

**Étude de phase 2 randomisée, contrôlée, en
ouvert, portant sur le cémiplimab en
monothérapie et en association au RP1 chez
des patients atteints d'un carcinome
épidermoïde avancé**

Investigateur principal : Celeste LEBBE

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04050436>

Population cible : Patients atteints d'un CE métastatique, ganglionnaire ou à distance, ou d'un CE localement avancé

Traitement à l'étude : RPL1 (Recombinant Herpes Simplex Virus Type 1), Cemiplimab (antiPD1)

Schéma de traitement :

Bras 1 : Cemiplimab 350mg IV toutes les 3 semaines

Bras 2 : RP1 1×10^6 UFP/ml en IT au 1^{er} cycle puis RP1 1×10^8 UFP/ml + cemiplimab 350mg IV toutes les 3 semaines

Rythme des visites : 1 cycle=21 jours

-Bras 1 :

Tous les J1 de chaque cycle

Cycle1 et suivant : J1, J22, J43

-Bras 2 :

Cycle1 ,2 et 3: J1, J2, J3, J22, J43

Cycle 4 et suivants : J1, J22, J43

| Critères d'inclusion | O | N |
|---|----------|----------|
| 1- Accord volontaire de fournir un consentement éclairé écrit, et avoir la volonté et capacité de se conformer aux exigences du protocole. | | |
| 2- Diagnostic confirmé par examen histologique de CE localement avancé ou métastatique (ganglionnaire ou à distance) sur la base du rapport anatomopathologique local. Maladie métastatique (ganglionnaire ou à distance) définie comme une maladie disséminée à distance du site initial/primaire de diagnostic. La maladie récurrente locale est définie comme une maladie précédemment traitée (soit par intervention chirurgicale, radiothérapie, ou traitement systémique) qui n'est pas traitable par une intervention chirurgicale curative, une radiothérapie, ou une radiochimiothérapie concomitante. | | |
| 3. Présence d'au moins une lésion mesurable selon les critères de l'étude (tumeur ≥ 1 cm au diamètre le plus long ou $\geq 1,5$ cm au diamètre le plus court pour les ganglions lymphatiques) et une ou des lésions injectables, qui individuellement ou ensemble sont ≥ 1 cm au diamètre le plus long. Il n'y a pas de taille minimale de tumeur pour l'injection, à condition que la taille de l'ensemble des tumeurs injectables soit ≥ 1 cm à la visite de référence. | | |
| 4. Indice de performance ECOG ≤ 1 . | | |
| 5. Homme ou femme ≥ 18 ans. | | |
| 6- Fonction hépatique : a. Bilirubine totale $\leq 1,5$ x limite supérieure de la normale (LSN) ; (en cas de métastases hépatiques $\leq 3 \times$ LSN). Les patients atteints de maladie de Gilbert et présentant une bilirubine totale jusqu'à $3 \times$ LSN peuvent être éligibles après | | |

