédictifs de la réponse/résistance à la combinaison de traitements anti-EGFR et anti-BRAF.
- *Critère principal de la sous-étude ancillaire OLDBRAF : la faisabilité sera évaluée par la proportion de patients sous traitement à 4 mois.*

D) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Pour cette étude, il sera nécessaire d'observer au moins 280 évènements dans une population estimée d'au moins 400 patients.

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

Le critère d'évaluation principal est d'estimer la survie globale médiane autour de 13-15 mois, comme indiqué dans la littérature. En effet, Taberno et al. (JCO, 2021) ont récemment rapporté une survie globale médiane de 9,3 mois pour les patients atteints d'un CCRm *BRAF^{V600E}* traités par encorafenib plus cetuximab (avec ou sans binimetinib). De même, Cremolini et al. (JCO, 2020) ont rapporté une survie globale médiane de 14,5 mois chez des patients atteints d'un CCRm muté *BRAF^{V600E}* traités par un doublet chimiothérapie plus bevacizumab et de 13.6 mois chez ceux traités par un triplet chimiothérapie (FOLFOXIRI) plus bevacizumab. Enfin, Martinelli et al. ont rapporté une survie globale médiane de 12,9 mois dans une cohorte de données de vie réelle observationnelle retrospective de 255 patients.

Des simulations ont été réalisées pour estimer l'intervalle de confiance (IC) pour la survie globale médiane.

Un total de 280 évènements produit un intervalle de confiance bilatéral à 95% d'une amplitude égale à 3,07 mois, alors que l'estimation de la durée de survie médiane est de 13,0 mois. Cela donne un IC avec une limite inférieure de 11,6 mois et une limite supérieure de 14,7 mois pour la durée médiane de survie. La probabilité de censure devrait être de 0,3 ce qui donne une taille d'échantillon estimée à 400, en supposant une censure de type-II où l'expérience est exécutée jusqu'à ce que le nombre ciblé d'évènements se produise.

F) MATERIELS BIOLOGIQUES COLLECTES POUR LA RBM

TYPES D'ECHANTILLON(S) :

Un échantillon de sang de 30 mL (6 mL dans chacun des 5 tubes EDTA) sera prélevé sur chaque patient aux points suivants :

- Au début des cycles 1, 2 et 3,
- A 2 ou 3 mois et 6 mois après le début de chaque ligne de traitement (en même temps que les CT-scan), si applicable.
- A la progression de la maladie, si applicable.

Au maximum, 390 mL de sang seront prélevés sur chaque patient au cours de l'étude.

COLLECTION DES ECHANTILLONS TUMORAUX :

Un bloc de tissu tumoral archivé (lames FFPE ou bloc congelé – pas de ponction à l'aiguille fine) sera collecté pour chaque patient.

Si disponibles, d'autres échantillons de tumeurs seront collectés, spécialement à la progression sous immunothérapie ou thérapies ciblées.

COLLECTION DES IMAGERIES UTILISEES POUR LES EVALUATIONS TUMORALES :

Les imageries utilisées pour les évaluations tumorales aux temps suivants seront centralisées pour des recherches ultérieures : les imageries utilisées pour l'évaluation de la maladie aux temps suivants seront centralisées pour des recherches ultérieures : au début des cycles 1, à 2 ou 3 et 6 mois après le début de chaque ligne de traitement si applicable, à la progression de la maladie.

G) DUREE PREVUE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 36 mois

PERIODE DE SUIVI : 24 mois

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) : 60 mois

TABLEAU RECAPITULATIF DES INVESTIGATIONS

Collection des données et investigations	Sélection/ Préinclusion	1 ^{ère} , 2 nd , 3 ^{ème} , ligne de traitement		Fin d'étude
		Bilan en cours de traitement	Suivi	
Vérification des critères d'inclusion / non inclusion	X			
Consentement éclairé signé	X			
Enregistrement (E)	X			
EXAMEN CLINIQUE / DONNEES PATIENTS				
Données démographiques (âge, sexe)	X			
Taille et Poids	X	X		
ECOG PS (au screening puis à chaque cycle de traitement)	X	X	X	X
Antécédents médicaux	X			
Antécédents de tabagisme	X			
Statut vital (en cas de décès, date et cause du décès)	X	X	X	X
DONNEES LIEES AU CANCER				
Diagnostique du CCR et caractéristiques (incluant la localisation de la tumeur primaire [colon droit ou gauche, ou transversal]), et traitements antérieurs.	X			
Diagnostique du CCRm et caractéristiques (incluant la date du diagnostic, nombre de sites métastatiques, présence de métastases hépatiques, tumeur primaire en place)	X			
Antécédents familiaux de cancer	X			
Profil moléculaire du CCR (mutation BRAF, statut MSI/MSS, etc.)	X			
TRAITEMENTS DU CANCER				
Type de traitement (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, ou autres)		X		
Pour la chimiothérapie (date des cycles, nom du traitement, dosage, modifications de doses, retards)		X		
Pour la chirurgie (date, type, résultats de la chirurgie)		X		
Pour la radiothérapie (date de début et fin, dose par fraction, dose totale, et modifications)		X		
Pour les autres traitements (date et type de traitement, dosage, modifications de doses et retards)		X		
Données de fin de traitement : date de dernière cure et raison de fin de traitement		X		
BILAN BIOLOGIQUE/BIOMARQUEURS				

NFS : hémoglobine, numération des globules rouges, globules blancs et différentiels (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes, lymphocytes) et plaquettes (au début de chaque cycle de traitement)	X	X		
Bilan sérique : sodium, calcium, potassium, magnésium, phosphore, chlore, bicarbonate (HCO ₃ ⁻), créatinine, urée, clairance de la créatinine, protéines totales, albumine, glucose, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, ASAT, ALAT, LDH, GGT.	X	X		
Biomarqueurs tumoraux : ACE, CA 19-9	X	X		
EVALUATIONS TUMORALES				
Date de l'évaluation, type d'examen, réponse globale	X	X		
Date et type de progression de la maladie		X		
Centralisation des évaluations tumorales vers certains centres ¹	X	X		
ECHANTILLONS TUMORAUX²				
Disponibilité d'un échantillon tumoral et préparation de l'expédition	X	X		
ECHANTILLONS SANGUINS³				
1 échantillon de sang (comprenant 5 tubes EDTA de 6 mL de sang) au début des cycles 1, 2 et 3, et à 2 ou 3 mois et 6 mois après la début de chaque ligne de traitement (en même temps que les CT-scan), si applicable.		X		
1 échantillon de sang (comprenant 5 tubes EDTA de 6 mL de sang) à la progression de la maladie.		X		
SECURITE (uniquement pour les lignes de traitement à base d'encorafenib)				
Collection des données de sécurité : Els d'intérêt durant encorafenib-cetuximab		X		
DONNEES DE FIN D'ETUDE				
Date et raison de fin d'étude				X
SOUS ETUDE ANCILLAIRE OLDBRAF				
Vérification de l'éligibilité (patients âgés de 70 ans ou plus, débutant une ligne d'encorafenib-cetuximab)		X		
Signature du formulaire de consentement éclairé spécifique à l'étude OLDBRAF		X		
Remplissage du G-CODE. ⁴	X	X	X	
Remplissage des questionnaires de qualité de vie et d'autonomie (QLQ-C30, QLQ-ELD14, et IADL). ⁴	X	X	X	

Els : Evènements indésirables, ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT : alanine aminotransférase, CA19-9 : antiége carbohydate 19-9, NFS : numération formule sanguine, ACE : antigène carcinoembryonnaire, CCR : cancer colorectal, EDTA : acide éthylènediaminetétraacétique, ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status, G-CODE: Geriatric COre Data sEt, GGT: gamma-glutamyl transferase, IADL: Instrument Activities of Daily Living, LDH: lactate deshydrogénase, CCRm : cancer colorectal métastatique, MSI: instabilité microsatellitaire, MSS: stabilité microsatellitaire, QLQ: questionnaire de qualité de vie.

¹ Imagerie utilisée pour l'évaluation de la maladie au temps suivants, qui seront centralisées pour des évaluations approfondies : au début des cycles 1, à 2 ou 3 mois et 6 mois après le début de chaque ligne de traitement, si applicable, à la progression de la maladie.

² Un bloc de tissu tumoral archivé (lames FFPE ou bloc congelé - pas de biopsies à l'aiguille fine) sera collecté pour chaque patient. Si disponibles, d'autres échantillons tumoraux seront collectés.

³ Un prélèvement de 30 mL de sang (6 mL dans 5 tubes EDTA) sera collecté pour chaque patient au temps suivants : au début des cycles 1, 2 et 3, à 2 ou 3 mois et 6 mois après le début de chaque ligne de traitement (en même temps que les CT-scan), si applicable. A la progression de la maladie, si applicable. ⁴ QoL : à compléter avant encorafenib-cetuximab, tous les deux mois durant le traitement, à la fin de traitement et durant la première visite de suivi après la 3ème ligne de traitement.