

**Etude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer l'efficacité du recMAGE-A3 + AS15 ASCI en tant que traitement adjuvant chez les patients atteints d'un mélanome en stade III opérable et exprimant le MAGE3 (Mage 3 positif).**

**“A double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study to assess the efficacy of recMAGE-A3 + AS15 ASCI as adjuvant therapy in patients with MAGE-A3-positive resected melanoma”.**

#### **A. Objectif Principal**

1. Evaluer l'efficacité de recMAGE-A3 + AS15 ASCI versus placebo en terme de survie sans maladie (DFS : Disease Free survival), chez des patients souffrants d'un mélanome opérable stade III avec métastase ganglionnaire macroscopique.

#### **B. Objectifs Secondaires**

1. Evaluer l'efficacité clinique de recMAGE-A3 + AS15 ASCI versus placebo en terme de survie sans maladie (DFS), dans 2 sous populations de patients, avec ou sans profil génomique favorable,
2. Evaluer l'efficacité de recMAGE-A3 + AS15 ASCI versus placebo en terme de survie globale (OS : Overall survival), dans les 2 sous populations de patients, avec ou sans profil génomique favorable,
3. Evaluer l'efficacité de recMAGE-A3 + AS15 ASCI versus placebo en terme de survie spécifique sans maladie, dans la population totale,;
4. Evaluer l'efficacité de recMAGE-A3 + AS15 ASCI versus placebo en terme de survie sans métastase à distance, dans la population totale,
5. Evaluer l'efficacité de recMAGE-A3 + AS15 ASCI versus placebo en terme du taux de survie sans maladie (DFS) après 1 an, 2 ans et 3 ans, dans la population totale,
6. Valider la signature génomique favorable en évaluant l'interaction entre cette dernière et le traitement,
7. Evaluer la tolérance dans la population totale,
8. Evaluer la réponse immunitaire à l'ASCI dans les populations suivantes : population totale des patients, population des patients avec signature génomique favorable et la population des patients sans signature génomique favorable.

#### **C. Objectifs de la recherche translationnelle**

Cette recherche comprend les évaluations suivantes :

1. L'expression de MAGE-A3 au niveau des tissus tumoraux en cas de récurrence
2. Analyse de la diffusion des antigènes de la réponse tumorale
3. L'évaluation du profil génomique des lésions nouvelles ou des récurrences
4. L'analyse protéomique et l'analyse de déméthylation du sérum

#### **A. Critères d'inclusion**

Les critères suivants devront être vérifiés au moment de la randomisation. **Les patients seront considérés comme éligibles pour l'étude seulement si TOUS les critères suivants sont vérifiés:**

1. Consentement éclairé signé par le patient concernant la recherche de l'expression de MAGE A3 sur la biopsie tumorale (au préalable à l'envoi de l'échantillon biologique au laboratoire) et consentement éclairé écrit signé obtenu pour la totalité de l'étude, avant la mise en place de toute procédure spécifique au protocole,

2. Patient homme ou femme atteint d'un mélanome cutané avec résultats histologiques documentés, au stade IIIB ou IIIC et avec métastase ganglionnaire macroscopique nécessitant la chirurgie (classification AJCC, 2002). Ceci signifie que les patients présentant un mélanome T1-4a, N1-2b M0 (stade IIIB avec atteinte = ganglionnaire macroscopique) et les patients T1-4b, N1-2bM0 ou tout TN3 macroscopique, M0 ( $\geq 4$  ganglions macroscopiques) peuvent être inclus. L'atteinte ganglionnaire macroscopique est définie comme étant une métastase ganglionnaire cliniquement détectable et confirmée par lymphadénectomie thérapeutique,
3. Patient ayant subi une résection chirurgicale complète, et ceci pas plus de 8 semaines avant la randomisation,
4. Patient âgé  $\geq 18$  ans au moment de la signature du consentement,
5. Le ganglion atteint doit être MAGE-A3 positif, selon RT-PCR à partir du tissu inclus dans la paraffine et fixé au formol (FFPE). L'acronyme **RT-PCR** correspond au terme anglais « *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* »,
6. Patient ayant totalement récupéré après la résection chirurgicale,
7. Indice de performance ECOG (Eastern Co-operative Oncology group) de 0 ou 1 au moment de la randomisation,
8. Paramètres biologiques, fonctions rénale et hépatique satisfaisantes
9. Si le patient est une femme, elle ne doit pas être susceptible de procréer (ligature des trompes, hystérectomie, ovariectomie ou post-ménopause). Si elle est susceptible de procréer, elle doit utiliser un moyen contraceptif adéquat depuis 30 jours avant la randomisation, avoir un test de grossesse négatif et continuer à utiliser un contraceptif efficace pendant toute la durée du traitement à l'étude et jusqu'à 2 mois après la fin du traitement à l'étude.
10. Patient qui, selon l'avis de l'investigateur, pourra répondre aux exigences du protocole.

