

Résumé en langage simplifié de l'étude PHAROS : association de l'encorafenib et du binimetinib chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E

Gregory J Riely¹, Egbert F Smit², Myung-Ju Ahn³, Enriqueta Felip⁴, Suresh S Ramalingam⁵, Anne Tsao⁶, Melissa Johnson⁷, Francesco Gelsomino⁸, Raymond Esper⁹, Ernest Nadal¹⁰, Michael Offin¹, Mariano Provencio¹¹, Jeffrey Clarke¹², Maen Hussein⁹, Gregory A Otterson¹³, Ibiayi Dagogo-Jack¹⁴, Jonathan W Goldman¹⁵, Daniel Morgensztern¹⁶, Ann Alcasid¹⁷, Tiziana Usari¹⁸, Paul Wissel¹⁹, Keith Wilner²⁰, Nuzhat Pathan²⁰, Svitlana Tonkovyd²¹ & Bruce E Johnson²²

¹Centre de lutte contre le cancer Memorial Sloan Kettering, New York, États-Unis ; ²Département des maladies pulmonaires, Centre médical de l'université de Leiden, Leyde, Pays-Bas ; ³Centre médical Samsung, École de Médecine de l'Université Sungkyunkwan, Séoul, Corée du Sud ; ⁴Hôpital universitaire du Vall d'Hébron, Institut d'oncologie du Vall d'Hébron, Barcelone, Espagne ; ⁵Institut de lutte contre le cancer Winship de l'Université Emory, Atlanta, Géorgie, États-Unis ; ⁶Centre de lutte contre le cancer MD Anderson, Houston, Texas, États-Unis ; ⁷Oncologie du Tennessee, Institut de recherche Sarah Cannon, Nashville, Tennessee, États-Unis ; ⁸Unité d'oncologie médicale, Hôpital universitaire IRCCS de Bologne, Italie ; ⁹Médecins spécialistes cancérologues de Floride, Fort Myers, États-Unis ; ¹⁰Oncologie médicale, Institut d'oncologie catalan, Barcelone, Espagne ; ¹¹Hôpital universitaire Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, Espagne ; ¹²Centre de lutte contre le cancer Duke, Durham, Caroline du Nord, États-Unis ; ¹³Centre polyvalent de lutte contre le cancer de l'Université de l'État de l'Ohio, Columbus, États-Unis ; ¹⁴Hôpital général du Massachusetts, Boston, États-Unis ; ¹⁵École de Médecine David Geffen à l'Université de Californie, Los Angeles, Californie, États-Unis ; ¹⁶École de Médecine de l'Université de Washington, Saint-Louis, Missouri, États-Unis ; ¹⁷Pfizer, Collegeville, Pennsylvanie, États-Unis ; ¹⁸Pfizer, Milan, Italie ; ¹⁹Pfizer, New York, États-Unis ; ²⁰Pfizer, La Jolla, Californie, États-Unis ; ²¹Pfizer, Varsovie, Pologne ; ²²Institut de lutte contre le cancer Dana-Farber, Boston, Massachusetts, États-Unis

Première version soumise le : 6 octobre 2023 ; Accepté pour la publication le : 16 janvier 2024 ; Publié en ligne le : 15 février 2024

Résumé

De quoi parle ce résumé ?

Il s'agit du résumé des résultats d'une étude dénommée PHAROS. Cette étude a porté sur une association thérapeutique composée de l'encorafenib (BRAFTOVI®) et du binimetinib (MEKTOVI®). Cette association de médicaments a été étudiée chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique. Le CPNPC est le type de cancer du poumon le plus fréquent. Le terme métastatique signifie que le cancer s'est propagé à d'autres parties de l'organisme. Tous les patients de cette étude présentaient un type de CPNPC porteur d'une modification du gène *BRAF*, dénommée mutation BRAF V600E. Un gène est une partie de l'ADN qui contient des instructions pour élaborer des substances dont a besoin votre organisme pour fonctionner. La mutation *BRAF* V600E contribue à la croissance du cancer du poumon.

Effet secondaire : effet d'un médicament s'ajoutant à son effet recherché. Les effets secondaires peuvent être nocifs.

Quels ont été les résultats ?

