

## **ESSAIS THÉRAPEUTIQUES**

VERSION INITIALE VALIDÉE LE 27 JUILLET 2001

**MISE À JOUR 2013**

MÉDECINS RESPONSABLES :

<b>Dr Henri ADAMSKI</b>	Dermatologie	CHU Rennes
<b>Dr Monica DINULESCU</b>	Dermatologie	CHU Rennes
<b>Pr Alain DUPUY</b>	Dermatologie	CHU Rennes
<b>Dr Julien EDELINE</b>	Oncologie Médicale	CEM Rennes
<b>Dr Claudia LEFEUVRE-PLESSE</b>	Oncologie Médicale	CEM Rennes
<b>Dr Thierry LESIMPLE</b>	Oncologie Médicale	CEM Rennes
<b>Pr Laurent MISERY</b>	Dermatologie	CHU Brest
<b>Dr Marc PORNEUF</b>	Oncologie Médicale	CH Saint-Brieuc
<b>Dr Bruno SASSOLAS</b>	Dermatologie	CHU Brest

## TITRE

Intérêt de l'Imiquimod en néoadjuvant pour diminuer la taille d'exérèse et le risque d'exérèse intralésionnelle dans le Lentigo Malin du visage

## RESUME DE L'ESSAI

Le but de l'étude est de montrer qu'un traitement néoadjuvant du LM par l'Imiquimod avant chirurgie permet de diminuer la fréquence des exérèses intralésionnelles dès le premier geste chirurgical, avec une marge de peau saine de 5 mm.

## CRITERES D'INCLUSION

- Age  $\geq 18$  ans et ECOG  $\leq 2$ .
- Lentigo Malin du visage  $\geq 1,5 \text{ cm}^2$  et  $\leq 20 \text{ cm}^2$ , opérable.
- Possibilité de recouvrement cutané.
- Pas de traitement antérieur par chirurgie, azote ou autre traitement local.
- LM localisé au niveau des paupières exclu.

## SCHEMA DE TRAITEMENT

- Bras A : Imiquimod 5 x/semaine pendant 24 semaines avant chirurgie à 5 mm.
- Bras B : Placebo 5 x/semaine pendant 24 semaines avant chirurgie à 5 mm.

## CRITERES D'EVALUATION

Marges d'exérèse, nombre de chirurgies, rémissions histologiques, rechutes, gain en surface.

## NOMBRE DE PATIENTS

268 patients

## DATE D'OUVERTURE

Novembre 2012

## DUREE DE RECRUTEMENT PREVUE

18 mois

#### LIEU(X) DE REALISATION ET CONTACT(S)

CHU Rennes	Investigateur Principal : A Dupuy	02 99 28 43 68 <a href="mailto:alain.dupuy@chu-rennes.fr">alain.dupuy@chu-rennes.fr</a>
	ARC :	A Bernard 02 99 28 72 05 <a href="mailto:anna.bernard@chu-rennes.fr">anna.bernard@chu-rennes.fr</a>
CHU Brest	Investigateur Principal : L Misery	02 98 22 33 15 <a href="mailto:laurent.misery@chu-brest.fr">laurent.misery@chu-brest.fr</a>
	ARC :	G Drugmanne 02 98 22 33 15 <a href="mailto:guillaume.drugmanne@chu-brest.fr">guillaume.drugmanne@chu-brest.fr</a>

#### PROMOTEUR ET INVESTIGATEUR PRINCIPAL

CHU de Nantes/B Dréno.

#### RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES EVENTUELS

Plusieurs études montrent que l'Imiquimod, en activant l'immunité locale par production d'interféron in situ, induit des régressions de LM et pourrait diminuer la fréquence des rechutes.



## ESSAI COMBIAD-MELANOME RENNES

Version 10 validée  
le 5 octobre 2012

<b>Promoteur</b> GSK	<b>RCP : Oncodermatologie</b> <b>Organe et situation : Mélanome/Adjuvant</b>
<b>Investigateur principal</b> Thierry Lesimple	<b>COMBIAD-MELANOME/Phase III</b>
<b>ARC</b> Virginie Cochet	Etude de Phase III randomisée, en double aveugle, évaluant l'association du Dabrafenib (GSK2118436) et du Trametinib (GSK1120212) versus un double placebo en traitement adjuvant après résection chirurgicale chez des patients atteints d'un mélanome à haut risque de récurrence, présentant la mutation BRAF V600E.

### CONTACTS

<b>RENNES (CEM)</b>			
Assistante de Recherche Clinique : Virginie Cochet	02 99 25 31 51	<a href="mailto:v.cochet@rennes.unicancer.fr">v.cochet@rennes.unicancer.fr</a>	
Back-up : Blandine Pirotais	02 99 25 29 33	<a href="mailto:b.pirotais@rennes.unicancer.fr">b.pirotais@rennes.unicancer.fr</a>	
Investigateur Principal : Thierry Lesimple	02 99 25 31 73	<a href="mailto:t.lesimple@rennes.unicancer.fr">t.lesimple@rennes.unicancer.fr</a>	
Back-up : Claudia Lefevre	02 99 25 31 74	<a href="mailto:c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr">c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr</a>	

### CRITÈRES D'INCLUSION

- ☐ Age  $\geq$  18 ans.
- ☐ Consentement écrit, daté et signé.
- ☐ Mélanome complètement réséqué à haut risque de récurrence, de stade IIIA (métastase ganglionnaire  $>$  1 mm), IIIB ou IIIC confirmé par histologie et présentant la mutation BRAF V600E/K (laboratoire centralisé).  
*PS : Les patients présentant une récurrence ganglionnaire opérable après un mélanome initial de stade I ou II sont éligibles.*
- ☐ Chirurgie complète moins de 12 semaines avant la randomisation.
- ☐ Récupération complète de la chirurgie.
- ☐ Capacité d'avaler un traitement par voie orale, et pas d'anomalie gastro-intestinale significative susceptible de diminuer l'absorption, tel un syndrome de malabsorption ou une résection majeure de l'estomac ou de l'intestin.
- ☐ Pour les femmes en âge de procréer, test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours avant la 1<sup>ère</sup> prise du traitement et utilisation d'une contraception efficace au moins 14 jours avant la première prise du traitement, pendant toute sa durée et dans les 30 jours après l'arrêt du traitement.  
*PS : Les hommes ayant une partenaire féminine en âge de procréer doivent avoir une vasectomie ou utiliser une contraception efficace débutée au moins 14 jours avant la première prise du traitement à l'étude, pendant toute sa durée et dans les 6 mois après la fin du traitement.*
- ☐ Indice de performance ECOG de 0 à 1.
- ☐ Fonctions organiques adéquates :
  - . Hématologiques : Neutrophiles  $\geq 1,2 \times 10^9/L$ , Hg  $\geq 9g/dl$ , Plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ , TP/INR et TCA  $\leq 1,5 \times$  LNS ;
  - . Hépatiques : Albumine  $\geq 25 g/L$ , Bilirubine  $\leq 1,5 \times$  LNS, ASAT et ALAT  $\leq 2,5 \times$  LNS ;
  - . Rénale : Créatinine  $\leq 130 mg/dl$  ( $> 130 mg/dl$  : Clairance de la créatinine calculée [Cockcroft-Gault]  $\geq 50 ml/min$ ) ;
  - . FEVG échographique  $\geq$  LNI.
- ☐ Patient affilié ou bénéficiaire de la sécurité sociale.

