

**Programme d'études cliniques de phase 1/2
adaptative, en ouvert, au design complexe
utilisant des médicaments expérimentaux avec
ou sans Pembrolizumab ou Pembrolizumab
seul chez des patients atteints de Mélanome
(KEYNOTE - U02) : étude 02C**

Investigateur principal : Celeste LEBBE

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303169>

Population cible : Mélanome stade IIIb à IIIc détectable et résectable cliniquement avec au moins une métastase macroscopique des ganglions lymphatiques pouvant être biopsiée, et aucune métastase en transit actuelle ou passée au cours des 6 derniers mois. Présence d'au moins une lésion cible. Pas de traitement systémique antérieur

Traitement à l'étude : Pembrolizumab (antiPD1), MK-7684 (anti-TIGIT), V937 (virus oncolytique)

Schéma de traitement :

-Bras 1 : Deux administrations néoadjuvantes de pembrolizumab : 200 mg 1x/3 sem. IV au C1J1 et C2J1 + 2 administrations néoadjuvantes de MK-7684 : 200 mg 1x/3 sem. IV au C1J1 et C2J1 suivi d'une résection chirurgicale de la tumeur suivie d'une monothérapie adjuvante par pembrolizumab : 400 mg 1x/6 sem. IV sur 8 cycles

-Bras 2 : Une administration néoadjuvante de 400 mg de pembrolizumab 1x/6 sem. IV au C1J8 + V937 : 3 × 10⁸ DICT (dose infectieuse pour culture tissulaire) au C1J1, C1J3, C1J5, C1J8 et C1J22 par voie intratumorale (IT) suivie de la résection chirurgicale de la tumeur, puis de la monothérapie adjuvante par pembrolizumab : 400 mg 1x/6 sem. IV pendant 8 cycles

-Bras 3 : Une administration néoadjuvante de pembrolizumab : 400 mg 1x/6 sem. IV au C1J1 suivi d'une résection complète de la tumeur suivie d'une monothérapie adjuvante de pembrolizumab : 400 mg 1x/6 sem. IV pendant 8 cycles

Rythme des visites :

-Bras 1 : toutes les 3 semaines de la semaine 1 à semaine 6 suivie par la chirurgie puis toutes les 6 semaines jusqu'au cycle 8

-Bras 2 : Cycle1J1, J3, J5, J8, J22 suivie par la chirurgie puis une fois toutes les 6 semaines jusqu'au cycle 8

-Bras 3 : Cycle1J1 suivie par la chirurgie puis une fois toutes les 6 semaines jusqu'au cycle 8

Critères d'inclusion	O	N
1. Présenter un mélanome confirmé par examen histologique ou cytologique.		
2. Présenter un mélanome de stade IIIB ou IIIC ou IIID détectable et résécable cliniquement selon les critères de stadification de la 8e édition de l'AJCC (voir annexe 8), avec au moins une métastase macroscopique des ganglions lymphatiques pouvant être biopsiée, et aucune métastase en transit actuelle ou passée au cours des 6 derniers mois. Le mélanome doit pouvoir être opéré dans un but curatif. À l'entrée dans l'étude (baseline), les patients peuvent présenter une lésion cutanée primaire de mélanome en plus d'une maladie des ganglions lymphatiques liée à une tumeur. On entend par « résécable » une lésion ou des lésions sans atteinte vasculaire, du système nerveux central ou osseuse significative selon le jugement du chirurgien, où les marges sans tumeur (R0) peuvent être atteintes en toute sécurité par la chirurgie. Les patient(e)s présentant de multiples ganglions lymphatiques régionaux impliqués dans la		

tumeur sont éligibles. Les patient(e)s présentant une extension ganglionnaire extracapsulaire macroscopique ou microscopique sont éligibles		
3. Présenter au moins 1 lésion mesurable par tomодensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) selon RECIST 1.1 (≥ 1.5 cm en axe court pour un ganglion lymphatique impliqué dans la tumeur).		
4. Ne pas avoir reçu de traitement pour le mélanome de stade IIIB, IIIC ou IIID sauf dans les cas suivants : a. La résection chirurgicale et la re-résection du mélanome primaire sont autorisées. b. Une radiothérapie préalable au mélanome primaire, y compris après une résection chirurgicale préalable, est autorisée. c. Aucun autre traitement anticancéreux antérieur n'est permis.		
5. Avoir fourni une biopsie tumorale à l'entrée dans l'étude. a. Les patient(e)s doivent fournir un échantillon tumoral pendant la sélection pour confirmer l'adéquation du tissu tumoral par un laboratoire central d'anatomopathologie. Si les patient(e)s n'ont qu'une seule lésion mesurable selon RECIST 1.1, l'échantillon de biopsie doit être prélevé sur la lésion non cible ou le tissu archivé de la tumeur primaire. Si l'échantillon de biopsie a été obtenu à partir d'une lésion cible isolée, une nouvelle TDM doit être obtenue à l'entrée dans l'étude, après la biopsie et la maladie mesurable doit être confirmée. La confirmation de la présence d'un tissu tumoral adéquat par le laboratoire central d'anatomopathologie est requise avant la randomisation/affectation. b. Les centres doivent soumettre des échantillons de tumeurs au laboratoire central d'anatomopathologie pour l'évaluation de l'adéquation des tissus tumoraux et l'analyse des biomarqueurs.		

Critères d'exclusion	O	N
1. Avoir reçu un diagnostic de déficit immunitaire ou être actuellement sous traitement chronique systémique par corticoïdes (avec des doses supérieures à 10 mg par jour d'équivalent prednisone) ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. Les patient(e)s souffrant d'asthme qui nécessitent l'utilisation intermittente de bronchodilatateurs, de corticoïdes inhalés ou d'injections locales de corticoïdes ne seraient pas exclus(es) de l'étude.		
2. Présenter une autre tumeur maligne connue qui a progressé ou qui a nécessité un traitement actif au cours des 2 dernières années. Les exceptions au paramètre d'exclusion d'une tumeur maligne secondaire incluent le carcinome basocellulaire cutané, le carcinome épidermoïde cutané, le mélanome primitif nouveau sans ulcération de < 1 mm de profondeur et sans atteinte ganglionnaire, le lymphome folliculaire de grade 1 ou le carcinome in situ (p. ex., carcinome du sein, cancer in situ du col de l'utérus) ayant fait l'objet d'un traitement potentiellement curatif.		

3. Présenter un signe de métastase du système nerveux central (SNC) et/ou de méningite carcinomateuse.		
4. Être atteint(e) d'un mélanome oculaire ou muqueux.		
5. Avoir une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients, y compris une précédente réaction d'hypersensibilité cliniquement significative au traitement par un autre AcM. Pour connaître la liste des excipients, se référer aux brochures investigateur respectives.		
Les critères d'exclusion supplémentaires suivants sont propres au V937 :		
6. Présenter des tumeurs situées à proximité d'une voie aérienne, d'un vaisseau sanguin majeur, ou de la moelle épinière qui, de l'avis des investigateurs, pourraient causer une occlusion ou une compression dans le cas d'un gonflement de la tumeur ou d'une érosion dans un vaisseau majeur en cas de nécrose		
7. Présenter de lésions dans les muqueuses (vulvaire, anale, cavité buccale, etc.) qui doivent être injectées avec le V937. Les patient(e)s qui ont besoin d'une injection de lésions dans les muqueuses, selon le protocole de cette étude (p. ex., seules les lésions des muqueuses sont présentes), ne sont pas éligibles		
8. 8. Être naïfs/-ves de traitement T-VEC et d'autres virus oncolytiques		