Au cours de cette étude, 98 patients présentant un CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E ont été traités par l'association de l'encorafenib et du binimetinib (dénommée « encorafenib plus binimetinib » dans ce résumé). Avant de commencer l'étude, 59 patients n'avaient reçu aucun traitement pour leur CPNPC métastatique, et 39 patients avaient déjà reçu un traitement anticancéreux. Au moment de cette analyse, 44 des 59 patients (75 %) qui n'avaient reçu aucun traitement avant de prendre l'association encorafenib plus binimetinib ont vu leurs tumeurs diminuer ou disparaître. Dix-huit des 39 patients (46 %) qui avaient reçu un traitement antérieur avant de commencer l'association encorafenib plus binimetinib ont également vu leurs tumeurs diminuer ou disparaître. Les **effets secondaires** les plus fréquents de l'association encorafenib plus binimetinib ont été les suivants : nausées, diarrhée, fatigue et vomissements.

Que signifient les résultats ?

Ces résultats confirment l'intérêt de l'association encorafenib plus binimetinib comme nouvelle option thérapeutique chez les patients présentant un CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E. Les effets secondaires de l'association encorafenib plus binimetinib dans cette étude ont été similaires à ceux observés avec l'association encorafenib plus binimetinib chez des patients présentant un cancer de la peau dénommé mélanome métastatique.

À qui est destiné cet article ?

Ce résumé a été rédigé pour aider les patients présentant un CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, leurs soignants et les professionnels de santé à comprendre l'étude PHAROS et ses résultats.

Où se trouve l'article original sur lequel est basé ce résumé ?

L'article original intitulé : « Étude ouverte de phase II portant sur l'association encorafenib plus binimetinib chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 », à partir duquel ce résumé a été rédigé, a été publié dans le *Journal of Clinical Oncology*. Vous pouvez lire la publication originale gratuitement à l'adresse suivante : <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.23.00774>.

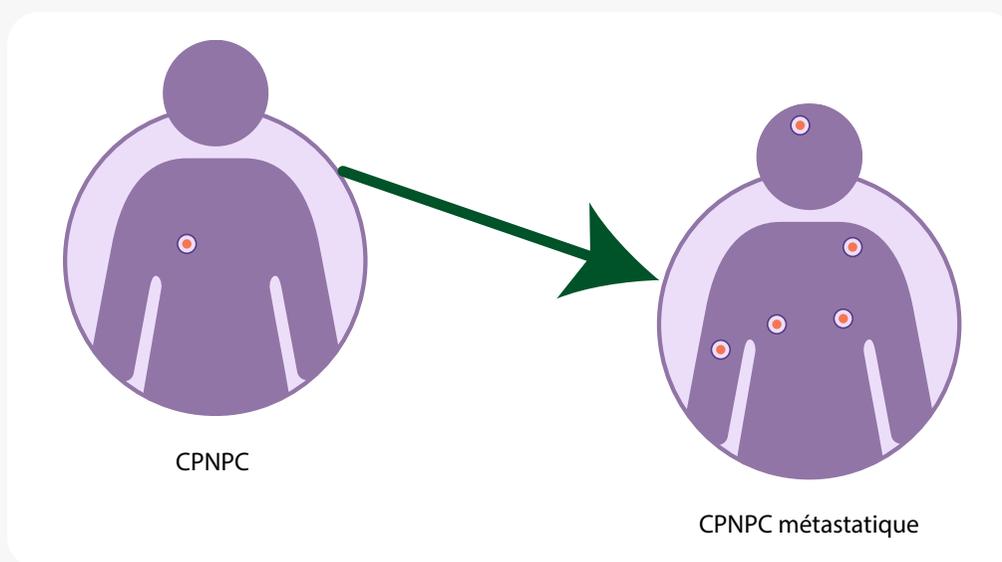
Qui est le promoteur de cette étude ?

Pfizer est le **promoteur** de l'étude PHAROS

Promoteur : société ou organisation qui supervise et finance une étude clinique. Le promoteur assure également la collecte et l'analyse des informations produites au cours de l'étude.

Qu'est-ce qu'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E ?

Le cancer du poumon non à petites cellules (en abrégé CPNPC) est le type le plus fréquent de cancer du poumon. Le CPNPC qui se propage d'un poumon à l'autre ou à d'autres parties du corps est qualifié de CPNPC métastatique.