### CRITÈRES DE NON INCLUSION

- ☐ Mélanome muqueux ou oculaire, ou métastases en transit non résécables.
- ☐ Métastases à distance.
- ☐ Traitement anticancéreux systémique antérieur (chimiothérapie, immunothérapie, biothérapie, vaccination thérapeutique ou traitement expérimental) ou radiothérapie pour le mélanome.  
*PS : La chirurgie pour le mélanome est acceptée.*
- ☐ Traitement expérimental dans les 28 jours ou 5 demi-vies (au minimum 14 jours) selon le délai le plus long, avant la randomisation.

5. ☐ Traitement concomitant interdit.
6. ☐ Réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée ou idiosyncrasie connue à des médicaments chimiquement proches des traitements à l'étude, à leurs excipients, et/ou au diméthylsulfoxyde (DMSO).
7. ☐ Infection VIH connue.
8. ☐ Déficit connu en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD).
9. ☐ Antécédent d'autre cancer ou autre cancer concomitant, y compris de mélanome.  
*PS : Les patients en rémission depuis plus de 5 ans, les patients avec un antécédent de cancer cutané - autre que mélanome- complètement réséqué ou les patients traités curativement pour un carcinome in situ (cancer du col in situ, hyperplasie mélanocytaire atypique ou mélanome in situ) sont éligibles.*
10. ☐ Toute maladie grave ou instable préexistante, trouble psychiatrique ou autre condition pouvant interférer avec la sécurité du patient, l'obtention du consentement éclairé ou la compliance aux procédures de l'étude.
11. ☐ Antécédent ou risque cardiovasculaire :
  - . QTcB  $\geq$  480 msec ;
  - . Arythmie non contrôlée cliniquement significative ;
  - . Syndrome coronarien aigu (y compris IDM ou angor instable) ou angioplastie coronarienne ou pose de stent dans les 6 mois avant la randomisation ;
  - . Insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA  $\geq$  II ;
  - . Défibrillateur intracardiaque ou pacemaker ;
  - . HTA réfractaire (PAS  $>$  140 mm Hg et/ou PAS  $>$  90 mm Hg) non contrôlée par un traitement antihypertenseur ;
  - . Valvulopathie ( $\geq$  grade 2) à l'échographie.*PS : Les sujets présentant des anomalies de grade I (sténose ou reflux modéré) sont éligibles.*  
*PPS : Les patients avec un épaississement valvulaire modéré ne sont pas éligibles.*
12. ☐ Antécédent ou risque d'Occlusion Veineuse Rétinienne (RVO) ou de Rétinopathie Séreuse Centrale (CRS) :
  - . Facteurs prédisposant à une RVO ou une CSR : glaucome non contrôlé, hypertension oculaire, HTA non contrôlée, diabète non contrôlé, antécédent de syndrome d'hyperviscosité ou d'hypercoagulabilité ;
  - . Pathologie rétinienne visible à l'examen ophtalmologique et considérée comme facteur de risque de RVO ou de CRS.
13. ☐ Antécédent de maladie interstitielle pulmonaire ou de pneumonie.
14. ☐ Femme enceinte ou allaitant.

## TRAITEMENT

### Bras A :

1. Dabrafenib 150 mg PO 2 fois par jour en continu ;
2. **et** Trametinib 2 mg PO 1 fois par jour en continu.

### Bras B :

1. Placebo1 PO 2 fois par jour en continu ;
2. **et** Placebo 2 PO une fois par jour en continu.

**Traitement à débiter** : au maximum dans les 72 heures après la randomisation.

**Adaptation de dose** : 2 paliers de réduction de dose.

**Interruption de dose** : 21 jours au maximum.



## ESSAI PRAME-MELANOME RENNES

Version 10 validée  
le 5 octobre 2012

<b>Promoteur</b> GSK	<b>RCP : Oncodermatologie</b> <b>Organe et situation : Mélanome/Métastatique</b>
<b>Investigateur principal</b> Thierry Lesimple	<b>PRAME-MELANOME/Phase I/II</b>
<b>IRC</b> Euriell Fortin	Etude de Phase I/II d'escalade de dose, en ouvert, évaluant la tolérance, l'immunogénicité et l'activité clinique de l'immunothérapie par antigène spécifique du cancer recPRAME + AS15, en première ligne chez des patients atteints d'un mélanome métastatique PRAME positif.

### CONTACTS

<b>RENNES (CEM)</b>			
Infirmière de Recherche Clinique :	Euriell Fortin	02 99 25 29 76	<a href="mailto:e.fortin@rennes.unicancer.fr">e.fortin@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Christelle Nicolle	02 99 25 32 64	<a href="mailto:c.nicolle@rennes.unicancer.fr">c.nicolle@rennes.unicancer.fr</a>
Investigateur Principal :	Thierry Lesimple	02 99 25 31 73	<a href="mailto:t.lesimple@rennes.unicancer.fr">t.lesimple@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Claudia Lefeuvre	02 99 25 31 74	<a href="mailto:c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr">c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr</a>

### CRITÈRES D'INCLUSION

- Homme ou femme présentant un mélanome cutané prouvé histologiquement, classable selon l'AJCC 2002 :
  - Phase I : mélanome de stade IV M1b ou M1c, y compris réséqué, à l'exception des stades M1c avec un taux de LDH  $> 1,5 \times \text{LNS}$  ou avec un envahissement du SNC ;
  - Phase II : mélanome de stade III mesurable, non résécable, incluant les métastases en transit (avec [N3] ou sans [N2c] métastases ganglionnaires) et les mélanomes de stade IV M1a.Le patient doit présenter une maladie progressive documentée dans les 12 semaines précédant l'inclusion.  
Les patients présentant une maladie résécable de stade IV et de stade IV M1b ou M1c ne sont pas inclusibles.
- Age  $\geq 18$  ans.
- Consentement éclairé écrit avant l'envoi de l'échantillon tumoral pour la détermination de l'expression de PRAME et du profil génomique.
- Expression de l'antigène PRAME par la tumeur du patient, déterminée par RT PCR ou toute autre technique validée sur du tissu tumoral frais.
- ECOG  $\leq 1$ .
- Fonctions médullaire, rénale, surrénalienne et hépatique satisfaisantes :
  - Hémoglobine  $> 12 \text{ g/dL}$  , Leucocytes  $\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$ , Lymphocytes  $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ , plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$
  - Cortisol sérique  $\geq \text{LNI}$  ;
  - Créatinine sérique  $\leq \text{LNS}$  ;
  - Clearance de la créatinine  $> 50 \text{ ml/min}$  (Cockcroft -Gault)
  - Bilirubine totale  $\leq 1,5 \times \text{LNS}$  ( $\leq 2 \times \text{LNS}$  pour les patients présentant un syndrome de Gilbert)
  - LDH  $\leq 1,5 \times \text{LNS}$  (phase I) ou  $\leq \text{LNS}$  (phase II)
  - ASAT et ALAT  $\leq 2 \times \text{LNS}$ .
- Femmes non susceptibles de procréer (ligature de trompes, hystérectomie, ovariectomie ou ménopause).
- Femmes susceptibles de procréer si et seulement si :
  - Utilisation d'une méthode de contraception adéquate dans les 30 jours précédant l'administration du produit de l'étude **et**
  - Test de grossesse négatif le jour de l'administration **et**
  - Accord pour l'utilisation d'une contraception efficace pendant la durée complète de la phase de traitement et pendant 2 mois après la fin des administrations du produit de l'étude.
- Patient qui, selon l'avis de l'investigateur, peut répondre aux exigences du protocole.