| | | |
|--|--|--|
| <p>discussion et approbation du moniteur médical</p> <p>b. Transaminases (alanine aminotransférase [ALT] et/ou aspartate aminotransférase [AST]) $\leq 3 \times$ LSN (ou $\leq 5,0 \times$ LSN, en cas de métastases hépatiques)</p> <p>c. Phosphatases alcalines (PA) $\leq 2.5 \times$ LSN (ou $\leq 5.0 \times$ LSN, en cas de métastases hépatiques ou osseuses). Remarque : pour les patients présentant des métastases hépatiques qui souhaitent être inclus : Si les taux de transaminases (AST et/ou ALT) sont $> 3 \times$ mais $\leq 5 \times$ LSN, la bilirubine totale doit être $\leq 1,5 \times$ LSN. Si la bilirubine totale est $> 1,5 \times$ mais $\leq 3 \times$ LSN, les taux de transaminases (AST et/ou ALT) doivent être $\leq 3 \times$ LSN</p> | | |
| 7- Fonction rénale : Créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ LSN ou clairance de la créatinine calculée ≥ 30 ml/min (à l'aide de la formule de Cockcroft). | | |
| 8- Fonction médullaire : <ul style="list-style-type: none"> a. Hémoglobine $\geq 9,0$ g/dl b. Numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ c. Numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/l$ | | |
| 9- Temps de prothrombine (TP) $\leq 1,5 \times$ LSN (ou rapport international normalisé [INR] $\leq 1,3$) et temps de thromboplastine partielle (TTP) ou temps de céphaline activée (TCA) $\leq 1,5 \times$ LSN. Voir les critères supplémentaires pour les patients sous traitement chronique par anticoagulants dans la section critères d'inclusion du protocole | | |
| 10- Espérance de vie > 12 semaines | | |
| 11- Les patientes en âge à procréer et les patients présentant un potentiel reproductif doivent accepter d'éviter une grossesse ou de féconder une partenaire, et doivent adhérer aux méthodes de contraception hautement efficaces. Pour une définition des méthodes de contraception hautement efficaces et les instructions aux patients et aux partenaires | | |
| 12- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test négatif de gonadotrophine chorionique humaine (β -hCG) avec une sensibilité minimum de 25 IU/l ou un nombre équivalent d'unités de β -hCG à la sélection dans les 72 heures avant le premier traitement, et un test de grossesse urinaire négatif au Cycle 1 Jour 1. | | |
| 13- ECG de sélection sans preuve d'ischémie aiguë ou sans intervalle QT prolongé > 440 ms chez les hommes et > 460 ms chez les femmes | | |
| 14- Troponine à la référence $< 0,06$ ng/ml, valeur obtenue via l'évaluation par le laboratoire local (troponine I). | | |
| 15- Oxymétrie de pouls à la visite de référence avec $pO_2 \geq 92$ % à l'air ambiant. | | |
| 16- CE localement avancé uniquement : La chirurgie doit être jugée contre-indiquée, selon l'avis d'un oncologue médical spécialisé dans la prise en charge des tumeurs malignes cutanées, un dermatologue, un chirurgien de la tête et du cou, ou une équipe multidisciplinaire de prise en charge de la maladie. Voir les critères d'inclusion du protocole pour les définitions des contre-indications | | |

| | | |
|---|--|--|
| acceptables de la chirurgie. | | |
| 17- CE localement avancé uniquement : Les patients doivent être jugés non-candidats à la radiothérapie, comme défini à la section d'inclusion du protocole. Ce jugement doit être porté par un radiooncologue, un oncologue médical, un chirurgien de la tête et du cou, un dermatologue spécialisé dans les malignités cutanées, ou une équipe multidisciplinaire. Voir les critères d'inclusion du protocole pour les définitions des contre-indications acceptables de la radiothérapie. | | |
| 18- Tous les patients doivent consentir à fournir du matériel tumoral archivé (dans les 12 mois de la date de la sélection) ou nouvellement obtenu (soit un bloc fixé au formol et inclus en paraffine [FFIP] ou des lames non colorées) pour l'examen anatomopathologique central de confirmation du diagnostic de CEC et l'analyse des biomarqueurs. | | |
| 19- Les biopsies tumorales seront prélevées comme indiqué dans le Calendrier des événements | | |

| Critères d'exclusion | O | N |
|---|----------|----------|
| 1- Traitement antérieur par une thérapie oncolytique. | | |
| 2- Patients présentant des infections herpétiques actives significatives ou des antécédents de complications d'infection par HSV-1 (p. ex., kératite herpétique, encéphalite, ou infection herpétique disséminée). | | |
| 3- Patients nécessitant l'emploi intermittent ou chronique d'antiviraux systémiques (par voie orale ou IV) ayant une activité anti-herpétique connue (p. ex. acyclovir). | | |
| 4- Signes de maladie auto-immune significative en cours ou récents (dans les 5 ans) nécessitant un traitement systémique par des immunosuppresseurs, qui pourrait augurer de risques d'événements indésirables liés à l'immunité (EILI), ou un diagnostic de troubles de l'immunodéficience humaine (tels que la maladie du virus de l'immunodéficience humaine [VIH], ou une greffe d'organe ou des malignités hématologiques associées à une suppression de l'immunité. Remarque : Les éléments suivants ne font pas partie des critères d'exclusion : vitiligo, asthme infantile qui a disparu, diabète de type 1, hypothyroïdie résiduelle nécessitant uniquement des hormones de substitution, ou psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique. | | |
| 5- Traitement antérieur par un agent qui bloque le récepteur de mort cellulaire programmée (PD-1) PD-L1. | | |
| 6- Traitement antérieur par d'autres agents immuno-modulateurs utilisés dans un autre contexte que celui de thérapie adjuvante ou néo-adjuvante dans les 3 ans. Les exemples d'agents d'immuno-modulateurs comprennent les vaccins thérapeutiques anticancéreux, les traitements par cytokines (autres que le | | |