Certaines personnes présentant un CPNPC métastatique montrent des changements, dénommés mutations, du gène *BRAF*. Le gène *BRAF* joue un rôle important dans la croissance des cellules. Les mutations du gène *BRAF* peuvent provoquer une activation de la protéine BRAF, ce qui peut conduire les cellules à se développer plus rapidement et entraîner un cancer. L'une des mutations fréquentes du gène *BRAF* survient dans la localisation dénommée V600E. La mutation BRAF V600E se produit chez environ 1 % à 2 % des personnes présentant un CPNPC.

Ce type de cancer est dénommé CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.

Qu'est-ce que l'encorafenib et le binimetinib ?

- L'encorafenib est un médicament qui bloque l'activité de la protéine BRAF.
- Le binimetinib est un médicament qui bloque l'activité de la protéine MEK. Le gène *MEK* donne des instructions pour synthétiser la protéine MEK, qui agit avec la protéine BRAF pour entraîner une croissance des cellules cancéreuses.

L'association thérapeutique encorafenib plus binimetinib peut ralentir ou stopper la croissance du cancer. Avant cette étude, l'association encorafenib plus binimetinib a été approuvée dans le traitement d'un autre cancer dénommé mélanome métastatique (un type de cancer de la peau qui s'est propagé à d'autres parties du corps).

L'association encorafenib plus binimetinib est autorisée pour le traitement des patients présentant un CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E. L'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) a délivré une autorisation le 11 octobre 2023.

L'association du dabrafenib (qui bloque la protéine BRAF) et du tramétinib (qui bloque la protéine MEK) est le seul autre traitement autorisé chez les patients présentant un CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.

Les patients ont reçu l'encorafenib sous forme de gélules une fois par jour par voie orale et le binimetinib sous forme de comprimés deux fois par jour par voie orale.



Qu'est-ce que l'étude PHAROS a examiné ?

L'essai PHAROS est une **étude clinique ouverte de phase 2**.

Au cours de cette étude, les chercheurs avaient pour objectif de déterminer l'efficacité de l'association encorafenib plus binimetinib chez des patients présentant un CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.

Ils ont examiné les éléments suivants chez chaque patient :

Étude ouverte : étude clinique au cours de laquelle les chercheurs et les patients participant à l'étude connaissent le traitement qui leur est administré.

Étude clinique de phase 2 : étude qui succède à une étude clinique de phase 1 de taille plus réduite portant sur le même médicament. Une étude clinique de phase 2 examine les éléments suivants :

- Quelle est l'efficacité d'un médicament pour une affection spécifique ?
- De quelle manière le médicament affecte-t-il l'organisme et traite-t-il le cancer ?



Les tumeurs ont-elles diminué ou ont-elles disparu ? Combien de temps cet effet a-t-il duré ?



Pendant combien de temps le traitement a-t-il empêché le cancer de s'aggraver ?



Les patients ont-ils présenté des effets secondaires dus au traitement ?

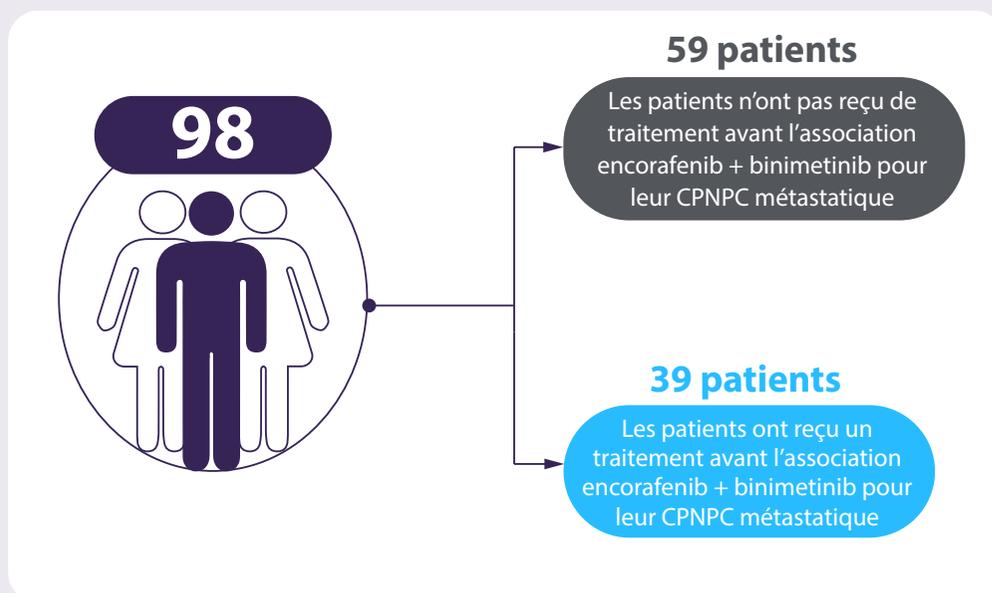
Qui a participé à l'étude PHAROS ?

