

## Critères d'inclusion

1. Patients adultes,  $\geq 18$  ans
2. Être prêt(e) et capable de donner son consentement
3. Mélanome métastatique, stade IIIC ou IV (AJCC 2010)
4. ECOG 0-1
5. Inhibiteur de la voie des MAP kinases, naïf de tout traitement
6. Positif pour la mutation V600 du gène BRAF, détectée de préférence dans le tissu tumoral métastatique
7. Décision d'inclusion par un « tumorboard » interdisciplinaire en vue de recevoir le traitement néo-adjuvant combiné Vemurafenib + Cobimetinib Les patients choisis doivent présenter un nombre limité de métastases et peu de systèmes organiques impliqués de sorte qu'une résection chirurgicale soit probable après le traitement néo-adjuvant
8. Maladie mesurable selon les critères "Response Evaluation Criteria In Solid Tumors" (RECIST V1.1)
9. Fonctions hématologique et organique adéquates, définies comme suit
  - ANC  $\geq 1.5 \times 10^9/l$
  - Thrombocytes  $\geq 100 \times 10^9/l$
  - Hémoglobine  $\geq 9$  g/dl
  - Albumine  $\geq 2,5$  g/dl
  - Bilirubine  $\leq 1.5 \times$  ULN
  - AST, ALT et phosphatase alcaline  $\leq 3 \times$  ULN, sauf chez les patients présentant des métastases hépatiques documentées : AST et/ou ALT  $\leq 5 \times$  ULN
  - Patients présentant des métastases hépatiques et osseuses documentées : Phosphatase alcaline  $\leq 5 \times$  ULN
  - Créatinine sérique  $\leq 1.5 \times$  ULN
10. Pour les hommes en capacité de procréer : contraceptif efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement, afin de minimiser tout risque de grossesse.
11. Pour les femmes en âge de procréer : test de grossesse négatif, effectué dans les 28 jours avant l'inclusion dans l'étude, de préférence aussi tard que possible avant la première dose ; consentement à partir du test grossesse, utiliser une contraception adéquate pendant la durée du traitement et jusqu'à 6 mois minimum après la dernière dose des médicaments testés (méthodes contraceptives satisfaisant aux critères d'un contraceptif très efficace au sens de la Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals [CPMP/ICH/286/95 mod] ), p. ex.
  - Abstinence sexuelle complète
  - Contraceptifs oraux, combinés ou progesterone seule
  - Progesterone injectable
  - Implant à libération de lévonorgestrel
  - Anneau vaginal à libération d'oestrogènes
  - Patch contraceptif percutané

- Pessaire intra-utérin ou système intra-utérin (SIU) avec un taux d'échec documenté de moins de 1 % par an
- Stérilisation du partenaire masculin (vasectomie avec azoospermie documentée) avant l'entrée dans l'étude de la patiente et à condition que celui-ci soit le seul partenaire de la patiente
- Méthode à double barrière : Préservatif et pessaire vaginal (diaphragme ou pessaire cervical/à calotte) avec un spermicide vaginal (mousse, gel, film, crème, suppositoire)

Les patientes qui allaitent doivent cesser l'allaitement avant la première dose des médicaments testés et pourront de nouveau allaiter au plus tôt 14 jours après la dernière dose des médicaments testés

## Critères d'exclusion

1. Candidats à une opération directe : Patients présentant une métastase localisée, facilement résécable).
2. Intervention chirurgicale importante ou blessure traumatique importante dans les 2 semaines qui précèdent la première dose des médicaments testés.
3. Métastases actives du système nerveux central, en dehors des métastases après résection complète ou radiothérapie stéréotaxique et état stable depuis au moins 3 mois.
4. Antécédents de *carcinomatose méningée*
5. Maladie cardiovasculaire grave dans les 6 mois qui précèdent l'administration des médicaments testés.
6. Antécédents de risque cardiovasculaire ou risque existant, y compris un des suivants :
  - LVEF  $< 50\%$  ou  $< LLN$ , la valeur la plus faible étant retenue
  - Intervalle QTc  $> 450$  ms
  - Preuve d'arythmies incontrôlées cliniquement significatives
7. Occlusion veineuse rétinienne existante ou antécédents
8. Antécédent de tumeur maligne dans les 5 ans qui précèdent l'inclusion dans l'étude, exceptés le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde cutané, le mélanome in situ ou le carcinome in situ du col de l'utérus
9. Caractéristiques psychologiques, familiales, sociologiques ou géographiques empêchant d'observer le protocole d'essai.
10. Tout état instable ou mettant en danger la sécurité du patient et son observance dans le cadre de l'étude.
11. Incapacité ou capacité limitée du patient
12. Patients qui, en raison d'ordonnances officielles ou légales sont placés en institution fermée.
13. Participation à une autre étude avec traitement expérimental dans les 30 jours qui précèdent le début de l'étude.

