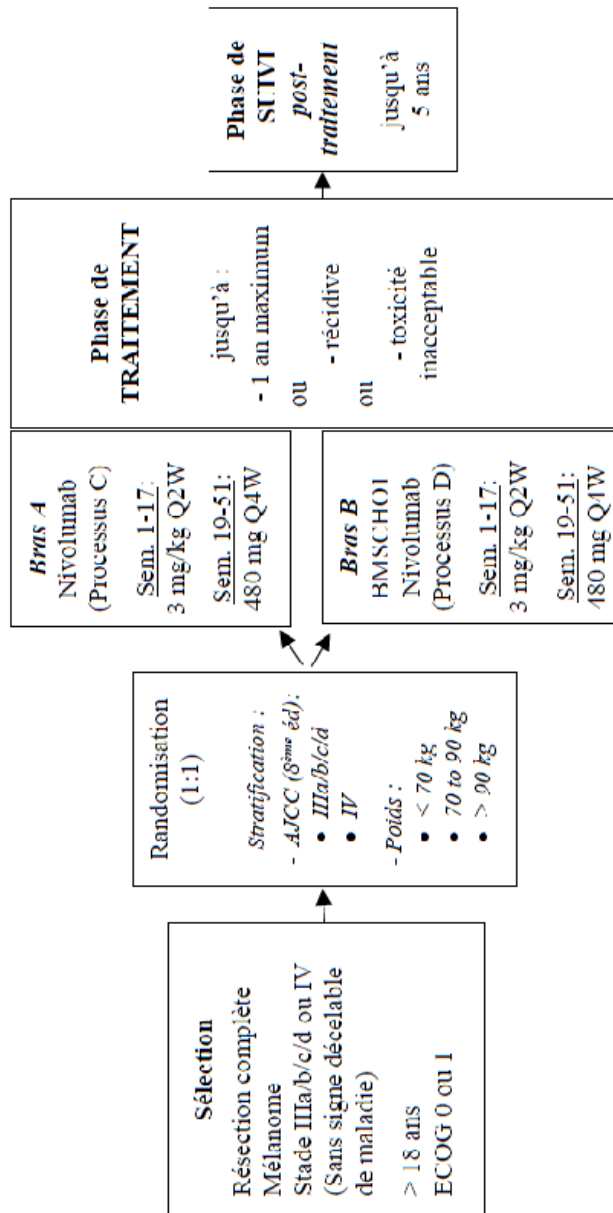


## Schéma de l'étude



## PRINCIPAUX CRITERES D'INCLUSION

■ Mélanome de stade IIIa/b/c/d ou de stade IV (AJCC 8ème édition) histologiquement confirmé et complètement réséqué chirurgicalement (les patients doivent être sans maladie détectable, avec des marges négatives sur les échantillons réséqués).

Tous les mélanomes, à l'exception des mélanomes oculaires ou uvéaux, sont éligibles pour ce protocole, quel que soit le site primaire de la maladie. Les mélanomes muqueux sont éligibles.

- Stade III (a ou b ou c ou d): signes cliniques ou radiographiques de métastases régionales, soit dans les ganglions lymphatiques régionaux, soit des métastases locorégionales se manifestant sous forme de métastases satellites ou en transit, ou encore microsattellites découverts au moment de l'évaluation microscopique de la biopsie diagnostique de la tumeur primitive. Les patients doivent avoir des preuves anatomo-pathologiques de métastases régionales, de ganglions lymphatiques régionaux et/ou de métastases microsattellites / satellites / en-transit, et une absence de métastases à distance. Le rapport d'anatomo-pathologie pour les stades IIIa, IIIb, IIIc ou IIId devra être revu, daté, signé par l'investigateur avant la randomisation (confirmation lors de l'appel de randomisation).

- Stade IV : le compte-rendu d'anatomo-pathologie confirmant que les marges sont négatives doit être revu, daté et signé par l'investigateur avant la randomisation.

- Pour le système nerveux central, une documentation indiquant qu'il y a eu une résection complète de ces lésions suffira comme confirmation de marges négatives.

■ La résection complète doit avoir lieu au cours des 12 semaines précédant la randomisation.

■ Un bloc tumoral (paraffiné, fixé au formol) (obtenu dans les 12 semaines précédant l'inclusion) ou 20 lames blanches (sectionnées dans les 12 semaines précédant l'inclusion) envoyés au laboratoire central de l'étude pour une analyse de biomarqueurs. Les patients ne

doivent pas avoir reçu une thérapie anticancéreuse systémique entre la date d'obtention du tissu tumoral et l'inclusion. La biopsie doit être excisionnelle, incisionnelle ou réalisée au trocart.

■ Les examens d'imagerie doivent inclure des scanners ou IRMs du thorax, de l'abdomen, du pelvis et de tous les sites connus de la maladie réséquée dans le cadre de la maladie (stade IIIa/b/c/d ou stade IV), ainsi qu'un IRM du cerveau (scanner autorisé si l'IRM est contre-indiqué ou s'il n'y a pas d'antécédents connus de lésions cérébrales réséquées).