## CRITÈRES D'EXCLUSION

1. Patient ayant reçu à tout moment une chimiothérapie systémique ou une biochimiothérapie, de petites molécules (thérapies ciblées) ou des anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 pour leur maladie métastatique.  
*Remarque : Une perfusion sur membre isolée est autorisée si elle a été réalisée au moins 4 semaines avant l'inclusion dans l'étude.*
2. Patient devant recevoir un traitement anticancéreux autre que celui spécifié par le protocole, incluant mais ne se limitant pas à des agents de (bio)chimiothérapie, des agents immunomodulateurs ou une radiothérapie.
3. Patient ayant reçu une immunothérapie anticancéreuse contenant l'antigène PRAME ou toute autre immunothérapie anticancéreuse pour sa maladie métastatique.  
*Remarque : un traitement adjuvant antérieur par Interféron, anticorps monoclonal anti CTLA4 ou une immunothérapie anticancéreuse (« vaccin ») contenant un antigène tumoral autre que PRAME est autorisé si la dernière administration a eu lieu au moins 8 semaines avant la première administration de l'ASCI.*
4. Patient nécessitant un traitement chronique (plus de 7 jours consécutifs) par des corticostéroïdes systémiques ou d'autres agents immunosuppresseurs.  
*Remarque : l'utilisation de Prednisone ou équivalent à une dose  $\leq 0,125$  mg/kg/jour (maximum de 10 mg/jour), ou de corticostéroïdes inhalés ou topiques est autorisée.*
5. Patient traité avec un produit d'investigation ou non enregistré (médicament ou vaccin, excepté le vaccin contre la grippe) autre que le produit de l'étude dans les 30 jours précédant la 1<sup>ère</sup> injection de l'ASCI, ou prévue pendant l'étude.
6. Patient présentant d'autres pathologies malignes (antérieures ou actuelles) touchant d'autres sites (incluant les carcinomes *in situ*) à l'exception des cancers de la peau (autres qu'un mélanome) efficacement traités ou d'un cancer *in situ* du col utérin ou d'autres cancers efficacement traités en rémission depuis plus de 5 ans avec une haute probabilité de guérison.
7. Patient présentant une allergie à l'un des composants du produit de l'étude ou des antécédents de réactions allergiques aux vaccins.
8. Patient présentant des antécédents de dysfonction surrénalienne confirmée.
9. Patient présentant une maladie auto-immune telle que (mais non limitée à), une sclérose en plaques, un lupus ou une maladie intestinale inflammatoire ; les patients atteints de vitiligo peuvent être inclus dans l'étude.
10. Patient HIV positif connu.
11. Patient présentant des troubles de la coagulation non contrôlés.
12. Patient présentant des antécédents familiaux d'immunodéficiência congénitale ou héréditaire.
13. Patient présentant des troubles psychiatriques ou d'addiction qui pourraient compromettre sa capacité à donner son consentement éclairé ou à répondre aux procédures de l'essai.
14. Patient présentant d'autres problèmes médicaux sévères concomitants qui pourraient l'empêcher de répondre complètement aux exigences de l'étude ou l'exposer à des risques inacceptables.
15. Patientes enceintes ou allaitantes.

## TRAITEMENT

**Phase 2 :** 34 patients traités à la dose recommandée par la phase 1 (500 µg)

- Cycle 1 : 1 injection IM toutes les 2 semaines x 6 injections ;
- Cycle 2 : 1 injection IM toutes les 3 semaines x 6 injections ;
- Cycle 3 : 1 injection IM toutes les 6 semaines x 4 injections ;
- Cycle 4 : 1 injection IM tous les 3 mois x 4 injections puis tous les 6 mois x 4 injections.

<b>Promoteur</b> GSK	<b>RCP: Oncodermatologie</b> <b>Organe et situation : Mélanome/Métastatique</b>
<b>Investigateur principal</b> Thierry Lesimple <b>ARC</b> Christine Catheline	<b>COMBIV-MELANOME/Phase III</b> Etude de phase III, randomisée, ouverte, comparant l'association d'un inhibiteur de BRAF, le Dabrafenib et un inhibiteur de MEK, le Trametinib, à un inhibiteur de BRAF, le Vemurafenib, chez les patients atteints d'un mélanome cutané non résecable (stade IIIC) ou métastatique (stade IV) et positifs pour la mutation BRAF V600E/K

## CONTACTS

<b>RENNES (CEM)</b>			
Investigateur Principal :	Thierry Lesimple	02 99 25 31 73	<a href="mailto:t.lesimple@rennes.unicancer.fr">t.lesimple@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Claudia Lefevre	02 99 25 31 74	<a href="mailto:c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr">c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr</a>
Assistant de Recherche Clinique :	Christine Catheline	02 99 25 32 32	<a href="mailto:c.catheline@rennes.unicancer.fr">c.catheline@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Virginie Cochet	02 99 25 31 51	<a href="mailto:v.cochet@rennes.unicancer.fr">v.cochet@rennes.unicancer.fr</a>

## CRITÈRES D'INCLUSION

- ☐ Age  $\geq$  18 ans.
- ☐ Consentement éclairé écrit signé
- ☐ Mélanome cutané histologiquement prouvé, de stade IIIC (non résecable) ou de stade IV (métastatique), dont la mutation BRAF V600E/K positive a été déterminée par le laboratoire centralisé de référence, uniquement avec le test bioMérieux THxID BRAF.
- ☐ Maladie mesurable: présence d'au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1.
- ☐ Toxicité liée aux traitements anticancéreux antérieurs  $\leq$  grade 1 selon le CTCAE version 4 (sauf l'alopécie).
- ☐ Capacité d'avaler et de garder un traitement par voie orale, et absence d'anomalie gastro-intestinale cliniquement significative pouvant altérer l'absorption, tel un syndrome de malabsorption ou une résection majeure de l'estomac ou de l'intestin.
- ☐ Pour les femmes en âge de procréer, test de grossesse sérique négatif dans les 14 jours avant randomisation et utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement et dans les 30 jours après la dernière prise du traitement à l'étude.
- ☐ Indice de performance ECOG de 0 ou 1.
- ☐ Fonctions adéquates :
  - Hématologiques : Neutrophiles  $\geq 1,2 \times 10^9/L$ , Hg  $\geq 9$  g/dl, Plaquettes  $\geq 75 \times 10^9/L$ , TP/INR et TCA  $\leq 1,5 \times$  LNS ;
  - Hépatiques : Albumine  $\geq 25$  g/L, Bilirubine totale  $\leq$  x LNS, ASAT et ALAT  $\leq 2,5 \times$  LNS ;
  - Rénale : Clairance de la créatinine calculée  $\geq 50$  ml/min ;
  - FEVG  $\geq$  LNI par échographie.
- ☐ Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de la sécurité sociale.

