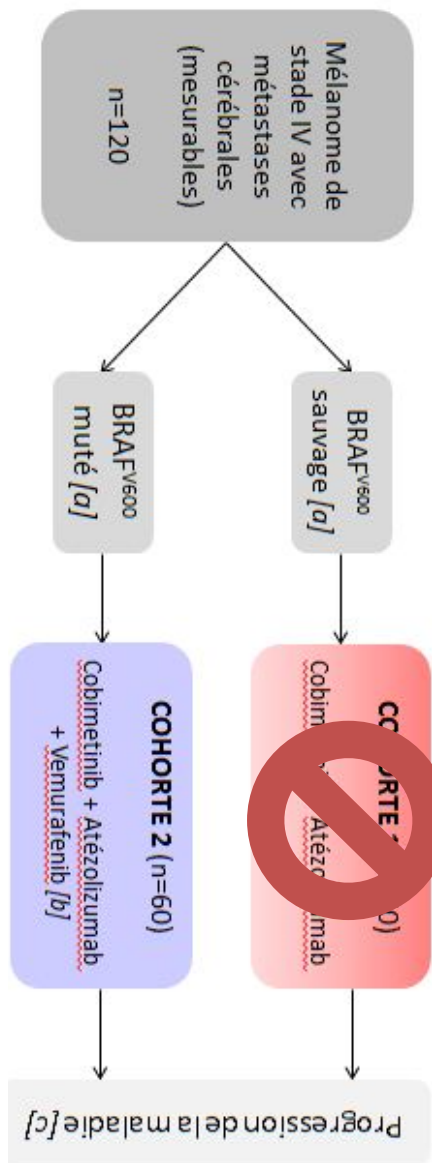


DEROULEMENT DE L'ETUDE

[a] Statut BRAF^{V600} documenté dans le tissu tumoral de mélanome administrés
 [b] Le traitement commence par une période préliminaire de 28 jours pendant laquelle seuls le vemurafenib et le cobimetinib sont administrés
 [c] Les patients cliniquement stables qui présentent un rapport bénéfice/risque favorable d'après le protocole pourront continuer le traitement à l'étude après une progression radiographique selon les critères RECIST v1.1 avec l'accord préalable du moniteur médical de l'étude.



TRAITEMENTS INTERDITS !!

Paracétamol interdit pour les patients de la cohorte 2

Obi de tolérance :

- ❖ Evaluer la tolérance de l'association cobim + atezo dans le mélanome avec MC non porteur de la mutation BRAF^{V600}
- ❖ Evaluer la tolérance de l'association cobim + atezo + vemu dans le mélanome avec MC porteur de la mutation BRAF^{V600}

Design de l'étude

Durée totale de l'étude : 48 mois

Durée suivi par patient : 24 mois

Nombre de patients : 120 patients : ~ 60 dans chaque cohorte
 Les patients qui s'avèrent inéligibles ne pourront réitérer la phase de sélection qu'une seule fois.

TRAITEMENTS A L'ETUDE

~~COHORTE 1 : Patients atteints d'un mélanome avec MC non porteur de la mutation BRAFV600~~

→ Cycle de ttt de 28 jours

Cobimetinib	60 mg (3 cp de 20mg chacun), par voie orale une fois par jour aux jours 1-21 de chaque cycle de 28 jours
Atezolizumab	840 mg en IV aux jours 1 et 15 de chaque cycle de ttt

COHORTE 2 : Patients atteints d'un mélanome avec MC porteur de la mutation BRAFV600

→ Cycle de ttt de 28 jours

ATTENTION !!! Le ttt de cette cohorte débutera par une période préliminaire de 28 jours au cours de laquelle les patients recevront uniquement le cobimetinib et le vemurafenib. A la fin de cette période, l'atezolizumab sera ajouté à leur ttt.