Au total, 98 patients présentant un CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E ont participé à l'étude. Les patients pouvaient participer à l'étude s'ils répondaient aux critères suivants :

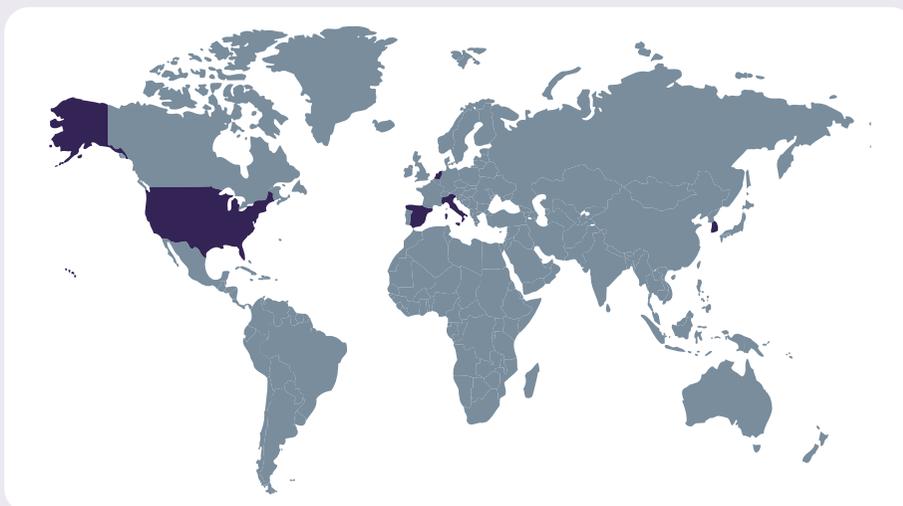
- Âgés de 18 ans ou plus.
- Présentant une mutation BRAF V600.
- Présentant un CPNPC qui s'est propagé des poumons à d'autres parties de l'organisme.
- Personne pleinement active ou en mesure d'effectuer des tâches ménagères légères, mais pas d'activités plus intenses.
- Aucun traitement par des médicaments bloquant l'activité de BRAF ou MEK n'a été administré précédemment.
- Au maximum un traitement a été administré pour le CPNPC métastatique avant cette étude.



Les patients ont été inclus dans l'étude entre le 4 juin 2019 et le 2 juin 2022.



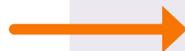
L'étude PHAROS s'est déroulée dans le monde entier et a inclus des patients de 56 centres d'études répartis dans 5 pays. Ces pays étaient les suivants : Espagne, Italie, Pays-Bas, États-Unis et Corée du Sud.



Parmi les 98 patients ayant participé à l'étude :



95 (97 %) présentaient un adénocarcinome



L'adénocarcinome est un type de CPNPC qui se développe dans les glandes qui tapissent l'intérieur des poumons.



52 (53 %) étaient des femmes



29 (30 %) n'avaient jamais fumé



8 (8 %) présentaient un cancer dans le cerveau au début de l'étude

Les patients ont continué à prendre l'association encorafenib plus binimetinib jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants :

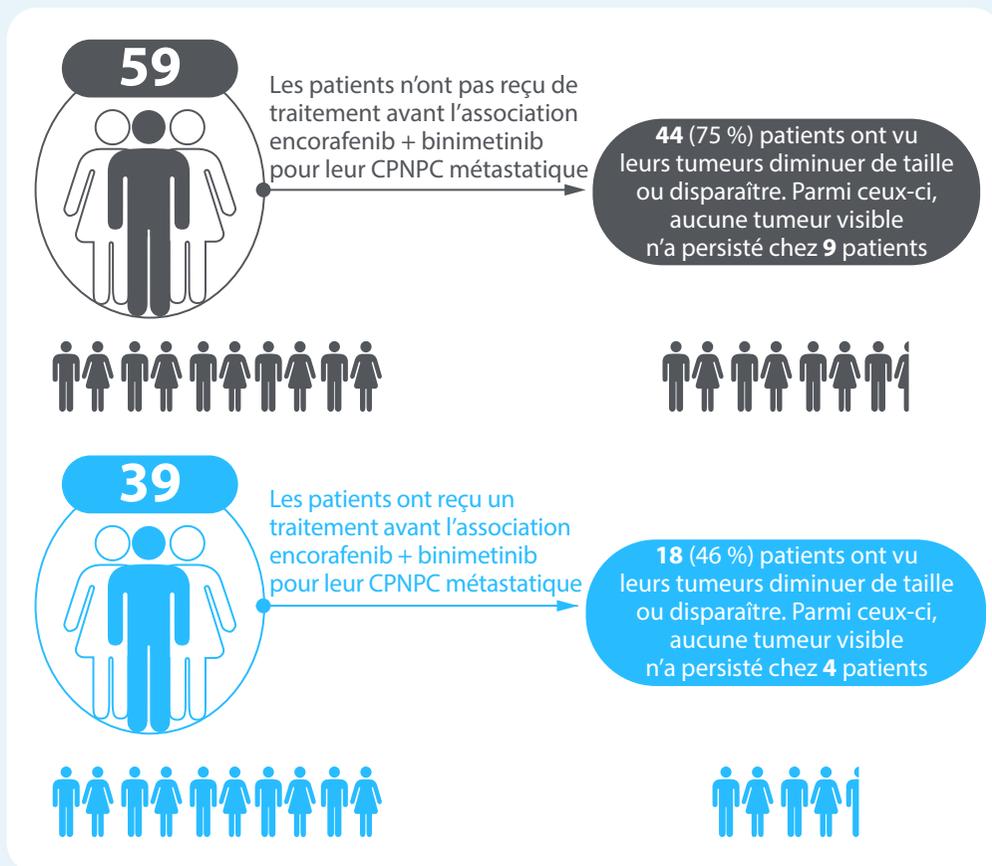
- Croissance de leurs tumeurs ou propagation à d'autres parties de l'organisme.
- Ils ont présenté des effets secondaires avec lesquels il leur était difficile de vivre.
- Ils ne souhaitent plus continuer à participer à l'étude.
- Ils sont décédés.

Qu'est-ce que les chercheurs ont découvert au cours de cette étude ?

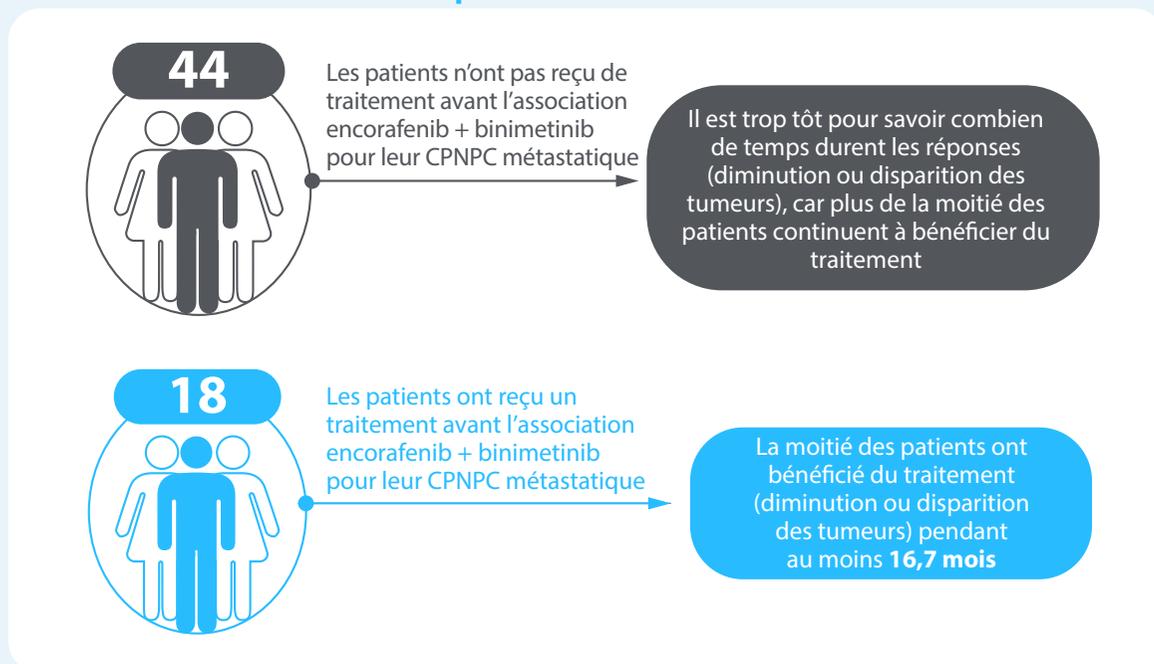
Les résultats présentés dans ce résumé en langage simplifié ne représentent qu'une partie des résultats d'une étude qui est toujours en cours :