| | | |
|---|--|--|
| facteur stimulant les colonies de granulocytes [G-CSF] ou l'érythropoïétine) ou des agents qui ciblent l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), 4-1BB (CD137), PI 3-Kdelta ou OX-40 | | |
| 7- Une ou des métastases cérébrales non traitées qui sont considérées comme actives. Voir les critères d'exclusion dans le protocole pour les exceptions concernant les métastases cérébrales | | |
| 8- Doses immunosuppressives de corticoïdes (> 20 mg de prednisone par jour ou équivalent) dans les 4 semaines précédant la première dose de cémiplimab. Voir les critères d'exclusion dans le protocole pour les exceptions concernant les corticoïdes | | |
| 9- Infection connue, y compris infection active par le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le VIH. | | |
| 10- Antécédents de maladie pulmonaire interstitielle (MPI)/pneumonie au cours des 5 dernières années ou antécédents de MPI nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques. | | |
| 11- Antécédents de myocardite ou d'insuffisance cardiaque congestive (telle que définie par la classification fonctionnelle III ou IV de la New York Heart Association), ou angor instable, arythmie cardiaque grave non contrôlée, infection non contrôlée, ou infarctus du myocarde dans les 6 mois avant l'administration. | | |
| 12- Hypercalcémie de grade ≥ 3 au moment de l'inclusion. | | |
| 13- Tout traitement anticancéreux systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée systémique, ou thérapie photodynamique), normal ou expérimental, dans les 30 jours avant l'administration initiale de RP1 ou de cémiplimab, ou prévu pendant la période de l'étude (les patients recevant des bisphosphonates ou du dénsumab ne sont pas exclus), radiothérapie dans les 14 jours avant l'instauration du cémiplimab, ou prévue pendant la période de l'étude | | |
| 14- Antécédents de réactions allergiques documentées ou de réactions d'hypersensibilité aiguë attribuées à des traitements par anticorps. | | |
| 15- Les patients présentant une allergie ou une hypersensibilité au RP1 ou au cémiplimab ou à l'un des excipients doivent être exclus. Plus précisément, en raison de la présence de traces de composants dans le cémiplimab, les patients présentant une allergie ou une hypersensibilité à la doxycycline ou à la tétracycline sont exclus. | | |
| 16- Patient présentant un résultat positif de β -hCG au test de grossesse sérique (à la sélection dans les 72 heures avant l'administration du traitement) et un résultat positif du test de grossesse urinaire (Cycle 1 Jour 1), ou qui allaite ou prévoit de débuter une grossesse. | | |
| 17- Tumeur maligne concomitante autre que le CE et/ou antécédents de malignité autre que le CE dans les 3 années précédant la date de la première dose prévue de cémiplimab, sauf les tumeurs ayant un risque négligeable de métastase ou de décès. Des exemples sont fournis à la section 4.2.2. | | |

| | | |
|--|--|--|
| 18- Tout problème psychiatrique aigu ou chronique ou de toxicomanie qui, de l'avis de l'investigateur, empêcherait le patient de coopérer et de respecter les exigences de l'étude. | | |
| 19- Toute comorbidité médicale, tout résultat de l'examen physique, ou dysfonctionnement métabolique, ou anomalie de laboratoire qui, de l'avis de l'investigateur, rend le patient non-candidat à la participation à un essai clinique en raison des risques élevés liés à la sécurité et/ou ayant le potentiel d'affecter l'interprétation des résultats de l'étude. | | |
| 20- Inaptitude à subir une évaluation de la réponse radiologique avec injection de produit de contraste (sauf comme indiqué à la section d'exclusion de l'éligibilité du protocole) | | |
| 21- Participe actuellement ou a participé à une étude sur un médicament expérimental ou a utilisé un dispositif expérimental dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement de l'étude. Voir les critères d'exclusion du protocole pour les exceptions | | |