

## SYNOPSIS DU PROTOCOLE NUMERO NO25026-EU

**Le présent synopsis ne remplace pas le  
protocole en anglais NO25026-EU / Version A daté du 3 septembre 2009**

- TITRE** BRIM 3 : Etude de phase III randomisée, en ouvert, contrôlée, multicentrique, portant sur des patients non préalablement traités, atteints de mélanome non résectuable de stade IIIC ou de stade IV avec mutation V600E du gène BRAF et recevant du RO5185426 ou de la dacarbazine
- PROMOTEUR** F. Hoffmann-La Roche Ltd
- INDICATION** Traitement de première ligne pour des patients adultes présentant un mélanome métastasé confirmé par histologie (non résectuable de stade IIIC ou de stade IV) et positif à la mutation V600E

### OBJECTIFS

#### Objectif principal

Evaluer l'efficacité du RO5185426 en monothérapie comparativement à la dacarbazine en termes de survie globale (SG) chez des patients non préalablement traités, atteints de mélanome avancé avec mutation V600E du gène BRAF.

#### Objectifs secondaires

- Poursuivre l'évaluation de l'efficacité du RO5185426 comparativement à la dacarbazine d'après la survie sans progression (SSP), le meilleur taux de réponse globale (MTRG), le temps avant réponse, la durée de la réponse et le temps avant échec du traitement
- Evaluer la tolérance et le profil de sécurité d'emploi du RO5185426 à l'aide des critères CTCAE du NCI (version 4.0)
- Approfondir la caractérisation du profil pharmacocinétique (PK) du RO5185426
- Contribuer à la validation du test *Roche Companion Diagnostic (CoDx) cobas® 4800 BRAF V600E* destiné à détecter les mutations du gène BRAF dans de l'ADN extrait d'échantillons de tumeurs fixées au formol et incluses en paraffine (FFIPT)

#### Objectifs exploratoires

- Explorer la qualité de vie (QdV) globale des groupes de traitement à l'aide du questionnaire FACT-M (Version 4) et d'après l'amélioration des symptômes physiques (ASP)
- Evaluer la réponse au RO5185426 des mélanomes porteurs de mutations autres que V600E (par ex. : V600K et V600D) dans le codon 600 du gène BRAF
- Evaluer les marqueurs biologiques potentiellement pertinents afin de :
  - mieux prédire la réponse au RO5185426
  - expliquer la résistance primaire ou acquise au RO5185426
  - indiquer les effets pharmacodynamiques du RO5185426
  - surveiller la maladie
- Evaluer les caractéristiques moléculaires des carcinomes à cellules squameuses (CCS) qui pourraient être observées chez les patients traités par RO5185426

## SCHEMA DE L'ETUDE

Etude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, contrôlée contre traitement actif, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du RO5185426 comparativement à celles de la dacarbazine chez des patients atteints de mélanome métastasé confirmé par histologie (non résectable de stade IIIC ou de stade IV) avec mutation V600E du gène BRAF et non traités par le passé.

Les patients seront randomisés :

- Soit dans le bras expérimental A : RO5185426 administré par voie orale deux fois par jour à raison de 960 mg par dose
- Soit dans le bras témoin B : Dacarbazine administrée par voie intraveineuse à raison de 1000 mg/m<sup>2</sup> le Jour 1 de chaque cycle de 3 semaines

La randomisation dans les groupes de traitement (bras RO5185426 vs. bras dacarbazine) sera effectuée selon un rapport de 1/1.

Cette étude recrutera et randomisera environ 680 patients positifs à la mutation V600E du gène BRAF (ou 612 patients évaluables en intention de traiter [ITT]) afin d'observer un total de 468 décès. Deux analyses intermédiaires seront réalisées lorsque 50 % et 75 % des informations sur la SG seront disponibles pour évaluer l'efficacité.

Il est prévu de mener cette étude en ouvert. Les patients, les investigateurs, le moniteur des centres de l'étude, le pharmacien du centre ou le représentant et les promoteurs connaîtront l'attribution du traitement à l'étude.

