

**Information aux usagers** : Le DSRC OncoPaca-Corse décline sa responsabilité concernant les contenus publiés sur d'autres sites web prétendant être liés à notre structure ou utilisant sans autorisation, en tout ou partie, nos dénominations, noms de domaine et marques "OncoPaca" et "OncoPaca-Corse".



## PEMBROCABOSARC

### Etude de phase II évaluant l'association du Pembrolizumab et du Cabozantinib chez les patients porteurs d'un sarcome avancé

**Phase** : II

**Type d'essai** : Académique / Institutionnel

**Etat de l'essai** : Ouvert

### Objectif principal

---

Evaluation de l'efficacité du pembrolizumab en l'associant avec du cabozantinib, en termes de non-progression à 6 mois (selon RECIST v1.1) et indépendamment pour 3 strates :

- Sarcomes pléomorphes indifférenciés des tissus mous avancés.
- Ostéosarcomes avancés.
- Sarcomes d'Ewing avancés.

### Objectifs secondaires

---

Evaluation de l'efficacité de la stratégie de traitement en termes de meilleure réponse globale (RECIST v1.1), survie sans progression à 1 an (PFS, RECIST v1.1), et survie globale à 1 an (OS).

Evaluation du profil de tolérance de la stratégie de traitement selon la classification NCI-CTCAE v5.0.

Growth modulation index (GMI), défini par le ratio de la PFS sous la stratégie de traitement en cours par la PFS sous ligne de traitement antérieur (Von Hoff 1998), au sein des patients avec documentation de maladie progressive à l'inclusion.

Evaluation de la réponse immunologique à 6 mois (non-progression) selon iRECIST (Seymour, 2017 ; relecture radiologique centralisée).

Recherche translationnelle réalisée à partir de sang et de tissu tumoral collectés à différents temps :

- Pharmacodynamie (PD)/mécanismes d'action (MOA) analyse de biomarqueurs angiogéniques et immunologiques dans le sang.

- Identification de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement sur le tissu tumoral.

## Résumé / Schéma de l'étude

---

Le Pembrolizumab sera administré par voie intraveineuse (200mg), au J1 de chaque cycle, soit toutes les 3 semaines. Le cabozantinib sera pris par voie orale, une fois par jour (40mg), en continu.