- 25 des 59 patients (42 %) n'ayant reçu aucun traitement pour leur CPNPC métastatique avant cette étude prenaient encore l'association encorafenib plus binimetinib.
- 8 des 39 patients (21 %) ayant reçu un traitement pour leur CPNPC métastatique avant cette étude prenaient encore l'association encorafenib plus binimetinib.

Les tumeurs ont-elles diminué de taille ou disparu après le début du traitement par l'association encorafenib plus binimetinib ?

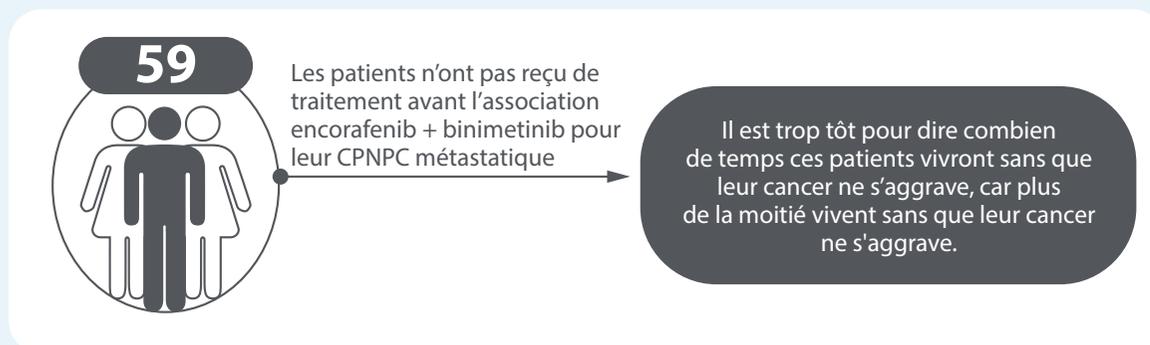


Parmi les patients dont les tumeurs ont diminué de taille ou disparu, combien de temps cet effet a-t-il duré ?



Combien de temps les patients ont-ils vécu sans que leur cancer ne s'aggrave ?

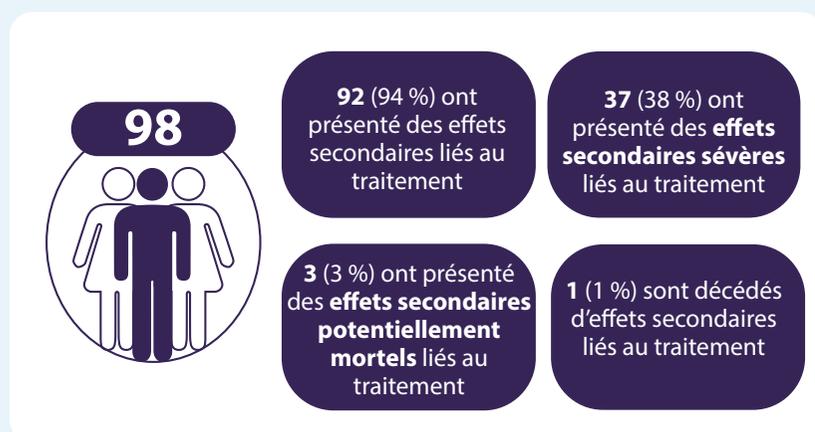
La moitié des patients ont été suivis pendant une durée estimée de 18,2 mois après le début du traitement



La moitié des patients ont été suivis pendant une durée estimée de 12,8 mois après le début du traitement



Combien de patients ont présenté des effets secondaires liés au traitement par l'association encorafenib plus binimetinib ?



Effets secondaires sévères : effets secondaires cliniquement significatifs, mais ne mettant pas immédiatement en danger la vie du patient. Ces effets secondaires peuvent entraîner une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, une invalidité ou limitation des activités quotidiennes ou d'autosoins.