## **B. Critères de non inclusion**

Les critères suivants devront être vérifiés au moment de la randomisation. **Les patients ne pourront pas être inclus dans l'étude si l'un des critères suivants est applicable :**

1. Patient présentant un mélanome muqueux ou un mélanome oculaire,
2. Patient présentant des métastases en-transit,
3. Patient ayant reçu ou devant recevoir un traitement avec un anti-cancéreux adjuvant après la lymphadénectomie, Une cure antérieure de traitement systémique avec un immuno-modulateur (interféron et/ou anti- CTL-A4) est autorisée après la chirurgie, sous réserve que l'intervalle de temps entre la fin de ce dernier et la randomisation dans la présente recherche soit d'au moins 30 jours,
4. La radiothérapie est autorisée sous réserve qu'elle soit terminée avant la lymphadénectomie,
5. Patient nécessitant un traitement concomitant chronique (c.a.d. traitement administré pendant plus de 7 jours consécutifs) avec des corticostéroïdes systémiques ou un autre agent immunosuppresseur. L'utilisation de prednisone ou équivalent, à raison de  $<0.125$  mg/kg/jour (maximum 10 mg/jour), ou des corticoïdes topiques, est permise,
6. Patient ayant reçu un traitement en développement ou non commercialisé (médicament ou vaccin) autre que le produit à l'étude, dans les 30 jours avant la randomisation, ou patient pour lequel l'administration d'un tel produit est envisagée pendant la durée de l'étude,
7. Patient ayant des antécédents de maladies auto-immunes telles qu'une sclérose en plaques, un lupus ou une maladie intestinale inflammatoire. Les patients atteints de vitiligo ne sont pas exclus,
8. Patient ayant un antécédent familial d'une immunodéficiência congénitale ou héréditaire,

9. Patient étant connu comme séropositif pour le VIH ou présentant une autre pathologie associée à une immunodépression,
10. Patient souffrant des antécédents de réactions allergiques qui peuvent être exacerbées par l'un des composants du traitement à l'étude,
11. Patient souffrant de troubles psychiatriques ou un trouble de dépendance qui peut compromettre sa capacité à donner son consentement éclairé ou à suivre les procédures de l'étude,
12. Patient ayant d'autres pathologies sévères, non liées à la pathologie cancéreuse, et qui sont susceptibles de limiter une bonne observance ou qui exposent le patient à des risques inacceptables,
13. Patient ayant des antécédents de cancer ou qui présente un cancer au niveau d'un autre organe, sauf un cancer de la peau autre qu'un mélanome ou un cancer du col de l'utérus in situ recevant un traitement approprié; ou un autre cancer traité de façon adéquate et qui est en rémission depuis plus de 5 ans et qui peut être considéré comme fort probablement guéri,
14. Patient souffrant de saignements non contrôlés,
15. Femme enceinte ou allaitant.

#### **A. Design de l'étude**

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, visant à évaluer l'efficacité de recMAGE-A3 + AS15 ASCI en tant que traitement adjuvant chez les patients atteints d'un mélanome cutané en stade IIIB ou IIIC avec métastase ganglionnaire macroscopique. Les patients devront être MAGE-A3-positif et avoir une résection complète. Ils seront randomisés en 2 groupes selon le ratio (2 :1) : l'un traité par recMAGE-A3 + AS15 ASCI et l'autre avec le placebo.

#### **B. Descriptif des visites et des procédures**

L'étude comprend :

- Une phase de sélection (S1 et S2), suivi par la randomisation
- Une Phase de traitement en induction (V1 jusqu'à V5)
- Une Phase de traitement de maintenance (V6 jusqu'à V13) + Visite de conclusion (V14)
- Une Phase de suivi post-traitement

Le calendrier des visites et des procédures est présenté ci-dessous.

La 1ère dose du traitement de l'étude sera administrée à la visite 1. Un intervalle de temps de minimum 14 jours doit être respecté entre 2 administrations consécutives. La durée totale du traitement (y compris la visite de conclusion) ne dépassera pas 30 mois.

La durée totale de suivi actif (pour la survie, récurrence et événements indésirables graves EIGs liés à la participation à l'étude et à la prise de médicaments concomitants commercialisés par GSK) est de 5 ans à compter de la 1ère administration du traitement à l'étude. Les procédures de la phase de suivi seront effectuées aussi bien pour les patients qui ont reçu toutes les doses du traitement à l'étude que ceux qui ont arrêté prématurément le traitement à l'étude pour toute raison autre que la récurrence.

En cas de récurrence, un planning de contacts annuels par téléphone sera établi afin de suivre le patient pour la survie.

Phase de l'étude	Sélection		Phase d'induction					Phase de maintenance								
Visite n°	S1	S2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Lieu	HDJ	HDJ	HDJ	HDJ	HDJ	HDJ	HDJ	HDJ	HDJ	HDJ	HDJ	DHJ	HDJ	HDJ	HDJ	HDJ
Date																
Semaine	J0	J15	S0	S3	S6	S9	S12	S24	S36	S48	S60	S72	S84	S96	S108	S120
Vaccination n°			1 (a)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>Examen physique</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Bilan hématologique<sup>1</sup></b>		x					x			x				x		x
<b>Biochimie sanguine<sup>2</sup></b>		x					x			x				x		x
<b>BHCG<sup>3</sup></b>		x	x				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Immunité humorale (kit)</b>			x		x		x		x	x		x				x
<b>Consentement éclairé</b>	x	x														
<b>Photos des lésions (+zone de curage) Fait par équipe de recherche</b>		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>TAP scanner<sup>4</sup></b>		x					x	x		x		x		x		x
<b>Scanner cérébral</b>		x														
<b>Autre examen (préciser):</b>																
<b>Suivi post vaccination (voir verso)</b>			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Poids/Taille</b>			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>TA</b>			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>FC/FR</b>			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>T °</b>			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>ECOG / Karnofsky</b>		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Signature du médecin</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Signature IDE</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

1 : NFS, plaquettes

2 : LDH, phosphatase alcaline, bilirubine totale, ASAT, ALAT, créatinine

3 : tous les 3mois pour les femmes en âge de procréer

4 : Scanner pelvien à réaliser seulement pour les patients ayant des lésions dans la partie inférieure du corps

(a) : la 1ère injection doit être réalisée au plus tard 9 semaines après le curage