

**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 IIID détectable et ré sécable 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 : MK4280A (antiLAG3 + pembrolizumab), Pembrolizumab (antiPD1), ATRA (Trétinoïne)

-Bras 5 :_Deux cycles néoadjuvants de MK-4280A (coformulation de MK-4280 800 mg + pembrolizumab 200 mg) 1X/3 sem. IV au C1J1 et au C2J1, suivis de la résection chirurgicale de la tumeur. Puis d'une monothérapie adjuvante à base de pembrolizumab 400 mg 1x/6 sem. pendant 8 cycles (la durée totale du traitement, y compris les traitements néoadjuvant et adjuvant, est d'environ un an).

-Bras 6 :_Deux cycles néoadjuvants d'ATRA 75 mg/m² 2 fois par jour par voie orale (dose quotidienne totale : 150 mg/m²) aux Jours 1, 2 et 3 du C1 et aux Jours 1, 2 et 3 du C2 + pembrolizumab 400 mg IV au C1J1, suivis de la résection chirurgicale de la tumeur. Puis d'une monothérapie adjuvante à base de pembrolizumab 400 mg 1x/6 sem. pendant 8 cycles (la durée totale du traitement, y compris les traitements néoadjuvant et adjuvant compris, est d'environ un an).REMARQUE : l'ATRA devra être administré deux fois par jour, le matin et le soir. Le pembrolizumab sera administré au Jour 1 de chaque cycle, toutes les 6 semaines. Lorsque l'ATRA et le pembrolizumab seront administrés le même jour, le pembrolizumab pourra être perfusé environ 30 minutes après la dose d'ATRA du matin

Rythme des visites :

-Bras 5 : toutes les 3 semaines de la semaine 1 à semaine 6 suivie par la chirurgie puis traitement adjuvant toutes les 6 semaines jusqu'au cycle 8 puis traitement adjuvant par pembrolizumab toutes les 6 semaines

-Bras 6 : Cycle1J1, J2, J3 et Cycle2j1, J2, J3 + pembrolizumab suivie par la chirurgie puis une fois toutes les 6 semaines jusqu'au cycle 8 puis traitement adjuvant par pembrolizumab toutes les 6 semaines

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		