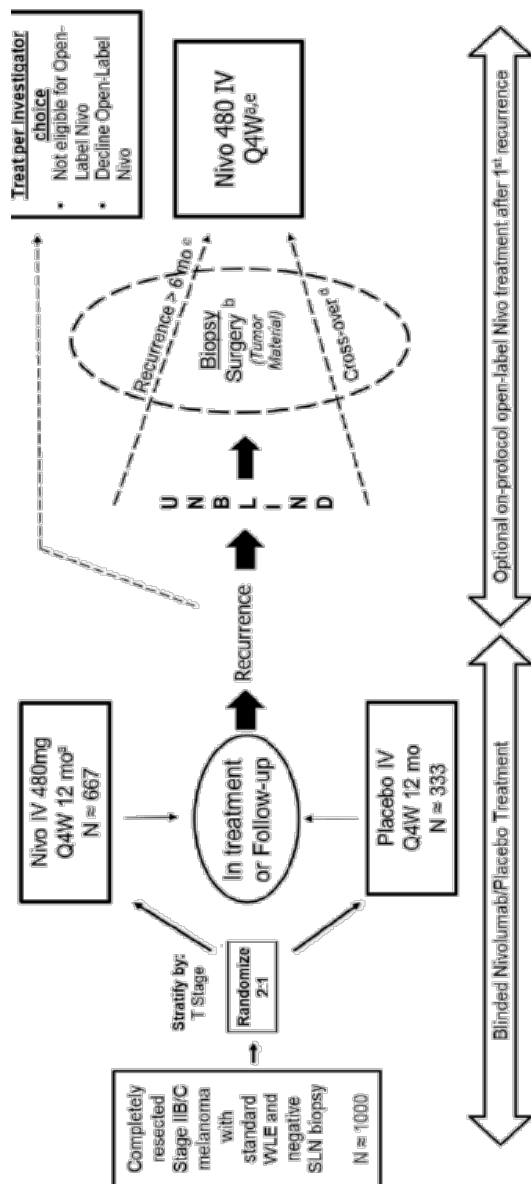


DEROULEMENT DE L'ETUDE

Une visite toutes les 4 semaines



TRAITEMENTS INTERDITS

Les médicaments suivant sont interdits pendant l'étude (à moins qu'ils ne soient utilisés pour traiter un évènement indésirable lié aux traitements de l'étude) :

- Les agents immunosuppresseurs
- Les corticoïdes systémiques à doses immunosuppressives (à l'exception des corticoïdes inhalés ou topiques, ainsi que les doses de substitution surrénalienne > 10 mg/j de prednisone ou équivalent en l'absence de maladie auto-immune active)
- Tout vaccin vivant/atténué pdt la phase de traitement et jusqu'à 100 jours après la dernière dose de du ttt à l'étude

Conditions pour participer au traitement en ouvert (optionnelle) à la 1^{ère} récurrence :

- A tout moment si bras PLACEBO = crossover
- Si bras NIVOLUMAB : récurrence apparue plus de 6 mois après la dernière dose de ttt, obligatoire d'avoir reçu les 12 mois de traitement en adjuvant.

Conditions pour arrêt du traitement :

Jusqu'à récurrence, toxicité inacceptable, retrait du consentement, ou maximum de 12 mois de ttt à compter de la première dose du ttt.

BMS CA 209-76K

Etude de phase 3, randomisée, en double aveugle, d'immunothérapie en adjuvant avec Nivolumab versus placebo après résection complète d'un mélanome de stade IIB/C.

PROMOTEUR : Bristol-Myers Squibb

Coordinateur de Recherche clinique :
Marie-Laure Thibault

01.58.83.63.39 marie-laure.thibault@bms.com

Attachée de recherche clinique : Brigitte GRAU
+ 33 (0)6 30 09 91 26 - brigitte.grau@bms.com

Objectif principal

Comparer l'efficacité, mesurée par la survie sans récurrence, de Nivolumab en monothérapie versus placebo chez les patients présentant un mélanome de stade IIB/C complètement réséqué, sans maladie décelable ayant un risque élevé de récurrence.

