

## AcSé Pembrolizumab

### Accès sécurisé au pembrolizumab pour des patients adultes porteurs de certains types de cancers rares

**Phase** : II, Précoce

**Type d'essai** : Interventionnel

**Thème spécifique** : Cancers Rares, Programme AcSé

**Etat de l'essai** : Ouvert

## Objectif principal

---

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la réponse au traitement par le pembrolizumab en monothérapie dans des cohortes de patients atteints de cancers rares de type sarcome, cancer des ovaires, lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC), cancer de la thyroïde, cancer neuroendocrinien, ou cancer des cellules germinales. La pathologie doit être métastatique ou localement avancé, non résécable, résistant ou réfractaire aux traitements standards et pour lequel il n'y a pas d'autre option thérapeutique standard ou expérimentale adaptée disponible.

## Objectifs secondaires

---

Identifier les populations pour lesquelles un bénéfice clinique est attendu lors d'un traitement par le produit à l'essai.

Evaluer l'efficacité du traitement par le pembrolizumab en monothérapie dans chaque cohorte en termes de survie, de progression et de qualité de réponse au traitement.

Evaluer le profil de toxicité du pembrolizumab en monothérapie.

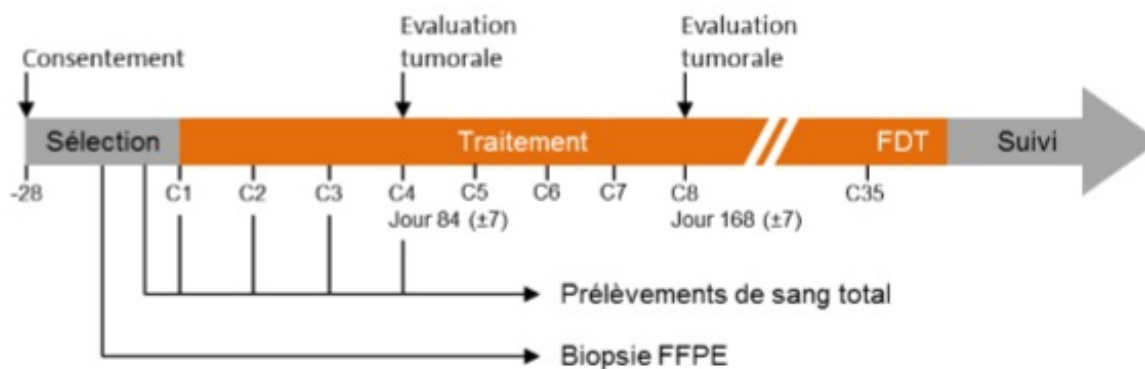
Définir des facteurs prédictifs de réponse au pembrolizumab y compris les biomarqueurs d'évaluation de la réponse au traitement. Investiguer en particulier si l'expression immunohistochimique de PD-L1 et d'autres marqueurs immunitaires (CD3, CD4, FOXP3, CD8 ou CD68/CD163) dans les échantillons tumoraux (cellules tumorales et cellules immunitaires) est corrélée avec la réponse au traitement par pembrolizumab.

Examiner s'il existe une corrélation entre le taux de mutation, mesuré dans les échantillons tumoraux de certaines cohortes, et la réponse au traitement par pembrolizumab.

## Résumé / Schéma de l'étude

---

Pembrolizumab 200 mg IV par infusion de 30 minutes au Jour 1 de chaque cycle de 21 jours.



