

CRITERES D'INCLUSION

- ❖ Mélanome non opérable ou métastatique (stade III ou IV) avec preuve histologique du stade (critères AJCC)
- ❖ ECOG : ≤ 1
- ❖ Patients naïfs de tout traitement pour ce stade de la maladie (NB : un traitement adjuvant ou néo-adjuvant, ne ciblant pas les voies de co-stimulation du lymphocyte T ou les points de contrôle correspondants, est autorisé si est terminé ≥ 6 semaines avant randomisation et que les effets indésirables sont revenus au niveau de baseline ou stabilisés).
- ❖ Maladie mesurable par imagerie (scanner ou IRM) selon critères RECIST 1.1
- ❖ Biopsie d'archive ou récente, réalisée sur une métastase ou sur une lésion non opérable, permettant la classification du patient (expression PD-L1 sur < 5% ou ≥ 5% des cellules, ou expression PD-L1 indéterminée).
- ❖ Les patients doivent avoir un résultat de test BRAF ou accepter de réaliser un test BRAF pendant la période de screening pour être éligibles. Les patients seront éligibles quel que soit leur statut BRAF (mutation V600 ou sauvagement).
- ❖ Radiothérapie palliative autorisée si dernière dose administrée ≥ 2 semaines avant la première administration du traitement à l'étude.
- ❖ Fonctions hématologique, rénale, hépatique correctes, avec :
 - Leucocytes ≥ 2 000/mm
 - Neutrophiles ≥ 1 500/mm
 - Plaquettes ≥ 100 000/mm³
 - Hémoglobine ≥ 9.0 g/dl
 - Créatinine sérique ≤ 1,5 LNS ou clairance Créat > 40ml/min
 - Bilirubine totale ≤ 1,5 LNS (ou < 3.0 mg/dl en cas de syndrome de Gilbert)
 - ASAT et ALAT ≤ 3 LNS
- ❖ Femmes susceptibles d'avoir des enfants : test de grossesse négatif dans les 24h précédant la première administration du traitement à l'étude (test sérique ou urinaire, sensibilité 25 UI/HCG ou équivalent).
- ❖ Femmes susceptibles d'avoir des enfants : Contraception efficace
- ❖ Hommes ayant une activité sexuelle avec partenaires en âge de procréer : Contraception efficace
- ❖ Les hommes souffrant d'azoospermie et les femmes s'astreignant à une abstinence hétérosexuelle continue sont dispensés de contraception. Ces derniers devront néanmoins réaliser les tests de grossesse prévus au protocole.

CRITERES D'EXCLUSION

- ❖ Métastases cérébrales ou leptoméningées actives et/ou nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques (> 10mg/jour de prednisone ou équivalent) dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement à l'étude. Les patients porteurs de métastases cérébrales stabilisées (au moins 8 semaines sans progression visible en IRM après traitement spécifique) seront éligibles en l'absence de signe de progression sur IRM cérébrale (ou scanner si contre-indication) de sélection
- ❖ Mélanome primitif oculaire.
- ❖ Autre cancer actif dans les 3 années précédant l'inclusion dans l'essai, **sauf** cancers pouvant être traités localement (tels que : cancers cutanés spinocellulaires ou basocellulaires, tumeur superficielle de la vessie, cancer *in situ* du col de l'utérus, du sein ou de la prostate), et considérés comme traités/résolus.
- ❖ Maladies auto-immunes connues, actives ou suspectées, à l'exception de : diabète type 1, hypothyroïdisme d'origine auto-immune nécessitant seulement une hormonothérapie de remplacement, désordres cutanés (tels que : vitiligo, psoriasis, alopecie) ne nécessitant pas de traitement, ou affections à faible risque de récurrence.
- ❖ Maladies nécessitant une corticothérapie systémique à doses immunosuppressives (> 10mg/jour prednisone ou équivalent) ou un traitement immunosuppresseur dans les 14 jours précédant la première administration du traitement à l'étude.
- ❖ Traitement antérieur par anticorps anti-PD1, anti-PD-L1, anti PD-L2, anti CTLA-4, ou tout autre anticorps ou traitement ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les points de contrôle correspondantes, quel que soit le contexte (néo-adjuvant, adjuvant ou métastatique).
- ❖ Patients avec une pathologie pulmonaire interstitielle symptomatique ou susceptible d'interférer avec la prise en charge des toxicités pulmonaires liées aux traitements de l'étude.
- ❖ Infection par HIV connue ou SIDA connu.
- ❖ Toute affection grave ou non contrôlée intercurrente, qui, selon l'investigateur, pourrait rendre l'administration du traitement à l'étude dangereuse ou interférer dans l'interprétation des événements indésirables
- ❖ Femmes allaitantes
- ❖ Tests positifs pour hépatite B ou Hépatite C indiquant une infection active ou chronique
- ❖ ATCD de réaction allergique