Design de l'étude

2 parties :

Traitement adjuvant en double aveugle

- Ratio 2 :1 → Bras A : Nivolumab 480mg
Bras B : placebo
- Toutes les 4 semaines pendant 12 mois maximum
- Evaluation ttes les 26 semaines

Traitement curatif en ouvert (optionnelle) à la 1^{ère} récurrence

- Bras 1 : maladie opérable (12 mois max de ttt)
- Bras 2 : maladie inopérable/métastatique (24 mois max de ttt)
- Nivo 480mg ttes les 4 semaines

PRINCIPAUX CRITERES D'INCLUSION (adjuvant)

1. **Signature du consentement éclairé**
2. **Caractéristiques patient et pathologie**
 - Les patients doivent avoir un diagnostic de mélanome cutané de **stade IIB/C** (classification de l'AJCC, 8^{ème} édition, voir annexe 8) et un mélanome **histologiquement confirmé et complètement réséqué chirurgicalement** avec une **documentation des marges négatives** (selon les pratiques locales) sur des échantillons réséqués.

Rappel :

T3b = primitif de plus de 2 mm de Breslow ulcéré

T4a ou T4b = primitif de plus de 4 mm de Breslow (ulcéré ou non)

- La résection complète doit être réalisée **dans les 12 semaines** précédant la randomisation.
- Les patients doivent avoir une **biopsie de ganglion lymphatique sentinelle négative**. Les patients pour lesquels une procédure de biopsie de ganglion sentinelle n'a pas pu être faite ou pour lesquels un ganglion sentinelle n'est pas détecté ne sont pas éligibles.
- Les rapports de pathologie pour le stade IIB, IIC et la biopsie ganglionnaire lymphatique sentinelle doivent être revus et cette revue documentée par l'investigateur.
- Les patients doivent avoir une **maladie non décelable** documenté par un examen physique complet (dans les 14 jours) et des examens d'imagerie dans les 4 semaines (28 jours) avant la randomisation.
- Le bilan complet d'imagerie initial doit être disponible avant la randomisation.
- Patient non traité préalablement pour le mélanome au-delà des résections chirurgicales de la lésion du mélanome.
- Le patient a récupéré de façon adéquate la toxicité et/ou les complications de la chirurgie avant de commencer l'étude.
- ECOG à 0 ou 1 au moment de l'inclusion

- Un échantillon de tissu tumoral (au minimum 15 lames) provenant du site réséqué de la maladie doit être envoyé au laboratoire central avant la randomisation.

3. /!\ **double contraception**

PRINCIPAUX CRITERES DE NON INCLUSION (adjuvant)

1. **Conditions médicales**
 - Antécédent de mélanome oculaire et muqueux
 - Patients ayant une maladie auto-immune active, connue ou suspectée.
 - Antécédent de cancer actif au cours des 3 dernières années
 - Patients ayant une affection nécessitant un traitement systémique avec des corticostéroïdes (>10 mg/j de prednisone ou équivalent) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la randomisation.
 - Femmes enceintes ou allaitantes.
 - Patients ayant des troubles médicaux graves ou non contrôlés
2. **Traitements antérieurs / concomitants**
 - Utilisation d'un traitement expérimental ou d'un dispositif expérimental dans les 28 jours précédents l'administration de la première dose de traitement de l'étude.
 - Traitement pour le mélanome réséqué (par exemple, chimiothérapie, thérapies ciblées, biothérapie ou perfusion de membre) administré après la résection complète.
 - Traitement antérieur par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4 ou agents ciblant la voie IL-2, tout autre anticorps ou traitement spécifique ciblant la co-stimulation des lymphocytes T ou des voies de points de contrôle.
 - Patients ayant reçu un vaccin vivant/atténué dans les 30 jours suivant la première dose de traitement.
3. **Examens cliniques et biologiques anormaux** (cf CI/CNI)