## CRITÈRES DE NON INCLUSION

- ☐ Traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF (incluant, mais non limité, au Dabrafenib, Vemurafenib, LGX818 et BMS-908662) ou par un inhibiteur de MEK (incluant, mais non limité, au Trametinib, AZD6244 et RDEA119).
- ☐ Traitement anticancéreux systémique antérieur (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie biologique, vaccin thérapeutique ou traitement expérimental) au stade IIIC (non résecable) ou IV (métastatique).  
*PS : Un traitement adjuvant systémique antérieur est autorisé (un traitement par Ipilimumab doit avoir été arrêté au moins 8 semaines avant la randomisation).*
- ☐ Chirurgie majeure, irradiation étendue, chimiothérapie avec risque de toxicité tardive, thérapie biologique ou immunothérapie dans les 21 jours précédant la randomisation et/ou chimiothérapie quotidienne ou hebdomadaire sans risque de toxicité tardive dans les 14 jours précédant la randomisation.
- ☐ Traitement expérimental dans les 28 jours ou 5 demi-vies (au minimum 14 jours), selon le délai le plus court, avant la randomisation.
- ☐ Traitements concomitants interdits.



6. ☐ Antécédent d'autre cancer.
7. ☐ Toute maladie grave ou instable préexistante (à part les exceptions citées ci-dessus), troubles psychiatriques ou autres conditions pouvant interférer avec la sécurité du patient, l'obtention du consentement éclairé ou la compliance aux procédures de l'étude.
8. ☐ Infection connue par VIH, VHB ou VHC (excepté les infections VHB ou VHC chroniques ou guéries).
9. ☐ Déficit connu en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD).
10. ☐ Métastases cérébrales sauf si :
- Toutes les lésions connues ont été traitées par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique (l'irradiation encéphalique totale n'est pas autorisée sauf après traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) ;
  - **ET** stabilité des lésions cérébrales (pas d'augmentation de taille) pendant  $\geq 12$  semaines avant la randomisation (la stabilité doit être confirmée sur 2 IRM ou TDM consécutives avec injection) ;
  - **ET** asymptomatiques sans corticothérapie nécessaire  $\geq 4$  semaines avant la randomisation ;
  - **ET** sans antiépileptique inducteur enzymatique  $\geq 4$  semaines avant la randomisation.
11. ☐ Antécédent ou risque cardiovasculaire tel que :
- FEVG  $< \text{LNI}$  ;
  - QTcB  $\geq 480$  msec ;
  - Antécédent ou présence d'une arythmie non contrôlée cliniquement significative ;
  - Antécédent dans les 6 mois avant la randomisation d'un syndrome coronarien aigu (y compris IDM ou angine instable) ou d'une angioplastie coronarienne ;
  - Antécédent ou présence d'une insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA  $\geq \text{II}$  ;
  - Hypertension artérielle réfractaire définie par une PAS  $> 140$  mm Hg et/ou une PAS  $> 90$  mm Hg non contrôlée par le traitement antihypertenseur ;
  - Défibrillateur intracardiaque ou pacemaker permanent ;
  - Métastases cardiaques connues ;
  - Valvulopathie ( $\geq$  grade 2) à l'échographie.
12. ☐ Antécédent, présence actuelle ou risque d'occlusion veineuse de la rétine (RVO) ou d'une rétinopathie séreuse centrale (CSR) :
- Facteurs prédisposant à une RVO ou une CSR (glaucome non contrôlé, hypertension oculaire, HTA non contrôlée, diabète non contrôlé, antécédent de syndrome d'hyperviscosité ou d'hypercoagulabilité) ;
  - Pathologie rétinienne visible à l'examen ophtalmologique et considérée comme un facteur de risque de RVO ou de CSR.
13. ☐ Réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée, ou idiosyncrasie connue à des médicaments chimiquement proches des traitements à l'étude, à leurs excipients, et/ou au DMSO.
14. ☐ Femmes allaitant.

### **TRAITEMENT**

**Randomisation** : stratifiée selon le taux de LDH et la mutation BRAF (V600 E ou K).

#### **Bras A :**

1. Dabrafenib : 150 mg PO 2 fois par jour, toutes les 12 heures, en dehors des repas, en continu ;
2. **ET** Trametinib : 2 mg PO une fois par jour, le matin en dehors du repas, en continu.

#### **Bras B :**

1. Vemurafenib : 960 mg PO 2 fois par jour, toutes les 12 heures, en dehors des repas, en continu.

**Traitement à débiter** : au maximum dans les 72 heures après randomisation.

**Réduction de posologie** : 2 paliers de réduction de dose.

**Suspension du traitement** : 21 jours au maximum.



## ESSAI PIMANRAS-MELANOME RENNES

Version 10 validée  
le 5 octobre 2012

<b>Promoteur</b> Merck Serono	<b>RCP : Oncodermatologie</b> <b>Organe et situation : Mélanome/Métastatique</b>
<b>Investigateur principal</b> Thierry Lesimple <b>ARC</b> Blandine Pirotais	<b>PIMANRAS-Mélanome/Phase II</b> Etude de phase II multicentrique, ouverte, randomisée, évaluant l'inhibiteur MEK Pimasertib ou la Dacarbazine chez les patients atteints d'un mélanome cutané localement avancé ou métastatique, muté N-Ras et non prétraités

### CONTACTS

<b>RENNES (CEM)</b>			
Investigateur Principal :	Thierry Lesimple	02 99 25 31 73	<a href="mailto:t.lesimple@rennes.unicancer.fr">t.lesimple@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Claudia Lefevre	02 99 25 31 74	<a href="mailto:c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr">c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr</a>
Assistant de Recherche Clinique :	Blandine Pirotais	02 99 25 29 33	<a href="mailto:b.pirotais@rennes.unicancer.fr">b.pirotais@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Virginie Cochet	02 99 25 31 51	<a href="mailto:v.cochet@rennes.unicancer.fr">v.cochet@rennes.unicancer.fr</a>

### CRITÈRES D'INCLUSION

- ☐ Consentement écrit daté et signé.
- ☐ Age  $\geq$  18 ans.
- ☐ Mélanome cutané localement avancé ou métastatique (stade IIIc ou M1a-c) muté N-Ras, mesurable et histologiquement ou cytologiquement confirmé ; si le statut mutationnel N-Ras est inconnu à la sélection, il doit être défini prospectivement avant l'inclusion et si le statut mutationnel N-Ras est déjà connu à la sélection, il doit être confirmé rétrospectivement, après l'inclusion par le promoteur.
- ☐ Localisations tumorales accessibles à une biopsie ou tissu tumoral archivé disponible.
- ☐ Les femmes en âge de procréer (c'est-à-dire toute femme pubère sauf si ménopausée depuis au moins 2 ans ou stérile chirurgicalement) doivent présenter un test sérique de grossesse négatif à la visite de sélection.
- ☐ Les femmes en âge de procréer et les hommes dont la partenaire féminine est en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate (c'est-à-dire présentant un pourcentage d'échec de moins de 1% par an : 2 méthodes mécaniques ou une méthode mécanique plus un spermicide ou un DIU ou une contraception orale pour les partenaires féminines des patients de sexe masculin) de 2 semaines avant la première prise du traitement à l'étude à 4 semaines après la dernière prise du traitement à l'étude.