BMS CA 209 - 511

Etude de phase IIIb/IV multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant le Nivolumab 3mg/kg associé à l'Ipilimumab 1mg/kg versus le nivolumab 1mg/kg associé à l'ipilimumab 3mg/kg chez des patients atteints de mélanome métastatique ou inopérable, naïfs de traitement.

PROMOTEUR : Bristol-Myers Squibb

Investigateur Coordonnateur : Pr Celeste LEBBE
Hôpital Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS

Coordinatrice de Recherche clinique : Christine Leduc
☎ 01 58 83 63 31 - christine.leduc@bms.com

Attachée de Recherche clinique : Brigitte GRAU
☎ 06 30 09 9126 - brigitte.grau@bsm.com

Objectif principal

Comparer la fréquence de survenue des événements indésirables de grade 3 à 5 dans le bras N311 versus le bras N113, chez des patients atteints d'un mélanome métastatique ou inopérable.

Objectifs secondaires

- ❖ Evaluer le taux de réponse objective (ORR), déterminé par l'investigateur, dans chaque bras,
- ❖ Evaluer la survie sans progression (PFS) dans chaque bras,
- ❖ Evaluer la survie globale (OS) dans chaque bras,
- ❖ Évaluer la qualité de vie à l'aide du questionnaire QLQ-C30 (EORTC)

Design de l'étude

Période d'inclusion : 7 mois

Nombre de patients prévus : 40 patients sur 9 centres en France

Traitements concomitants

Traitements autorisés

- ❖ Corticoïdes topiques, oculaires, intra-articulaires, intranasaux, inhalés (absorption systémique minimale).
- ❖ Corticoïdes systémiques utilisés dans le cadre de thérapies hormonales de substitution, et même si la dose est > 10mg/jour prednisone ou équivalent.
- ❖ Corticoïdes systémiques administrés sur une période courte (< 3 semaines) à des fins prophylactiques ou pour le traitement de pathologies non auto-immunes.
- ❖ Soins de support (soulagement des symptômes de la maladie).

Traitements non autorisés

- ❖ Agents immunosuppresseurs (sauf pour traiter des événements indésirables immunologiques)
- ❖ Corticothérapie systémique > 10mg/jour de prednisone ou équivalent (sauf pour traiter des événements indésirables immunologiques ou dans le cas d'un traitement d'endocrinopathie par thérapie de substitution type hydrocortisone).
- ❖ Tout traitement antinéoplasique tel que chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie, radiothérapie non palliative, tout traitement anticancéreux commercial ou expérimental.
- ❖ Radiothérapie palliative : dernière dose ≥ 2 semaines avant inclusion. Interdite pendant la participation du patient à l'essai, sauf en situation palliative décrite ci-dessous.
- ❖ La résection chirurgicale de lésions est interdite, sauf en situation palliative spécifique.