## Critères d'inclusion

---

- 1 Histologie : sarcome pléomorphe indifférencié des tissus mous (strate 1), ostéosarcome (strate 2) ou sarcome d'Ewing (strate 3) histologiquement confirmé. Conformément aux recommandations de l'Inca, le diagnostic devra être lu ou relu dans le cadre du réseau RRePS (Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes et des Tissus Mous et des Viscères).
- 2 Maladie localement avancée inopérable et/ou métastatique.
- 3 Rechute ou progression après traitement standard.
- 4 Progression documentée selon les critères RECIST. Maladie progressive sur la dernière ligne de traitement, sur la base de deux scanners ou IRM réalisés à moins de 6 mois d'intervalle dans les 12 mois précédant l'inclusion, et confirmée par la relecture centralisée ; exception faite des patients en 1ère ligne de rechute.
- 5 Echantillon tumoral archivé disponible obtenu sur métastase ou maladie localement avancée, ou micro-biopsie de la lésion tumorale récemment réalisée. Le matériel tumoral archivé doit dater de moins de 3 mois et le patient ne devra avoir eu aucun traitement depuis, ou matériel obtenu sur biopsie nouvellement réalisée.
- 6 Pas plus de trois lignes de traitement systémique antérieur pour une maladie avancée.
- 7 Age  $\geq$  18 ans.
- 8 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status  $\leq$  1.
- 9 Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 en dehors de champs d'irradiation. Au moins une lésion  $\geq$  10mm.
- 10 Espérance de vie  $>$  3mois.
- 11 Patient avec une maladie avancée, et qui selon le jugement de l'investigateur, ne sont pas éligibles à une autre thérapie standard connue pour fournir un bénéfice clinique significatif.
- 12 Pas de pathologie symptomatique du système nerveux central.
- 13 Pas d'usage chronique des glucocorticoïdes.
- 14 Fonctions hématologiques, rénales, métaboliques et hépatiques :
  1. Hémoglobine  $\geq$  9g/dl (sans traitement par erythropoïétine et sans transfusion préalable de globules rouges dans les deux semaines précédentes).
  2. Neutrophiles (ANC)  $\geq$   $1.5 \times 10^9/l$ , lymphocytes  $\geq$   $0.5 \times 10^9/l$  et, plaquettes  $\geq$   $100 \times 10^9/l$ .
  3. ALT et AST  $\leq$   $2.5 \times$  LSN ( $\leq$  5 en cas de métastases hépatiques).
  4. Bilirubine totale  $\leq$   $1.5 \times$  LSN OU Bilirubine directe  $\leq$  LSN pour les patients avec une bilirubine totale  $\geq$   $1.5 \times$  LSN.
  5. Albumine  $\geq$  25g/l.
  6. Créatinine sérique  $\leq$   $1.5 \times$  LSN OU clairance de la créatinine (CrCl)  $\geq$  60ml/min (calculé selon les standards institutionnels) pour les patients avec un niveau de créatinine  $\geq$   $1.5 \times$  LSN.
  7. Créatine phosphokinase (CPK)  $\leq$   $2.5 \times$  LSN.
  8. PT ou INR ; aPTT  $\leq$   $1.53 \times$  LSN.
  9. Lipase  $\leq$   $2 \times$  LSN et sans preuve clinique ou radiologique d'une pancréatite.
  10. Ration protéinurie/créatinurie  $\leq$  1.
- 15 Pas de pathologie maligne antérieure ou concomitante, diagnostiquée ou traitée dans les 2 dernières années, exception faite des carcinomes in situ du col de l'utérus, des carcinomes basocellulaires ou squameux de la peau, et

des carcinomes in situ de la vessie correctement traités.

16 Au moins 3 semaines de latence depuis la dernière chimiothérapie, et 14j de wash-out depuis la dernière immunothérapie ou tout autre traitement pharmacologique et/ou radiothérapie.

17 Retour à un grade  $\leq 1$  de toxicité suite à un traitement antérieur (sauf pour l'alopecie quel que soit le grade, et pour les neuropathies périphériques non douloureuse de grade  $\leq 2$ ) selon CTCAE, version 5.0. Pour les patients précédemment traités par radiothérapie, récupération des toxicités radioinduites, ne pas nécessiter de traitement par corticostéroïdes et absence de pneumonie radio-induite.

18 Test de grossesse (sérum) négatif dans les 72 heures avant le début du traitement à l'étude pour les femmes susceptibles d'être enceinte. Utilisation de deux méthodes de contraception durant la durée du traitement et 10 mois suivant l'arrêt. Ne sont pas concernés les patients n'ayant pas subi une stérilisation chirurgicale ou les femmes ménopausées  $\geq 1$  an.