### CRITÈRES D'EXCLUSION

- ☐ Antécédent de traitement systémique pour un mélanome malin localement avancé ou métastatique (à l'exclusion d'un traitement adjuvant).
- ☐ Lésions non mesurables ou maladie non évaluable selon les critères RECIST 1.1.
- ☐ ECOG  $>$  1.
- ☐ Insuffisance médullaire : Hb  $<$  10 g/dL, Neutrophiles  $<$   $1,5 \times 10^9/L$ , Plaquettes  $<$   $100 \times 10^9/L$ .
- ☐ Insuffisance rénale : Clairance de la créatinine  $<$  60 ml/min (Cockcroft-Gault).
- ☐ Anomalie de la fonction hépatique : Bilirubine  $>$   $1,5 \times$  LSN ou ASAT/ALAT  $>$   $2,5 \times$  LSN ( $>$   $5 \times$  LSN en cas de métastases hépatiques).
- ☐ Anomalie significative de la conduction cardiaque, y compris allongement du QTc  $>$  480 ms et/ou pacemaker ou altération cardiovasculaire cliniquement significative.
- ☐ Hypertension artérielle non contrôlée par un traitement médicamenteux.
- ☐ Maladie dégénérative de la rétine (dégénérescence rétinienne héréditaire ou dégénérescence maculaire liée à l'âge), antécédent d'uvéïte ou d'Occlusion Veineuse

Rétinienne (OVR) ou toute pathologie oculaire considérée comme un facteur de risque d'OVR (par exemple glaucome ou hypertension oculaire non contrôlés).

- 10 ☐ Métastases connues du SNC, sauf si préalablement traitées par radiothérapie, stables depuis au moins 3 mois au scanner, sans signes d'œdème cérébral et sans nécessité de traitement corticoïde ou antiépileptique.
- 11 ☐ Sérologie positive connue pour le VIH, hépatite C ou hépatite B actives.
- 12 ☐ Intervention chirurgicale dans les 28 jours précédant le 1<sup>er</sup> jour du traitement à l'étude.
- 13 ☐ Antécédent de radiothérapie étendue sur plus de 30 % des réserves médullaires, ou de greffe de moelle osseuse ou de cellules souches dans les 5 ans précédant le 1<sup>er</sup> jour du traitement à l'étude.
- 14 ☐ Antécédent d'autre pathologie médicale significative, telle qu'une chirurgie majeure de l'estomac ou de l'intestin grêle, le drainage récent d'un volume significatif d'ascite ou d'épanchement pleural, ou une pathologie psychiatrique susceptible d'altérer le bien-être du patient ou d'empêcher une participation pleine et entière à l'étude.
- 15 ☐ Hypersensibilité connue à la Dacarbazine.
- 16 ☐ Grossesse ou allaitement.
- 17 ☐ Participation à un autre essai clinique dans les 28 jours précédant le 1<sup>er</sup> jour du traitement à l'étude.

### **TRAITEMENT**

**Bras A** : Pimasertib 60 mg 2 fois/jour en continu, par voie orale à distance des repas (1 cycle = 21 jours).

**Bras B** : Dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (1 cycle = 21 jours).

**Traitement à débiter** : le jour de la randomisation.

**Adaptation de dose** : 2 paliers de réduction de dose selon le grade et le type d'effet secondaire.

**Interruption de dose** : suspension de 2 semaines au maximum.

**Cross-over** : si progression sous Dacarbazine, possibilité de traitement par Pimasertib en l'absence des critères d'exclusion N° 4, 5, 6, 7 et 8.

## TITRE

Essai prospectif, multicentrique, randomisé, ouvert, contrôlé en 2 groupes parallèles de phase III comparant la tolérance et l'efficacité du Masitinib à 7,5 mg/kg/j à la Dacarbazine dans le traitement des patients avec un mélanome de stade III non résecable ou de stade IV porteurs d'une mutation du domaine juxta-membranaire de c-kit

## RESUME DE L'ESSAI

Essai de phase III comparant la survie globale des patients porteurs d'un mélanome métastatique avec mutation de c-kit traités par Dédicène ou Masitinib

## CRITERES D'INCLUSION

- Age  $\geq$  18 ans et ECOG  $\leq$  2
- Mélanome muqueux, acrolentigineux, en zone exposée, stade III inopérable/IV
- Mutation juxta-membranaire de c-kit confirmée
- Maladie mesurable (RECIST)
- Chimiothérapies et immunothérapies antérieures autorisées en adjuvant

## SCHEMA DE TRAITEMENT

- Bras 1 : Dacarbazine : 1000 mg/m<sup>2</sup>/4 semaines IV sur une heure
- Bras 2 : Masitinib : 7,5 mg/kg/j continu en 2 prises PO

## CRITERES D'EVALUATION

Survie globale, survie sans progression, temps jusqu'à progression, réponse objective, bénéfice clinique, qualité de vie, tolérance, pharmacocinétique

## NOMBRE DE PATIENTS

200 patients

## DATE D'OUVERTURE

Juin 2010

## DUREE DE RECRUTEMENT PREVUE

18 mois

#### LIEU(X) DE REALISATION ET CONTACT(S)

CHU Brest	Investigateur Principal : L Misery	02 98 22 33 15
		<a href="mailto:laurent.misery@chu-brest.fr">laurent.misery@chu-brest.fr</a>
	ARC :	G Drugmanne 02 98 22 33 15
		<a href="mailto:guillaume.drugmanne@chu-brest.fr">guillaume.drugmanne@chu-brest.fr</a>
CH Saint-Brieuc	Investigateur Principal : M Porneuf	02 96 01 76 28
		<a href="mailto:marc.porneuf@ch-stbrieuc.fr">marc.porneuf@ch-stbrieuc.fr</a>
	ARC :	N Habini 02 96 01 32 15
		<a href="mailto:recherche.clinique@ch-stbrieuc.fr">recherche.clinique@ch-stbrieuc.fr</a>

#### PROMOTEUR ET INVESTIGATEUR PRINCIPAL

AB Science/JJ Grob

#### RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES EVENTUELS

Le Masitinib est un inhibiteur de Tyrosine-Kinase inhibant le récepteur c-Kit (muté et sauvage), PDGFR, FGFR2 et FAK

Les patients non porteurs de la mutation du domaine juxta membranaire de c-kit peuvent participer à l'essai AB08025



## ESSAI IPISTE-MELANOME [RENNES]

Version 10 validée  
le 5 octobre 2012

<b>Promoteur</b> CHU Lille	<b>RCP : Oncodermatologie</b> <b>Organe et situation : Mélanome/Métastatique</b>
<b>Investigateur principal</b> Thierry Lesimple <b>IRC</b> Euriell Fortin	<b>IPISTE-MELANOME/Phase II</b> Etude multicentrique de phase II évaluant l'intérêt sur la survie globale de l'association Ipilimumab et irradiation cérébrale stéréotaxique chez des patients présentant des métastases cérébrales de mélanome

### CONTACTS

<b>RENNES (CEM)</b>			
Infirmière de Recherche Clinique :	Euriell Fortin	02 99 25 29 76	<a href="mailto:e.fortin@rennes.unicancer.fr">e.fortin@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Christelle Nicolle	02 99 25 32 64	<a href="mailto:c.nicolle@rennes.unicancer.fr">c.nicolle@rennes.unicancer.fr</a>
Investigateur Principal :	Thierry Lesimple	02 99 25 31 73	<a href="mailto:t.lesimple@rennes.unicancer.fr">t.lesimple@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Claudia Lefeuvre	02 99 25 31 74	<a href="mailto:c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr">c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr</a>

