

## **Acsé PEMBROLIZUMAB - Cohorte "Lymphome des cellules T/Natural Killer (NK)" (dernière mise à jour : 30/04/2019)**

[ARCHIMAIDindex.php?action=show&id=558](http://ARCHIMAIDindex.php?action=show&id=558)

### **Informations générales**

**Titre de l'étude** : Accès sécurisé au pembrolizumab pour des patients adultes porteurs de certains types de cancers rares

**Traitement** : Métastatique ou localement avancé

**Type d'étude** : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

**Phase** : II      **Stade** : Localement avancé à Métastatique      **Ligne(s)** : 1, 2, 3, 4, X

**Schéma** : Les patients sont répartis au sein de 7 cohortes en fonction de leur indication :

- Cohorte 1 : sarcomes rares
- Cohorte 2 : cancer rare des ovaires
- Cohorte 3 : lymphome primitif du système nerveux central
- Cohorte 4 : cancer rare de la thyroïde
- Cohorte 5 : cancer neuroendocrinien rare
- Cohorte 6 : cancer des cellules germinales
- Cohorte 7 : lymphome des cellules T/NK.

L'étude est réalisée en 2 étapes :

- Etape 1 : tous les patients reçoivent du pembrolizumab en perfusion IV de 30 min toutes les 3 semaines pour identifier les cohortes potentiellement sensibles. Ce traitement est répété pour 2 ans maximum (ou 35 cures de 3 semaines), jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
- Etape 2 : les résultats au sein d'une même cohorte sont comparés pour distinguer les sous-groupes de patients qui peuvent bénéficier du traitement du sous-groupe de patients pour lesquels il n'y a aucune évidence d'efficacité, avec la possibilité de suspendre leur inclusion.

Un examen clinique est réalisé à J1 de chaque cure. Un examen radiologique est effectué toutes les 4 cures (environ tous les 3 mois). Des échantillons sanguins sont prélevés avant la première administration de pembrolizumab et à J1 des 4 premières cures.

Une visite de fin de traitement est réalisée 1 mois après l'arrêt du traitement et les patients sont suivis tous les 3 mois pendant 1 an après cette visite. Pour les patients qui arrêtent le traitement pour une raison autre que la progression de leur maladie, les examens radiologiques se poursuivent tous les 3 mois pendant la phase de suivi, jusqu'à progression de la maladie ou début d'un nouveau traitement.

**P.S.** : cette même étude AcSé été lancé avec un autre anti-PD-1, le nivolumab, dans le traitement d'autres types de cancers rares (carcinome non à cellules claires du rein, cancer rare de la tête et du cou, cancer rare de la peau, cancer avec instabilité microsatellite autres que cancer colorectal, cancer du pénis ou cancer avec mutation du domaine exonucléaire du gène POLE) présentant une atteinte métastatique ou localement avancée, non résécable, résistante ou réfractaire aux traitements standards, et pour lequel il n'y a pas d'autre option thérapeutique standard ou expérimentale adaptée disponible.

**Objectif principal** :

Evaluer la réponse au traitement par pembrolizumab en monothérapie.

**Objectifs secondaires**

- Identifier les populations pour lesquelles un bénéfice clinique est attendu lors d'un traitement par pembrolizumab.
- Evaluer l'efficacité du traitement par le pembrolizumab en monothérapie dans chaque cohorte en termes de survie, de progression et de qualité de réponse au traitement.
- Evaluer le profil de toxicité du pembrolizumab en monothérapie.
- Définir des facteurs prédictifs de réponse au pembrolizumab y compris les biomarqueurs. Investiguer en particulier si l'expression immunohistochimique de PD-L1 et d'autres marqueurs immunitaires (CD3, CD4, FOXP3, CD8 ou CD68/CD163) dans les échantillons tumoraux (cellules tumorales et cellules immunitaires) est corrélée avec la réponse au traitement par pembrolizumab.

- Examiner s'il existe une corrélation entre le taux de mutation, mesuré dans les échantillons tumoraux de certaines cohortes, et la réponse au traitement par pembrolizumab.
- Identifier les mécanismes moléculaires discriminants les patients d'une cohorte présentant une réponse au traitement de ceux de la même cohorte sans réponse au traitement.

## Spécialités / Localisations

**Spécialité n°1** : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

**CIM10 - Localisation n°1** : **C84** - Lymphomes à cellules T/NK matures

## Critères

**Critères d'inclusion** : - Age  $\geq$  18 ans.

- Sarcome rare : sarcome alvéolaire des parties molles, chordomes, chondrosarcomes dédifférenciés, sarcomes épithélioïdes, tumeurs rhabdoïdes, sarcomes avec perte d'INI 1, liposarcomes myxoïdes, angiosarcomes du scalp et sarcomes en territoire irradié. Cancer rare des ovaires : récurrence ou rechute de tumeur des cordons sexuels, tumeur des cellules germinales (tératome immature, tumeur germinale non séminomateuse et dysgerminome), carcinome séreux de bas grade, carcinome mucineux, adénocarcinome à cellules claires, carcinome à petites cellules, et carcinosarcome. Lymphome primitif du système nerveux central : lymphome primitif intraoculaire ou du système nerveux central réfractaire. Cancer rare de la thyroïde : carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, cellule d'Hurthle (cellules oncocytaires), carcinome de thyroïde peu différencié), carcinome médullaire de la thyroïde, carcinome anaplasique de la thyroïde. Cancer neuroendocrinien rare : tumeurs peu différenciés réfractaires après 2 lignes de chimiothérapie, tumeurs différenciées réfractaires après 4 lignes de traitement, tumeurs carcinoïdes après 2 lignes de traitement. Cancer des cellules germinales en progression après traitement standard. Lymphome des cellules T/Natural Killer (NK) : lymphome des cellules T/NK extranodulaire indépendamment de sa localisation et résistant ou réfractaire à un traitement antérieur par L-asparaginase. Le cancer doit être confirmé histologiquement, métastatique ou localement avancé, non résécable, résistant ou réfractaire au traitement standard ou pour lequel il n'existe pas de traitement standard adapté, mesurable (RECIST v1.1, ICPG, score de Lugano).
- Biopsie FFPE d'un site métastatique ou de la tumeur primitive disponible (si non, nouvelle biopsie d'une lésion tumorale réalisée avant l'entrée dans l'étude sauf en cas de contre-indication).
- Période wash-out obligatoire d'au moins 21 jours après le dernier traitement anticancéreux systémique.
- Indice de performance  $\leq$  1 (OMS).
- Fonction hématologique dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement à l'étude : polynucléaires neutrophiles  $\geq$   $1 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq$   $100 \times 10^9/L$ , hémoglobine  $\geq$  9 g/dL.
- Fonction rénale dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement à l'étude : clairance de la créatinine  $\geq$  50 mL/min (méthode MDRD ou CKI EPI), créatinine 50 mL/min.
- Fonction hépatique dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement à l'étude : bilirubine  $\leq$  1,5 x LNS sauf en cas de syndrome de Gilbert, transaminases  $\leq$  3 x LNS sauf si le lymphome est associé à une HLH ou  $\leq$  5 x LNS en cas de métastases hépatiques.
- Fonction métabolique dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement à l'étude : calcium et magnésium dans les normales.
- Méthode de contraception efficace pour les patients sexuellement actifs en âge de procréer ou abstinence complète dès 2 semaines avant la première administration du traitement à l'étude, pendant le traitement et jusqu'à au moins 5 mois après la dernière administration du traitement à l'étude pour les femmes et 7 mois pour les hommes.
- Test de grossesse urinaire ou sanguin négatif dans les 3 jours avant la première administration du traitement à l'étude.
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
- Consentement éclairé signé.

**Critères de non-inclusion** : - Métastases symptomatiques du système central nerveux (SCN), sauf pour patients avec un gliome de haut grade avec dysfonctionnement du système MMR. Les patients ayant des métastases cérébrales déjà traitées peuvent participer à l'étude à condition que les métastases soient stables (sans évidence de progression dans les 4 semaines ou plus avant la première administration du produit d'investigation et retour à la normale de tout symptôme neurologique), qu'il n'y ait pas de signes d'apparition de nouvelles lésions ou d'agrandissement de lésions préexistantes, et que les patients

n'utilisent pas de stéroïdes depuis 7 jours ou plus avant le traitement de l'étude.

- Antécédent de méningite carcinomateuse ou de maladie leptoméningée sauf pour les patients ayant un LPSCN.
- Autre maladie maligne dans les 5 dernières années sauf cancer basocellulaire de la peau ou carcinome du col utérin in situ.
- Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique dans les 2 dernières années (utilisation d'agents de modification de la maladie, corticostéroïdes, ou d'immunosuppresseurs). Les thérapies de remplacement (thyroxine, insuline, ou corticostéroïde physiologique pour insuffisance surrénal ou pituitaire, etc.) ne sont pas considérées comme des traitements systémiques.
- Histoire de pneumonie (non-infectieuse) nécessitant des stéroïdes, ou pneumonie intercurrente.
- Infection grave active surtout si elle nécessite un traitement antibiotique ou antimicrobien systémique.
- Antécédent Tuberculosis bacillus actif.
- Toxicités liés à un précédent traitement anticancéreux systémique et/ou de la radiothérapie non résolues, de grade  $\geq$  1 (CTCAE v4) à l'exception de l'alopécie de grade 2.
- Abus actif de drogue ou d'alcool.
- Hypersensibilité sévère connue à un traitement par anticorps monoclonal.
- Radiothérapie (sauf du cerveau et les extrémités) dans les 21 jours avant la première administration du traitement à l'étude.
- Traitement antérieur avec un anticorps anti-PD1 ou anti-PD-L1.
- Utilisation concomitante d'un traitement stéroïdien à une dose supérieure à 10 mg/jour de prednisone ou équivalent et une dose supérieure à 20 mg/jour de prednisone ou équivalent pour les patients ayant un cancer des cellules germinales, de LPSCN ou d'un lymphome des cellules T/NK.
- Traitement avec un autre médicament expérimental ou participation dans une autre étude clinique dans les 21 jours avant la première administration du traitement à l'étude, ou concomitant avec cette étude.
- Vaccin vivant reçu dans le mois avant le début du traitement de l'étude (vaccins inactivés contre la grippe saisonnière par injection sont autorisés mais pas les vaccins intranasaux contre la grippe).
- Facteurs psychologiques, familiaux, sociologiques, ou géographiques qui pourraient potentiellement entraver la compliance du protocole de l'étude et le suivi du calendrier.
- Toute condition pour laquelle la participation du patient au protocole présenterait un risque ou qui ne permettrait pas de respecter les exigences du protocole.
- Sérologie VIH positive.
- Sérologie VHB positive.
- Sérologie VHC positive.
- Femme enceinte ou en cours d'allaitement (allaitement interdit jusqu'à 3 mois après la dernière administration du produit à l'étude).

## Informations promoteur

**Nom du promoteur :** UNICANCER

**Type de promoteur :** Institutionnel

**Adresse :** 75654 Paris Cedex 13 - 75001 PARIS 01

**Coordonnateur :** - Mail : - Tél :

## Informations centre investigateur n°1

**Nom du centre :** Centre Oscar Lambret

**Adresse :** 3 Rue Frédéric Combemale 59000 LILLE

**Investigateur :** Professeur Nicolas PENEL

**TEC / ARC / IDE :** Unité Intégrée de Recherche Clinique - Mail : investigation@o-lambret.fr - Tél : 03.20.29.59.35

**Ouverture de l'essai : OUVERT**

## **Liens utiles**

**INCa (français) :** <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-AcSe-pembrolizumab-acces-securise-au-pembrolizumab-pour-des-patients-adultes-ayant-un-certain-type-de-cancer-rare>

**ClinicalTrials.gov (anglais) :** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03012620>