L'attribution du traitement reposera sur un algorithme de minimisation utilisant les facteurs d'équilibre suivants :

- Région géographique (Amérique du N., Europe de l'O., Australie/Nouvelle Zélande, autres)
- Indice de performance de l'ECOG (0 vs. 1)
- Classification métastatique (stades IIIC non résectable, M1A, M1B et M1C)
- Lactico-déshydrogénase sérique (LDH normale vs. LDH élevée).

## NOMBRE DE PATIENTS

Environ 680 patients seront randomisés dans 80 centres. Il est prévu de randomiser 45 patients dans 11 centres en France.

## POPULATION CIBLE

Patients adultes (≥ 18 ans) atteints de mélanome métastasé (non résectable de stade IIIC ou de stade IV) confirmé par histologie et naïf de traitement, qui présentent la mutation V600E du gène BRAF d'après le test cobas® 4800 spécifique de la mutation V600E, dont la maladie est mesurable par les critères RECIST, et qui n'ont PAS reçu de précédent traitement anticancéreux systémique (chimiothérapie cytotoxique ou immunothérapie active/passive).

## Critères d'inclusion

1. Hommes ou femmes âgés de ≥ 18 ans.
2. Patients atteints de mélanome métastasé confirmé par histologie (non résectable et incurable par chirurgie de stade IIIC ou de stade IV de l'AJCC [*American Joint Committee on Cancer*]). La maladie de stade IIIC non résectable doit être confirmée par un onco-chirurgien.

3. Patients naïfs de traitement (c'est-à-dire, PAS de précédent traitement anticancéreux systémique contre la maladie avancée ; stade IIIC ou stade IV). Seule une précédente immunothérapie adjuvante est acceptée.
4. Avant l'administration du RO5185426, les patients doivent présenter un résultat positif pour la mutation V600E du gène BRAF d'après le test CoDx de mutation de BRAF de Roche.
5. Indice de performance de l'ECOG de 0 ou 1.
6. Espérance de vie >3 mois.
7. Maladie mesurable (par les critères RECIST version 1.1) avant l'administration du RO5185426.
8. Les patients doivent s'être remis des effets de toute chirurgie lourde ou de toute lésion traumatique significative au moins 14 jours avant la première dose de traitement à l'étude.
9. Les lésions de CCS de la peau, identifiées lors de l'évaluation initiale, doivent être excisées. Une bonne guérison des plaies est nécessaire avant d'entrer dans l'étude. Un examen cutané initial sera pratiqué chez tous les patients.
10. Fonctions hématologique, rénale et hépatique adéquates d'après les valeurs des tests en laboratoire effectués dans les 28 jours avant la première administration du traitement à l'étude :
  - Numération absolue des neutrophiles (NAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/L$
  - Numération plaquettaire  $\geq 100 \times 10^9/L$
  - Hémoglobine  $\geq 9$  g/dL
  - Créatinine sérique  $\leq 1,5$  X Limite Supérieure de la Normale (LSN)
  - ASAT et ALAT  $\leq 2,5$  X LSN
  - Bilirubine  $\leq 1,5$  X LSN (pour les patients atteints du syndrome de Gilbert, bilirubine  $\leq 3$  X LSN)
  - Phosphatase alcaline  $\leq 2,5$  X LSN (< 5 fois la LSN pour les patients présentant des métastases hépatiques concomitantes).
11. Pour les femmes non ménopausées, test de grossesse sérique négatif dans les 10 jours précédant le début de l'administration du traitement à l'étude. Les femmes qui ne peuvent pas avoir d'enfant peuvent être incluses si elles sont stériles du fait d'une intervention chirurgicale ou si elles sont ménopausées depuis  $\geq 1$  an.
12. Les hommes et les femmes qui peuvent avoir des enfants doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 6 mois qui suivent la fin du traitement, ce que leur indiquera leur médecin (conformément aux exigences locales).
13. Absence de tout état psychologique, familiale, sociologique ou géographique susceptible d'entraver l'observance du protocole d'étude et du calendrier de suivi ; ceci doit être discuté avec le patient avant son entrée dans l'étude.
14. Le consentement éclairé des patients doit être obtenu par écrit avant leur entrée dans l'étude et avant que toute procédure liée à l'étude ne soit pratiquée.

#### **Critères de non inclusion :**

1. Les patients présentant des lésions actives du système nerveux central (SNC) ne doivent pas être inclus (c'est-à-dire ceux qui présentent des lésions symptomatiques instables à la radiographie). Toutefois, les patients traités par thérapie ou chirurgie stéréotaxique sont éligibles si aucun signe de progression de la maladie n'a été observé dans le cerveau pendant  $\geq 3$  mois. Ces patients devront également avoir stoppé leur traitement par corticostéroïde depuis  $\geq 3$  semaines. La radiothérapie du cerveau entier n'est pas acceptée, sauf dans le cas des patients qui ont subi une résection définitive ou une thérapie stéréotaxique de toutes les lésions parenchymateuses détectables à la radiologie.

2. Antécédents de méningite carcinomateuse.
3. Traitement régional par injection ou perfusion dans un membre.
4. Administration prévue ou en cours de traitements anticancéreux autres que ceux administrés dans cette étude.
5. Femmes enceintes ou qui allaitent.
6. Nausées et vomissements réfractaires, malabsorption, dérivation biliaire externe ou résection significative de l'intestin grêle qui empêcherait l'absorption adéquate du RO5185426. Les patients doivent être capables d'avaler des pilules.
7. Intervalle QTc moyen  $\geq$  450 msec lors de la sélection.
8. Hémorragie de grade 3, d'après les critères CTCAE Version 4.0 du NCI, au cours des 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude.
9. Survenue d'un/des événement(s) suivant(s) au cours des 6 mois précédant l'administration du médicament à l'étude : infarctus du myocarde, angor sévère/instable, pontage coronarien/artériel périphérique, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, arythmie cardiaque grave nécessitant une médication, hypertension non contrôlée, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, ou embolie pulmonaire symptomatique.
10. Infection active connue, cliniquement significative.
11. Antécédents de greffe de moelle osseuse allogénique ou de greffe d'organe.
12. Autre affection médicale ou psychiatrique sévère, aiguë ou chronique ou anomalie de laboratoire susceptible d'augmenter le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du médicament à l'étude, ou susceptible de gêner l'interprétation des résultats de l'étude et qui, selon l'avis de l'investigateur, rendrait le patient inéligible à l'entrée dans cette étude.
13. Les patients ayant eu un cancer au cours des 5 dernières années ne doivent pas être inclus, hormis s'il s'agissait d'un carcinome à cellules basales ou à cellules squameuses (CCS) de la peau, d'un mélanome in situ ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus. Une élévation isolée du PSA en l'absence de signes de cancer de la prostate métastasé à la radiographie est acceptée.
14. Patients précédemment traités par un inhibiteur du gène BRAF.
15. Positivité connue au VIH ou maladie liée au SIDA, ou HBV actif, ou HCV actif.
16. Patients précédemment randomisés dans cette étude dans un autre centre investigateur.

## DUREE DE L'ETUDE

La période de recrutement devrait durer environ 15 mois. Les patients qui cesseront de prendre le traitement à l'étude, pour quelque raison que ce soit, passeront des bilans médicaux réguliers et feront l'objet d'un suivi au cours duquel le carcinome à cellules squameuses (CCS) de la peau sera surveillé, des évaluations de la tête et du cou seront pratiquées, des scanners du thorax seront réalisés et la survie sera surveillée, jusqu'à leur décès, jusqu'au retrait de leur consentement ou jusqu'à ce qu'ils soient perdus de vue. Les patients qui cesseront de prendre le traitement à l'étude, pour quelque raison que ce soit, pourront débuter un autre traitement anticancéreux. Les patients ayant été affectés à la dacarbazine ne passeront pas dans le bras de traitement par RO5185426.

Une analyse finale évaluant la survie globale sera effectuée lorsque 468 décès seront survenus dans la population en ITT, se qui se produira environ 27,5 mois après la randomisation du premier patient, en supposant une durée de recrutement de 15 mois.

## FIN DE L'ETUDE

L'étude se terminera lorsque tous les patients recrutés auront été suivis jusqu'au décès, jusqu'au retrait de leur consentement ou jusqu'à ce qu'ils aient été perdus de vue.

## MEDICAMENT(S) A L'ETUDE – DOSE/ VOIE D'ADMINISTRATION/ SCHEMA THERAPEUTIQUE

Les patients recevront le RO5185426 par voie orale à raison de 960 mg deux fois par jour, tous les jours.

## « MEDICAMENT » COMPARATEUR (ou TRAITEMENT STANDARD) – DOSE/ VOIE D'ADMINISTRATION/ SCHEMA THERAPEUTIQUE

La dacarbazine sera administrée par voie intraveineuse à raison de 1000 mg/m<sup>2</sup> sur une durée maximale de 60 minutes, le Jour 1 de chaque cycle de 3 semaines.

## TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les anti-émétiques devront être administrés avant l'administration de la dacarbazine. Le schéma thérapeutique spécifique par anti-émétique et tout autre traitement symptomatique seront déterminés d'après les normes de l'établissement. Un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) pourra être utilisé, sur décision de l'investigateur, mais ne devra pas remplacer une réduction de dose motivée par une toxicité, tel que décrit précédemment. Les chimiosensibilisateurs, tels que l'oblimersen ou les inhibiteurs de la PARP, ne devront pas être utilisés.

## EVALUATIONS

### Efficacité

#### Critère d'évaluation principal

Survie globale (SG)

#### Critères d'évaluation secondaires

Survie sans progression (SSP), meilleur taux de réponse globale (MTRG), durée de la réponse globale, temps jusqu'à réponse globale et temps jusqu'à échec du traitement.

#### Evaluations de l'efficacité clinique

### Evaluations tumorales

Les réponses tumorales (MTRG, SSP) seront évaluées d'après les critères RECIST (version 1.1). Pour évaluer la réponse chez les patients présentant une maladie mesurable, l'évaluation radiologique privilégiée de la réponse tumorale sera le scanner avec produit de contraste par voies orale et IV. Si le produit de contraste en IV est contre-indiqué, un scanner du thorax sans produit de contraste sera effectué et complété par une IRM de l'abdomen et du bassin avec produit de contraste. Si l'IRM avec produit de contraste est contre-indiquée, alors une IRM sans produit de contraste suffira. Des scanners/IRM des extrémités pourront être effectués au cas par cas, si nécessaire. Le PET scan, la scintigraphie osseuse et les ultrasons ne sont pas adéquats pour l'évaluation de la réponse d'après les critères RECIST. Veuillez vous reporter au protocole pour toute information détaillée sur la pratique des évaluations tumorales.

## **Indice de performance**

L'indice de performance (IP) sera mesuré à l'aide de l'échelle d'Indice de Performance de l'ECOG.

## **Qualité de vie (QdV)**

La qualité de vie sera mesurée à l'aide du questionnaire FACT-M afin d'explorer l'impact potentiel du traitement par RO5185426.

## **Amélioration des symptômes physiques (ASP)**

Des mesures sélectionnées de l'amélioration des symptômes physiques seront obtenues et évaluées lors de la visite initiale et au cours du traitement par RO5185426.

Trois paramètres seront mesurés prospectivement ; il s'agira des changements intervenus dans :

- Les besoins en saturation d'oxygène
- La dose totale et la fréquence des analgésiques narcotiques
- L'indice de performance, d'après : l'évaluation par le médecin de l'indice de performance globale sur une échelle en 7 points.

Les changements d'intensité de la douleur seront mesurés par tous les patients en utilisant une échelle visuelle analogique (EVA). Les scores enregistrés à chaque moment d'évaluation seront mesurés par rapport à l'évaluation initiale.

De plus, sur le nombre total de jours où chaque patient aurait dû travailler, le nombre de jours de travail manqués sera enregistré.

## **Sécurité d'emploi**

### **Evaluations de la sécurité d'emploi sur le plan clinique**

Les critères CTCAE (Version 4) du NCI seront utilisés pour quantifier l'intensité des événements indésirables. A chaque visite au centre, à compter du Jour 1 du Cycle 1 et autant que nécessaire, les événements indésirables et les traitements concomitants seront évalués.

Tous les autres événements de la sécurité d'emploi seront déterminés par le signalement des événements indésirables ; par les évaluations des valeurs des tests en laboratoire de routine (numération sanguine et différentiel, chimie du sérum), constantes vitales, ECG, évaluations dermatologiques, examens de la tête et du cou, scanner du thorax pour la surveillance du CCS, et résultats des examens cliniques.

Veuillez vous reporter au protocole pour connaître les dates auxquelles les évaluations décrites ci-dessous seront pratiquées.

