

ImmunoCobivem

Etude de phase II, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement séquentiel par cobimétinib et vémurafénib suivi d'une immunothérapie par atézolizumab, chez des patients ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec une mutation BRAF V600

Phase : II

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Évaluer la deuxième progression objective de la maladie.

Objectifs secondaires

Évaluer les événements indésirables selon les critères CTCAE v 4.0.

Évaluer la survie globale.

Évaluer la survie globale à 12 mois et à 24 mois.

Évaluer le taux de contrôle de la maladie à 12 mois et à 24 mois.

Évaluer le taux de patients avec progression de la maladie qui ne peuvent pas passer à une ligne de traitement subséquente dû à la détérioration de l'indice de la performance et /ou à des métastases cérébrales.

Résumé / Schéma de l'étude

Les patients reçoivent du vémurafénib 2 fois par jour et du cobimétinib tous les jours pendant 3 semaines. Le traitement est répété toutes les 4 semaines pendant 3 mois.

Les patients qui ne montrent pas de progression de la maladie ou qui n'ont pas interrompu le traitement pendant plus de 28 jours sont randomisés en 2 bras :

- **Bras A** : les patients reçoivent du vémurafénib PO 2 fois par jour et du cobimétinib PO pendant 3 semaines.

Ce traitement est répété toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie. Puis les patients reçoivent un traitement par de l'atézolizumab en IV toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie.

- **Bras B** : les patients reçoivent de l'atézolizumab en IV toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. Puis les patients reçoivent un traitement par du vémurafénib PO deux fois par jour et du cobimétinib PO pendant 3 semaines ; ce traitement est répété toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie.

Critères d'inclusion

- 1 Age \geq 18 ans.
- 2 Mélanome localement avancé, non résecable ou métastatique selon les critères AJCC (non résecable de stade IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b ou IVM1c) sans métastases cérébrales actives ou non traitées. Toutes les lésions du système nerveux central doivent avoir été traitées avec un traitement stéréotactique ou une chirurgie au moins dans les 4 semaines avant le début du traitement de l'étude. Le patient ne doit pas avoir de signes de progression de la maladie clinique ou radiographique dans le système nerveux central pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement de l'étude et tous les symptômes neurologiques doivent retourner au niveau de base. Le patient ne doit pas avoir de signes de métastases cérébrales nouvelles ou croissantes et ne doit pas avoir pris des stéroïdes dans les 3 semaines précédant le début du traitement de l'étude.
- 3 Maladie mesurable, au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1.
- 4 Présence de la mutation BRAF (V600) dans le tissu tumoral.
- 5 Indice de la performance \leq 1 (OMS).
- 6 Fonction organique et cardiaque adéquates.
- 7 Capacité à avaler un traitement par voie orale.
- 8 Test de grossesse sérique négatif dans les 72h avant le début du traitement de l'étude.
- 9 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude et au moins 6 mois après la fin du traitement de l'étude.
- 10 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Evidence de maladie pulmonaire interstitielle ou maladie active ou pneumonite non infectieuse.
- 2 Infection active qui nécessite un traitement systémique.
- 3 Tumeur maligne additionnelle qui progresse ou nécessite un traitement actif dans les 5 années avant le début de l'étude.
- 4 Fonction cardiovasculaire altérée ou maladie cardiovasculaire cliniquement significative.
- 5 Hypertension artérielle non contrôlée malgré un traitement médical.
- 6 Traitement antérieur pour un stade avancé ou métastatique. Un traitement adjuvant antérieur est autorisé (ex. interféron, traitement par l'IL-2, chimiothérapie ou radiothérapie) s'il est terminé au moins 28 jours avant l'inclusion. Les patients en suivi après une étude clinique avec un traitement adjuvant et qui ont progressé peuvent être inclus.
- 7 Traitement avec un médicament expérimental ou non-enregistré dans les 30 jours avant l'inclusion.
- 8 Diagnostic d'immunodéficience ou traitement systémique avec des stéroïdes ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 7 jours avant le début du traitement de l'étude.
- 9 Traitement antérieur avec un anticorps anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA4 (y compris l'ipilimumab ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la costimulation de cellules T ou les voies des checkpoints immuns).
- 10 Traitement antérieur avec un inhibiteur de BRAF (y compris mais non limité au vémurafénib, au dabrafénib, à l'encorafénib et/ou à un inhibiteur de MEK).
- 11 Vaccin vivant atténué dans les 4 semaines avant le début du traitement de l'étude.
- 12 Chirurgie majeure antérieure.
- 13 Réaction d'hypersensibilité aux composants du traitement de l'étude.
- 14 Antécédent de greffe allogénique de cellules souches ou greffe d'un organe solide.

- 15 Condition médicale, psychiatrique, cognitive ou autre significative, y compris un abus d'alcool ou des drogues.
- 16 Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.
- 17 Incapacité légale ou capacité légale limitée.
- 18 Métastases actives du système nerveux central et/ou méningite carcinomateuse.
- 19 Antécédent de métastases leptoméningées.
- 20 Antécédent ou évidence actuelle de rétinopathie séreuse centrale ou occlusion veineuse rétinienne ou des facteurs de prédisposition à ces deux maladies.
- 21 Antécédent de maladie rétinale dégénérative.
- 22 Antécédent de syndrome de Gilbert.
- 23 Fonction gastrointestinale altérée ou maladie gastrointestinale.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Novembre 2016
Fin estimée des inclusions : Septembre 2021
Nombre de patients à inclure : 176

Etablissement(s) participant(s)

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Jean-Jacques GROB
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Dirk SCHADENDORF
University Hospital, Essen

Promoteur(s)

University Hospital, Essen

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >