CENTRE D'IINVESTIGATIONS CLINIQUES

APHP – INSERM CIC 1427

CLIP² SAINT-LOUIS PARIS NORD

ESSAIS CLINIQUES ONCO DERMATOLOGIE

JANVIER 2023

Hôpital Saint-Louis



Pour discuter des inclusions, vous pouvez contacter notre équipe:

Pr LEBBE Céleste (PU-PH, responsable du centre d'oncodermatologie)

celeste.lebbe@aphp.fr

Dr BAROUDJIAN Barouyr (PH)

barouyr.baroudjian@aphp.fr

Mr JEBALI Majdi (Chef de projet recherche clinique/médical)

majdi.jebali@aphp.fr

Mme DA MEDA Laetitia (Chef de projet recherche clinique/médical)

laetitia.da-meda@aphp.fr

MELANOME

ESSAIS CLINIQUES MELANOME

Melanome reséqué (IIIa à IV) sans maladie residuelle – Columbus AD (adjuvant).

Melanome (III resecable) – MORPHEUS (Neoadujvant). Melanome (III resecable) – Umbrella 2C (Neoadujvant).

Melanome (III inopérable –IV) en 1^{er} ligne– PICASSO. Melanome (III inopérable –IV) en 1^{er} ligne– Umbrella 2B Melanome (III inopérable –IV) en 1^{er} ligne– HBI-8000-303.

Melanome (III inopérable-IV) réfractaire aux antiPD1/PDL1-DRAGONFLY

Melanome (III inopérable-IV) réfractaire aux antiPD1/PDL1- BMS CA027-002

Melanome (III inopérable-IV) réfractaire aux antiPD1/PDL1+/-antiCTLA4- AGENUS

Melanome (III inopérable-IV) réfractaire aux antiPD1/PDL1+/- - MONETTE

Melanome (III inopérable-IV) réfractaire aux antiPD1/PDL1+/-antiCTLA4- ANAVEON

Melanome (III inopérable-IV) réfractaire aux antiPD1/PDL1+/-antiCTLA4- CATALYST

Melanome (III inopérable-IV) réfractaire à au moins un traitement systemique-SAIROPA

Melanome (III inopérable-IV) réfractaires ou intolérants aux traitements existants-SOTIO

Melanome (III inopérable-IV)) en 1e,2e et xe ligne- NAVIGATE.

Melanome (III inopérable-IV) metastases cerebrales en 1º,2º et xº ligne-SONIMELo1.

Melanome (III inopérable-IV) metastases cerebrales en 1^e ligne ou réfractaire aux immunothérapies - Umbrella 2D.

Traitement adjuvant par encorafenib et binimetinib versus placebo dans le traitement des mélanomes entièrement réséqués de stade IIB/C avec mutation BRAF V6ooE/K : étude de phase III randomisée en triple aveugle, en collaboration avec le groupe mélanome de l'EORTC

Investigateur principal: Celeste LEBBE



Population cible : Mélanome en adjuvant stade IIb et IIc réséqué - 12 semaines entre la résection et le début du traitement

Traitement à l'étude : antiBRAF (Encorafenib)+antiMEK (Binimetinib) versus Placebo doublement appariés

Schéma de traitement : Encorafenib 450 mg 1x/j et binimetinib 45 mg 2x/j pendant 12 mois ou Placebo pendant 12 mois

Rythme des visites: 1 cycle=28 jours

	Critères d'inclusion	O	N
Préséle	ection moléculaire		_1
1.	Avant toute activité liée à l'étude, un consentement éclairé écrit devra être remis conformément aux ICH/BPC et aux réglementations nationales/locales		
2.	Homme ou femme âgé(e) de ≥ 18 ans.		
3.	Patient ayant subi une résection chirurgicale, présentant des marges d'exérèse et un nouveau diagnostic histologique/pathologique confirmé de mélanome cutané de stade II (pT3b-pT4bN0) selon la 8e édition de l'AJCC		
4.	Ganglion sentinelle (SN) négatif (pN0)		
5.	Biopsie du ganglion sentinelle (SN) dans les 14 semaines suivant le diagnostic initial de mélanome		
6.	Échantillon tumoral disponible pour la recherche centrale de la mutation BRAF V600E/K. Bloc de tissu tumoral fixé au formol et inclus dans la paraffine (FFIP) (formalin-fixed, paraffin-embedded - FFPE) ou un minimum de 10 lames, idéalement jusqu'à 20 lames		
élect	ion		•
1.	Avant toute activité liée à l'étude, un consentement éclairé écrit devra être signé conformément aux ICH/BPC et aux réglementations nationales/locales		
2.	Mélanome confirmé centralement positif pour la mutation BRAF V600E/K.		
3.	Patient sans récidive, d'après l'imagerie de référence requise et les évaluations physiques/dermatologiques effectuées respectivement dans les 6 semaines et les 2 semaines précédant la randomisation (Jour 1).		
4.	Randomisation dans les 12 semaines qui suivront la résection chirurgicale complète, incluant une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (BGLS)		

5.	Rémission définitive de l'intervention chirurgicale (p. ex. cicatrisation complète des plaies, absence d'infections non contrôlées ou de drains implantés)	
6.	Indice de performance ECOG de 0 ou 1	
7.	Fonction hématologique normale : i. Numération absolue des neutrophiles (NAN) ≥ 1,5 x 109/l ii. Plaquettes ≥ 100 x 109/l iii. Hémoglobine ≥ 9,0 g/dl	
8.	fonction rénale normale : Créatinine sérique ≤ 1,5 x LSN ; ou clairance de la créatinine calculée ≥ 50 ml/min selon la formule de Cockcroft Gault ;	
9.	Électrolytes normaux, définis comme le taux sérique de potassium et de magnésium dans les limites institutionnelles normales.	
10	Fonction hépatique anormale : i. Bilirubine totale sérique ≤ 1,5 x LSN et < 2 mg/dl ii. Alanine aminotransférase (ALAT) et/ou aspartate aminotransférase (ASAT) ≤ 2,5 x LSN	
11.	fonction cardiaque normale : i. Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≥ 50 % déterminée par une ventriculographie isotopique (MUGA) ou une échocardiographie. ii. Intervalle QT moyen rectifié en trois exemplaires pour la fréquence cardiaque selon la formule de Fridericia (QTcF) ≤ 480 msec et aucun antécédent de syndrome QT	
12.	Fonction de coagulation normale, définie par un INR ≤ 1,5 x LSN sauf si le patient reçoit un traitement anticoagulant, pour autant que le TP ou le TCA se situe dans la plage thérapeutique ;	
13.	test β-HCG sérique négatif (patientes susceptible de débuter une grossesse uniquement) réalisé dans les 3 jours précédant le Jour 1	
14.	Les participantes susceptible de débuter une grossesse devront utiliser des méthodes de contraception adéquates (voir Annexe 4 du protocole, Section 10.4.2): -Les patientes devront soit avoir été ménopausées depuis au moins un an, chirurgicalement stériles depuis au moins 6 semaines, ou devront accepter de	
	prendre les précautions appropriées pour éviter une grossesseLes patients de sexe masculin devront accepter de prendre les précautions appropriées pour éviter de concevoir un enfant.	

	Critères d'exclusion	0	N
Présél	ection moléculaire		
1.	État d'ulcération inconnu ;		
2.	Mélanome uvéal et muqueux ;		
3.	Métastases cliniquement décelables (N+/M1);		
4.	Microsatellites, satellites et/ou métastases en transit;		
5.	Récidives locales (cicatrices).		1

ecti	on	
1.	Femmes allaitantes ;	
2.	Grossesse	
3.	Antécédents ou preuves actuelles d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) ou facteurs de risque actuels d'OVR (p. ex. glaucome non contrôlé ou hypertension oculaire, antécédents d'hyperviscosité ou de syndromes d'hypercoagulabilité);	
4.	Antécédents d'événements thromboemboliques ou vasculaires cérébraux ≤ 12 semaines avant la randomisation ; i. Remarque 1 : Les événements thromboemboliques ou vasculaires cérébraux comprennent les accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires, les thromboses veineuses profondes hémodynamiquement significatives (c'est-à-dire massives ou sous-massives), les embolies pulmonaires, les anévrismes aortiques nécessitant une intervention chirurgicale ou les thromboses artérielles périphériques récentes ; ii. Remarque 2 : les patients présentant des événements thromboemboliques liés	
	aux cathéters à demeure ou à d'autres procédures pourront être inclus ; Tumeur maligne antérieure ou concomitante au cours des 3 dernières années (le patient devra avoir été en rémission depuis au moins 3 ans). À l'exception des cancers de la peau non mélanomateux (carcinomes basocellulaires ou carcinomes épidérmoïdes) et de tout cancer in situ.	
6.	Toute affection associée à une durée de vie résiduelle inférieure à 5 ans	
7.	Patients ayant des antécédents de cancer associé à la mutation RAS ;	
8.	Traitement antérieur pour le mélanome au-delà d'une résection chirurgicale complète (toute thérapie anticancéreuse systémique antérieure ; radiothérapie antérieure)	
9.	Hypersensibilité aux médicaments à l'étude ou à l'un des excipients	
10.	Patients présentant une intolérance sévère au lactose (p. ex. problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, déficit en lactase total ou malabsorption du glucose-galactose)	
11.	Fonction cardiovasculaire altérée ou maladies cardiovasculaires cliniquement significatives, notamment l'une des suivantes : i. Antécédents d'infarctus du myocarde aigu, de syndromes coronariens aigus (y compris angor instable, pontage aorto- coronarien, angioplastie coronaire ou pose de stent) ≤ 6 mois avant la randomisation ii. Insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement (de grade ≥ 2 selon la New York Heart Association); iii. Hypertension non contrôlée définie comme une pression artérielle systolique persistante ≥ 150 mmHg ou une pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg malgré un traitement optimal; iv. Présence d'arythmies cardiaques cliniquement significatives, notamment de	

paroxystique non contrôlée (une fibrillation auriculaire stable contrôlée ou une tachycardie supraventriculaire paroxystique sera acceptée)	
12. Troubles neuromusculaires associés à la CK > LSN (p. ex. myopathies inflammatoires, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire médullaire)	
13. Pneumopathie non infectieuse et maladie pulmonaire interstitielle	
14. Patients présentant un test RT-PCR positif au SARs-CoV2 ou à des variantes du SARs-CoV2 à la sélection ou supposés avoir été infectés par le SARs-CoV2 ou par des variantes du SARs-CoV2 avec confirmation en attente ;	
15. Patients atteints d'une infection bactérienne, fongique ou virale active, notamment, sans s'y limiter : VHB, VHC, VIH ou maladie liée au SIDA connue, ou infection nécessitant un traitement thérapeutique systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation.	
Remarque: Les patients recevant des antibiotiques prophylactiques (p. ex. pour la prévention d'une infection des voies urinaires) feront exception et pourront participer.	
Remarque: Les patients positifs pour l'HBsAg (cà-d. hépatite active aiguë ou chronique) seront exclus. Les patients avec un résultat positif pour les anticorps anti-HBc mais négatif pour le profil HBsAg et anticorps anti-HBs pourront être éligibles après examen et approbation du promoteur ou de son représentant.	
Remarque : Les patients présentant un résultat positif aux anticorps anti-VHC, mais un taux viral du VHC indétectable pourront être éligibles après examen et approbation du promoteur ou de son représentant.	
Remarque: Les patients atteints d'une maladie à VIH stable confirmée pourront être éligibles s'ils présentent un taux viral < 50 cellules/ml et une numération des CD4 > 200 cellules/mm3, et auront été sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, à condition qu'ils répondent à tous les autres critères d'éligibilité de l'étude. Le dépistage du VIH ne sera pas obligatoire pour l'inclusion dans l'étude; toutefois, le test devra être effectué dans les centres où cela est exigé localement selon la pratique clinique locale;	
16. Incapacité d'ingérer ou de digérer les comprimés et les gélules. Cela pourra résulter d'une altération de la fonction gastro-intestinale ou de la maladie, comme par exemple : maladies ulcéreuses, syndrome de malabsorption, résection de l'intestin grêle, iléus, etc. Ou toute affection entraînant des nausées, des vomissements ou de la diarrhée non contrôlés ;	
17. Présence de toute affection psychologique ou situation familiale, sociologique ou géographique pouvant gêner l'observance du protocole de l'étude et le	

calendrier de suivi selon le jugement des investigateurs ces situations devront être évaluées avec le patient avant la randomisation dans l'étude ;	
18. Si le patient est un membre de la famille de l'investigateur ou d'un associé, collègue et employé contribuant à la conduite de l'étude (secrétaire, infirmier, technicien) ou autre poste susceptible de représenter un conflit d'intérêts, le patient ne sera éligible qu'à condition que le consentement éclairé ait été demandé par une personne dûment qualifiée qui soit totalement indépendante de cette relation ;	
19. articipation à une étude clinique avec administration d'un produit expérimental dans les 4 semaines ou pendant cinq fois la demi-vie du produit expérimental, selon l'éventualité la plus longue, avant la première dose du traitement à l'étude.	
20. Patients ayant renoncé à leur liberté par adjudication administrative ou juridique ou qui auraient été mis sous tutelle.	

MEL - MORPHEUS

ÉTUDE « PARAPLUIE » DE PHASE Ib/II, EN
OUVERT, MULTICENTRIQUE ET
RANDOMISÉE, VISANT À ÉVALUER
L'EFFICACITÉ ET LA SÉCURITÉ D'EMPLOI DE
MULTIPLES COMBINAISONS DE
TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS
D'UN MÉLANOME (MORPHEUS-MÉLANOME)

Investigateur principal: Celeste LEBBE



Population cible: Mélanome de stade III résécable histologiquement confirmé (T:T0, Tx1 ou T1-4; N:cN1-pN1b/2b/3b; M: M0 selon AJCC-8) et aucun antécédent de métastases en transit au cours des 6 derniers mois. Maladie mesurable (au moins une lésion cible) selon les critères RECIST v1.1. Au moins une métastase des ganglions lymphatiques macroscopique (mesurable selon les critères RECIST v1.1) doit être prélevée par biopsie.

Traitement à l'étude cohorte 1 (neoadjuvant): antiPD1 (Nivolumab), antiCTLA4 (ipilimumab), antiPD1-LAG3 (RO7247669), antiPD1 (atézolizumab), antiTIGIT (Tiragolumab)

Schéma de traitement :

- -Bras 1 (temoin): nivolumab IV+ ipilimumab IV pendant 2 cycles
- -Bras 2 : RO7247669 2 100 mg par voie IV le Jour 1 de chaque cycle
- -Bras 3 : Atézolizumab 1 200 mg par voie IV le Jour 1 de chaque cycle +Tiragolumab 600 mg par voie IV le Jour 1 de chaque cycle
- -Bras 4 : RO7247669 2 100 mg par voie IV le Jour 1 de chaque cycle + Tiragolumab 600 mg par voie IV le Jour 1 de chaque cycle

Rythme des visites: 1 cycle=3 semaines

Bras 1, 2, 3 et 4: 2 cycles (6 semaines) puis chirurgie

	Critères d'inclusion	0	N
Critèr	es d'inclusion pour la Cohorte 1 (neoadjuvant)		
1.	Signature du formulaire de consentement éclairé		
2.	Âge ≥18 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé		
3.	Capacité du patient à respecter le protocole, de l'avis de l'investigateur		
4.	Disponibilité d'un échantillon tumoral représentatif qui permet la détermination du statut d'un biomarqueur PD-L1 et/ou d'un biomarqueur supplémentaire via l'analyse centrale Des échantillons de tissu tumoral seront prélevés chez tous les patients à l'entrée dans l'étude (à l'exception des patients de la période de pré-inclusion de sécurité de la Cohorte 2) par biopsie d'un ganglion lymphatique métastatique (Cohorte 1) ou d'une autre lésion métastatique (Cohorte 2) à la sélection. En outre, du tissu tumoral primaire archivé sera soumis pour tous les patients, le cas échéant. En l'absence de tissu primaire archivé disponible (par ex. pour les patients dont la tumeur primitive est inconnue), l'inclusion est autorisée. Pour le tissu archivé, un échantillon tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (FFIP) dans un bloc de paraffine (de préférence) avec une taille et une représentation du contenu tumoral suffisantes, comprenant de préférence la marge invasive, ou au moins 16 lames contenant des coupes en série fraîchement coupées et non colorées, doivent être soumis avec un rapport de pathologie associé. Si 10 à 15 lames seulement sont disponibles, le patient demeure éligible pour l'étude.		

5. Fonction hématologique et d'organe cible adéquate, définie par les résultats d'analyses biologiques suivants, obtenus dans les 14 jours précédant l'instauration du traitement de l'étude : - NAN ≥1,5 2 109/I (1 500/ul) Numération lymphocytaire ≥ 0,5x 10 9 cell./l (500/ul) Les numérations des lymphocytes des machines limites peuvent être confirmées par une numération manuelle. – Taux des plaquettes ≥ 100 ② 109/l (100 000/ul) Hémoglobine ≥ 90 g/l (9 g/dl) – ASAT, ALAT, et ALP ≤2,5 x LSN, avec les exceptions suivantes : participants présentant des métastases hépatiques documentées : ASAT et ALAT \leq 5 x LSN. Participants présentant des métastases hépatiques ou osseuses documentées : $PAL \le 5 \times LSN$. – Bilirubine sérique totale ≤ 1,5 xLSN, avec les exceptions suivantes : Patients atteints de la maladie de Gilbert : bilirubine sérique ≤ 3 x LSN Créatinine ≤1,5 xLSN ou clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault) – Albumine sérique ≥ 25 g/l (2,5 g/dl) – Pour les patients ne recevant pas de traitement anticoagulant : INR et TCA ≤ 1,5 xLSN 6. Pour les patients recevant un traitement anticoagulant : traitement anticoagulant stable (c.-à-d. sans nouvelle thrombose, ni événement thromboembolique ou épisode hémorragique dans les 3 mois précédant le début du traitement de l'étude) 7. Test du VIH négatif à la sélection Les patients n'ayant jamais eu de résultats de dépistage du VIH positifs devront se soumettre à un dépistage du VIH à la sélection, sous réserve que ce dépistage ne fasse l'objet d'aucune interdiction par les réglementations locales en vigueur. 8. Résultat négatif au dépistage des anticorps de surface de l'hépatite B (Ac anti-HBs) et dépistage négatif des anticorps totaux dirigés contre l'antigène de core du virus de l'hépatite B (Ac anti-HBc) à la sélection. Si un patient présente un dépistage négatif des AgHBs et un dépistage positif des Ac anti-HBc à la sélection, une analyse de l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) devra également être réalisée afin d'exclure toute possibilité d'infection par le VHB. 9. Dépistage négatif des anticorps anti-VHC (virus de l'hépatite C) ou dépistage positif des anticorps anti-VHC suivi d'un dépistage négatif de l'ARN du VHC à la sélection. Le test de détection de l'ARN du VHC sera effectué uniquement chez les patients ayant obtenu un résultat positif au test de détection des anticorps anti-VHC. 10. Pour les femmes en âge de procréer : volonté de pratiquer l'abstinence

(s'abstenir de tout rapport hétérosexuel) ou d'utiliser des méthodes de

contraception

11. Pour les hommes : volonté de pratiquer l'abstinence (s'abstenir de tout rapport hétérosexuel) ou d'utiliser des méthodes de contraception, et s'abstenir de tout don de sperme	
12. Indice de performance (IP) ECOG de 0 ou 1	
13. Mélanome de stade III résécable histologiquement confirmé (T:T0, Tx1 ou T1-4; N:cN1-pN1b/2b/3b; M:M0 selon AJCC-8) et aucun antécédent de métastases en transit au cours des 6 derniers mois Les patients peuvent présenter un mélanome primaire avec des métastases ganglionnaires régionales concomitantes, ou des antécédents de mélanome primaire ou de mélanome primaire inconnu avec récidive ganglionnaire régionale cliniquement détectée, et peuvent appartenir à l'un des groupes suivants: - mélanome cutané primaire avec métastases régionales des ganglions lymphatiques concomitantes avec apparition clinique ou à l'examen radiologique - mélanome récidivant, avec apparition clinique ou détecté à l'examen radiologique, au niveau du/des ganglion(s) lymphatique(s) de la région proximale du bassin - mélanome ganglionnaire, avec apparition clinique ou détecté à l'examen radiologique (si site unique), résultant d'un mélanome primaire inconnu	
14. Patients capables d'effectuer une DCGL et pour qui cette intervention est prévue (évaluation par le chirurgien avant la randomisation selon les recommandations locales)	
15. Maladie mesurable (au moins une lésion cible) selon les critères RECIST v1.1 Au moins une métastase des ganglions lymphatiques macroscopique (mesurable selon les critères RECIST v1.1) doit être prélevée par biopsie.	

	Critères d'exclusion	o	N
Critère	es d'exclusion pour la Cohorte 1 (neoadjuvant)	•	
1.	Mélanome des muqueuses et de l'uvée Les mélanomes acro-lentigineux sont exclus de la Cohorte 1.		
2.	Traitement par traitement expérimental dans les 28 jours précédant l'instauration du traitement de l'étude.		
3.	Traitement par des agents immunostimulants systémiques (notamment, mais sans s'y limiter, l'interféron [IFN] et l'interleukine [IL]-2) dans les 4 semaines ou 5 demi-vies d'élimination du médicament (selon l'éventualité la plus longue) précédant l'instauration du traitement de l'étude		
4.	Allogreffe de cellules souches ou de greffe d'organe solide antérieure		
5.	Immunodéficience connue ou affections nécessitant un traitement par un médicament immunosuppresseur systémique (notamment, mais sans s'y limiter : cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, thalidomide et agents anti-		

facteur de nécrose tumorale), ou anticipation de la nécessité de recourir à un médicament immunosuppresseur systémique pendant le traitement de l'étude, avec les exceptions suivantes :

Les patients recevant des doses de remplacement de corticoïdes pour prendre en charge une insuffisance hypophysaire ou surrénalienne sont éligibles à l'étude ; les patients ayant reçu en aigu, une dose faible de médicaments immunosuppresseurs systémiques ou une dose élevée unique de médicament immunosuppresseur systémique (par ex., 48 heures de corticoïdes pour une allergie due au produit de contraste) sont éligibles à l'étude après concertation avec le moniteur médical. Les patients ayant besoin d'un traitement chronique par corticoïdes systémiques à faible dose (soit une dose maximale de corticoïdes ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) sont éligibles ;

les patients ayant reçu des minéralocorticoïdes (par ex., fludrocortisone), des corticoïdes pour une maladie pulmonaire obstructive chronique ou de l'asthme, ou des corticoïdes à faible dose pour une hypotension orthostatique ou une insuffisance surrénalienne sont éligibles à l'étude

- 6. Traitement par un vaccin vivant, atténué administré dans les 4 semaines précédant l'instauration du traitement de l'étude, ou anticipation de la nécessité d'un tel vaccin pendant le traitement de l'étude ou dans les 5 mois après la dernière dose du traitement de l'étude
- 7. Maladie auto-immune ou immunodéficience active ou antérieure, notamment, myasthénie gravis, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré ou sclérose en plaques, avec les exceptions suivantes :

les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune recevant des hormones thyroïdiennes de remplacement sont éligibles à l'étude ;

les patients présentant un diabète de type 1 contrôlé recevant une posologie stable d'insuline peuvent participer à l'étude.

Les patients présentant un eczéma, un psoriasis, une névrodermite circonscrite ou un vitiligo avec manifestations dermatologiques uniquement (par ex., les patients atteints d'arthrite psoriasique sont exclus) sont éligibles à l'étude à condition qu'ils répondent à l'ensemble des critères suivants :

- l'éruption cutanée doit couvrir 2 10 % de la surface corporelle ;
- la maladie est bien contrôlée à la référence et exige uniquement l'administration de corticoïdes topiques de faible puissance ;
- il n'y a aucun épisode d'exacerbation aiguë de la pathologie sous-jacente nécessitant un traitement par PUVA-thérapie (psoralène + UVA), méthotrexate, rétinoïdes, agents biologiques, inhibiteurs de la calcineurine par voie orale, ou corticoïdes très puissants ou par voie orale dans les 12 mois qui précèdent.
- 8. Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumopathie organisée (par ex., une bronchiolite oblitérante), pneumopathie médicamenteuse ou pneumopathie idiopathique, ou signe de pneumopathie active à la tomodensitométrie (TDM) thoracique effectuée à la sélection. Les patients ayant

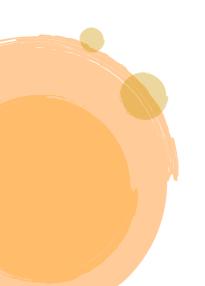
des antécédents de pneumonite liée à l'IAC de grade 2 peuvent après discussion avec le moniteur médical.	être éligibles
9. Antécédents de tumeur maligne autre qu'un mélanome malin de précédant la sélection, à l'exception des tumeurs malignes associée négligeable de métastase ou de décès (par ex., survie globale [SG] %), comme le carcinome du col de l'utérus in situ traité de manière cancer de la peau autre qu'un mélanome, le cancer de la prostat carcinome canalaire in situ ou le cancer de l'utérus de stade l	es à un risque à 5 ans 🛭 90 e adéquate, le
10. Tuberculose active (TB)	
11. Infection sévère dans les 4 semaines précédant l'instauration du t l'étude, notamment, mais sans s'y limiter, une hospitalisation of complications infectieuses, d'une bactériémie, d'une pneumonie toute infection active qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait me sécurité du patient	en raison de grave ou de
12. Traitement ou prophylaxie par antibiothérapie par voie orale ou semaines précédant l'instauration du traitement de l'étude.	IV dans les 2
13. Maladie cardiovasculaire significative telle qu'une maladie cardiaqu supérieure) de la New York Heart Association, un infarctus du mycaccident cérébrovasculaire dans les 3 mois précédant l'inst traitement de l'étude, arythmie instable, ou angor instable	ocarde, ou un
14. Hypertension non contrôlée (définie comme une pression artérielle repos ☑ 150 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ☑ 100 m mesures en série ou plus)	
15. Intervention chirurgicale majeure, autre qu'à visée diagnostique semaines précédant l'instauration du traitement de l'étude, ou anti nécessité d'une intervention chirurgicale majeure autre qu'une D l'étude La mise en place d'un cathéter veineux central (par ex., port ou si pas considérée comme une intervention chirurgicale majeure et conséquent autorisée.	cipation de la CGL pendant milaire) n'est
16. Toute autre maladie, tout dysfonctionnement métabolique ou d'examen clinique ou d'analyses biologiques constituant une contre l'utilisation d'un médicament expérimental, pouvant inte l'interprétation des résultats, diminuer la capacité du patient à l'étude ou pouvant faire courir au patient un risque élevé de compau traitement	e-indication à erférer avec n participer à
17. Antécédents de réactions allergiques sévères à des anticorps chi humanisés, ou à des protéines de fusion	imériques ou

18. Hypersensibilité connue aux produits dérivés des cellules ovariennes de hamster chinois ou à des anticorps humains recombinants	
19. Hypersensibilité ou allergie connue à un des médicaments de l'étude ou à leurs excipients	
20. Intolérance connue à l'un quelconque des médicaments utilisés er prémédication (paracétamol, ranitidine, diphenhydramine et méthylprednisolone)	
21. Femmes enceintes, qui allaitent ou qui envisagent de débuter une grossesse pendant l'étude	
22. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un résultat de test de grossesse sérique négatif dans les 14 jours précédant l'instauration du traitement de l'étude.	
23. Éligibles uniquement au bras témoin	
24. mélanome métastasé distant	
25. radiothérapie antérieure	
Critères d'exclusion pour les bras contenant du RO7247669	
26. Traitement antérieur par un agent anti-LAG-3	
27. Antécédents de myocardite (indépendamment de l'étiologie)	
28. Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) 6 50 % évaluée par échocardiographie transthoracique (ETT) ou ventriculographie isotopique (MUGA) (test ETT privilégié) dans les 6 mois précédant le début du traitement de l'étude	!
29. Troponine T (TnT) ou troponine I (TnI) ② LSN institutionnelle Les patients présentant des taux de TnT ou de TnI compris entre ② 1 et ② 2 ② LSN sont éligibles si les taux répétés dans les 24 heures sont ② 1 ② LSN. Si les taux répétés dans les 24 heures sont compris entre ② 1 et ② 2 ② LSN, les patients doivent réaliser une évaluation cardiaque et un traitement peut être envisagé er l'absence de résultats cliniquement significatifs.	
Critères d'exclusion pour les bras contenant du tiragolumab	· '
30. Traitement antérieur par un agent anti-TIGIT	
31. Infection active par le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou infection chronique active connue ou suspectée par l'EBV à la sélection Les patients ayant un résultat positif au test de détection d'IgM d'anti-antigène de capside virale (VCA) de l'EBV à la sélection sont exclus de ce bras. Une analyse	

par PCR de l'EBV doit être effectuée, si cliniquement indiqué, pour dépister une infection active ou une infection chronique active soupçonnée. Les patients ayant un résultat positif à l'analyse PCR de l'EBV sont exclus de ce bras

Programme d'études cliniques de phase 1/2 adaptative, en ouvert, au design complexe utilisant des médicaments expérimentaux avec ou sans Pembrolizumab ou Pembrolizumab seul chez des patients atteints de Mélanome (KEYNOTE - Uo2) : étude o2C

Investigateur principal: Celeste LEBBE



Population cible: Mélanome stade IIIb à IIId détectable et ré sécable cliniquement avec au moins une métastase macroscopique des ganglions lymphatiques pouvant être biopsiée, et aucune métastase en transit actuelle ou passée au cours des 6 derniers mois. Présence d'au moins une lésion cible. Pas de traitement systémique antérieur

Traitement à l'étude : MK4280A (antiLAG3 + pembrolizumab), Pembrolizumab (antiPD1), ATRA (Trétinoïne)

<u>-Bras 5</u>: Deux cycles néoadjuvants de MK-4280A (coformulation de MK-4280 800 mg + pembrolizumab 200 mg) 1X/3 sem. IV au C1J1 et au C2J1, suivis de la résection chirurgicale de la tumeur. Puis d'une monothérapie adjuvante à base de pembrolizumab 400 mg 1x/6 sem. pendant 8 cycles (la durée totale du traitement, y compris les traitements néoadjuvant et adjuvant, est d'environ un an).

-Bras 6 : Deux cycles néoadjuvants d'ATRA 75 mg/m2 2 fois par jour par voie orale (dose quotidienne totale : 150 mg/m2) aux Jours 1, 2 et 3 du C1 et aux Jours 1, 2 et 3 du C2 + pembrolizumab 400 mg IV au C1J1, suivis de la résection chirurgicale de la tumeur. Puis d'une monothérapie adjuvante à base de pembrolizumab 400 mg 1x/6 sem. pendant 8 cycles (la durée totale du traitement, y compris les traitements néoadjuvant et adjuvant compris, est d'environ un an).REMARQUE : l'ATRA devra être administré deux fois par jour, le matin et le soir. Le pembrolizumab sera administré au Jour 1 de chaque cycle, toutes les 6 semaines. Lorsque l'ATRA et le pembrolizumab seront administrés le même jour, le pembrolizumab pourra être perfusé environ 30 minutes après la dose d'ATRA du matin

Rythme des visites :

-Bras 5 : toutes les 3 semaines de la semaine 1 à semaine 6 suivie par la chirurgie puis traitement adjuvant toutes les 6 semaines jusqu'au cycle 8 puis traitement adjuvant par pembrolizumab toutes les 6 semaines

-Bras 6 : Cycle1J1, J2, J3 et Cycle2j1, J2, J3 + pembrolizumab suivie par la chirurgie puis une fois toutes les 6 semaines jusqu'au cycle 8 puis traitement adjuvant par pembrolizumab toutes les 6 semaines

Critères d'inclusion	0	N
1. Présenter un mélanome confirmé par examen histologique ou cytologique.		
2. Présenter un mélanome de stade IIIB ou IIIC ou IIID détectable et résécable cliniquement selon les critères de stadification de la 8e édition de l'AJCC (voir annexe 8), avec au moins une métastase macroscopique des ganglionslymphatiques pouvant être biopsiée, et aucune métastase en transit actuelle ou passée au cours des 6 derniers mois. Le mélanome doit pouvoir être opéré dans un but curatif. À l'entrée dans l'étude (baseline), les patients peuvent présenter une lésion cutanée primaire de mélanome en plus d'une maladie des ganglions lymphatiques liée à une tumeur. On entend par « résécable » une lésion ou des lésions sans atteinte vasculaire, du système nerveux central ou osseuse significative selon le jugement du chirurgien, où les marges sans tumeur		

(R0) peuvent être atteintes en toute sécurité par la chirurgie. Les patient(e)s présentant de multiples ganglions lymphatiques régionaux impliqués dans la tumeur sont éligibles. Les patient(e)s présentant une extension ganglionnaire extracapsulaire macroscopique ou microscopique sont éligibles	
 Présenter au moins 1 lésion mesurable par tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) selon RECIST 1.1 (≥ 1.5 cm en axe court pour un ganglion lymphatique impliqué dans la tumeur). 	
 4. Ne pas avoir reçu de traitement pour le mélanome de stade IIIB, IIIC ou IIID sauf dans les cas suivants : a. La résection chirurgicale et la re-résection du mélanome primaire sont autorisées. b. Une radiothérapie préalable au mélanome primaire, y compris après une résection chirurgicale préalable, est autorisée. c. Aucun autre traitement anticancéreux antérieur n'est permis. 	
5. Avoir fourni une biopsie tumorale à l'entrée dans l'étude. a. Les patient(e)s doivent fournir un échantillon tumoral pendant la sélection pour confirmer l'adéquation du tissu tumoral par un laboratoire central d'anatomopathologie. Si les patient(e)s n'ont qu'une seule lésion mesurable selon RECIST 1.1, l'échantillon de biopsie doit être prélevé sur la lésion non cible ou le tissu archivé de la tumeur primaire. Si l'échantillon de biopsie a été obtenu à partir d'une lésion cible isolée, une nouvelle TDM doit être obtenue à l'entrée dans l'étude, après la biopsie et la maladie mesurable doit être confirmée. La confirmation de la présence d'un tissu tumoral adéquat par le laboratoire central d'anatomopathologie est requise avant la randomisation/affectation. b. Les centres doivent soumettre des échantillons de tumeurs au laboratoire central d'anatomopathologie pour l'évaluation de l'adéquation des tissus tumoraux et l'analyse des biomarqueurs.	

Critères d'exclusion	0	N
1. Avoir reçu un diagnostic de déficit immunitaire ou être actuellement sous traitement chronique systémique par corticoïdes (avec des doses supérieures à 10 mg par jour d'équivalent prednisone) ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. Les patient(e)s souffrant d'asthme qui nécessitent l'utilisation intermittente de bronchodilatateurs, de corticoïdes inhalés ou d'injections locales de corticoïdes ne seraient pas exclus(es) de l'étude.		
2. Présenter une autre tumeur maligne connue qui a progressé ou qui a nécessité un traitement actif au cours des 2 dernières années. Les exceptions au paramètre d'exclusion d'une tumeur maligne secondaire incluent le carcinome basocellulaire cutané, le carcinome épidermoïde cutané, le mélanome primitif nouveau sans ulcération de < 1 mm de profondeur et sans atteinte ganglionnaire, le lymphome folliculaire de grade 1 ou le carcinome in situ (p. ex., carcinome du		

sein, cancer in situ du col de l'utérus) ayant fait l'objet d'un traitemen potentiellement curatif.	t
 Présenter un signe de métastase du système nerveux central (SNC) et/ou d méningite carcinomateuse. 	е
4. Être atteint(e) d'un mélanome oculaire ou muqueux.	
5. Avoir une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients y compris une précédente réaction d'hypersensibilité cliniquement significativ au traitement par un autre AcM. Pour connaître la liste des excipients, se référe aux brochures investigateur respectives.	e
Les critères d'exclusion supplémentaires suivants sont propres au V937 :	
6. Présenter des tumeurs situées à proximité d'une voie aérienne, d'un vaissea sanguin majeur, ou de la moelle épinière qui, de l'avis des investigateurs pourraient causer une occlusion ou une compression dans le cas d'un gonflemer de la tumeur ou d'une érosion dans un vaisseau majeur en cas de nécrose	5,
7. Présenter de lésions dans les muqueuses (vulvaire, anale, cavité buccale, etc.) que doivent être injectées avec le V937. Les patient(e)s qui ont besoin d'une injectio de lésions dans les muqueuses, selon le protocole de cette étude (p. ex., seule les lésions des muqueuses sont présentes), ne sont pas éligibles	n
8. 8. Être naïfs/-ves de traitement T-VEC et d'autres virus oncolytiques	

Essai prospectif randomisé évaluant la tolérance et l'efficacité de la transplantation fécale chez les patients atteints de mélanome traités par anti CTLA-4 et anti PD1

Investigateur principal : Celeste LEBBE



Population cible : Mélanome stade non résécable ou métastatique en 1^e ligne. Présence d'au moins une lésion cible + une lésion biopsiable (biopsie de moins de 91 jours avant inclusion acceptée)

Traitement à l'étude: antiPD1 (Nivolumab) + antiCLA4 (ipilimumab) +/- microbiote intestinal obtenu à partir de 4 à 8 donneurs sains (MaaT013)

Schéma de traitement :

- -Bras A: antiPD1 (Nivolumab) 1mg/Kg + antiCLA4 (ipilimumab) 3mg/Kg + MaaT013 par transplantation fecale toutes les 3 semaines
- -Bras B : antiPD1 (Nivolumab) 1mg/Kg + antiCLA4 (ipilimumab) 3mg/Kg + placebo toutes les 3 semaines

Rythme des visites : 1 cure toutes les 3 semaines les 4 premieres cures (Bras A et Bras B), 1 cure toutes les 4 semaines à partir du 4^e cure jusqu'à la 7^e cure

Bras A et B:

- 4^e premières cures : S0, S3, S6, S9,

- 3 cures suivants : S15, S19, S23

- cycle suivant : entretien par nivolumab toutes les 4 semaines

	Critères d'inclusion	0	N
1.	Patients âgés de 18 à 80 ans.		
2.	Patients avec mélanome non résécable ou métastatique.		
3.	Patients avec un score de 0-2 sur l'échelle de performance ECOG		
4.	Patients en mesure de donner leur consentement éclairé par écrit et de comprendre les risques associés au MaaT013		
5.	Patients avec maladie mesurable selon les critères RECIST version 1.1 sur une évaluation de la tumeur (par scanner, évaluation clinique ou échographie) datant de moins de 2 semaines avant la visite de screening		
6.	Patients avec une indication de traitement par ipilimumab et anti-PD1 (nivolumab), et sans contre-indication à l'un ou l'autre des deux médicaments		
7.	Patients non exposés au traitement par ipilimumab et anti-PD1 ou anti-PDL1, sauf s'ils l'ont reçu dans le cadre d'un traitement adjuvant (et dans ce cas, si la dernière dose d'ipilimumab et d'anti-PD1 ou d'anti-PDL1 a été reçu au moins 6 mois avant la randomisation).		
8.	Résultat négatif d'un test sérologique de grossesse.		

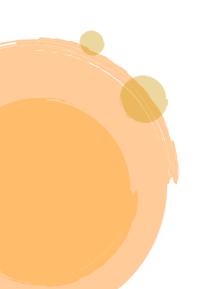
9. Les femmes en âge de procréer doivent accepter de suivre les instructions pour une(des) méthode(s) de contraception appropriée pendant la durée du traitement de l'étude (nivolumab, ipilimumab) et pendant 6 mois après la dernière dose (c à d, 30 jours (durée du cycle ovulatoire) plus le temps requis pour que le médicament de l'étude subisse environ cinq demi-vies	
10. Les hommes qui sont sexuellement actifs avec des femmes en âge de procréer doivent accepter de suivre les instructions pour une méthode de contraception efficace, pendant la durée du traitement de l'étude (nivolumab, ipilimumab) et pendant 7 mois après la dernière dose { C.à.d 90 jours de spermatogénèse plus le temps requis pour que le médicament de l'étude subisse environ cinq demivies}	
 11Hémoglobine ≥ 9 g/dL Plaquettes ≥ 100 000 mm3 Neutrophiles ≥ 1500/mm3 Clairance de la creatinine ≥ 50mL/min AST ≤ 3N ALT ≤ 3N Bilirubine totale ≤ 1.5N (sauf pour les sujets atteints de syndrome de Gilbert, qui peuvent avoir une bilirubine totale < 3.0 mg/dL) Phosphatases alcalines ≤ 3N INR < 1.5 Prothrombine ≥ 70% TCA < 1.2 Pas d'insuffisance hépatocélullaire 	

	Critères d'exclusion	O	N
1.	Femmes enceintes ou allaitantes		
2.	Traitement par antibiotiques dans les 2 semaines précédant la FMT		
3.	Incapacité à retenir un lavement intestinal		
4.	Patients chez qui toute autre forme de traitement antinéoplasique, systémique ou local, est anticipée pendant la durée de l'étude		
5.	Infection active nécessitant un traitement systémique		
6.	Patients non bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale		
7.	Patients déjà inclus dans une étude clinique autre qu'une étude observationnelle (registre ou cohorte).		
8.	Patients bénéficiaires de l'aide médicale d'état (AME) (sauf exemption d'affiliation)		

9. Patients sous tutelle ou curatelle).	
10. Contre-indication à la transplantation de microbiote fécal	
11 Hypersensibilité connue au Normacol ou au Moviprep ® ou à tout médicament équivalent ou à l'une de ses composantes	
12. Désordres électrolytiques avec rétention hydro sodée (insuffisance cardiaque, hyperaldostéronisme, oedème d'origine médicamenteuse)	
13. Syndrome coronarien aigu récent ou cardiopathie ischémique instable	
14. Insuffisance cardiaque congestive ≥ Classe III ou IV telle que définie par la New York Heart Association	
15. Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients : Aspartame (E951), Acesulfame potassium (E950), arôme citron (maltodextrine, citral, huile essentielle de citron, huile essentielle de citron vert, gomme xanthane, vitamine E)	
16. Obstruction ou perforation gastro-intestinale	
17. Troubles de la vidange gastrique (gastroparésie),	
18. Iléus	
19. Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartame),	
20. Déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (en raison de la présence d'ascorbate),	
21. Mégacôlon toxique, dans les formes sévères d'inflammation intestinale, y compris la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.	

Programme d'études cliniques de phase 1/2 adaptative, en ouvert, au design complexe utilisant des médicaments expérimentaux avec ou sans Pembrolizumab ou Pembrolizumab seul chez des patients atteints de Mélanome (KEYNOTE-Uo2) : étude o2B.

Investigateur principal : Celeste LEBBE



Population cible : Mélanome stade III non résécable ou IV en 1^e ligne. Si BRAF muté, une ligne antérieure par thérapie ciblée est acceptée. Présence d'au moins une lésion cible + une lésion biopsiable

Traitement à l'étude: Pembrolizumab (antiPD1), MK-7684 (anti-TIGIT), MK1308A (antiPD1+antiCTLA4)+ Lenvatinib

Schéma de traitement :

 $\underline{\mathsf{Bras}\ 1}$: Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 sem. en intraveineuse (IV) + MK-7684 200 mg toutes les 3 semaines

<u>Bras 4</u>: MK1308A (Pembrolizumab 400 mg toutes les 6 sem. en IV +antiCTLA4 25 mg toutes les 6 sem. en IV) + Lenvatinib 20 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à 18 cycles (environ 2 ans)

Rythme des visites: 1 cycle=21 jours (Bras 1), 1 cycle=42 jours (Bras 4)

Bras 1 et Bras 4 : - Premier cycle: C1

- Puis chaque J1 des cycles suivants

Critères d'inclusion	0	N
Être atteint(e) d'un mélanome confirmé de manière histologique de manière	ou cytologique.	
 Être atteint(e) d'un mélanome non résécable de stade III ou IV, se de stadification de l'AJCC, 8e 	elon les critères	
 Présenter au moins 1 lésion mesurable par tomodensitomé imagerie par résonance magnétique (IRM) selon les critères confirmée par une RCIA. 	, ,	
 a. Les lésions cutanées et autres lésions superficielles ne sont p comme des lésions mesurables, mais elles peuvent être envisagé lésions non cibles. 		
b. Si les patient(e)s ne présentent qu'1 seule lésion mesurable d'ap RECIST 1.1, l'échantillon de biopsie doit être obtenu à partir de la le ou du tissu archivé. Si l'échantillon de biopsie a été obtenu à par cible unique, une seconde TDM de sélection doit être faite après maladie mesurable doit être confirmée par une RCIA.	ésion non-cible tir d'une lésion	
c. Les lésions situées à un endroit précédemment irradié ne do considérées comme mesurables sauf en cas de documentation d' des lésions depuis la fin de la radiothérapie.	•	
 Ne pas avoir reçu de traitement pour une maladie de stade avanc des traitements suivants : 	é, à l'exception	

- a. Un mélanome positif pour la mutation BRAF V600 peut avoir reçu une thérapie ciblée recommandée en première ligne (1L) de traitement pour la maladie avancée (par exemple, inhibiteur de BRAF/MEK, seul ou en association).
- Remarque: un traitement antérieur de 1L pour la maladie avancée avec une thérapie ciblée est autorisé s'il s'est terminé au moins 4 semaines avant la randomisation, si la progression de la maladie a été documentée par un examen radiologique, et si tous les El liés au traitement sont résolus jusqu'à un retour aux valeurs de référence ou stabilisés (résolution de tout effet toxique jusqu'à un grade 1 ou inférieur [à l'exception de l'alopécie et de la neuropathie de grade 2]).
- b. Un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur, par thérapie ciblée ou immunothérapie (telle qu'une thérapie anti-PD-1, anti-CTLA-4 ou Interféron), est autorisé. Un traitement antérieur par anti-PD-1 ne sera autorisé que si aucune récidive n'a eu lieu pendant le traitement ni pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Aucun autre traitement adjuvant ou néoadjuvant ne sera autorisé. Remarque : un traitement adjuvant ou néoadjuvant et un traitement de 1L pour la maladie avancée avec une thérapie ciblée (par exemple, inhibiteur de BRAF/MEK, seul ou en association) ne sont pas autorisés.
- 5. Disposer d'une documentation du statut de mutation activant BRAF V600 ou accepter un dépistage de la mutation BRAF V600 durant la sélection (les patient(e)s atteint(e)s d'un mélanome positif pour la mutation BRAF ainsi que BRAF de type sauvage ou inconnu sont éligibles).
- 6. Avoir fourni une biopsie tumorale.
 - a. Les patient(e)s doivent fournir un échantillon tumoral durant la sélection pour l'évaluation de l'adéquation du tissu tumoral à un laboratoire central de pathologie. Les patient(e)s qui ne fournissent pas d'échantillon de tissu tumoral ne seront pas randomisé(e)s/réparti(e)s.
 - Remarque : La confirmation de l'adéquation du tissu tumoral n'est pas requise avant la randomisation/la répartition
 - b. L'échantillon tumoral doit être nouvellement obtenu (fortement recommandé). S'il n'est pas possible de fournir du tissu nouvellement obtenu, un échantillon archivé peut éventuellement être acceptable après concertation avec le promoteur.
 - c. Si un échantillon de tissu frais est soumis, il est préférable que la biopsie tumorale ne soit pas obtenue à partir d'une lésion cible unique. Si l'échantillon de biopsie a été obtenu à partir d'une lésion cible unique, une seconde TDM de sélection doit être faite après la biopsie et la maladie mesurable doit être confirmée par une RCIA.

		N
1.	Avoir reçu un diagnostic de déficit immunitaire ou être actuellement sous traitement chronique systémique par corticoïdes (avec des doses supérieures à 10 mg par jour d'équivalent prednisone) ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 7 jours avant l'administration de la première dose du traitement à l'étude. Les patient(e)s atteint(e)s d'asthme nécessitant une utilisation intermittente de bronchodilatateurs, une corticothérapie inhalée ou topique, ou des injections locales de corticoïdes ne seront pas exclu(e)s de l'étude.	
2.	Présenter une autre tumeur maligne connue qui a progressé ou qui nécessite un traitement actif au cours des 2 dernières années. Les exceptions pour l'exclusion d'une tumeur maligne secondaire incluent le carcinome basocellulaire cutané, le carcinome épidermoïde cutané, le mélanome primitif nouveau sans ulcération de < 1 mm de profondeur et sans atteinte ganglionnaire, le lymphome folliculaire de grade 1 ou le carcinome in situ (p. ex., carcinome du sein, cancer in situ du col de l'utérus) ayant fait l'objet d'un traitement potentiellement curatif.	
3.	Présenter des métastases actives connues du système nerveux central (SNC) et/ou une méningite carcinomateuse. Les patient(e)s ayant eu des métastases du SNC précédemment traitées peuvent participer à la condition qu'elles soient stables (sans signe de progression à l'examen d'imagerie avant la première dose du traitement à l'étude, comme prouvé par 2 examens d'imagerie réalisés à 4 semaines d'intervalle montrant la stabilité, et avec tous les symptômes neurologiques revenus à la normale), de ne présenter aucun signe de métastases cérébrales nouvelles ou en croissance confirmé par imagerie répétée, et de ne pas avoir utilisé de stéroïdes pendant au moins les 14 jours précédant le traitement à l'étude. Le deuxième examen d'imagerie réalisé afin de montrer la stabilité pourra être utilisé comme examen d'imagerie de référence s'il est réalisé pendant la phase de sélection. Remarque : les patient(e)s présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, non traitées précédemment, peuvent participer sous réserve qu'il y ait un total ≤ 3 lésions dans le cerveau et que le diamètre le plus long soit < 1 cm. Il n'est pas nécessaire que la stabilité de ces lésions soit confirmée par un examen d'imagerie répété. Les IRM du cerveau réalisées à la sélection seront obtenues pour tous les patients. Si une IRM est contre-indiquée, il convient de réaliser une TDM du cerveau. La deuxième IRM du cerveau réalisée afin de montrer la stabilité pourra être utilisée comme examen d'imagerie de référence si elle est réalisée pendant	

Étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, portant sur le HBI-8000 associé au nivolumab par rapport à un placebo associé au nivolumab chez des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique non traité au préalable par des inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1

Investigateur principal: Celeste LEBBE



Population cible: mélanome métastatique ou non résécable n'ayant pas reçu de traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1 pour leur maladie. Un traitement adjuvant ou néoadjuvant avec un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 sera autorisé à condition que la maladie ait récidivé au moins 6 mois après la dernière dose. Possibilité d'inclusion des patients avec métastases cérébrales dans la cohorte spéciale (voir critères d'inclusions ci-dessous)

Traitement à l'étude : antiPD1 (Nivolumab) +/- HBI-8000 (tucidinostat)

Schéma de traitement :

Nivolumab 480 mg IV toutes les 4 semaines +/- tucidinostat 30mg, 2 fois par semaine par voie orale

Rythme des visites: 1 cycle=14 jours

- Premier cycle : J1, J15

- Puis chaque J1 des cycles suivants

	Critères d'inclusion	0	N
1.	Diagnostic confirmé par histopathologie d'un mélanome non uvéal, de stade III (non résécable) ou de stade IV (métastatique) selon le système de stadification de l'AJCC (8ème édition).		
2.	Statut de mutation BRAF V600 connu ou consentement à l'analyse de la mutation BRAF V600 avant la randomisation.		
3.	Tissu tumoral disponible pour analyse du PD-L1 au laboratoire central. Le niveau d'expression de PD-L1 sera nécessaire pour la randomisation. Pour être randomisé, un patient devra être classé comme PD-L1 positif ou PD-L1 négatif selon les critères suivants : • PD-L1 positif (≥ 1 % de coloration de la membrane des cellules tumorales dans un minimum de cent cellules tumorales évaluables) contre • PD-L1 négatif (< 1 % de coloration de la membrane des cellules tumorales dans un minimum de cent cellules tumorales évaluables) Remarque : Si une quantité insuffisante de tissu tumoral est disponible avant le début de la phase de sélection, les patients devront consentir à un prélèvement de tissu tumoral supplémentaire pour la réalisation d'analyses de biomarqueurs.		
4.	Hommes ou femmes âgés de 12 ans ou plus		
5.	Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) \leq 1 pour les patients âgés de \geq 18 ans, score de performance de Lansky \geq 80 % pour les patients de 12 à 17 ans.		
6.	Au moins une lésion mesurable définie par les critères RECIST 1.1, différente de la lésion utilisée pour le prélèvement de tissu tumoral pour l'analyse de PD-L1, ne présentant pas de métastases cérébrales avec :		

• Diamètre le plus long ≥ 10 mm par tomodensitométrie (TDM) (lorsque l'épaisseur de la coupe est ≤ 5 mm) ; ou ≥ 2 × épaisseur de la coupe (lorsque l'épaisseur de la coupe est > 5 mm) Ganglion lymphatique pathologique large: ≥ 15 mm dans l'axe court par TDM (lorsque l'épaisseur de la coupe est ≤ 5 mm) • Clinique : ≥ 10 mm (qui peuvent être mesurés avec précision à l'aide de compas) (voir Annexe 5 du protocole) 7. Ne pas avoir reçu de traitement anti-PD-1, anti-PD-L1, ni aucun autre traitement systémique pour un mélanome non résécable ou métastatique, sauf dans les cas suivants, à condition que le patient se soit rétabli de toutes les toxicités liées au traitement : a. Traitement ciblant la mutation BRAF > 4 semaines avant l'administration du traitement à l'étude. b. Un traitement adjuvant ou néoadjuvant avec des inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1, une protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA4) sera autorisé si une progression de la maladie/ou une récidive est survenue au moins 6 mois après la dernière dose, et si aucune toxicité immunitaire cliniquement significative et entraînant l'arrêt du traitement n'a été observée. c. Le traitement adjuvant par interféron devra avoir été terminé > 6 semaines avant l'administration du traitement à l'étude 8. Toute radiothérapie ou intervention chirurgicale mineure préalable devra avoir été terminée au moins 2 semaines et 1 semaine respectivement avant l'administration du traitement du Jour 1, et toutes les toxicités liées au traitement résorbées. 9. Résultats d'analyses biologiques à la sélection dans les 14 jours précédant la randomisation : a. Hématologie : globules blancs (GB) ≥ 3 000/μl, neutrophiles ≥ 1 500/µl, plaquettes ≥ 100 × 103/µl, hémoglobine ≥ 10,0 g/dl indépendamment de toute transfusion. Le recours à un facteur de croissance érythropoïétique pour atteindre un Hb ≥ 10 g/dl sera accepté. b. Clairance de la créatinine (CICr) ≥ 30 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault (Cockcroft et al. 1976) (Annexe 2 du protocole). c. Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) \leq 3 \times LSN, phosphatase alcaline ≤ 2,5 × LSN sauf en présence de métastases osseuses (patients présentant des métastases osseuses documentées : phosphatase alcaline $\leq 5 \times LSN$), bilirubine $\leq 1.5 \times LSN$ (sauf en cas de maladie de Gilbert connue, auquel cas \leq 3 × LSN), albumine sérique \geq 3,0 g/dl. 10. Test de grossesse sérique négatif à la visite de référence pour les femmes en âge de procréer. 11. Les femmes en âge de procréer (femmes non chirurgicalement stériles ou non ménopausées susceptibles de débuter une grossesse) et tous les hommes (en raison du risque potentiel d'exposition au médicament par l'éjaculat) devront accepter d'utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant l'étude et pendant 5 mois après la dernière dose du médicament à l'étude. Les méthodes

contraceptives admissibles dans le cadre de cette étude comprennent deux méthodes de contraception très efficaces (comme déterminé par l'investigateur

; l'une des méthodes devra être une méthode barrière), ou l'abstinence

12. Capacité de comprendre et acceptant de signer un formulaire de consentement écrit et de se conformer au traitement, aux visites, et aux évaluations programmées dans le cadre de l'étude.	
Critères d'inclusion dans la cohorte spéciale des patients avec métastases cérébrales	
13. Les patients présentant des métastases cérébrales progressives actives ou nouvelles pourront être inclus dans la cohorte en ouvert non randomisée de cette étude, destinée à recevoir l'association HBI-8000 + nivolumab. Toutefois, les patients qui présentent l'un des éléments suivants devront être exclus de l'étude :	

- Atteinte du SNC nécessitant des traitements symptomatiques, notamment des doses élevées de stéroïdes, des anticonvulsivants, des antiémétiques
- Atteinte du SNC entraînant des déficits neurologiques focaux
- Métastases cérébrales progressives actives ou nouvelles > 30 mm
- Lésions/métastases cérébrales connues situées à proximité de vaisseaux sanguins affectant l'intégrité vasculaire
- La nécessité d'une utilisation concomitante de corticoïdes dépassant 10 mg/jour de prednisone (ou d'un équivalent)
- Nécessité d'un antiépileptique inducteur de l'enzyme cytochrome concomitant

	Critères d'exclusion	O	N
1.	Antécédents de réactions d'hypersensibilité de grade ≥ 3 à des anticorps monoclonaux.		
2.	Traitement antérieur par un inhibiteur de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4 ou tout autre agent ciblant la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies des points de contrôle immunitaires du mélanome non résécable ou métastatique.		
3.	Antécédents de maladie cardiovasculaire incluant : insuffisance cardiaque congestive (de grade III ou IV selon la New York Heart Association - Association New Yorkaise de Cardiologie) (Annexe 3 du protocole) ; angor instable ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents ; ou arythmie cardiaque symptomatique malgré une prise en charge médicale. Intervalle QT corrigé par la fréquence cardiaque en utilisant la formule de correction de Fridericia (QTcF) > 450 ms chez les hommes ou > 470 ms chez les femmes, ou syndrome du QT long congénital		
4.	Hypertension non contrôlée, pression artérielle systolique (PAS) > 160 mmHg ou pression artérielle diastolique (PAD) > 100 mmHg.		
5.	Patients présentant de nouvelles métastases cérébrales actives ou progressives ou une méningite carcinomateuse, sauf pour une cohorte en ouvert distincte avec une population spéciale décrite à la section 5.3 du protocole ou à la section « Inclusion de patients présentant une métastase cérébrale progressive » dans le résumé.		

6. Antécédents de diarrhée hémorragique, d'ulcère peptique actif non contrôlé, o l'absorption des médicaments administr	u de résection de l'intestin qui affecte
	r traitement hormonal de substitution s que le vitiligo, le psoriasis ou l'alopécie)
8. Infection bactérienne, virale ou fongique traitement systémique.	ue active non contrôlée nécessitant un
9. Antécédents connus d'un test positif au (VIH), syndrome d'immunodéficience ac	
10. Positivité à l'antigène de surface de l'hé Des examens supplémentaires en fon pourront être réalisés pour exclure tout	ction des pratiques de l'établissement
immunosuppresseurs dans les 14 jours p à l'étude. Les stéroïdes inhalés ou	écessitant un traitement systémique ednisone ou équivalents) ou par d'autres précédant l'administration du traitement topiques, ou la dose de substitution ose ≤ 10 mg/jour de prednisone (ou
l'administration du traitement à l'ét	elconque) dans les 28 jours précédant
13. Femmes enceintes ou qui allaitent.	
récidive, tels que : Cancer de la peau basocellulaire ou ép Cancer superficiel de la vessie Carcinome in situ du col de l'utérus ou Cancer de la prostate de découverte fo Cancer de la peau non mélanomateux Carcinome in situ du col de l'utérus tra	avec intention curative sans signe de idermoïde du sein ortuite
15. Patients présentant des affections mé puissants inducteurs et inhibiteurs du cy	dicales nécessitant l'administration de tochrome P450 (CYP) CYP3A4. Quelques

exemples d'inducteurs et d'inhibiteurs du CYP3A4 sont énumérés à l'annexe 4 du protocole.	
16. Insuffisance surrénale non contrôlée ou maladie hépatique chronique active.	
17. Administration d'un vaccin vivant/vaccin vivant atténué autorisé dans les 30 jours précédant le Jour 1 du Cycle 1. Les vaccins viraux inactivés ou les vaccins basés sur les composants sous-viraux seront autorisés. Toutefois, les vaccins contre la grippe intranasaux (par ex. Flu-Mist) ne seront pas autorisés. La vaccination contre la COVID-19 devra avoir été administrée > 7 jours avant le Jour 1 du Cycle 1.	
18. Affections médicales sous-jacentes qui, selon l'investigateur, rendront l'administration du traitement à l'étude dangereuse ou compliqueront l'interprétation de la détermination de la toxicité ou des événements indésirables.	
19. Refus ou impossibilité de fournir un consentement et de se conformer aux procédures requises par ce protocole.	

MEL-DRAGONFLY

Étude de phase 1/2, réalisée pour la première fois chez l'homme, en ouvert et en plusieurs parties, à doses multiples croissantes, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité biologique et clinique du DF6002 chez des patients présentant des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques, avec extension pour des indications sélectionnées en tant que traitement en monothérapie et en association avec le nivolumab

Investigateur principal: Celeste LEBBE



Population cible : Mélanome métastatique ou localement avancé en Xième ligne ayant progressé après un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1.

Phase 1b : nécessité qu'il y est au moins un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 dans la séquence antérieure thérapeutique

Phase 2b : nécessité que la dernière ligne soit un anti-PD-1 ou anti-PD-L1

Traitement à l'étude : cytokine IL12 (Le DF6002) +/- antiPD1 (Nivolumab)

Schéma de traitement :

Phase 1 et 1b (escalade de dose) actuellement applicable en France

- -DF6002 administré sous forme d'injection SC 1x/4 sem. (c.-à-d. le Jour 1 de chaque cycle) dans les cohortes de monothérapie et d'association
- -Nivolumab administré à une dose de 480 mg, 1x/4 sem. par perfusion IV

Rythme des visites: 1 cycle=28 jours

- Quatre premiers cycles: J1,J2,J3,J5 J8,J15
- Puis chaque J1 des cycles suivants

	Critères d'inclusion	0	N
Dose I	Escalation: Phase 1 (DF6002 Monotherapy) and Phase 1b (Combination with Nivo	lumal)
1.	Signed written informed consent.		
2.	Male or female patients aged ≥ 18 years.		
3.	Histologically or cytologically proven locally advanced or metastatic solid tumors, for which no standard therapy exists, or standard therapy has failed among the following tumor types: melanoma, NSCLC, small cell lung, head and neck squamous cell, urothelial, gastric, esophageal, cervical, hepatocellular, Merkel cell, cutaneous squamous cell carcinoma, renal cell, endometrial, TNBC, ovarian, and prostate		
4.	ECOG performance status of 0 or 1 at study entry and an estimated life expectancy of at least 3 months.		
5.	Clinical or radiological evidence of disease.		
6.	Adequate hematological function defined by white blood cell (WBC) count $\geq 2\times 109$ /L with absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5\times 109$ /L, lymphocyte count $\geq 0.5\times 109$ /L, platelet count $\geq 75\times 109$ /L, and hemoglobin ≥ 9 g/dL (may have been transfused).		
7.	Adequate hepatic function defined by a total bilirubin level within normal range, an AST level ≤2.5×ULN, and an ALT level ≤2.5×ULN or, for patients with documented metastatic disease to the liver, AST, and ALT levels ≤5×ULN.		

8.	Adequate renal function defined by an estimated creatinine clearance >50 mL/min according to the Cockcroft-Gault formula.		
9.	Experienced resolution of toxic effect(s) of the most recent prior anti-cancer therapy to \leq Grade 1 (except alopecia) per NCI CTCAE v5.0 or patient's prior baseline. If a patient underwent major surgery or radiation therapy of >30 Gray, the patient must have recovered from the toxicity and/or complications from the intervention (patients with \leq Grade 2 neuropathy, \leq Grade 2 endocrinopathy and \leq Grade 2 alopecia are an exception).		
10.	Effective contraception for women of child bearing potential (WOCBP) patients as defined by World Health Organization (WHO) guidelines for 1 "highly effective" method or 2 "effective" methods.		
ļ	Additional Inclusion Criteria, Phase 1/1b Safety PK/PD Expansion Cohorts:	NA [
1.	Signed written informed consent.		
2.	A Male or female patients aged ≥ 18 years.		
3.	ECOG performance status of 0 or 1 at study entry and an estimated life expectancy of at least 3 months.		
4.	Measurable disease, as determined by the Investigator using RECIST, version 1.1.		
5.	Agrees to undergo a pre-treatment biopsy and another biopsy while on treatment (Table 1).		
6.	Has a clinical/radiological presentation of their disease consistent with the execution of a pre-treatment biopsy and another biopsy while on treatment.		
7.	Adequate hematological function defined by white blood cell (WBC) count $\geq 2\times109/L$ with absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5\times109/L$, lymphocyte count $\geq 0.5\times109/L$, platelet count $\geq 75\times109/L$, and hemoglobin ≥ 9 g/dL (may have been transfused).		
8.	Adequate hepatic function defined by a total bilirubin level within normal range, an AST level ≤2.5×ULN, and an ALT level ≤2.5×ULN or, for patients with documented metastatic disease to the liver, AST and ALT levels ≤5×ULN.		
9.	Adequate renal function defined by an estimated creatinine clearance >50 mL/min according to the Cockcroft-Gault formula.		
10.	Experienced resolution of toxic effect(s) of the most recent prior anti-cancer therapy to ≤Grade 1 (except alopecia) per NCI CTCAE v5.0 or patient's prior baseline. If a patient underwent major surgery or radiation therapy of >30 Gray, the patient must have recovered from the toxicity and/or complications from the		

- intervention (Patients with \leq Grade 2 neuropathy, \leq Grade 2 endocrinopathy and \leq Grade 2 alopecia are an exception).
- 11. Highly effective contraception methods, as defined by the Clinical Trials Facilitation Group (CTFG).
- 12. Has one of the following tumor types: melanoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), or triple negative breast cancer (TNBC [enrolling in the US only]) and has progressed on their last line of therapy.

13. Criteria specific to patients with melanoma:

- Histologically confirmed, unresectable Stage III or Stage IV melanoma, as specified in the American Joint Committee on Cancer staging system.
- Participants with ocular or uveal melanoma are ineligible.
- PD-L1 status must be documented if available.
- BRAF (V600) mutation status must be known. Both BRAF-mutated and wild-type participants are permitted in this cohort.
- BRAF-mutated participants must have been treated with approved targeted therapies.
- Must have documented progressive or recurrent disease on or after discontinuation of anti-PD-(L)1 therapy (administered as monotherapy or as part of a combination) as per RECIST 1.1 criteria:
- Participants who received anti-PD-(L)1 in the adjuvant setting must have documented progressive or recurrent disease on or within 6 months of discontinuation of anti-PD- (L)1 therapy (administered as monotherapy or as part of a combination) as per RECIST 1.1 criteria

14. Criteria specific for patients with NSCLC

- Histologically confirmed NSCLC meeting stage criteria for stage IIIB, stage IV, or recurrent disease.
- Participants must have recurrent or progressive disease during or after platinum doublet-based chemotherapy or at least two prior lines of systemic therapy for advanced or metastatic disease OR Must have recurrent or progressive disease within 6 months after completing platinum-based chemotherapy for local disease. After receiving platinum doublet-based chemotherapy or at least two prior lines of systemic chemotherapy, participants must have been evaluated for additional lines of cytotoxic chemotherapy (e.g., docetaxel or pemetrexed) and considered ineligible for or refused such therapy. The reason for ineligibility or refusal must be clearly documented in the medical record.
- Participants must have received and progressed on or after anti-PD-(L)1 therapy, if available.
- Status for actionable mutations (e.g., EGFR, ALK, ROS1, RET, etc.) must be known (when testing is available as per country/region standard of care practices); participants with actionable mutations must have received and progressed on, have been intolerant to, or not be a candidate for,

standard tyrosine kinase inhibitors (as available per country/region standard of care practices).	
Phase 2, Advanced Melanoma (Cohort 2A and 2C)	
Signed written informed consent.	
2. Male or female patients aged ≥18 years.	
3. Histologically confirmed, unresectable Stage III or Stage IV melanoma, as specified in the American Joint Committee on Cancer staging system. a. Participants with ocular or uveal melanoma are ineligible.	
4. PD-L1 status must be documented if available.	
 BRAF (V600) mutation status must be known. Both BRAF-mutated and wildtype participants are permitted in this cohort. a. BRAF-mutated participants must have been treated with approved targeted therapies. 	
6. Must have documented progressive or recurrent disease on or after discontinuation of anti-PD-(L)1 therapy (administered as monotherapy or as part of a combination) as per RECIST 1.1 criteria:	
7. Prior anti-PD-(L)1-based therapy must be the most recent treatment.	
8. Participants who received anti-PD-(L)1 in the advanced/metastatic setting, must have documented progressive or recurrent disease on or within 3 months of discontinuation of anti-PD-(L)1 therapy (administered as monotherapy or as part of a combination) as per RECIST 1.1 criteria.	
 Participants who received anti-PD-(L)1 in the adjuvant setting must have documented progressive or recurrent disease on or within 6 months of discontinuation of anti-PD-(L)1 therapy (administered as monotherapy or as part of a combination) as per RECIST 1.1 criteria. 	
10. Confirmation of radiographic progression on prior anti-PD-(L)1 therapy is required with a scan confirming progression at least 4 weeks after the initial progression. Screening scans can be used as the confirmation of progression.	
11. Prior treatment with ipilimumab is acceptable.	
12. ECOG performance status of 0 or 1 at study entry and an estimated life expectancy of at least 3 months.	
13. Measurable disease, as determined by the Investigator using RECIST, version 1.1.	

14. Adequate hematological function defined by WBC count ≥2×109/L with ANC ≥1.5×109/L, lymphocyte count ≥ 0.5×109/L, platelet count ≥75×109/L, and hemoglobin ≥9 g/dL (may have been transfused).	
15. Adequate hepatic function defined by a total bilirubin level within normal range, an AST level ≤2.5×ULN, and an ALT level ≤2.5×ULN or, for patients with documented metastatic disease to the liver, AST, and ALT levels ≤5×ULN.	
16. Adequate renal function defined by an estimated creatinine clearance >50 mL/min according to the Cockcroft-Gault formula.	
17. Experienced resolution of toxic effect(s) of the most recent prior anti-cancer therapy to Grade ≤1 (except alopecia) per NCI CTCAE v5.0 If a patient underwent major surgery or radiation therapy of >30 Gray, the patient must have recovered from the toxicity and/or complications from the intervention (Patients with ≤Grade 2 neuropathy, ≤Grade 2 endocrinopathy, and ≤Grade 2 alopecia are an exception to this criterion and may qualify for the study).	
18. Highly effective contraception methods, as defined by the Clinical Trials Facilitation Group (CTFG).	

	Critères d'exclusion	o	N
1.	Concurrent treatment with a non-permitted drug (see Section 8.6.2).		
2.	Prior treatment with rhIL2 or with any drug containing an IL2 or IL12 moiety.		
3.	Concurrent anticancer treatment (e.g. cytoreductive therapy, radiotherapy [with the exception of palliative bone directed radiotherapy], immune therapy, or cytokine therapy except for erythropoietin), major surgery (excluding prior diagnostic biopsy), ?concurrent systemic therapy with steroids or other immunosuppressive agents, or use of any investigational drug within 28 days before the start of study treatment. Short-term administration of systemic steroids (i.e., for allergic reactions or the management of irAEs) or replacement dose steroids for insufficiency of 10 mg per day of prednisone or equivalent is allowed. Continued androgen deprivation therapy for castrate-resistant prostate cancer is permitted. Note: Patients receiving bisphosphonates are eligible provided treatment was initiated at least 14 days before the first dose of DF6002.		
4.	Previous malignant disease other than the target malignancy to be investigated in this study within the last 3 years, with the exception of localized or resected basal or squamous cell carcinoma of the skin, localized prostate cancer or cervical carcinoma in situ.		
5.	Rapidly progressive disease.		

,	Any Grade 2 and higher neurological or pulmonary toxicity during a treatment with an anti-PD-1 or PD-L1 agent administered as a monotherapy or in combination if there is no doubt about the causality of the PD-1 or PD-L1 agent.	
1 3 1 3	Active or history of central nervous system (CNS) metastases, unless all of the following criteria are met: a. CNS lesions are asymptomatic and previously treated. b. Patient does not require ongoing steroid treatment daily for replacement for adrenal insufficiency (except oral steroids at a dose less than ≤ 10 mg prednisone [or equivalent]) c. Imaging demonstrates stability of disease 28 days from last treatment for CNS metastases.	
	Receipt of any organ transplantation including autologous or allogeneic stem-cell transplantation.	
i	Active acute or chronic infections treated with antibiotics must be resolved and antibiotic therapy completed at least 7 days prior to start of study drug(s). Historic positive test for human immunodeficiency virus [HIV], or active or latent hepatitis B or active hepatitis C tested during the Screening window are also exclusionary.	
t \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	Preexisting autoimmune disease (except for patients with vitiligo) needing treatment with systemic immunosuppressive agents for more than 28 days within the last 3 years or clinically relevant immunodeficiencies (eg, dysgammaglobulinemia or congenital immunodeficiencies), or fever within 7 days of Day 1. Exceptions may be considered by the Sponsor medical monitor for non-severe autoimmune disease that is well controlled without steroids, such as mild asthma or autoimmune endocrinopathies.	
1	Known severe hypersensitivity reactions to active substances and excipients of DF6002 and nivolumab, monoclonal antibodies (mAbs) (≥Grade 3 NCI CTCAE v5.0), any history of anaphylaxis, or uncontrolled asthma (i.e., 3 or more features of partly controlled asthma).	
	Persisting toxicity related to prior therapy ≥Grade 2 NCI CTCAE v5.0, however alopecia ,sensory neuropathy and endocrinopathy ≤Grade 2 is acceptable.	
13. (Pregnancy or lactation in females during the study.	
14. I	Known alcohol or drug abuse.	
6 1	Serious cardiac illness or medical conditions including but not limited to: a. History of New York Heart Association class III or IV heart failure or systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction [LVEF] <55%). b. High-risk uncontrolled arrhythmias i.e., tachycardia with a heart rate >100/min at rest. c. Significant ventricular arrhythmia (ventricular tachycardia) or higher-grade	
	atrioventricular (AV)-block (second degree AV-block Type 2 [Mobitz 2] or third-degree AV-block).	

 d. Angina pectoris requiring anti-anginal medication. e. Clinically significant valvular heart disease. f. Evidence of transmural infarction on ECG. g. Poorly controlled hypertension (defined by: systolic >180 mm Hg or diastolic >100 mmHg). h. Clinically relevant uncontrolled cardiac risk factors, clinically relevant pulmonary disease or any clinically relevant medical condition in the opinion of the Investigator that may limit participation in this study. 	
16. All other significant diseases (eg, inflammatory bowel disease), which, in the opinion of the Investigator, might impair the patient's ability to participate.	
17. Any psychiatric condition that would prohibit the understanding or rendering of informed consent.	
18. Legal incapacity or limited legal capacity.	
19. Incapable of giving signed informed consent, which includes compliance with the requirements and restrictions listed in the informed consent form (ICF) and in this protocol.	
20. History of life-threatening toxicity related to prior immune therapy (eg, anti-CTLA-4 or anti-PD-1/PD-L1 treatment or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or immune checkpoint pathways) except those that are unlikely to re-occur with standard countermeasures (eg, endocrinopathy). History of severe toxicities related to prior immune therapy must be discussed with and approved by the Sponsor medical monitor.	

Etude de phase 1/2 évaluant le BMS - 986253 en association avec nivolumab ou nivolumab plus ipilimumab dans les cancers de stade avancé

Investigateur principal: Celeste LEBBE



https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400332

Population cible: Mélanome métastatique en 2e ligne ayant progressé après un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Une seule ligne antérieur autorisée (antiPD1). Une ligne antérieure par antiCTLA4 n'est pas autorisée

Traitement à l'étude : antiPD1 (Nivolumab)+ antiCTLA4 (ipilimumab) +/- BMS-986253 (anti-IL8)

Schéma de traitement :

Bras 2A: antiPD1 (Nivolumab) 1mg/kg IV toutes les 3 semaines + antiCTLA4 (ipilimumab) 3mg/kg IV toutes les 3 semaines jusqu'à 4 perfusions+ anti-IL8 toutes les 2 ou 3 semaines

Bras 2B: antiPD1 (Nivolumab) 1mg/kg IV toutes les 3 semaines + antiCTLA4 (ipilimumab) 3mg/kg IV toutes les 3 semaines jusqu'à 4 perfusions+ Placebo toutes les 2 ou 3 semaines

Rythme des visites : cycle 1 et 2 =42 jours, cycles suivants= 28 jours

- Premier et deuxième cycle : J1, J15, J22, J29

- cycles suivants : J1 et J15 à chaque cycle

Critères d'inclusion	0	N
Pour la partie 2 : Mélanome métastatique après échec antiPD1 (Se cohorte ouverte)	ule	
 Les patients doivent signer la Note d'information et consentement avar procédure liée à l'étude qui ne font pas partie des soins usuels 	nt toute	
 Typologie des patients et caractéristiques des maladies ciblées a) Patients âgés d'au moins 18 ans présentant un cancer de stade (métastatique, récidivant et/ou non-résécable), une maladie mesurable RECIST v1.1 (Annexe 8) et qui présentent au moins une lésion accessible biopsie en plus de la lésion cible. i. Patients présentant des lésions dans un champ précédemment irradié seul site de la maladie mesurable pourront être inclus à condition que le lésions aient démontré une progression claire et puissent être mesuré précision. b) Patients avec un score ECOG de 0 ou 1 (Annexe 5). c) Les histologies tumorales suivantes seront autorisées, sauf pour les présentant des métastases du SNC comme seul site de maladie active. patients doivent avoir reçu puis avoir progressé, rechuté ou être intoléra moins 1 schéma thérapeutique standard pour un stade avancé ou métas selon le type de tumeur. La Partie 1 comprendra des patients atteints SCCHN, mélanome, UCC, NSCLC, HCC et CRC. La Partie 2 inclura des patients de mélanome. Des critères d'inclusion distincts sont énumérés patients atteints de mélanome dans les Parties 1 et 2. 	le selon ble pour comme a ou les ees avec patients Tous les nts à au statique de RCC, patients	

_		, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
3.	Mélanome de stade III ou de stade IV non-résécable, confirmé histologiquement, comme spécifié dans le système de stadification de l'« American Joint Committee on Cancer ». a. Les patients présentant un mélanome oculaire ou uvéal ne sont pas éligibles.	
4.	Le statut PD-L1 doit être documenté s'il est disponible. Le statut PD-L1 sera également re-testé en utilisant des tissus collectés à partir de la biopsie obligatoire de prétraitement.	
5.	Le statut de la mutation BRAF (V600) doit être connu. Les patients avec un mutation BRAF et de type sauvage sont tous deux autorisés dans cette cohorte. a. Les patients présentant une mutation BRAF doivent avoir été traités avec des thérapies ciblées autorisées.	
6.	Doit avoir une maladie évolutive ou récidivante documentée à l'arrêt ou après l'arrêt du traitement anti-PD-(L)1 (administré en monothérapie ou en association) selon l RECIST 1.1: a. Le traitement antérieur le plus récent doit être un traitement à base d'anti-PD-(L)1. b. Le patient qui ont reçu un traitement anti-PD-(L)1en stade avancé ou métastatique doit avoir une progression de la maladie ou une récidive où Documentée à ou dans les 3 mois précédant l'arrêt du traitement anti-PD-(L)1 (administré en monothérapie ou en association) selon RECIST 1.1: c. Les patients qui ont reçu un traitement anti-PD-(L)1 en traitement adjuvant doivent avoir une maladie évolutive ou récidivante documentée au moment ou dans les 6 mois précédant l'arrêt du traitement anti-PD-(L)1 (administré en monothérapie ou en association) selon RECIST 1.1. d. La confirmation de la progression radiographique lors d'un traitement anti-PD- (L)1 antérieur est nécessaire avec un scanner confirmant la progression au moins 4 semaines après la progression initiale. Les scans de dépistage peuvent être utilisés comme confirmation de la progression.	
7.	Ne doit pas avoir reçu de traitement anti-CTLA-4 antérieur	
8.	Fonction hématologique adéquate telle que définie par ce qui suit : i. Neutrophiles $\geq 1.500 \mu L$ ii. Plaquettes $\geq 80 \times 103/~\mu L$ (la transfusion pour atteindre ce niveau n'est pas autorisée dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement à l'étude) iii. Hémoglobine ≥ 8 g/dL (la transfusion pour atteindre ce niveau n'est pas autorisée dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement à l'étude)	
9.	Fonction hépatique adéquate i. Alanine aminotransférase (AST) \leq 3 x la limite supérieure de la normale (ULN)	

- ii. Bilirubine totale \leq 1,5 x ULN (sauf les patients atteints du syndrome de Gilbert qui doivent avoir une bilirubine directe normale)
- 10. Fonction thyroïdienne normale ou stable lors d'une supplémentation hormonale selon l'évaluation de l'investigateur.
- 11. Créatinine sérique ≤ 1,5 x ULN ou clairance en créatinine (CrCl) ≥ 40 mL/min (mesuré à partir de la formule de Crokcroft-Gault ci-dessous) : Femme CrCl = [(140- âge en années) x poids en kg x 0,85] / (72 x créatinine sérique en mg/dL) ; Homme CrCl = [(140- âge en années) x poids en kg] / (72 x créatinine sérique en mg/dL) ;
- 12. Capacité à se conformer au traitement, à la collecte d'échantillons PK et PD et aux périodes de suivi requises par l'étude.
- 13. Age et capacité de procréation
 - a) Femmes et hommes âgés d'au moins 18 ans
 - b) Les femmes susceptibles d'avoir des enfants (WOCBP) doivent apporter les résultats négatifs d'un test de grossesse sanguin ou urinaire (sensibilité minimum de 25 IU/L ou unité équivalentes de gonadotrophine chorionique humaine) réalisé dans les 24 heures avant le début du traitement. Une extension jusqu'à 72h avant le début du traitement est autorisée en cas d'impossibilité de réaliser le test dans les 24h. D'autres tests seront requis au cours et après le traitement de l'étude tels que décrits dans la Section 2 du protocole.
 - c) Les femmes qui allaitent ne sont pas éligibles à l'étude.
 - d) Les femmes susceptibles d'avoir des enfants (WOCBP) doivent accepter de suivre les instructions concernant les méthodes de contraception (Annexe 4) qui sont décrites dans la note d'information/ consentement. L'utilisation des méthodes contraceptives hormonales sont autorisées (telles que décrites dans l'Annexe 4).
 - e) Les femmes susceptibles d'avoir des enfants (WOCBP) qui n'ont pas de relation sexuelle de façon continue pendant l'étude ne sont pas obligés de suivre les requis de contraception, néanmoins elles, devront encore passer les tests de grossesse tels que décrits dans ce paragraphe.
 - f) Non applicable avec le protocole révisé 04
 - g) Non applicable avec le protocole révisé 03
 - h) Les femmes qui ne sont pas en âge de procréer sont exemptées des exigences en matière de contraception.
 - i) Les patientes doivent apporter la preuve documentée qu'elles ne sont pas en mesure de procréer.
 - j) Le médecin investigateur est responsable de revoir avec la patiente l'examen de ses antécédents
 - Médicaux, de ses antécédents menstruels et de son activité sexuelle récente afin de réduire le risque d'inclure dans l'étude une femme avec une grossesse précoce non détectée.
 - k) Une patiente est éligible à participer à l'étude si elle n'est pas enceinte ou si elle n'allaite pas, et si au moins l'une des conditions suivantes s'applique:
 - 1) La patiente n'est pas une femme susceptible d'avoir des enfants (WOCBP)

2) La patiente est une femme susceptible d'avoir des enfants (WOCBP) et utilise des méthodes de contraception hautement efficaces (avec un taux d'échec <1% par an quel que soit la personne utilisant cette méthode), tel que décrit dans l'Annexe 4 au cours de l'étude et pour au moins 5 mois et donnant son accord de ne pas faire de dons d'ovocytes à des fins de reproduction dans cette même période. Les médecins investigateurs doivent conseiller les femmes susceptibles d'avoir des enfants (WOCBP) sur l'importance de la prévention de la grossesse et sur les conséquences d'une grossesse inattendue. Les médecins investigateurs doivent conseiller la patiente sur les méthodes de contraception hautement efficaces (Annexe 4), qui disposent d'un taux d'échec <1% lorsqu'elles sont utilisées de manières cohérentes et correctes.

Critères d'exclusion	0	N
 Exclusion liée à la maladie a) Les patients présentant des tumeurs malignes primitive du SNC ou de tumeurs avec des métastases du SNC comme seul site de la maladie ne seron pas éligibles. Les patients avec des métastases cérébrales contrôlées pourron néanmoins être inclus dans l'étude. Les métastases cérébrales contrôlées son définies comme l'absence de progression radiographique pendant au moins semaines après une radiothérapie et / ou un traitement chirurgical (ou semaines d'observation si aucune intervention n'est cliniquement indiquée), l'interruption de prise de stéroïdes pendant au moins 2 semaines avant première prise du traitement à l'étude, et sans signes ni symptôme neurologiques nouveaux ou progressifs. b) Les patients présentant des métastases leptoméningées ne seront pas éligible 	nt nt 4 4 et la	
 Traitements interdits a) Agents cytotoxiques, sauf si au moins 4 semaines se sont écoulées entre dernière prise du traitement anticancéreux précédent et le début du traitement à l'étude b) Agents non cytotoxiques, sauf si au moins 4 semaines ou 5 demi-vies (selon plus courte des deux) se sont écoulées entre la dernière dose du traitement anticancéreux précédent et le début du traitement à l'étude. Si 5 demi-vies sont inférieures à 4 semaines, l'accord du médecin BMS de l'étuc sera requis. c) Participation antérieure à une étude clinique avec un anti-IL8. 	la nt la nt	
3. Antécédents médicaux et autres maladies a) Les patients présentant une seconde tumeur maligne concomitante l'exception des cancers Cutanés non mélanomes correctement traités ou de cancers urothéliaux, mammaires ou cervicaux in situ) sont exclus à moins qu'ur rémission complète n'ait été obtenue au moins 2 ans avant l'entrée dans l'étud et qu'aucun traitement supplémentaire soit requis ou devrait être nécessair pendant la période d'étude. b) Patient présentant une autre tumeur maligne active nécessitant ur intervention concomitante c) Antécédent d'allogreffe d'organe	es le e, re	

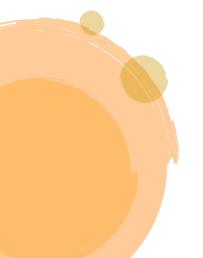
- d) Toxicité (à l'exception de l'alopécie) liée à un traitement anticancéreux et / ou à une intervention chirurgicale antérieurs, sauf si la toxicité est soit résolue, revenue à son niveau initial ou de grade 1, ou jugée irréversible.
- i. Toute neuropathie active > grade 2 (selon NCI CTCAE v4.03)
- e) Patients qui présentent :
- i. Maladie auto-immune active, découverte ou suspectée
- 1. Les patients ayant un asthme bien contrôlé et / ou une rhinite allergique légère (allergies saisonnières) sont éligibles
- 2. Les patients atteints des maladies suivantes ne sont pas éligibles:
- (a) Vitiligo
- (b) Diabète de type 1
- (c) Hypothyroïdie résiduelle due à une maladie auto-immune nécessitant uniquement un traitement hormonal
- (d) Les patients euthyroïdique ayant des antécédents de maladie de Grave (les patients souffrant de troubles thyroïdiens auto-immuns suspectés doiven être négatifs pour la thyroglobuline et la peroxydase thyroïdienne et les immunoglobulines (Ig) stimulant la thyroïde avant la première dose du traitement à l'étude)
- (e) Psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique, ou qui ne devrait pas se reproduire en l'absence d'un déclencheur externe sont autorisés à l'inclusion ii. Antécédents de toxicité mettant en jeu le pronostic vital, liée à un traitement immunitaire antérieur, ou à toute toxicité ayant entraîné l'arrêt définitif d'un traitement immunitaire antérieur (par exemple, un traitement anti-CTLA-4 ou anti-PD-(L)1 ou tout autre anticorps monoclonal ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation cellulaire des cellules T ou les voies de signalisation immunitaire) à l'exception de celles qui ne se reproduiront probablement pas avec les mesures standard (par exemple, remplacement hormonal après une crise surrénalienne).
- iii. Conditions nécessitant un traitement systémique avec des corticostéroïdes > 10 mg d'équivalents de prednisone par jour ou d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours avant l'administration du traitement à l'étude. Les patients nécessitant des doses de stéroïdes de remplacement surrénalien > 10 mg d'équivalent prednisone par jour en l'absence de maladie auto-immune active sont autorisés.
- (1) Un traitement par stéroïdes de courte durée (<5 jours) jusqu'à 7 jours avant le début du traitement à l'étude est autorisé.
- iv. Maladie cardiovasculaire non contrôlée ou importante, y compris, mais sans s'y limiter, l'un des éléments suivants:
- 1) Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral / accident ischémique transitoire au cours des 6 derniers mois
- (2) Angor incontrôlé au cours des 3 derniers mois
- (3) Tout antécédent d'arythmies cliniquement significatives (telles que tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ou torsades de pointes)
- (4) Antécédents d'autres maladies cardiaques cliniquement significatives (Ex., Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive avec classification fonctionnelle III à IV de la New York Heart Association [Annexe 10], péricardite ou épanchement péricardique important)

- (5) Antécédents de myocardite, quelle que soit l'étiologie
- (6) Besoin en supplémentation d'oxygénothérapie quotidienne lié aux maladies cardiovasculaires;
- (7) Intervalle QT corrigé par l'allongement de la formule de correction de Fridericia (QTcF) > 480 msec, sauf pour le bloc de branche droit;
- v. Antécédents d'hépatite chronique comme en témoignent les éléments suivants:
- (1) Test positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B
- (2) Test positif pour la charge virale hépatite C qualitative par PCR
- (a) Les patients avec un anticorps anti-hépatite C positif et une hépatite C quantitative négative par PCR sont éligibles. Les antécédents d'infection par le virus de l'hépatite A résolue ne constituent pas un critère d'exclusion.
- (b) Des tests supplémentaires ou des tests de substitution conformes aux directives de l'hôpital pour exclure l'infection sont autorisés.
- (3) Exclusions spécifiques pour les patients avec HCC:
- (a) Co-infection active avec les hépatites B et C
- (b) Infection par l'hépatite D chez les patients atteints d'hépatite B
- (c) Ascite cliniquement significative (ascite antérieure nécessitant un traitement et nécessitant une prophylaxie continue OU ascite actuelle nécessitant un traitement)
- (d) Présence d'hypertension portale avec des antécédents d'hémorragie dus à des varices oesophagiennes ou gastriques dans les 6 mois précédant la randomisation
- (e) Épisodes d'encéphalopathie hépatique (≥ Grade 2) dans les 12 mois précédant la randomisation
- vi. Preuve d'une infection active nécessitant un traitement antibactérien, antiviral ou antifongique systémique ≤ 7 jours avant la première dose de traitement à l'étude (sauf pour les infections virales présumées être associées au type de tumeur sous-jacent requis pour l'entrée à l'étude).
- vii. Antécédents connus de tests positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)ou syndrome d'immunodéficience acquise connu
- Remarque: les tests de dépistage du VIH doivent être effectués conformément aux normes locales
- viii. Toute intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude. Les patients doivent avoir récupéré des effets d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une blessure traumatique importante au moins 14 jours avant la première dose du traitement de l'étude
- ix. Avoir reçu un vaccin vivant / atténué dans les 30 jours précédant le premier traitement
- (1) L'utilisation de vaccins contre la grippe saisonnière inactivés, par exemple Fluzone®, sera autorisée pendant l'étude sans restriction
- x. Transfusion de plaquettes ou injection de globules rouges dans les 2 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude
- xi. Toute condition médicale, psychiatrique et / ou raison sociale connue ou sousjacente qui, de l'avis de l'investigateur ou du promoteur, qui pourrait rendre l'administration du traitement de l'étude dangereuse pour les patients ou qui pourrait empêcher le patient de suivre ou de tolérer l'étude.

	f) Femme enceinte ou allaitante g) Antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 dans les 10 jours pour les infections légères ou asymptomatiques ou dans les 20 jours pour les maladies graves / critiques avant la première administration du traitement (C1D1). i. Les symptômes aigus doivent être résolus et, d'après l'évaluation par le médecin investigateur en accord avec le médecin BMS de l'étude, il n'y a aucune séquelle qui exposerait le patient à un risque plus élevé de recevoir le traitement de l'étude. h) Précédente vaccination anti-SARS-CoV-2 dans les 14 jours avant la première administration du traitement (C1D1).	
4.	Allergies et réactions indésirables liées à un traitement a. Antécédent d'allergie au traitements de l'étude, en combinaison ou à l'un de ces composants b. Antécédent de réaction d'hypersensibilité sévère à un anticorps monoclonal.	
5.	Autres critères de non-inclusion a. Prisonniers ou patients incarcérés involontairement (Note : l'inclusion est possible dans certaines circonstances particulières et uniquement dans les pays où la réglementation l'autorise. L'accord de BMS et le respect de conditions très strictes sont requises) b. Les patients faisant l'objet d'un internement obligatoire en raison d'une maladie psychiatrique ou d'une nécessité physique (Ex., maladie infectieuse). Les critères d'éligibilité de cette étude doivent être considérés attentivement pour assurer la sécurité des patients et pour que les résultats de l'étude puissent être utilisés. Il est impératif que les patients rencontrent tous les critères d'éligibilité.	
6.	En complément des critères d'inclusion et d'exclusion du protocole décrits cidessus, l'investigateur devra s'assurer que : o le patient est affilié à un régime de sécurité sociale, ou bénéficie d'un tel régime en vertu de l'article L1124-1 du Code de la Santé Publique (CSP), o le patient n'est pas en période d'exclusion du fait de sa participation à une précédente recherche impliquant la personne humaine, en vertu de l'article R1121-16 du CSP. o le patient n'est pas un majeur protégé par la loi en vertu de l'article L.1121-8.	

Étude de phase II, à plusieurs cohortes et en ouvert, visant à évaluer le botensilimab (AGEN1181) dans le traitement du mélanome avancé réfractaire à un précédent traitement par un inhibiteur de points de contrôle

Investigateur principal: Celeste LEBBE



https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCTo5529316

Population cible: mélanomes stade III inoperables-IV en echec d'antiPD1 ou antiPD1+antiCTLA4 en Xieme ligne.

Nécessité pour que l'immunothérapie soir la dernière ligne avant inclusion pour la cohorte A Pas de nécessité pour que l'immunothérapie soit la dernière ligne avant inclusion pour la cohorte B

Nécessité d'avoir du matériel tumoral de -90 jours avant randomisation sinon nécessité de rebiopsier

Traitement à l'étude : botensilimab (AGEN1181)

Schéma de traitement :

La Cohorte A (après échec antiPD1) évaluera deux niveaux de dose :

- Bras 1 : 50 mg de botensilimab par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines (Q3W) pendant 4 cycles.
- Bras 2: 150 mg de botensilimab IV Q3W pendant 4 cycles.

La Cohorte B (après échec antiPD1+antiCTLA4) évaluera un niveau de dose unique :

• 150 mg de botensilimab IV Q3W pendant 4 cycles

Rythme des visites: 1cycle=21 jours

- Premier cycle : C1J1

- Puis chaque J1 des jusqu'au cycle 4

Critères d'inclusion	0	N
Cohorte A uniquement: 1. Traitement antérieur par anti-PD-(L)1 d'une durée d'au moins 6 semaines, avec progression radiologique confirmée par 2 scanners réalisés à au moins 4 semaines d'intervalle. En présence de symptômes liés à la tumeur maligne progressive, 1 scanner établissant la progression est suffisant. 2. Progression antérieure soit sous traitement par anti-PD-(L)1, soit ≤ 12 semaines après la dernière dose anti-PD-(L)1 en contexte métastatique ou ≤ 24 semaines après la fin du traitement en contexte adjuvant/néoadjuvant.		
Cohorte B uniquement: 1. Traitement antérieur par anti-CTLA-4 de première génération, p. ex. ipilimumab et trémélimumab. 2. Traitement antérieur par anti-PD-(L)1. 3. Progression radiologique sous traitement antinéoplasique le plus récent, confirmée par scanner.		
Cohortes A et B :		
1. Remise par le patient d'un consentement éclairé écrit, daté et signé avant toute procédure spécifique à l'étude, confirmant sa volonté de participer à l'étude		
2. Âge ≥ 18 ans.		