Les patients dont les ganglions lymphatiques équivoques  $\geq 10$  mm et  $< 15$  mm dans l'axe court peuvent être éligibles si une confirmation par histologie / cytologie est disponible. Si le risque de biopsie est trop élevé ou si la biopsie n'est pas réalisable, 2 scanners ou IRMs séquentiels doivent être disponibles et ne montrer aucune maladie mesurable et en progression, ou un TEPscan (tomographie par émission de positrons) montrant l'absence d'absorption de fluorodésoxyglucose. Le second scanner devra avoir lieu au moins 4 semaines après le scanner initial. Les ganglions lymphatiques  $\geq 15$  mm dans un axe court sont définis comme pathologiques. Des dissections complètes des ganglions sentinelles sont nécessaires si des ganglions lymphatiques sont positifs (cellules malignes découvertes au cours de biopsies de ganglions sentinelles) et ce, même s'il n'y a pas de ganglions détectables cliniquement sur l'imagerie.

■ Les participants ne doivent pas avoir reçu de traitement anticancéreux (par exemple, mais sans s'y limiter : des traitements systémiques, locaux, radiologiques ou radiopharmaceutiques) pour leur mélanome, à l'exception de :

- Une chirurgie pour la/les lésion(s) du mélanome
- De la radiothérapie cérébrale post-résection dans le cas de métastases cérébrales,
- D'une thérapie adjuvante par interféron si elle a été terminée au moins 6 mois avant la randomisation.

■ Les métastases cérébrales traitées précédemment doivent être sans signe de récurrence par IRM depuis au moins 4 semaines après le traitement. Les patients concernés ne doivent pas avoir reçu de doses immunosuppressives de corticoïdes (> 10mg/jour prednisone ou équivalent) depuis au moins 14 jours avant le début du traitement de l'étude et être revenu après opération à l'état neurologique initial.

- La période de 4 semaines de stabilité est mesurée à partir de la fin des interventions neurologiques (c'est-à-dire chirurgie et/ou radiation).

■ En plus du traitement des métastases cérébrales par neurochirurgie, la radiothérapie adjuvante est autorisée après leur résection. Les doses immunosuppressives de stéroïdes systémiques (> 10mg/jour prednisone ou équivalent) doivent être arrêtées ≥ 14 jours avant l'administration du traitement d'étude.

## PRINCIPAUX CRITERES D'EXCLUSION

■ Maladies auto-immunes connues, actives ou suspectées. Peuvent être inclus les patients avec un diabète de type I, une hypothyroïdie nécessitant seulement une hormonothérapie de remplacement, certaines maladies de peau (comme vitiligo, psoriasis ou alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique, ou des pathologies qu'on n'attend pas voir réapparaître en l'absence d'un élément déclencheur externe

■ Cancer actif dans les 3 précédentes années, excepté les cancers curables localement et qui sont apparemment guéris, tels que le cancer basocellulaire ou épidermoïde, le cancer superficiel de la vessie ou le carcinome in situ de la prostate, du col utérin ou du sein

■ Pathologies nécessitant un traitement systémique avec soit des corticoïdes (> 10 mg/j prednisone ou équivalent) ou d'autres thérapies immunosuppressives dans les 14 jours précédant l'administration du traitement d'étude.

Les corticoïdes inhalés ou topiques, et les doses d'une corticothérapie de substitution > 10 mg par jour de prednisone ou équivalent, sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.

■ Thérapie(s) précédente(s) pour le mélanome, à l'exception de la chirurgie pour la(es) lésion(s) du mélanome, et/ou des radiothérapies adjuvantes après résection neurochirurgicale des lésions cérébrales, et d'une thérapie adjuvante par interféron.

En particulier, les sujets précédemment traités par anticorps anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, ou anti-CTLA-4 (incluant l'ipilimumab, ou tout autre anticorps ou traitement ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies de signalisation) ne sont pas éligibles.

-Un traitement antérieur par interféron en adjuvant est autorisé s'il a été terminé au moins 6 mois avant la randomisation.

■ Résultats d'examens de laboratoires

- White blood cells < 2000/ $\mu$ L

- Neutrophils < 1500/ $\mu$ L

- Platelets < 100\*10<sup>3</sup>/ $\mu$ L

- Hemoglobine < 9.0 g/dL

- Serum creatinine > 1.5 x upper limit of normal (ULN), unless creatinine clearance ≥ 40 mL/min (measured or calculated using the Cockcroft-Gault formula)

- AST/ALT > 3.0 x ULN

- Total bilirubin > 1.5 x ULN (except participants with Gilbert Syndrome who must have a total bilirubin level of < 3.0x ULN)

-Any positive test result for hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) indicating presence of virus, eg, hepatitis B virus surface antigen (HBVsAg, Australia antigen) positive, or HCV antibody (anti-HCV) positive (except if HCV-RNA negative).

## Etude BMS CA209-8FC

**Etude clinique de phase 1, randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles, comparant les pharmacocinétiques du BMSCHO1-nivolumab et du nivolumab chez des patients après résection complète d'un mélanome de stade IIIa/b/c/d ou IV**

**PROMOTEUR : BMS**

**Investigateur Coordonnateur :** Prof. Jean Jacques GROB

**ARC moniteur:** Brigitte GRAU  
[brigitte.grau@bms.com](mailto:brigitte.grau@bms.com) (06.30.09.91.26)