## Critères d'inclusion

- 1 Note d'information et consentement éclairé datés et signés.
- 2 Confirmation histologique d'une pathologie correspondant à un des types de cancers suivants :
  1. Sarcome rare : Sarcome alvéolaire des parties molles, Chordomes, Chondrosarcomes différenciés, Sarcomes épithélioïdes, Tumeurs rhabdoïdes, Sarcomes avec perte d'INI 1, Liposarcomes myxoïdes, Angiosarcomes du scalp et sarcomes en territoire irradié.
  2. Cancer rare des ovaires : récurrence ou rechute de tumeur des cordons sexuels, tumeur des cellules germinales (tératome immature, tumeur germinale non séminomateuse et dysgerminome), carcinome séreux de bas grade, carcinome mucineux, adénocarcinome à cellules claires, carcinome à petites cellules, et carcinosarcome – avec confirmation histologique validé par un membre du réseau Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques (TMRG).
  3. Lymphome primitif du système nerveux central : lymphome primitif intraoculaire ou du système nerveux central réfractaire.
  4. Cancer rare de la thyroïde : carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, cellule d'Hurthle (cellules oncocytaïres), carcinome de thyroïde peu différencié), carcinome médullaire de la thyroïde, carcinome anaplasique de la thyroïde.
  5. Cancer neuroendocrinien rare : tumeurs peu différenciés réfractaires après 2 lignes de chimiothérapie, tumeurs différenciées réfractaires après 4 lignes de traitement, tumeurs carcinoïdes après 2 lignes de traitement.
  6. Cancer des cellules germinales en progression après traitement standard.
- 3 Maladie métastatique ou localement avancée, non résécable qui est résistante ou réfractaire au traitement standard, ou pour lequel il n'existe pas de traitement standard adapté selon l'investigateur.
- 4 Age  $\geq 18$  ans.
- 5 Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer, 2009) pour tumeurs solides, ou critères de réponse IPCG (Abrey, 2005) pour les LPSCN. Pour les patients atteints d'un cancer des cellules germinales, maladie doit être mesurable selon RECIST v1.1 et/ou un taux anormal de AFP, hCG, ou LDH.
- 6 Biopsie FFPE d'un site métastatique ou de la tumeur primitive disponible. A noter : Pour les patients pour qui il n'existe pas du matériel de biopsie archivé adéquate, une nouvelle biopsie d'une lésion tumorale peut être réalisée avant l'entrée dans l'étude, sauf en cas de contre-indication médicale (par exemple : question de la santé du patient).
- 7 Période wash-out obligatoire d'au moins 21 jours après le dernier traitement anticancéreux systémique.
- 8 Toutes les toxicités liées à un précédent traitement anticancéreux systémique et/ou à de la radiothérapie doivent être résolues, c'est à dire de grade  $\leq 1$  (selon l'échelle du National Cancer Institute [NCI] common terminology criteria for adverse events, version 4 [CTCAE v4]) à l'exception de l'alopécie grade 2.
- 9 Fonction hématologique adéquate (neutrophiles  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ , hémoglobine  $\geq 9$  g/L) mesurée dans les 14 jours avant l'initiation du traitement à l'étude.
- 10 Fonction rénale adéquate (clearance créatinine  $\geq 50$  mL/min selon la méthode MDRD ou CKI EPI) mesurée dans les 14 jours avant l'initiation du traitement à l'étude.
- 11 Fonction hépatique adéquate (bilirubine  $\leq 1.5 \times$  LSN sauf en cas de syndrome de Gilbert; aspartate aminotransférase [ASAT] et alanine aminotransférase [ALAT]  $\leq 2,5 \times$  LSN) mesurée dans les 14 jours avant l'initiation du traitement à l'étude. Pour les patients présentant des métastases hépatiques ASAT/ALAT  $\leq 5 \times$  LSN.

- 12 Valeurs strictement normales de calcium et de magnésium dans le sang, mesurées dans les 14 jours avant l'initiation du traitement à l'étude.
- 13 Statut de performance  $\leq 1$  selon l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- 14 Espérance de vie estimée  $\geq 90$  jours.
- 15 Les patients sexuellement actifs devront accepter l'utilisation d'une méthode de contraception médicalement reconnue (implants, injectables, contraceptifs oraux combinés, certains dispositifs intra-utérins, ou un partenaire vasectomisé pour les femmes participantes ; préservatifs pour les hommes participants) ou pratiquer de l'abstinence complète dès 14 jours avant la première administration du produit d'investigation, pendant le traitement et jusqu'à au moins 5 mois après la dernière administration du produit d'investigation pour les femmes, et 7 mois après la dernière administration du produit d'investigation pour les hommes.
- 16 Les femmes en âge de procréer doivent présenter un résultat négatif à un test de grossesse urinaire ou sanguin réalisé dans les 72 heures avant la première administration du produit d'investigation. Si le résultat d'un test urinaire est positif, ou ne peut pas être confirmé, un test sanguin sera requis.
- 17 Les femmes allaitants doivent interrompre l'allaitement avant la première administration du produit d'investigation et jusqu'à au moins 90 jours après la dernière administration du produit d'investigation.
- 18 Patients couverts par un régime de sécurité sociale.