### **Examen clinique**

Dans le cadre de l'examen clinique, les antécédents médicaux seront recueillis et incluront les caractéristiques démographiques, les antécédents de cancer, le(s) précédent(s) traitement(s) anticancéreux, les maladies concomitantes, les médicaments concomitants et les allergies, et la mesure du poids (kg) et de la taille (cm) (mesure de la taille uniquement lors de la visite de sélection).

La saturation en oxygène (SA O<sub>2</sub>) pourra être enregistrée au cours de l'examen clinique ou des constantes vitales de routine.

### **Constantes vitales**

Pour tous les patients, les constantes vitales seront enregistrées en position assise et incluront : la tension artérielle, la température (°C), le pouls et la fréquence respiratoire.

### **ECG**

L'ECG consistera en un examen à 12 dérivations. Il est recommandé que les patients soient placés en position couchée allongée pendant environ 5 minutes avant de pratiquer l'ECG. Les résultats incluront l'intervalle lié à la fréquence cardiaque, l'intervalle QRS, l'intervalle QT et l'intervalle QTc (calculé à l'aide de la formule de correction de Fredericia ou de Bazett).

### **Evaluations dermatologiques et évaluations supplémentaires pour la surveillance du CCS de la peau**

Pour les évaluations dermatologiques, une marge de 21 jours est autorisée (sauf pour l'évaluation de sélection) pour évaluer les patients. Le calendrier des examens dermatologiques est décrit dans le protocole.

#### **Evaluations dermatologiques**

- Un dermatologue qualifié, ou autre médecin qualifié, pratiquera les évaluations cutanées destinées à dépister et surveiller le CCS, le CCB, la kératose actinique et le kératoacanthome.
- Une évaluation dermatologique sera effectuée dans un délai maximum de 28 jours avant le début du traitement à l'étude (sélection), environ 1 mois après le début du traitement à l'étude, tous les 3 mois au cours de la participation du patient, et tous les 3 mois après la sortie du patient de l'étude jusqu'à son décès, jusqu'au retrait de son consentement ou jusqu'à ce qu'il soit perdu de vue. Les patients devront consulter leur médecin chaque fois qu'ils observeront une nouvelle lésion cutanée durant leur traitement à l'étude.
- Les antécédents dermatologiques complets incluant les précédents médicaments et les facteurs de risque de CCS de la peau (c'est-à-dire, radiothérapie, exposition au soleil, immunosuppression, précédent CCS, utilisation de cabines de bronzage, lésions précurseurs, et photochimiothérapie pour un psoriasis) devront être recueillis.
- Toute lésion suspectée de représenter un nouveau CCS, CCB, kératose actinique ou kératoacanthome devra être cartographiée et photographiée de manière appropriée, stockée sur support numérique et mise à la disposition du promoteur sur demande.
- Toute lésion suspecte identifiée lors de l'évaluation initiale et au cours de la période suivant cette évaluation devra être prélevée par biopsie ou excisée et envoyée à un laboratoire central pour examen anatomopathologique.
- Les blocs/sections d'échantillons disponibles devront également être envoyés au laboratoire d'anatomopathologie central désigné pour confirmation du diagnostic.
- En cas de confirmation de CCS après examen par le laboratoire central, le tissu de CCS disponible pourra être analysé en vue d'en parfaire la caractérisation moléculaire.
- La kératose actinique, le kératoacanthome ou les autres affections cutanées identifiées par le dermatologue seront traités suivant les soins standards locaux.
- L'apparition de tout changement cutané, notamment d'éruptions cutanées et d'une photosensibilité, devra être signalée à l'investigateur. Les patients seront adressés à un dermatologue pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire.

#### **Evaluations supplémentaires pour la surveillance du CCS non cutané (médecin traitant ou autre médecin qualifié)**

- L'examen de la tête et du cou consistera au minimum en une inspection visuelle de la muqueuse buccale et une palpation des ganglions lymphatiques. Cet examen sera pratiqué au cours de la période de sélection, tous les 3 mois durant la participation du patient et tous les 3 mois après la sortie du patient de l'étude jusqu'à son décès, jusqu'au retrait de son consentement ou jusqu'à ce qu'il soit perdu de vue. Tout résultat suspect sera transmis à un spécialiste approprié.
- Un scanner du thorax sera nécessaire pour le dépistage et la surveillance du CCS non cutané. Les évaluations radiologiques du volume de la tumeur étant une exigence standard dans cette étude, il

ne sera pas nécessaire de pratiquer un scanner séparé. Le même scanner (scanner de routine pour l'évaluation tumorale) suffira pour surveiller également le CCS non cutané.