### CRITÈRES D'INCLUSION

- ☐ Consentement écrit, daté et signé.
- ☐ Age  $\geq 18$  ans.
- ☐ Patient éligible à un traitement de l'ensemble des métastases cérébrales par irradiation stéréotaxique (décision en RCP).
- ☐ Patient asymptomatique ou pauci-symptomatique sur le plan neurologique ; les patients présentant des symptômes neurologiques modérés ne nécessitant pas l'instauration d'une corticothérapie générale sont incluable.
- ☐ Moins de 4 métastases cérébrales visualisées à l'IRM  $< 3$  cm de diamètre et dont au moins une mesure 5 mm ou plus.
- ☐ Traitement administré en première ou deuxième ligne.
- ☐ Traitement préalable notamment par Interféron en situation adjuvante autorisé (un traitement adjuvant antérieur par anti-CTLA4 est un critère d'exclusion).
- ☐ ECOG  $\leq 1$ .
- ☐ PNN  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , Hémoglobine  $\geq 10$  g/dl, Lymphocytes  $\geq 0,7 \times 10^9/L$ , Plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ , Créatinémie  $\leq 2 \times$  LNS, ASAT/ALAT  $\leq 2,5 \times$  LNS ( $\leq 5 \times$  LNS si métastases hépatiques), Bilirubinémie  $\leq 2 \times$  LNS ( $< 3.0$  mg/dl si Syndrome de Gilbert), LDH  $< 2 \times$  LNS.
- ☐ Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
- ☐ Patient d'accord pour utiliser une méthode de contraception pendant la période de traitement et dans les 26 semaines après la dernière dose du traitement expérimental.

### CRITÈRES D'EXCLUSION

- ☐ Métastases cérébrales symptomatiques nécessitant un traitement par corticostéroïdes.
- ☐ Symptomatologie neurologique nécessitant une corticothérapie systémique quel que soit la dose.
- ☐ Autre pathologie médicale et/ou chirurgicale significative et évolutive en cours (insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, insuffisance rénale chronique sévère, infection en cours...) et/ou traitement interférant avec la réalisation de l'étude.
- ☐ Signe clinique en faveur d'une méningite tumorale associée.
- ☐ Antécédent d'hypersensibilité immédiate ou retardée au Gadolinium, ou autre contre-indication à l'IRM.
- ☐ Antécédent d'autre cancer dans les 5 ans, à l'exception des carcinomes basocellulaires et des cancers *in situ* du col.
- ☐ Sérologie HIV, HVB ou HVC positive.
- ☐ Maladie auto-immune documentée, notamment maladie inflammatoire du tube digestif, polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, sclérodermie, vascularite systémique.
- ☐ Neuropathie motrice d'origine auto-immune (syndrome de Guillain Barré).
- ☐ Traitement préalable par anti-CTLA4.
- ☐ Radiothérapie cérébrale préalable, y compris irradiation stéréotaxique.
- ☐ Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude pour des raisons psychiques.

- 24. ☐ Condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant interférer avec la compliance au protocole et le suivi médical.
- 25. ☐ Grossesse ou allaitement.
- 26. ☐ Femme en âge de procréer refusant ou incapable d'utiliser une contraception efficace.
- 27. ☐ Participation à une autre étude thérapeutique expérimentale dans les 4 semaines précédant l'inclusion.
- 28. ☐ Personne majeure protégée, privée de liberté ou en situation d'urgence.

### **TRAITEMENT**

**Radiothérapie** : Irradiation stéréotaxique après validation de l'indication en RCP.  
Cette irradiation sera effectuée 3 jours avant la deuxième administration d'Ipilimumab.

**Traitement d'induction** : Ipilimumab à la posologie de 10 mg/kg IV toutes les 3 semaines.

**Traitement d'entretien** : En cas de réponse clinique ou de stabilisation de la maladie après la quatrième perfusion, un traitement d'entretien par Ipilimumab sera introduit à la posologie de 10 mg/kg IV toutes les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie.

<b>Promoteur</b> AB Science	<b>RCP : Oncodermatologie</b>
	<b>Organe et situation : Mélanome/Métastatique</b>
	<b>AB08025-MELANOME/Phase I/II</b>
<b>Investigateur principal</b> Thierry Lesimple	Etude de phase I/II, prospective, multicentrique, ouverte, non contrôlée, évaluant l'efficacité et la tolérance du Masitinib à 7.5 mg/kg/jour en monothérapie et en association avec la Dacarbazine à 6 mg/kg/jour dans le traitement de patients atteints d'un mélanome non opérable ou métastatique de stade 3 ou 4, et ne présentant pas de mutation du domaine juxta-membranaire de c-kit.
<b>IRC</b> Christelle Nicolle	

### CONTACTS

<b>RENNES (CEM)</b>			
Infirmière de Recherche Clinique :	Christelle Nicolle	02 99 25 32 64	<a href="mailto:c.nicolle@rennes.unicancer.fr">c.nicolle@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Euriell Fortin	02 99 25 29 76	<a href="mailto:e.fortin@rennes.unicancer.fr">e.fortin@rennes.unicancer.fr</a>
Investigateur Principal :	Thierry Lesimple	02 99 25 31 73	<a href="mailto:t.lesimple@rennes.unicancer.fr">t.lesimple@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Claudia Lefeuvre	02 99 25 31 74	<a href="mailto:c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr">c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr</a>

### CRITÈRES D'INCLUSION

29. Homme ou femme, d'âge > 18 ans et avec un IMC > 18.
30. Mélanome, confirmé histologiquement ou cytologiquement, non opérable ou métastatique de stade 3 (stade IIIB ou IIIC) ou de stade 4, y compris mélanome cutané, muqueux et de primitif inconnu.
31. Pas de mutation du domaine juxta-membranaire de c-kit confirmée par un séquençage ADN ou ARN.
32. Pour les patients du groupe 1 avec mutation de BRAF : réfractaire ou intolérant ou en rechute après vemurafenib.  
Pour les patients du groupe 2 :  
- avec une mutation BRAF : réfractaire, intolérant ou en rechute après 4 lignes ou plus avec vemurafenib, ipilimumab, dacarbazine et fotémustine.  
- sans mutation BRAF : réfractaire, intolérant ou en rechute après 3 lignes ou plus avec dacarbazine, ipilimumab et fotémustine.
33. Lésions mesurables selon les critères RECIST 1.1.
34. ECOG ≤ 2.
35. Espérance de vie ≥ 12 semaines.
36. Fonctions hématologique, rénale et hépatique satisfaisantes :
  - PNN ≥ 1,5 × 10<sup>9</sup>/L ;
  - Hémoglobine ≥ 10 g/dL ;
  - Plaquettes ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/L ;
  - ASAT/ALAT ≤ 2,5 × LNS (≤ 5 × LNS en cas de métastases hépatiques) ;
  - Bilirubine ≤ 1,5 × LNS (≤ 3 × LNS en cas de métastases hépatiques) ;
  - GGT ≤ 3 × LNS (≤ 5 × LNS en cas de métastases hépatiques) ;
  - Clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min (formule de Cockcroft et Gault) ;
  - Albumine ≥ LNI ;
  - Urée ≤ 2 × LNS ;
  - Protéinurie < 30 mg/dL (< 1+) ; si protéinurie ≥ 30 mg/dl, protéinurie des 24 heures < 1,5 g.
37. Les hommes et femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser deux méthodes de contraception efficaces (une pour le patient et l'autre pour le partenaire) durant l'étude et durant les 3 mois suivant la dernière prise de traitement (les femmes ne pourront entrer dans l'étude qu'après un test de grossesse négatif).
38. Patient capable et acceptant de suivre toutes les procédures de l'étude en accord avec le protocole.
39. Patient capable de comprendre et acceptant de signer et dater le formulaire de consentement éclairé à la visite de sélection, avant la réalisation de toute procédure spécifique à l'étude.
40. Patient affilié à un régime de sécurité sociale.