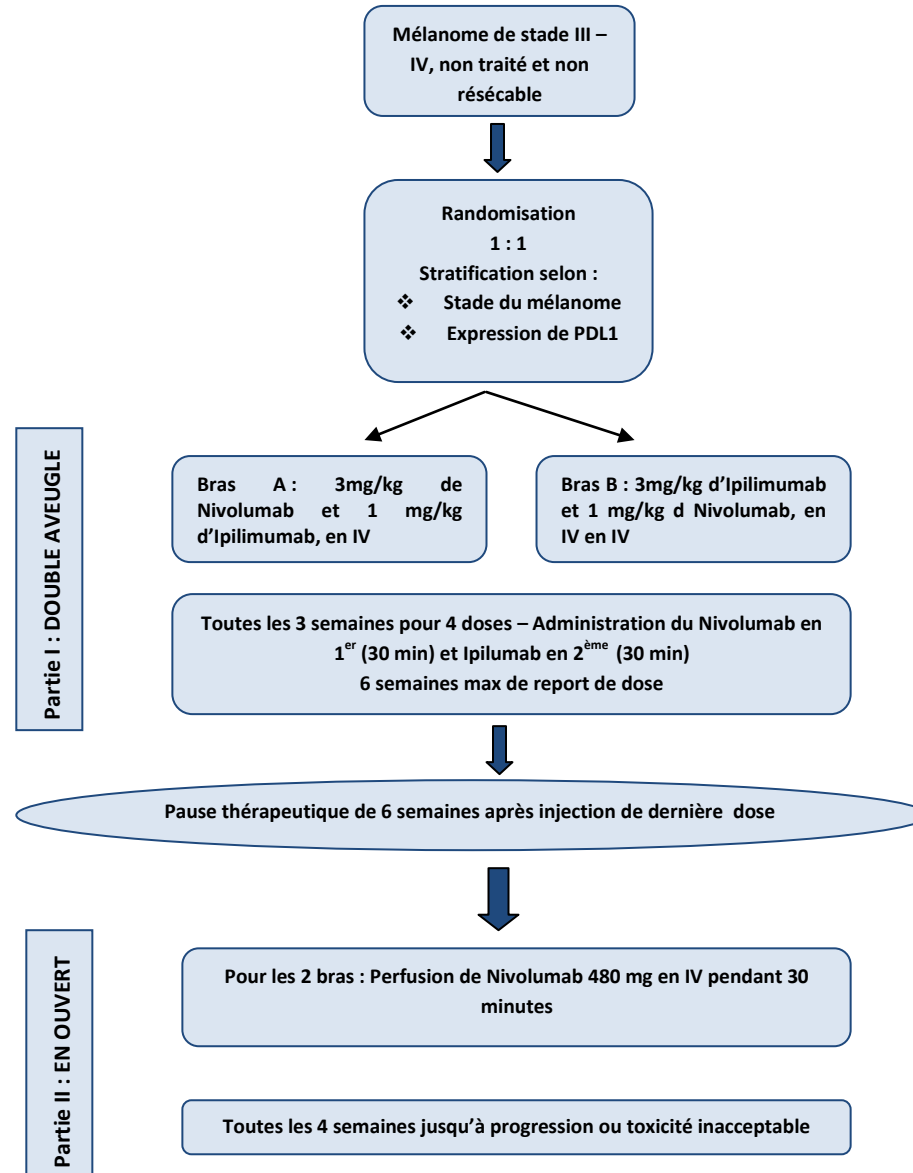
Evènements indésirables attendus

- ❖ Toxicité pulmonaire
- ❖ Diarrhées ou colite
- ❖ Endocrinopathie
- ❖ Hépatotoxicité (y compris toute élévation asymptomatique des enzymes hépatiques)
- ❖ Toxicité rénale, cutanée ou neurologique

L'investigateur peut aussi suspendre ou arrêter définitivement le traitement devant tout évènement indésirable, anomalie de laboratoire, pathologie intercurrente nécessitant, selon lui, de ne pas administrer le traitement. Il n'y a pas de réduction de dose, ni pour le Nivolumab, ni pour l'Ipilimumab.

Tout EIG doit être déclaré **immédiatement** à BMS, à l'aide du TAO – eCRF. En cas de défaillance de TAO, utiliser le formulaire papier spécifique et le transmettre par fax au **01 58 83 60 31** ou par e-mail à **worldwide.safety@bms.com**.

DESIGN DE L'ETUDE



Pour tous les patients, le traitement se déroulera en deux parties :

- **Partie 1** : en aveugle, Nivolumab co-administré avec Ipilimumab, en IV toutes les 3 semaines pour 4 doses
Bras A : les patients recevront 3mg/kg de Nivolumab et 1 mg/kg d'Ipilimumab,
Bras B : les patients recevront 1mg/kg de Nivolumab et 3 mg/kg d'Ipilimumab,
- **Partie 2** : en ouvert, après une pause thérapeutique de 6 semaines, les patients recevront, Nivolumab 480mg en IV toutes les 4 semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.