Effets secondaires potentiellement mortels : une intervention médicale urgente est indiquée.

Quels ont été les effets secondaires fréquents liés au traitement par l'association encorafenib plus binimetinib ?



49 (50 %) des 98 patients ont présenté des nausées (envie de vomir) en relation avec le traitement



42 (43 %) des 98 patients ont présenté une diarrhée (selles liquides) en relation avec le traitement



28 (29 %) des 98 patients ont présenté des vomissements en relation avec le traitement



31 (32 %) des 98 patients ont présenté une fatigue en relation avec le traitement

Quels ont été les effets secondaires sévères fréquents liés au traitement par l'association encorafenib plus binimetinib ?



7 (7 %) des 98 patients ont présenté une augmentation de l'**alanine aminotransférase**

Alanine aminotransférase : enzyme se trouvant dans le foie et dans d'autres tissus. Une concentration élevée d'alanine aminotransférase libérée dans le sang peut être un signe de lésion du foie, de cancer ou d'autres maladies.



5 (5 %) des 98 patients ont présenté une augmentation de l'**aspartate aminotransférase**

Aspartate aminotransférase : enzyme se trouvant dans le foie, le cœur et d'autres tissus. Une concentration élevée d'aspartate aminotransférase libérée dans le sang peut être un signe de lésion du foie ou du cœur, de cancer ou d'autres maladies.

Combien de patients ont interrompu ou réduit la quantité des médicaments pris en raison des effets secondaires liés à l'association encorafenib plus binimetinib ?

43 (44 %) des 98 patients ont interrompu temporairement le traitement

24 (24 %) des 98 patients ont vu la quantité des deux médicaments réduite

15 (15 %) des 98 patients ont interrompu le traitement et ne l'ont pas repris

Que signifient les résultats de cette étude ?

- Au cours de cette étude, un grand nombre de patients ayant pris l'association encorafenib plus binimetinib ont vu leurs tumeurs diminuer de taille ou disparaître, qu'ils aient reçu ou non un traitement avant l'étude.
- Les effets secondaires de l'association encorafenib plus binimetinib ont été similaires à ceux précédemment décrits chez les patients présentant un mélanome métastatique (type de cancer de la peau qui s'est propagé à d'autres parties du corps) traités par l'association encorafenib plus binimetinib.
- Ces résultats confirment l'intérêt de l'association encorafenib plus binimetinib comme nouvelle option thérapeutique chez les patients présentant un CPNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.

Ce résumé présente les résultats d'une étude unique. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études. Les professionnels de santé doivent prendre des décisions sur la base de toutes les preuves disponibles, et non pas seulement à partir des résultats d'une étude unique. L'étude décrite se poursuit actuellement ; par conséquent, les conclusions définitives de cette étude pourront être différentes des résultats décrits dans ce résumé. L'association encorafenib plus binimetinib est autorisée pour le traitement de la maladie à l'étude décrite dans ce résumé.

Où puis-je trouver des informations complémentaires ?

Article original : « Étude ouverte de phase II portant sur l'association encorafenib plus binimetinib chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules métastatique porteur d'une mutation *BRAF*^{V600} » (Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer), publié dans le *Journal of Clinical Oncology*.

L'article intégral est disponible gratuitement. Lien vers l'article : <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.23.00774>.

Référence : DOI: 10.1200/JCO.23.00774 *Journal of Clinical Oncology* 41(21), 3700–3711 (2023).

Date de début de l'étude : 4 juin 2019.

Date de fin de l'étude : 16 décembre 2024.

Pour obtenir des informations complémentaires sur cette étude, vous pouvez consulter ce site :

- <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03915951>

Pour obtenir des informations complémentaires sur les études cliniques en règle générale, vous pouvez consulter ce site :

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>
- <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are>

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les patients ayant participé à l'étude et leurs familles, les investigateurs, les co-investigateurs, le personnel infirmier, les coordinateurs de l'étude et le personnel opérationnel de l'étude PHAROS.

Déclaration d'intérêts financiers et concurrentiels

Les informations complètes sur la présentation des auteurs se trouvent dans l'article original.

Déclaration d'aide à la rédaction

Une aide à la rédaction de ce résumé a été fournie par Kakoli Parai, PhD, de Nucleus Global, et a été financée par Pfizer.