- Dès progression de la maladie d'un patient, un nouveau scanner du thorax devra être pratiqué tous les 6 mois pour la surveillance du CCS, ce jusqu'au décès, jusqu'au retrait du consentement ou jusqu'à ce que le patient soit perdu de vue.

### **Pharmacocinétique (patients randomisés dans le bras RO5185426)**

Pour chaque recueil de sang pour PK, des échantillons de sang veineux (2 mL) seront prélevés dans de l'héparine sodique afin d'en mesurer les concentrations de RO5185426.

Les échantillons pour PK seront prélevés chez les patients du bras A (RO5185426) uniquement, durant l'étude, lors de la progression de la maladie lorsque le traitement sera stoppé définitivement, et le jour où une biopsie de lésion(s) en progression sera pratiquée, pour les patients appropriés.

Veuillez consulter le protocole pour connaître les dates spécifiques auxquelles les échantillons pour PK seront collectés dans cette étude.

### **Analyse exploratoire des marqueurs biologiques**

Dans cette étude, les échantillons de marqueurs biologiques suivants seront collectés :

- Tissu tumoral archivé issu de mélanome
- Echantillons de plasma et de sérum
- Echantillons de sang total
- Tissu tumoral issu de carcinome à cellules squameuses de la peau
- Biopsies facultatives de la tumeur pratiquées sur des lésions accessibles lors de l'évaluation initiale et lors de la progression.

Le tissu tumoral archivé issu de mélanome sera analysé dans l'optique d'identifier d'autres marqueurs biologiques permettant de prédire la réponse. Les échantillons de sérum/plasma serviront à évaluer les marqueurs susceptibles de permettre la surveillance de la maladie.

Les carcinomes à cellules squameuses (CCS) que les patients développeront durant leur participation à l'étude seront analysés pour étudier la relation potentielle entre le RO5185426 et le développement du CCS.

Des biopsies facultatives de tumeur seront pratiquées chez les patients consentant :

- afin de mieux comprendre les mécanismes de la résistance acquise vis-à-vis du RO5185426 (par ex. : activation des voies de signalisation cellulaire qui entraînent la prolifération des cellules tumorales ou empêchent l'apoptose), et
- afin d'identifier les options thérapeutiques potentielles qui, seules ou en association, pourront améliorer, à l'avenir, le pronostic des patients atteints de mélanome qui ont été traités par RO5185426.

Les biopsies seront pratiquées lors de l'évaluation initiale et lors de la progression de la maladie, chez les patients consentant dont les lésions seront accessibles, quel que soit le bras dans lequel les patients auront été randomisés. Les biopsies de tissu tumoral issues des patients traités par dacarbazine serviront à la comparaison et aideront à déterminer si les mécanismes de résistance observés sont spécifiques, ou non, au traitement par RO5185426. De plus, l'analyse des tissus prélevés chez les patients traités par dacarbazine pourra également aider à mieux comprendre la résistance à la dacarbazine. L'objectif est d'obtenir des biopsies initiales et des biopsies à la progression à partir d'au moins 100 patients parmi lesquels au moins 50 seront traités par RO5185426 pour pouvoir tirer des conclusions significatives des résultats.

### **Marqueurs biologiques pharmacodynamiques**

Les relations entre la PK et les variables pharmacodynamiques potentielles et la réponse seront explorées, si nécessaire. L'analyse des marqueurs biologiques pharmacodynamiques potentiels dans le plasma/sérum inclura l'IL-8. Pour cette analyse, le matériel suivant sera utilisé :

- Echantillons de plasma/sérum (voir le protocole pour connaître les moments d'évaluation).

### **Pharmaco-économie**

Les informations sur l'utilisation de certaines ressources médicales seront évaluées et utilisées dans des modèles économiques qui incluront, entre autres, les ressources suivantes :

- hospitalisations (nombre total de jours à l'hôpital et en USI)
- consultations au cabinet du médecin non prévues au calendrier de l'étude
- prise concomitante de médicaments
- autres traitements anticancéreux pris après le traitement par RO5185426 ou par dacarbazine.