Cobimetinib	Période préliminaire (Cycle 1)	
	Jours 1-21	60 mg (3 cp de 20mg), par voie orale une fois par jour
	≥ Cycle 2	
Vemurafenib	Période préliminaire (Cycle 1)	
	Jours 1-21	960 mg (4 cp de 240mg) par voie orale, 2 fois par jour
	Jours 22-28	720 mg (3 cp de 240mg) par voie orale, 2 fois par jour
Atezolizumab	Période préliminaire (Cycle 1)	
	Pas d'administration au cours de la période préliminaire	
	≥ Cycle 2	
	Jours 1 et 15	840 mg en IV

Etude TRICOTEL

Etude de phase II, a deux cohortes, évaluant la tolérance et l'efficacité de l'association Cobimetinib + Atezolizumab dans le mélanome avec métastases cérébrales non porteur de la mutation BRAF^{V600}, et de l'association Cobimetinib + Atezolizumab + Vemurafenib dans le mélanome avec métastases cérébrales porteur de la mutation BRAF^{V600}

PROMOTEUR : F. Hoffman-La Roche LTD

Contact promoteur : Amandine GUILMANDIE

Mobile : +33 6 35 06 44 73 | Office : +33 1 74 88 24 11
 amandine.guilmandie@iqvia.com

Investigateur principal : Pr Brigitte DRENO

Description de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, à 2 cohortes, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'association spécifique au statut BRAFV600 composé du cobimetinib, de l'atezolizumab avec ou sans vemurafenib dans le mélanome avec métastases cérébrales.

Les patients de l'étude seront affectés à l'une ou l'autre des cohortes en fonction du statut BRAF^{V600} de leur mélanome qui sera déterminé localement :

- ❖ ~~Mélanome non porteur de la mutation BRAF^{V600} → Cohorte 1~~ → traitement par cobimetinib + atezolizumab.
- ❖ Mélanome porteur de la mutation BRAF^{V600} → Cohorte 2 → traitement par cobimetinib + atezolizumab + vemurafenib.

Objectifs de l'étude

Obi d'efficacité :

- ❖ Evaluer l'ORR (Objective Response Rate) intracrânien de l'association cobim + atezo dans le mélanome non porteur de la mutation BRAF^{V600} d'après un IRC
- ❖ Evaluer l'ORR intracrânien de l'association cobim + atezo + vemu dans le mélanome porteur de la mutation BRAF^{V600} d'après un IRC

CRITERES D'INCLUSION

Critères spécifiques à la maladie :

- Mélanome confirmé par histologie avec métastases cérébrales confirmées par radiologie.
- Statut mutationnel BRAF^{V600} du tissu tumoral de mélanome documenté à l'aide d'un test génétique validé.
- Métastases cérébrales mesurables définies comme toute lésion pouvant être mesurée précisément dans au moins une dimension comme étant $\geq 0,5$ cm par IRM. Les patients ayant bénéficié d'une SRT ou d'une intervention chirurgicale sur des métastases cérébrales devront présenter des métastases cérébrales non traitées pouvant être mesurées précisément dans au moins une dimension et étant $\geq 0,5$ cm par IRM.
- Un traitement systémique antérieur pour le mélanome métastatique est autorisé, à condition de s'être terminé ≥ 6 mois avant le début du traitement à l'étude (*voir exceptions*)
- Une SRT ou une intervention chirurgicale antérieure sur ≤ 10 métastases cérébrales est autorisée mais une radiothérapie panencéphalique antérieure n'est pas autorisée.
- Les effets indésirables de tout traitement systémique ou local antérieur doivent être revenus à leur stade initial ou être devenus stables et contrôlables avant l'instauration du traitement à l'étude.

Critères généraux :

- Âge ≥ 18 ans
- Espérance de vie > 3 mois
- Volonté et capacité de signer le consentement de l'étude, de remplir les questionnaires d'évaluation de l'état de santé et de la qualité de vie requis par le protocole
- Fonction hématologique et des organes cibles adéquate, définie à l'aide des résultats d'analyses biologiques obtenus dans les 14 jours précédant la première dose de traitement à l'étude, à l'exception de l'amylase et de la lipase qui peuvent être obtenues dans les 28 jours précédant l'instauration du traitement à l'étude (*cf détails*)
- Pour les femmes en âge de procréer et les patients dont la partenaire est susceptible de procréer doivent accepter de toujours utiliser deux méthodes de contraception efficaces au cours de cette étude et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement à l'étude
- Les patients de sexe masculin doivent accepter de ne pas faire de don de spermatozoïde pendant au moins six mois après la dernière dose administrée de cobimetinib

CRITERES DE NON INCLUSION

Critères liés au cancer :