14. Grossesse ou allaitement
15. Prise concomitante du traitement à l'étude et de médicaments présentant un risque de prolongation de l'intervalle QT (voir la base de données [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org))
16. Antécédent de réaction d'hypersensitivité ou hypersensibilité immédiate ou retardée au Cobimetinib et/ou Vemurafenib et/ou à un de ses excipients
17. Patients atteints d'une maladie entraînant une détérioration de la fonction hépatique, p. ex. l'hépatite virale
18. Patients prenant des médicaments connus pour augmenter le risque d'œdèmes périphériques.
19. Patients ayant été privés de leurs libertés par une décision judiciaire ou administrative ; patients étant traités pour une maladie psychiatrique ; patients hospitalisés pour une autre raison que leur participation à l'étude. Ces patients ne peuvent participer à l'étude que si l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru, ou si ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation juridique ou administrative à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal.

## Critères d'évaluations

### Critère principal :

Pourcentage des patients effectivement résécables après le traitement et qui sont réséqués

### Critère secondaire essentiel :

Durée de survie sans progression après résection dans le groupe qui a été complètement réséqué ; taux de survie sans progression 6 et 12 mois après le début du traitement

## Réduction de dose (cf. protocole section 14.4 Table 6)

Dose reduction	Vemurafenib	Cobimetinib
1 dose level	720 mg BID	40 mg QD
2 dose levels	480 mg BID	20 mg QD

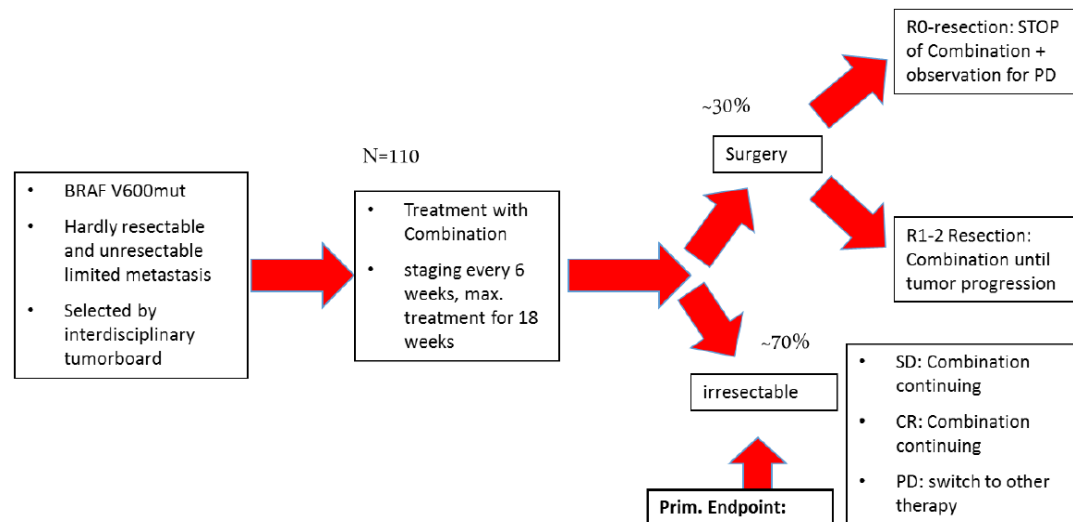
## Laboratoire Covance

Envoi des échantillons sanguins et tumoraux uniquement si le consentement éclairé de l'étude complémentaire a été signé.

## Schéma du traitement (Vemurafenib+Cobimetinib)

- Mutation BRFA V600 à confirmer avant début traitement
- Vemurafenib 960 mg deux fois par jour + Cobimetinib 60 mg par jour (Vemurafenib : prise quotidienne ; Cobimetinib : 3 semaines de prise et 1 semaine de pause)
- Evaluation de la tumeur toutes les 6 semaines
- L'opération doit avoir lieu le plus tôt possible
- Décision d'opérer à prendre au max à 18 semaines de traitement
- Chirurgie sur toutes les lésions présentes
- Si patients non opérables, poursuite des traitements →PD
- Si R0 après chirurgie, arrêt des traitements
- Si R1-2 après chirurgie, poursuite des traitements →PD
- Si PD après R0 reprise des traitements →PD sous traitement
- Traitements ultérieurs à la discrétion du médecin

## Design de l'étude



## ETUDE NEO-VC

Traitement néo-adjuvant avec combinaison de Vemurafenib et de Cobimetinib (GDC-0973) dans le traitement du mélanome malin à métastase isolée (AJCC stade IIIC / IV) et étude des biomarqueurs intégrée : une étude de phase II à bras unique de l'EADO

Centre : 275395

Investigateur Principal : Brigitte DRENO

- DOCUMENT CONFIDENTIEL -

ARC responsable de votre centre :

**Edwige BOSSU**

Port: 07 61 93 43 70

Fax: 01 56 33 35 50

e.mail : e.bossu@ascopharm.com

Chef de Projet-France

**Marie-Ange DAMOTTE**

Tél: 33 1 56 33 35 52 - Port: 06 98 64 37 88

Fax: 01 56 33 35 50

e.mail : ma.damotte@ascopharm.com