## CRITÈRES D'EXCLUSION

1. Femme enceinte ou allaitant.
2. Patient intolérant à la Dacarbazine.
3. Pour les patients du groupe 1 (Masitinib + Dacarbazine) : patient réfractaire à la Dacarbazine, défini par une progression de la maladie dans les 3 mois de traitement par Dacarbazine.
4. Mélanome uvéal ou méningé.
5. Les patients avec des métastases cérébrales peuvent être inclus seulement si elles sont asymptomatiques et non éligibles à une radiothérapie (déjà TTT en radiothérapie et/ou patient ayant une contre-indication à la radiothérapie cérébrale).
6. Méningite mélanomateuse.
7. Patient traité pour un cancer autre que le mélanome durant les 3 années précédant l'inclusion, à l'exception des carcinomes basocellulaires et des cancers cervicaux *in situ*.
8. Patient avec des anomalies cardiaques définies par au moins une des conditions suivantes :
  - Cardiopathie ischémique, définie comme : antécédent de cardiopathie ischémique, signes cliniques de cardiopathie ischémique, onde Q > 3 mm à l'ECG, surélévation ou sous-décalage du segment ST > 2mm (ECG) ou onde T négative dans au moins 2 dérivations (ECG) ;
  - Insuffisance cardiaque, définie comme : antécédent d'insuffisance cardiaque définie par une FEVG < 50%, et/ou un traitement en cours pour une insuffisance cardiaque ou signes cliniques d'insuffisance cardiaque ;
  - Arythmie sévère ou troubles de la conduction définis comme : arythmie ventriculaire sévère, bloc auriculo-ventriculaire de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré et/ou bloc de branche gauche.
9. Pathologie infectieuse cliniquement non contrôlée incluant le VIH.
10. Chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'essai.
11. Antécédents de non-compliance ou d'abus d'alcool ou de drogue, de consommation excessive d'alcool, ou toute maladie psychiatrique passée ou en cours qui pourrait interférer avec la réalisation de l'étude ou avec le fait de donner son consentement
12. Patient vulnérable, sous tutelle, curatelle, et personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative.
13. Patient ayant eu une radiothérapie, une chimiothérapie et/ou un traitement adjuvant à base d'Interféron, de vaccins, d'IL-2 ou de GM-CSF dans les 4 semaines suivant l'inclusion (6 semaines pour les nitroso-urées) ; de même, tout traitement avec un agent expérimental devra être arrêté 4 semaines avant l'inclusion.

## TRAITEMENT

- Masitinib : 6 mg/kg/jour PO en 2 prises par jour au moment du repas.
- Dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 3 semaines.
- Cétirizine.

<u>Groupe de traitement</u>	<u>Statut Dacarbazine</u>	<u>Lignes de traitement antérieur</u>
Groupe 1 masitinib + dacarbazine	Non réfractaire *	° BRAF muté : après un traitement par vemurafenib ° BRAF non muté : toutes
Groupe 2 masitinib	Pas de limitation	° BRAF muté : 4 <sup>o</sup> ligne et plus, après un traitement par vemurafenib, ipilimumab, dacarbazine et fotemustine. ° BRAF non muté : 3 <sup>o</sup> ligne et plus, après un traitement par dacarbazine, ipilimumab et fotemustine.

*\*Réfractaire = progression dans les 3 mois après J1C1*

- Groupe 1 : Masitinib 6mg/kg/jour + Dacarbazine
- Groupe 2 : Masitinib 7.5mg/kg/jour

#### TITRE

Essai thérapeutique de phase IIa ouvert, multicentrique, avec bénéfice individuel direct, de traitement par le Pazopanib dans les dermatofibrosarcomes de Darier-Ferrand inopérables ou localement avancés, récidivants ou transformés en fibrosarcomes avec persistance de la translocation 17,22.

#### RESUME DE L'ESSAI

L'objectif principal est le taux de réponse RECIST chez les patients porteurs d'un dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (DFS) à 3 et 6 mois

#### CRITERES D'INCLUSION

- DFS inopérable, localement avancé ou récidivant, confirmé histologiquement
- Forme transformée acceptée si translocation 17,22
- Taille > 2 cm dans au moins une dimension
- Age  $\geq$  18 ans
- OMS < 2
- Absence d'autre pathologie tumorale évolutive sauf carcinome basocellulaire
- Absence d'HTA non contrôlée, FEVG normale et QT < 480 msec
- Contraception efficace chez les femmes
- Consentement éclairé signé

#### SCHEMA DE TRAITEMENT

Pazopanib : 800 mg/j pendant 6 à 12 mois PO

#### CRITERES D'EVALUATION

Taux de réponse objective clinique, RECIST, tolérance, QDV, translationnel

#### NOMBRE DE PATIENTS

26 patients.

#### DATE D'OUVERTURE

Juillet 2010

#### DUREE DE RECRUTEMENT PREVUE

48 mois

#### LIEU(X) DE REALISATION ET CONTACT(S)

CHU Rennes	Investigateur Principal	H Adamski	02 99 28 43 49
			<a href="mailto:henri.adamski@chu-rennes.fr">henri.adamski@chu-rennes.fr</a>
	Coinvestigateur	M Dinulescu	02 99 28 43 49
			<a href="mailto:monina.dinulescu@chu-rennes.fr">monina.dinulescu@chu-rennes.fr</a>
CHU Brest	Investigateur Principal :	L Misery	02 98 22 33 15
			<a href="mailto:laurent.misery@chu-brest.fr">laurent.misery@chu-brest.fr</a>
	ARC :	G Drugmanne	02 98 22 33 15
			<a href="mailto:guillaume.drugmanne@chu-brest.fr">guillaume.drugmanne@chu-brest.fr</a>

#### PROMOTEUR ET INVESTIGATEUR PRINCIPAL

INSERM/C Lebbé

#### RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES EVENTUELS

Le but est d'obtenir une diminution de la taille clinique de la tumeur d'au moins 30% chez au moins 50% des patients

Recherche de la translocation COL1A1-PDGFB par FISH et RT-PCR

Mesure semi-quantitative de l'apoptose sur la pièce opératoire, de la sénescence

Analyse de VEGF, VEGFR, PDGF, PDGFR, de la voie MAPK et de la voie PI3K



## ESSAI OMELSORA-CHOROIDE [RENNES]

Version 10 validée  
le 5 octobre 2012

Promoteur CHU Caen	RCP : Oncodermatologie Organe et situation : Mélanome choroidien/Métastatique
<u>Investigateur principal</u> Thierry Lesimple <u>ARC</u> Christine Catheline	<b>OMELSORA-CHOROIDE/Phase II</b> Etude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité et la toxicité du Sorafenib (Nexavar®) chez des patients adultes présentant une dissémination métastatique de mélanome uvéal.