## Calendrier des évaluations

Phase	Sélection	Visites de l'étude											10+ (tous les 2 cycles) <sup>1</sup>	Jour de dernière dose de médicament à l'étude	Biopsie de(s) lésion(s) en progression	Dernière visite	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9							
Cycle <sup>1</sup>																	
Jour <sup>2</sup>	-28 à -1	Eval. initiale 1	22	43	64	85	106	127	148	169	190+						
Envoi de tissu tumoral pour détermination du statut mutationnel de BRAF	X <sup>3</sup>																
Envoi de tissu tumoral archivé pour analyse des marqueurs biologiques	X <sup>4</sup>																
Antécédents médicaux	X																
Examen clinique (y compris taille et poids) et constantes vitales	X <sup>5</sup>	X <sup>12</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X
Examen de la tête et du cou <sup>6</sup>	X					X					X	X					
Evaluation dermatologique <sup>6</sup>	X		X				X				X						
Indice de performance de l'ECOG & nb de jours de travail manqués	X	X <sup>12</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X
ECG	X	X <sup>12</sup>	X		X		X		X		X						
Evaluations tumorales (scanner ou IRM initial du cerveau, scanner T/A/B) <sup>7</sup>	X			X		X			X		X						X
Scanner du thorax pour CCS	X								X		X						
Sérum pour HIV, HBV & HCV	X																
Hématologie et chimie du sérum <sup>8</sup>	X	X <sup>12</sup> +7 jours	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X
LDH <sup>9</sup>	X	X <sup>12</sup>		X		X			X		X						X
Test de grossesse sérique	X <sup>10</sup>																

## Calendrier des évaluations (suite)

Phase	Sélection	Visites de l'étude											Jour de dernière dose de médicament à l'étude	Biopsie de(s) lésion(s) en progression	Dernière visite	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10+ (tous les 2 cycles) <sup>1</sup>					
Cycle <sup>1</sup>																
Jour <sup>2</sup>	-28 à -1	Eval. initiale 1	22	43	64	85	106	127	148	169	190+					
Prélèvement d'échantillons de plasma pour PK (bras A uniquement)		X	X	X	X		X		X		X	X <sup>14</sup>	X <sup>14</sup>			
Plasma & sérum pour analyse des marqueurs biologiques		X	X	X	X		X		X		X	X <sup>14</sup>	X <sup>14</sup>			
Prélèvement de sang total pour analyse des marqueurs biologiques		X														
Envoi de tissu tumoral issu de CCS (si existant) <sup>11</sup>		X si nécessaire														
Evaluation de la QdV		X	X	X	X		X			X	X					
Echelle visuelle analogique		X	X	X	X		X			X	X					
Evaluation de l'ASP		X	X	X	X		X			X	X					
TTT par médicament à l'étude (toutes les 3 semaines – IV, deux fois par jour – voie orale)		X <sup>13</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Biopsie facultative de tissu tumoral pour analyse des marqueurs biologiques	X												X <sup>14</sup>			
Prélèvement facultatif de sang total pour RCR <sup>1</sup>		X														