- Mélanome oculaire
- Atteinte leptoméningée
- Douleurs cancéreuses rebelles (*cf détails*)
- Épanchement pleural ou péricardique incontrôlé, ou ascite nécessitant des drainages répétés plus d'une fois tous les 28 jours.
- Radiothérapie pancéphalique (WRBT) antérieure pour une atteinte du SNC
- Augmentation de la dose de corticoïdes au cours des sept jours précédant l'instauration du traitement à l'étude ou dose actuelle de dexaméthasone ou équivalent > 8 mg/jour
- Traitement antérieur par inhibiteur de BRAF ou de MEK
- *Pour les patients inclus dans la cohorte 1 uniquement* : une immunothérapie antérieure dans le cadre de la maladie métastatique n'est pas autorisée. Une immunothérapie antérieure est autorisée en traitement adjuvant, à condition qu'elle se soit terminée ≥ 90 jours avant l'instauration du traitement à l'étude. *Pour les patients inclus dans la cohorte 2 uniquement* : une immunothérapie antérieure n'est pas autorisée, que ce soit en traitement adjuvant ou dans le cadre de la maladie métastatique.
- Procédure chirurgicale majeure autre que pour le diagnostic au cours des 4 semaines précédant l'instauration du traitement à l'étude ou nécessité prévisible d'une procédure chirurgicale majeure dans le courant de l'étude
- Hypersensibilité connue à des agents biopharmaceutiques produits dans des cellules d'ovaires de hamster chinois ou à l'un des composants du cobimetinib ou de l'atezolizumab ou, *pour les patients inclus dans la cohorte 2 uniquement*, du vemurafenib.
- Tout traitement anticancéreux, y compris une chimiothérapie, une hormonothérapie et une radiothérapie, dans les 2 semaines précédant l'instauration du traitement à l'étude
- *Patients inclus dans la cohorte 2 uniquement* : traitement concomitant par des anticonvulsifs autres que la gabapentine, la vigabatrine et le lévétiracétam
- *Patients inclus dans la cohorte 2 uniquement* : le paracétamol est interdit dans les 7 jours précédant l'instauration du traitement à l'étude sauf si le patient présente une contre-indication absolue à l'utilisation des AINS ou de l'aspirine
- Cancer actif (autre qu'un mélanome) ou antécédents de cancer au cours des trois dernières années (*sauf exceptions*)

Critères généraux :

- Facteurs de risque connus de toxicité oculaire (*cf détails*)
- Antécédents de dysfonctionnement cardiaque cliniquement significatif (*cf détails*)
- Incapacité à avaler les médicaments
- Syndrome de malabsorption susceptible d'altérer l'absorption des médicaments administrés par voie orale
- Lésion traumatique au cours des 2 semaines précédant l'instauration du traitement à l'étude
- Antécédents d'allogreffe de cellules souches ou de transplantation d'organe solide
- Antécédents de maladie auto-immune ou maladie auto-immune active ou d'immuno-déficience (*cf exceptions*)
- Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumonie organisée, de pneumopathie médicamenteuse ou de pneumopathie idiopathique ou mise en évidence d'une pneumopathie évolutive à la TDM thoracique de sélection
- Diabète non contrôlé ou hyperglycémie symptomatique
- Tout saignement ou hémorragie de grade ≥ 3 dans les 28 jours précédant l'instauration du traitement à l'étude
- Antécédents d'AVC, de trouble neurologique réversible ou d'attaque ischémique transitoire dans les 6 mois précédant l'instauration du traitement à l'étude
- Test positif pour le VIH lors de la sélection
- Infection par le virus de l'hépatite B (chronique ou aiguë) lors de la sélection (*cf détails*)
- Infection active par le virus de l'hépatite C lors de la sélection (*cf détails*)
- Tuberculose active
- Antécédents de réactions allergiques, anaphylactiques ou autres réactions d'hypersensibilité sévères à des anticorps chimériques ou humanisés ou à des protéines de fusion.
- Infection sévère dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude
- Signes ou symptômes d'infection au cours des 2 semaines précédant l'instauration du traitement à l'étude
- Grossesse, allaitement, ou intention de débiter une grossesse au cours de l'étude.
- Traitement par antibiotiques oraux ou IV dans les 2 semaines précédant l'instauration du traitement à l'étude
- Traitement par un immunosuppresseur systémique au cours des 2 semaines précédant l'instauration du traitement à l'étude.
- Traitement par un médicament expérimental au cours des 28 jours avant l'instauration du traitement à l'étude