### CONTACTS

RENNES (CEM)			
Assistant de Recherche Clinique :	Christine Catheline	02 99 25 32 32	<a href="mailto:c.catheline@rennes.unicancer.fr">c.catheline@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Virginie Cochet	02 99 25 31 51	<a href="mailto:v.cochet@rennes.unicancer.fr">v.cochet@rennes.unicancer.fr</a>
Investigateur Principal :	Thierry Lesimple	02 99 25 31 73	<a href="mailto:t.lesimple@rennes.unicancer.fr">t.lesimple@rennes.unicancer.fr</a>
Back-up :	Claudia Lefevre	02 99 25 31 74	<a href="mailto:c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr">c.lefeuvre@rennes.unicancer.fr</a>

### CRITÈRES D'INCLUSION

- ☐ Homme ou femme  $\geq 18$  ans atteint de mélanome uvéal avec dissémination métastatique.
- ☐ Au moins une métastase mesurable  $\geq 10$  mm selon les critères RECIST 1.1.
- ☐ Au moins 28 jours depuis le traitement antérieur.
- ☐ Indice de performance OMS  $\leq 2$  ou Karnofski  $\geq 70$  %.
- ☐ Perte de poids par rapport au poids pré-morbide  $< 20$  % au cours des 12 derniers mois.
- ☐ Bilirubine totale  $\leq 1,5 \times$  LNS (ou  $\leq 2,5 \times$  LNS en cas de métastases hépatiques), ASAT-ALAT  $\leq 2,5 \times$  LNS (ou  $\leq 5 \times$  LNS en cas de métastases hépatiques), Créatinine sérique  $\leq 1,5 \times$  LNS, Amylase et Lipase  $< 1,5 \times$  LNS.
- ☐ Globules blancs  $\geq 3000/\text{mm}^3$ , Polynucléaires neutrophiles  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , Plaquettes  $\geq 100000/\text{mm}^3$ , Hg  $\geq 9$  g/dl.
- ☐ Taux de prothrombine ou INR et TCA  $\leq 1,5 \times$  LNS ; il est possible d'utiliser les héparines de bas poids moléculaires en remplacement des traitements par AVK.
- ☐ Espérance de vie  $\geq 3$  mois.
- ☐ Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer et utilisant une méthode de contraception pendant le traitement.
- ☐ Pour les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'espace QTc, une surveillance régulière de l'ECG et du bilan électrolytique (Mg, K, et Ca) doit être envisagée.
- ☐ Personne bénéficiant d'un régime de Sécurité Sociale.
- ☐ Consentement écrit daté et signé.

### CRITÈRES DE NON INCLUSION

- ☐ Patient ayant reçu plus de 2 lignes de traitement (chimiothérapie ou immunothérapie) quelle qu'en soit l'indication.
- ☐ Chirurgie (à l'exclusion de la biopsie diagnostique éventuelle) ou radiothérapie dans les 4 semaines qui précèdent l'inclusion.
- ☐ Métastase hépatique unique pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical.
- ☐ Ulcère gastro-duodéal actif non contrôlé.
- ☐ Autre tumeur maligne évolutive ou en cours de traitement (sauf carcinome basocellulaire).
- ☐ Arythmie cardiaque nécessitant des anti-arythmiques (à l'exclusion des bêta-bloquants ou Digoxine pour fibrillation auriculaire chronique), maladie coronaire active ou ischémique (infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois) ou insuffisance cardiaque  $>$  classe II du NYHA.
- ☐ Infection bactérienne ou fongique active (grade  $> 2$  CTCAE v4.03).
- ☐ Infection HIV connue ou hépatite chronique B ou C.
- ☐ Métastase cérébrale ou tumeur méningée (symptomatique ou asymptomatique).
- ☐ Maladie épileptique nécessitant la prise d'antiépileptiques.
- ☐ Antécédent de greffe d'organe ou de cellules souches périphériques.
- ☐ Patient sous dialyse rénale.

- 27. ☐ Traitement concomitant par des inducteurs de la CYP3A4 comme la Rifampicine, le Millepertuis, la Phénytoïne, la Carbamazépine, le Phénobarbital et la Dexaméthazone.
- 28. ☐ Traitement antérieur par Bevacizumab ou autre thérapie ciblée (anti c-Kit etc....).
- 29. ☐ Allergie connue ou suspectée au Sorafenib.
- 30. ☐ Toute maladie chronique instable pouvant mettre en jeu la sécurité du patient ou sa compliance.
- 31. ☐ Femme allaitante ou enceinte.
- 32. ☐ Coagulopathie.
- 33. ☐ Hypertension non contrôlée.
- 34. ☐ Incapacité à avaler.
- 35. ☐ Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.
- 36. ☐ Personne privée de liberté ou sous tutelle.
- 37. ☐ Patient refusant les soins ambulatoires.
- 38. ☐ Patient ayant déjà été enrôlé simultanément dans un essai thérapeutique.

### **TRAITEMENT**

**Traitement à débiter** : dès l'inclusion, dans les 21 jours après la signature du consentement.

**Sorafenib** : 400 mg x 2/jour PO avec un grand verre d'eau, en continu, à distance des repas pendant 180 jours (6 mois), poursuivi en l'absence de progression.

**Adaptation de dose** : 400 mg/jour.

### 2013

<b>Promoteur</b> Merck Serono	<b>RCP : Oncologie Médicale</b> <b>Organe et situation : Tumeur Solide/Métastatique</b>
<u>Investigateur principal</u> Thierry Lesimple <u>IRC</u> Christelle Nicolle	<b>CILENGITIDE-TSOLIDE/Phase I</b>  Etude de phase I ouverte d'escalade de dose pour évaluer la toxicité et la tolérance de la forme sous-cutanée du Cilengitide chez les patients porteurs de tumeurs solides réfractaires

#### CONTACTS

<b>RENNES (CEM)</b>			
Infirmière de Recherche Clinique :	Christelle Nicolle	02 99 25 32 64	<a href="mailto:c.nicolle@rennes.unicancer.fr">c.nicolle@rennes.unicancer.fr</a>
<i>Back-up :</i>	Emilie Fouchet	02 99 25 31 48	<a href="mailto:e.fouchet@rennes.unicancer.fr">e.fouchet@rennes.unicancer.fr</a>
Investigateur Principal :	Thierry Lesimple	02 99 25 31 73	<a href="mailto:t.lesimple@rennes.unicancer.fr">t.lesimple@rennes.unicancer.fr</a>
<i>Back-up :</i>	Julien Edeline	02 99 25 32 38	<a href="mailto:j.edeline@rennes.unicancer.fr">j.edeline@rennes.unicancer.fr</a>

### 2013

<b>Promoteur</b> Merck Serono	<b>RCP : Oncologie Médicale</b> <b>Organe et situation : Tumeur Solide/Métastatique</b>
<u>Investigateur principal</u> Thierry Lesimple <u>IRC</u> Christelle Nicolle	<b>PIMASERTIB-TSOLIDE/Phase I</b>  Etude de phase I multicentrique, randomisée <i>versus</i> placebo pour évaluer l'intervalle QT/QTc chez les patients traités par Pimasertib

#### CONTACTS

<b>RENNES (CEM)</b>			
Infirmière de Recherche Clinique :	Christelle Nicolle	02 99 25 32 64	<a href="mailto:c.nicolle@rennes.unicancer.fr">c.nicolle@rennes.unicancer.fr</a>
<i>Back-up :</i>	Emilie Fouchet	02 99 25 31 48	<a href="mailto:e.fouchet@rennes.unicancer.fr">e.fouchet@rennes.unicancer.fr</a>
Investigateur Principal :	Thierry Lesimple	02 99 25 31 73	<a href="mailto:t.lesimple@rennes.unicancer.fr">t.lesimple@rennes.unicancer.fr</a>
<i>Back-up :</i>	Julien Edeline	02 99 25 32 38	<a href="mailto:j.edeline@rennes.unicancer.fr">j.edeline@rennes.unicancer.fr</a>