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Traitement antérieur par pembrolizumab ou cabozantinib.
- 2 Thérapie antérieure par des anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, ou anti-CTLA4.
- 3 Preuve de l'existence de métastases cérébrales ou leptoméningées, progressives ou symptomatiques.
- 4 Hommes ou femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception, les femmes enceintes ou en cours d'allaitement, hommes ou femmes ayant un souhait de paternité ou de grossesse pendant la durée de l'étude (de la visite de screening jusqu'à 120 jours après l'arrêt des traitements).
- 5 Patients participant à un autre essai clinique médicament et traités par un médicament à l'étude dans les 21 derniers jours.
- 6 Participation antérieure à cet essai.
- 7 Facteurs géographiques, sociaux ou psychologiques rendant le patient incapable de se soumettre au suivi et aux procédures de l'étude.
- 8 Incapacité d'avalier.
- 9 Antécédent d'allergie connu à un produit de composition chimique ou biologique similaire à l'un des produits utilisé dans l'étude.
- 10 Maladie auto-immune active qui a nécessité un traitement systémique dans les deux dernières années (i.e., utilisation d'immunomodulateurs, corticostéroïdes ou agents immunosuppresseurs). Les traitements de substitution (eg. Thyroxine, insuline ou corticostéroïdes à dose physiologique pour une insuffisance adrénaliennne ou pituitaire, etc...) ne sont pas considérés comme des traitements systémiques et sont autorisés.
- 11 Patients diagnostiqués immunodéficient ou traités par stéroïdes systémiques ou toute autre thérapie immunosuppressive dans les 7j avant le début du traitement.
- 12 Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumopathie noninfectieuse nécessitant l'usage de stéroïdes, de pneumopathie en cours, de pneumopathie immuno-allergique, de pneumopathie organisée, ou pneumopathie active sur le scanner du bilan d'inclusion. Un antécédent de pneumopathie radique n'est pas un critère d'exclusion.
- 13 Antécédent connu d'hépatite B (définie par la présence d'antigène de surface HBsAg positif) ou infection virale active par l'hépatite C (définie par la détection quantitative d'ARN HCV).
- 14 Virus de l'immunodéficience Humaine connu (HIV) infections (anticorps HIV1/2), Antécédent connu de tuberculose active (bacille de la tuberculose).
- 15 Traitement anticoagulant : anti-vitamine K, inhibiteurs de la thrombine ou anti-Xa, antiagrégants plaquettaires (clopidogrel).
- 16 Antécédent de greffe allogénique ou de transplantation d'organe.
- 17 Infection active nécessitant un traitement systémique à l'entrée dans l'étude.
- 18 QT corrigé (QTcF)  $> 500$  ms dans les 28 jours précédant le traitement. Note: si le QTcF initial est  $> 500$  ms, 2 ECG supplémentaires seront réalisés à 3 minutes d'intervalle. Si la moyenne des 3 QTcF est  $\leq 500$  ms, le patient est éligible en ce qui concerne ce critère.
- 19 Traitement concomitants : inducteurs forts CYP3A4 (comme la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine, rifapentine, phenobarbital, et St. John's Wort). Les investigateurs sont invités à consulter le lien suivant pour la liste des médicaments concernés (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>). Les patients seront conseillés sur les risques d'interaction et sur la conduite à tenir en cas de prescription d'un nouveau traitement

concomitant relevant de l'allopathie, de l'homéopathie ou de la phytothérapie.

20 Le patient a présenté l'un des évènements suivants :

1. Hémorragie digestive cliniquement significative dans les 6 mois avant le début du traitement.
2. Hémoptysie significative ( $\geq 0.5$  cuillère à café ou 2.5ml) dans les 3 mois avant le début du traitement.
3. Tout autre signe évocateur d'hémorragie pulmonaire dans les 3 mois avant le début du traitement.
4. Présence radiologique de lésion cavitaire au niveau du parenchyme pulmonaire.
5. Tumeur en contact ou envahissant un gros vaisseau.
6. Tumeur envahissant le tube digestif (oesophage, estomac, intestin grêle, colon, rectum, anus) ou tumeur endo-trachéale ou endo-bronchique dans les 28j avant le début du traitement.

## **Calendrier prévisionnel**

---

Lancement de l'étude : Avril 2022

Fin estimée des inclusions : Avril 2024

Nombre de patients à inclure : 119

## **Etablissement(s) participant(s)**

---

### **> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Florence DUFFAUD  
Investigateur principal

### **> Institut Paoli-Calmettes (IPC)**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Francois BERTUCCI  
Investigateur principal

## **Coordonnateur(s)**

---

Dr. Maud TOULMONDE  
Institut Bergonie - CLCC Bordeaux

## Promoteur(s)

---

### Institut Bergonié - CLCC Bordeaux

*Dernière mise à jour le 07 novembre 2022*

---

[< PRÉCÉDENT](#)

[RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)