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Traitement antérieur avec un anticorps anti-PD1 ou Anti-PD-L1.
- 2 Eligible, et disposé à participer à un essai clinique d'un traitement anticancéreux alternatif ciblant leur maladie et qui est ouvert à l'inclusion en France.
- 3 Utilisation concomitante d'un traitement stéroïdien à une dose supérieure à 10 mg/jour de prédnisone ou équivalent et à une dose supérieure à 20 mg/jour de prédnisone ou équivalent pour les LPSCN et le cancer des cellules germinales.
- 4 Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique dans les 2 dernières années (i.e. utilisation d'agents de modification de la maladie, corticostéroïdes, ou d'immunosuppresseurs). Les thérapies de remplacement (thyroxine, insuline, ou corticostéroïde physiologique pour insuffisance surrénal ou pituitaire, etc) ne sont pas considérées comme des traitements systémiques.
- 5 Histoire de pneumonite (non-infectieuse) nécessitant des stéroïdes, ou pneumonite intercurrente.
- 6 Hypersensibilité sévère connue à un traitement par anticorps monoclonal.
- 7 Radiothérapie (sauf du cerveau et les extrémités) dans les 21 jours avant la première administration du produit d'investigation.
- 8 Traitement avec un autre médicament expérimental ou participation dans un autre essai clinique dans les 21 jours avant la première administration du produit d'investigation, ou concomitant avec cet essai.
- 9 Métastases symptomatiques du système central nerveux (SCN). Les patients présentant des métastases cérébrales déjà traitées peuvent participer à l'étude à condition que les métastases soient stables (sans évidence de progression dans les 4 semaines ou plus avant la première administration du produit d'investigation et retour à la normale de tout symptôme neurologique), qu'il n'y ait pas de signes d'apparition de nouvelles lésions ou d'agrandissement de lésions pré-existantes, et que les patients n'utilisent pas de stéroïdes depuis 7 jours ou plus avant le traitement de l'étude.
- 10 Antécédent de méningite carcinomateuse ou de maladie leptoméningée sauf pour les patients atteints de LPSCN.
- 11 Créatinine  $> 1.5 \times$  LSN ou débit de filtration glomérulaire  $< 50$  mL/min.
- 12 Lymphocytes  $< 1000/\text{mm}^3$  et  $\text{CD4}^+ < 500/\text{mm}^3$  lors d'une analyse de routine.
- 13 Autre maladie maligne dans les 5 dernières années sauf cancer basocellulaire de la peau ou carcinome du col utérin in situ.
- 14 Infection grave active surtout si elle nécessite un traitement antibiotique ou antimicrobien systémique.
- 15 Hépatite B ou hépatite C active ou chronique et/ou infection par le virus de l'immunodéficience humaine (anticorps VIH 1/2), ou antécédent Tuberculosis bacillus actif.
- 16 Vaccin vivant reçu dans les 30 jours avant le début du traitement de l'étude. A noter : les vaccins contre la grippe saisonnière par injection sont généralement des vaccins inactivés et sont autorisés ; toutefois les vaccins intranasaux contre la grippe (par exemple Flu-Mist®) ne sont pas permis.

17 Abus actif de drogue ou d'alcool.

18 Facteurs psychologiques, familiaux, sociologiques, ou géographiques qui pourraient potentiellement entraver la compliance du protocole de l'étude et le suivi du calendrier.

19 Toute condition pour laquelle la participation du patient au protocole présenterait un risque ou qui ne permettrait pas de respecter les exigences du protocole selon l'investigateur.

## **Calendrier prévisionnel**

---

Lancement de l'étude : Mai 2017

Fin estimée des inclusions : Mai 2020

Nombre de patients à inclure : 300

## **Etablissement(s) participant(s)**

---

### **> Centre Antoine Lacassagne (CAL)**

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Esmâ SAADA-BOUZID

Investigateur principal

**Téléphone** : 04 92 03 15 14

**Email** : [esma.saada-bouzid@nice.unicancer.fr](mailto:esma.saada-bouzid@nice.unicancer.fr)

### **> Institut Paoli-Calmettes (IPC)**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

## **Coordonnateur(s)**

---

Pr. Jean-Charles SORIA

Gustave Roussy - CLCC Villejuif

## **Promoteur(s)**

---

**UNICANCER**

Pr. Daniel COUCH  
Directeur Scientifique  
**Téléphone** : 01 80 50 12 96  
**Email** : [d-couch@unicancer.fr](mailto:d-couch@unicancer.fr)

*Dernière mise à jour le 05 mars 2019*

---

[< PRÉCÉDENT](#)

[^  
RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)