

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 02B.

Investigateur principal : Celeste LEBBE

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305054>

Population cible : Mélanome stade III non résecable ou IV en 1^e ligne. Si BRAF muté, une ligne antérieure par thérapie ciblée est acceptée. Présence d'au moins une lésion cible + une lésion biopsiable

Traitement à l'étude : Pembrolizumab (antiPD1), MK-7684 (anti-TIGIT), MK1308A (antiPD1+antiCTLA4)+ Lenvatinib

Schéma de traitement :

Bras 1 : Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 sem. en intraveineuse (IV) + MK-7684 200 mg toutes les 3 semaines

Bras 4 : MK1308A (Pembrolizumab 400 mg toutes les 6 sem. en IV +antiCTLA4 25 mg toutes les 6 sem. en IV) + Lenvatinib 20 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à 18 cycles (environ 2 ans)

Rythme des visites : 1 cycle=21 jours (Bras 1), 1 cycle=42 jours (Bras 4)

Bras 1 et Bras 4 :

- Premier cycle: C1
- Puis chaque J1 des cycles suivants

Critères d'inclusion	O	N
1. Être atteint(e) d'un mélanome confirmé de manière histologique ou cytologique.		
2. Être atteint(e) d'un mélanome non résecable de stade III ou IV, selon les critères de stadification de l'AJCC, 8e		
3. Présenter au moins 1 lésion mesurable par tomодensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) selon les critères RECIST 1.1 et confirmée par une RCIA. a. Les lésions cutanées et autres lésions superficielles ne sont pas considérées comme des lésions mesurables, mais elles peuvent être envisagées comme des lésions non cibles. b. Si les patient(e)s ne présentent qu'1 seule lésion mesurable d'après les critères RECIST 1.1, l'échantillon de biopsie doit être obtenu à partir de la lésion non-cible ou du tissu archivé. Si l'échantillon de biopsie a été obtenu à partir d'une lésion cible unique, une seconde TDM de sélection doit être faite après la biopsie et la maladie mesurable doit être confirmée par une RCIA. c. Les lésions situées à un endroit précédemment irradié ne doivent pas être considérées comme mesurables sauf en cas de documentation d'une croissance des lésions depuis la fin de la radiothérapie.		
4. Ne pas avoir reçu de traitement pour une maladie de stade avancé, à l'exception des traitements suivants :		

<p>a. Un mélanome positif pour la mutation BRAF V600 peut avoir reçu une thérapie ciblée recommandée en première ligne (1L) de traitement pour la maladie avancée (par exemple, inhibiteur de BRAF/MEK, seul ou en association). Remarque : un traitement antérieur de 1L pour la maladie avancée avec une thérapie ciblée est autorisé s'il s'est terminé au moins 4 semaines avant la randomisation, si la progression de la maladie a été documentée par un examen radiologique, et si tous les EI liés au traitement sont résolus jusqu'à un retour aux valeurs de référence ou stabilisés (résolution de tout effet toxique jusqu'à un grade 1 ou inférieur [à l'exception de l'alopecie et de la neuropathie de grade 2]).</p> <p>b. Un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur, par thérapie ciblée ou immunothérapie (telle qu'une thérapie anti-PD-1, anti-CTLA-4 ou Interféron), est autorisé. Un traitement antérieur par anti-PD-1 ne sera autorisé que si aucune récurrence n'a eu lieu pendant le traitement ni pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Aucun autre traitement adjuvant ou néoadjuvant ne sera autorisé. Remarque : un traitement adjuvant ou néoadjuvant et un traitement de 1L pour la maladie avancée avec une thérapie ciblée (par exemple, inhibiteur de BRAF/MEK, seul ou en association) ne sont pas autorisés.</p>		
<p>5. Disposer d'une documentation du statut de mutation activant BRAF V600 ou accepter un dépistage de la mutation BRAF V600 durant la sélection (les patient(e)s atteint(e)s d'un mélanome positif pour la mutation BRAF ainsi que BRAF de type sauvage ou inconnu sont éligibles).</p>		
<p>6. Avoir fourni une biopsie tumorale.</p> <p>a. Les patient(e)s doivent fournir un échantillon tumoral durant la sélection pour l'évaluation de l'adéquation du tissu tumoral à un laboratoire central de pathologie. Les patient(e)s qui ne fournissent pas d'échantillon de tissu tumoral ne seront pas randomisé(e)s/réparti(e)s. Remarque : La confirmation de l'adéquation du tissu tumoral n'est pas requise avant la randomisation/la répartition</p> <p>b. L'échantillon tumoral doit être nouvellement obtenu (fortement recommandé). S'il n'est pas possible de fournir du tissu nouvellement obtenu, un échantillon archivé peut éventuellement être acceptable après concertation avec le promoteur.</p> <p>c. Si un échantillon de tissu frais est soumis, il est préférable que la biopsie tumorale ne soit pas obtenue à partir d'une lésion cible unique. Si l'échantillon de biopsie a été obtenu à partir d'une lésion cible unique, une seconde TDM de sélection doit être faite après la biopsie et la maladie mesurable doit être confirmée par une RCIA.</p>		

Critères d'exclusion	O	N
<p>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 avant l'administration de la première dose du traitement à l'étude. Les patient(e)s atteint(e)s d'asthme nécessitant une utilisation intermittente de bronchodilatateurs, une corticothérapie inhalée ou topique, ou des injections locales de corticoïdes ne seront pas exclu(e)s de l'étude.</p>		
<p>2. Présenter une autre tumeur maligne connue qui a progressé ou qui nécessite un traitement actif au cours des 2 dernières années. Les exceptions pour l'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.</p>		
<p>3. Présenter des métastases actives connues du système nerveux central (SNC) et/ou une méningite carcinomateuse. Les patient(e)s ayant eu des métastases du SNC précédemment traitées peuvent participer à la condition qu'elles soient stables (sans signe de progression à l'examen d'imagerie avant la première dose du traitement à l'étude, comme prouvé par 2 examens d'imagerie réalisés à 4 semaines d'intervalle montrant la stabilité, et avec tous les symptômes neurologiques revenus à la normale), de ne présenter aucun signe de métastases cérébrales nouvelles ou en croissance confirmé par imagerie répétée, et de ne pas avoir utilisé de stéroïdes pendant au moins les 14 jours précédant le traitement à l'étude. Le deuxième examen d'imagerie réalisé afin de montrer la stabilité pourra être utilisé comme examen d'imagerie de référence s'il est réalisé pendant la phase de sélection.</p> <p>Remarque : les patient(e)s présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, non traitées précédemment, peuvent participer sous réserve qu'il y ait un total ≤ 3 lésions dans le cerveau et que le diamètre le plus long soit < 1 cm. Il n'est pas nécessaire que la stabilité de ces lésions soit confirmée par un examen d'imagerie répété.</p> <p>Les IRM du cerveau réalisées à la sélection seront obtenues pour tous les patients. Si une IRM est contre-indiquée, il convient de réaliser une TDM du cerveau. La deuxième IRM du cerveau réalisée afin de montrer la stabilité pourra être utilisée comme examen d'imagerie de référence si elle est réalisée pendant la phase de sélection.</p>		
<p>4. Présenter un mélanome oculaire ou des muqueuses</p>		