<sup>1</sup> NdT: sigle inconnu

## Calendrier des évaluations – Notes de bas de page

1. Les visites au centre ont lieu le Jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, des Cycles 1 à 9 (toutes les 3 semaines). A compter du Cycle 10+ (à l'exception des visites pour les évaluations tumorales), les visites au centre auront lieu le Jour 1 **d'un cycle de 3 semaines sur deux** (c'est-à-dire toutes les 6 semaines).
2. Une marge de +/- 4 jours par rapport à la date prévue des visites au centre sera tolérée (par ex. : en cas de vacances, de retour de voyage retardé, de fermetures du centre, ou autres raisons).
3. L'envoi de tissu tumoral pour détermination du statut mutationnel du gène BRAF (si possible, au moins 8 coupes en série blanches de 10 µm ou block de tumeur fixé au formol et inclus en paraffine) et l'analyse des marqueurs biologiques pourra avoir lieu avant la période de sélection de 28 jours dès lors que le patient aura consenti à participer à l'étude.
4. Pour les patients recrutés, du tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (TFFIP) devra être obtenu. Si le patient participe à la biopsie tumorale optionnelle et si une biopsie initiale a été pratiquée, l'envoi de tissu archivé reste fortement recommandé.
5. La taille sera mesurée uniquement lors de la visite de sélection, au cours de l'examen clinique.
6. Les examens de la tête et du cou serviront à surveiller le CCS non cutané et consisteront en au moins une inspection visuelle de la muqueuse buccale et une palpation des ganglions lymphatiques. Les évaluations dermatologiques ont pour but de dépister et de surveiller le CCS de la peau et seront pratiquées, de préférence, par un dermatologue ; elles pourront toutefois être effectuées par un médecin qualifié. Une marge de +21 jours par rapport à la date prévue de la visite de l'étude est tolérée pour mener ces évaluations (sauf pour la visite de sélection).
7. Tous les patients devront passer un scanner et/ou une IRM initial du cerveau pour permettre l'évaluation des métastases cérébrales. Après l'évaluation initiale, des scanners et/ou IRM cérébraux seront obtenus si les résultats cliniques l'indiquent. Les évaluations tumorales par radiographie du thorax, de l'abdomen et du bassin (T/A/B), destinées à mesurer l'étendue de la maladie (le scanner étant la méthode privilégiée), auront lieu lors de la sélection, toutes les 6 semaines pendant les 12 premières semaines, puis toutes les 9 semaines, et lors de la dernière visite. Un cycle est défini par le calendrier d'administration de la dacarbazine, qui a lieu toutes les 3 semaines. Par conséquent, le premier scanner aura lieu après le Cycle 2, le deuxième scanner après le cycle 4, et les suivants toutes les 9 semaines. Une marge de +/- 7 jours est tolérée pour l'obtention des évaluations tumorales.
8. Les échantillons de sang devront être prélevés : lors de la sélection, lors de l'évaluation initiale (Jour 1 avant l'administration du traitement) et 7 jours plus tard (+/- 3 jours). Des échantillons supplémentaires seront obtenus : les Jours 22 et 43, le Jour 1 de chaque cycle de 3 semaines (des Cycles 4 à 9), et à compter du Jour 1 du Cycle 10+, *tous les deux cycles de 3 semaines* (Cycles 12, 14, 16, 18, etc.).
9. La LDH pourra être déterminée lors des tests de chimie du sérum si elle a été incluse dans la batterie de tests standards de chimie du sérum. Elle sera déterminée lors de la sélection, lors de l'évaluation initiale (Cycle 1), puis lors des cycles où les évaluations tumorales seront prévues.
10. Pour les femmes susceptibles d'avoir des enfants, un test de grossesse sérique sera effectué lors de la sélection, dans les 10 jours précédant l'administration du médicament à l'étude.
11. Si un CCS est diagnostiqué, un bloc ou des sections d'échantillon (si disponibles) devront aussi être envoyés au laboratoire d'anatomopathologie central désigné pour confirmation du diagnostic. Le tissu de CCS, confirmé par l'examen anatomopathologique, pourra être analysé pour en parfaire la caractérisation moléculaire.
12. L'évaluation n'aura pas à être réitérée le Jour 1 de l'évaluation initiale (Cycle 1) si elle a été effectuée lors de la sélection dans les 7 jours précédant le Jour 1.
13. La première dose de médicament à l'étude sera administrée le plus près possible du moment de randomisation ou selon les possibilités du centre.

14. Un échantillon de plasma pour PK (patients du bras A uniquement) et des échantillons de plasma et de sérum pour les marqueurs biologiques (patients des deux bras) seront obtenus lors de la progression de la maladie, jour de la dernière dose de médicament à l'étude (dose finale). Si le patient a consenti à la biopsie optionnelle, un échantillon de plasma pour PK (patients du bras A uniquement) et des échantillons de plasma et de sérum pour les marqueurs biologiques (patients des deux bras) seront également prélevés le jour où une biopsie de lésion en progression sera pratiquée. En cas de biopsie pratiquée le jour de la dernière dose de médicament à l'étude, les échantillons de plasma et de sérum pour PK et marqueurs biologiques ne seront prélevés qu'une seule fois.