

## **PEMBROSARC**

**Etude de phase II évaluant la tolérance et l'efficacité d'un traitement associant pembrolizumab (MK-3475) et cyclophosphamide à posologie métronomique, chez des patients ayant un sarcome localement avancé et/ou métastatique après une première ligne de traitement**

**Phase :** II

**Type d'essai :** Interventionnel

**Thème spécifique :** Cancers Rares

**Etat de l'essai :** Ouvert

### **Objectif principal**

---

Évaluer l'efficacité du pembrolizumab (MK-3475) en associant avec cyclophosphamide à posologie métronomique, en termes de survie sans progression à 6 mois et/ou réponse objective, dans chaque cohorte (RECIST v1.1).

### **Objectifs secondaires**

---

Évaluer la survie sans progression à 1 an.

Évaluer la réponse immunologique à 6 mois.

Évaluer la survie globale à 1 an.

Évaluer le Growth modulation index (GMI), défini par le rapport entre la survie sans progression (SSP) après le traitement à l'étude et la SSP après un traitement antérieur.

Évaluer le profil de tolérance du pembrolizumab (MK-3475) en association avec le cyclophosphamide.

### **Résumé / Schéma de l'étude**

---

Il s'agit d'une étude de phase 2, non randomisée et multicentrique.

Les patients sont répartis en 5 cohortes :

- Cohorte A : léiomyosarcome avancé.

- Cohorte B : sarcome indifférencié avancé.
- Cohorte C : autre sarcome avancé.
- Cohorte D : ostéosarcome avancé.
- Cohorte E : tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) avancée.

Ces patients reçoivent du pembrolizumab (MK-3475) en perfusion IV à J8 de chaque cure, répété toutes les 3 semaines, associé au cyclophosphamide PO, administré 2 fois par jour, une semaine sur deux, jusqu'à progression ou toxicité.

Dans le cadre d'une étude ancillaire, des prélèvements de tissu tumoral (biopsies et prélèvements sanguins) sont réalisés avant, et pendant le traitement à l'étude afin d'analyser les biomarqueurs prédictifs de la réponse et déterminer la proportion de sarcome exprimant PDL1.

## Critères d'inclusion

---

- 1 Age  $\geq$  18 ans.
- 2 Léiomyosarcome, sarcome pléomorphe indifférencié, tumeur stromale gastro intestinale (TSGI), ostéosarcome, ou autre sarcome, histologiquement confirmé.
- 3 Maladie localement avancée et/ou métastatique.
- 4 Maladie progressive documentée sur la base de deux scanners ou IRM, réalisés à moins de 6 mois d'intervalle dans les 12 mois précédents l'inclusion, et confirmée par une relecture centralisée (selon RECIST 1.1).
- 5 Maladie progressive documentée (selon RECIST) après une première ligne de traitement par imatinib et une seconde ligne de traitement par sunitinib (cohorte A).
- 6 Traitement systémique antérieur ( $\leq$  4 lignes de traitement) pour une maladie métastatique (cohortes A, B, et C).
- 7 Chimiothérapie antérieure ( $>$  1 ligne de traitement) dans le contexte palliatif.
- 8 Echantillon tumoral archivé disponible, obtenu moins de 3 mois avant l'inclusion, ou micro-biopsie de la lésion tumorale récemment réalisée.
- 9 Toxicité de grade  $\leq$  1 suite à un traitement antérieur est autorisée, à l'exception de l'alopecie et la neuropathie périphérique non douloureuse de grade
- 10 Espérance de vie  $>$  3 mois.
- 11 Maladie mesurable selon RECIST 1.1 en dehors de champs d'irradiation, avec au moins une lésion  $\geq$  10 mm.
- 12 Indice de performance  $\leq$  1 (ECOG).
- 13 Fonction hématologique : neutrophiles  $\geq$   $1,5 \times 10^9/L$ , hémoglobine  $\geq$  9 g/dL (transfusion sanguine autorisée), plaquettes  $\geq$   $100 \times 10^9/L$ .
- 14 Fonction hépatique : albumine  $\geq$  25 g/L, bilirubine totale  $\leq$   $1,5 \times$  LSN (ou  $>$   $1,5 \times$  LSN en cas de bilirubine directe).
- 15 Fonction rénale : créatinine sérique  $\leq$   $1,5 \times$  LSN ou clairance de la créatinine  $\geq$  60 mL/min avec créatinine sérique  $>$   $1,5 \times$  LSN.
- 16 fonction métabolique : créatine phosphokinase  $\leq$   $2,5 \times$  LSN.
- 17 Patient affilié à la sécurité sociale.
- 18 Contraception efficace pour les hommes et les femmes en âge de procréer jusqu'à 4 mois après la fin du traitement.
- 19 Test de grossesse négatif dans les 72 heures précédant le traitement de l'étude.
- 20 Consentement éclairé signé.

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Traitement chronique par des glucocorticoïdes.
- 2 Traitement antérieur par chimiothérapie, immunothérapie ou tout autre traitement pharmacologique et/ou radiothérapie dans les 3 semaines précédentes.
- 3 Traitement antérieur par pembrolizumab (MK-3475) ou par cyclophosphamide.
- 4 Traitement antérieur par des anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, ou anti-CTLA4.

- 5 Vaccin vivant dans les 30 jours précédant le début de l'étude.
- 6 Métastase cérébrale ou leptoméningée, progressive ou symptomatique, prouvée.
- 7 Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique dans les 3 derniers mois, ou antécédent documenté de maladie auto-immune sévère, ou syndrome auto-immun nécessitant des corticostéroïdes ou immunosuppresseurs par voie systémique, à l'exception d'un vitiligo, d'un antécédent d'asthme et/ou atopies dans l'enfance, d'une hypothyroïdie stable, ou d'un syndrome de Sjorgen.
- 8 Patient ayant une immunodéficiences ou ayant reçu un traitement par des stéroïdes systémiques ou tout autre traitement immunosuppresseur dans les 7 jours avant le début du traitement.
- 9 Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumopathie immunoallergique, de pneumopathie organisée, ou de pneumopathie active, confirmée par un scanner réalisé à l'inclusion, à l'exception d'un antécédent de pneumopathie radique.
- 10 Antécédent d'allergie connu à un produit de composition chimique ou biologique similaire à l'un des produits utilisés dans l'étude.
- 11 Maladie symptomatique du système nerveux central.
- 12 Autre maladie maligne antérieure ou concomitante, diagnostiquée ou traitée dans les 2 dernières années, à l'exception du carcinome du col utérin in situ, du carcinome cutané basocellulaire ou squameux, ou du carcinome in situ de la vessie correctement traité.
- 13 Sérologie VIH positive ou infection par le virus de l'hépatite B ou C active connue.
- 14 Impossibilité de se soumettre au suivi médical et aux procédures de l'étude pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques.
- 15 Patient ayant participé à un essai clinique avec un produit à l'étude durant les 30 jours précédents.
- 16 Participation antérieure à cette étude.
- 17 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Mars 2015  
Fin estimée des inclusions : Décembre 2019  
Nombre de patients à inclure : 163

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

## Coordonnateur(s)

---

Dr. Antoine ITALIANO  
Institut Bergognié - CLCC Bordeaux  
**Email** : [a.italiano@bordeaux.unicancer.fr](mailto:a.italiano@bordeaux.unicancer.fr)

## Promoteur(s)

---

### Institut Bergognié - CLCC Bordeaux

*Dernière mise à jour le 05 août 2019*

---

[< PRÉCÉDENT](#)

[^  
RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)