3. Confirmation histologique d'un mélanome cutané de stade III (non résécable) ou de stade IV, selon le système de stadification de l'American Joint Committee on Cancer 8e 4. Maladie mesurable à l'imagerie réalisée à l'entrée dans l'étude selon les critères RECIST 1.1 5. Statut de mutation BRAF V600 ou consentement à la réalisation d'un test de mutation BRAF V600 selon les normes locales de l'établissement pendant la période de sélection. 6. Espérance de vie ≥ 3 mois. 7. Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1... 8. Fonction adéquate des organes définie par l'obtention des résultats de laboratoire suivants dans les 21 jours précédant le Cycle 1 Jour 1 (C1J1) : a. Neutrophiles > 1 500/μl (nombre stable sans aucun recours à un facteur de croissance au cours des 4 semaines précédant la première administration du traitement à l'étude). b. Plaquettes > 100 × 103/μl (aucune transfusion autorisée dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement à l'étude). c. Hémoglobine > 8,0 g/dl (aucune transfusion autorisée dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement à l'étude). d. Clairance de la créatinine ≥ 45 ml/min (mesurée ou calculée à l'aide de la modification du régime alimentaire en cas d'insuffisance rénale [MDRD]). e. Aspartate aminotransférase (ASAT)/Alanine aminotransférase (ALAT) < 3,0 × limite supérieure de la normale (LSN). f. Bilirubine totale $< 1.5 \times LSN$, ou $< 3.0 \times LSN$ pour les patients atteints du syndrome de Gilbert g. Albumine ≥ 3.0 g/dl. h. Rapport international normalisé (INR) ou temps de prothrombine ≤ 1,5 × LSN et temps de thromboplastine partielle activée ≤ 1,5 × LSN (sauf si le patient reçoit un traitement anticoagulant). 9. Les patients doivent fournir un échantillon de tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) suffisant et adéquat provenant de la biopsie tumorale la plus récente et obtenu dans les 90 jours de la signature du formulaire de consentement éclairé (FCE). En l'absence de tissu tumoral récent ou si l'échantillon n'est pas adéquat, une biopsie fraîche sera nécessaire, sauf si le promoteur décrète que cette procédure n'est pas sûre/réalisable. 10. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse urinaire ou sérique négatif à la sélection (dans les 72 heures précédant la première dose du médicament à l'étude) et avant l'administration du médicament à l'étude. L'incapacité à procréer est définie comme suit : a. Âge \geq 50 ans et absence de règles depuis plus d'un an.

 b. Aménorrhée depuis ≥ 2 ans sans hystérectomie ni ovariectomie bilatérale, et taux d'hormone folliculostimulante s'inscrivant dans la plage correspondant à l'état ménopausé lors de l'évaluation pré-étude (sélection). c. Antécédents d'hystérectomie, d'ovariectomie bilatérale ou de ligature des trompes. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser des moyens de contraception hautement efficaces à compter de la visite de sélection et jusqu'à 90 jours après la dernière dose du traitement à l'étude. Les contraceptions acceptées sont définies dans l'Annexe B relative aux recommandations en matière de contraception ou doivent être conformes aux Lignes directrices nationales ou locales. Remarque : l'abstinence est acceptable s'il s'agit de la méthode de contraception établie et privilégiée de la patiente. Les femmes en âge de procréer doivent accepter de ne pas faire don d'ovules ou d'ovocytes pendant la période de traitement et pendant au moins 90 jours après la dernière dose du médicament à l'étude. 	
11. Les patients de sexe masculin ayant une ou plusieurs partenaire(s) en âge de procréer doivent accepter d'utiliser des moyens de contraception hautement efficaces tout au long de l'étude, à compter de la visite de sélection et jusqu'à 90 jours après l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude. Les hommes dont la partenaire est enceinte doivent accepter d'utiliser un	

	Critères d'exclusion	0	N
	Cohorte A uniquement :		
	1. Traitement anti-CTLA-4 antérieur.		
	Cohorte B uniquement : 1. Administration antérieure d'un traitement anti-CTLA-4 à portion Fc ou avec une fonction Fc augmentée (p. ex. BMS-96218, BMS-986288, HBM4003, XTX101, CTLA-4 ciblant des anticorps bispécifiques ou autres approches telles que ONC-392).		
	Cohortes A et B :		
1.	Mélanome oculaire, uvéal ou muqueux.		
2.	Toute toxicité persistante (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] ≥ 2) dérivée d'un traitement anticancéreux antérieur, à l'exclusion des endocrinopathies stables sous traitement médicamenteux, d'une neuropathie stable et d'une alopécie.		

préservatif. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est requise

12. Patient apte et disposé à se conformer aux exigences du protocole.

pour la partenaire enceinte.

3. Tout antécédent de toxicité à médiation immunitaire ≥ 3 selon les critères CTCAE (à l'exclusion des endocrinopathies et des éruptions cutanées non nécrosantes/bulleuses) découlant d'un traitement antérieur par inhibiteur des points de contrôle. 4. Ascite réfractaire définie comme suit : ascite ayant nécessité au moins 2 paracentèses thérapeutiques au cours des 4 dernières semaines ou ≥ 4 dans les 90 jours précédant l'inclusion dans l'étude. 5. Occlusion intestinale ou occlusion intestinale imminente au cours des 3 derniers mois. 6. Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (c.-à-d. active) : accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion, angor instable, insuffisance cardiaque congestive (classe ≥ III selon la New York Heart Association) ou arythmie cardiaque grave non contrôlée nécessitant un traitement médicamenteux. 7. Métastases cérébrales actives ou métastases leptoméningées, avec les exceptions suivantes: a. Les métastases cérébrales traitées nécessitent a) une résection chirurgicale ou b) une radiochirurgie stéréotaxique. Ces patients doivent arrêter de prendre des stéroïdes ≥ 10 jours avant la randomisation dans le but de gérer leurs métastases cérébrales. Il n'est pas nécessaire de répéter l'imagerie cérébrale après une résection chirurgicale ou une radiochirurgie stéréotaxique si la dernière IRM cérébrale se situe dans la fenêtre de la phase de sélection. Les radiothérapies totales du cerveau ne sont pas autorisées. b. Les métastases cérébrales isolées non traitées qui sont trop petites pour un traitement par résection chirurgicale ou par radiochirurgie stéréotaxique (p. ex., 1-2 mm) et/ou d'étiologie incertaine sont potentiellement éligibles, mais doivent faire l'objet d'une discussion avec le moniteur médical de l'étude et être approuvées par celui-ci. 8. Tumeur maligne concomitante (présente à la sélection) nécessitant un traitement, ou antécédents de tumeur maligne active dans les 2 ans précédant la première dose du traitement à l'étude. Cela signifie que les patients ayant des antécédents de tumeur maligne sont éligibles si le traitement s'est achevé au moins 2 ans avant la première dose du traitement à l'étude, à condition que les patients ne présentent aucun signe de maladie. Les patients ayant des antécédents de cancer de la peau basocellulaire/épidermoïde à un stade précoce, de cancer de la prostate à faible risque pouvant faire l'objet d'une surveillance active ou de cancers non invasifs ou in situ ayant suivi un traitement définitif à un moment quelconque sont également éligibles 9. Traitement avec l'une des classes de médicaments suivantes dans la fenêtre de temps définie avant le C1J1 : a. Traitement cytotoxique ciblé ou autre traitement expérimental dans les 3 semaines.

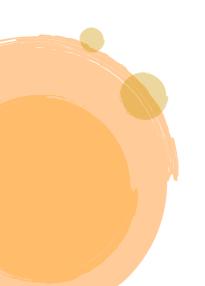
 b. Anticorps monoclonaux, conjugués anticorps-médicament, radio-immunoconjugués ou traitement similaire dans les 4 semaines ou 5 demi-vies, selon la durée la plus courte. c. Vaccin ou rappel contre le syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SRASCoV-2) < 7 jours avant le C1J1. Pour les vaccins nécessitant plus d'une dose, le schéma vaccinal complet doit être réalisé avant le C1J1, dans la mesure du possible. La dose de rappel n'est pas requise, mais doit également être administrée plus de 7 jours avant le C1J1 ou plus de 7 jours avant le cycle suivant de l'étude 	
10. schéma vaccinal complet doit être réalisé avant le C1J1, dans la mesure du possible. La dose de rappel n'est pas requise, mais doit également être administrée plus de 7 jours avant le C1J1 ou plus de 7 jours avant le cycle suivant de l'étude	
11. Tout signe de pneumopathie interstitielle (PI) ou de pneumonite active, ou antécédents de PI ou de pneumonite non infectieuse nécessitant des glucocorticoïdes à haute dose.	
12 Antécédents de greffe d'organe allogénique.	
13. Troubles psychiatriques ou toxicomanies susceptibles de compromettre l'observance des exigences de l'étude.	
14. Patients atteints d'une affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg par jour d'équivalent prednisone) dans les 14 jours ou autre médicament immunosuppresseur dans les 30 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. Les stéroïdes inhalés ou topiques, ainsi que les doses de stéroïdes de substitution surrénalienne > 10 mg par jour d'équivalent prednisone sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.	
15. Maladie auto-immune active ou antécédents de maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant le début du traitement à l'étude (recours à des agents modificateurs de la maladie ou de médicaments immunosuppresseurs).	
16. Maladie auto-immune active ou antécédents de maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant le début du traitement à l'étude (recours à des agents modificateurs de la maladie ou de médicaments immunosuppresseurs).	
17. Patientes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer non disposées à utiliser une méthode de contraception efficace à compter de la sélection et jusqu'à 90 jours après la dernière dose de botensilimab (selon l'échéance la plus longue).	
18. Infection antérieure par le SARS-CoV-2 remontant à 10 jours pour les infections légères ou asymptomatiques ou à 20 jours pour les cas graves/critiques avant le C1J1.	

19. Infection non contrôlée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les patients sous traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) stable présentant une charge virale indétectable et un nombre normal de CD4 pendant au moins 6 mois avant l'inclusion dans l'étude sont éligibles. Un dépistage sérologique du VIH à la sélection n'est pas nécessaire.	
20. Résultat positif connu à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB), ou tout autre test positif pour le VHB indiquant une infection aiguë ou chronique. Les patients qui reçoivent ou qui ont reçu un traitement anti-VHB et dont l'ADN du VHB est indétectable depuis au moins 6 mois avant l'inclusion dans l'étude sont éligibles. Un dépistage sérologique du VHB à la sélection n'est pas nécessaire.	
21. Infection active connue par le virus de l'hépatite C (VHC), déterminée par une sérologie positive et confirmée par réaction en chaîne par polymérase (PCR). Les patients sous traitement antirétroviral ou ayant reçu un traitement antirétroviral sont éligibles à condition qu'ils soient exempts de charge virale aux tests PCR pendant au moins 6 mois avant l'entrée dans l'étude. Un dépistage sérologique du VHC à la sélection n'est pas nécessaire.	
22. Dépendance à la nutrition parentérale totale.	



Étude de phase 2, randomisée, en ouvert visant à évaluer le céralasertib administré en monothérapie par rapport au céralasertib administré en association avec le durvalumab chez des patients présentant un mélanome non résécable ou avancé et une résistance primaire ou secondaire à l'inhibition de PD-(L)1

Investigateur principal: Celeste LEBBE



https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCTo5061134

Population cible : mélanome non résécable ou avancé et une résistance primaire ou secondaire à l'inhibition de PD-(L)1.

Mélanome acral et muqueux accepté.

Nécessité que l'immunothérapie soit la dernière ligne de traitement avant inclusion

Nécessité d'avoir du matériel tumoral archivé de moins de 5 ans avant inclusion sinon nécessité de re-biopsier si possible.

Pas plus de 2 lignes de traitement antérieur en situation métastatique (ligne en adjuvant non comptabilisée)

Traitement à l'étude : Céralasertib (AZD6738-inhibiteur ATR), Durvalumab (antiPD-L1)

Schéma de traitement :

<u>Bras 1</u>: Céralasertib 240 mg deux fois par jour, comprimés par voie orale, entre les Jours 1 et 7, plus durvalumab 1 500 mg au Jour 8, en perfusion IV, Q28J.

<u>Bras 2</u>: Céralasertib 240 mg deux fois par jour, comprimés par voie orale, entre les Jours 1 et 7, Q28J.

Rythme des visites : 1cycle=28 jours

Bras 1:

- Cycle 1 et 2 : J1, J7, J8, J15

- Cycle 3 : J1, J7, J8

- Cycle 4 et + : J1, J8

Bras 2:

- Cycle 1, 2 et 3 : J1, J7, J15

- Cycle 4 et + : J1, J15

	Critères d'inclusion	O	N
1.	Être capable de donner un consentement éclairé signé comme décrit dans l'Annexe A, ce qui inclut le respect des exigences et des restrictions énumérées dans le formulaire de consentement éclairé (FCE) et dans ce protocole		
2.	Fournir un consentement éclairé écrit signé et daté pour les recherches génétiques facultatives avant le prélèvement des échantillons destinés aux recherches génétiques facultatives étayant le projet de génomique		
3.	Le patient doit être âgé de ≥ 18 ans inclus au moment de la signature du consentement éclairé		
4.	Le patient doit avoir reçu un diagnostic de mélanome non résécable ou métastatique de sous-type cutané, acral ou muqueux confirmé par histologie ou cytologie.		
5.	Disponibilité d'un échantillon tumoral archivé et d'une nouvelle biopsie de la tumeur prélevée lors de la sélection, si cela est possible sur le plan médical selon l'évaluation de l'investigateur. S'il n'est pas possible de prélever une nouvelle		

	biopsie obligatoire, l'inclusion du patient est autorisée s'il dispose d'un échantillon d'archive datant de moins de 5 ans.	
6.	Le patient doit avoir reçu au moins 1 immunothérapie antérieure (anti-PD-(L)1 ± anti-CTLA-4) pendant au moins 6 semaines et au maximum 2 traitements antérieurs dans un contexte métastatique.Les patients doivent avoir présenté une progression confirmée pendant le traitement par un inhibiteur de PD-(L)1 +/- un inhibiteur de CTLA 4, par exemple un traitement par nivolumab, pembrolizumab ou atézolizumab, ou par l'association du nivolumab et de l'ipilimumab. Une progression confirmée est définie par une progression radiologique confirmée par un deuxième examen par imagerie 4 à 12 semaines après l'examen par imagerie initial ayant montré une progression de la maladie ou un seul examen par imagerie montrant une progression radiologique accompagnée de symptômes corrélatifs suggérant une progression de la maladie. Les patients ayant reçu un traitement adjuvant par des agents anti-PD-(L)1 pour une maladie précédemment réséquée pourront également être éligibles en cas de récidive de la maladie pendant qu'ils recevaient le traitement par l'agent anti-PD-(L)1 ou < 12semaines après la dernière dose du traitement par l'agent anti-PD-(L)1.	
7.	Aucun traitement intermédiaire, par exemple un traitement expérimental, n'est autorisé entre le traitement par un agent anti-PD-(L)1 et le traitement à l'étude. Cependant, les patients portant des mutations du gène BRAF ou c-Kit qui sont éligibles à recevoir un traitement ciblé, devront recevoir le traitement ciblé avant ou après le traitement par un agent anti-PD-(L)1 autorisé et avant l'entrée dans l'étude.	
8.	L'intervalle entre la dernière dose de l'agent anti-PD-(L)1, d'inhibiteur de BRAF/MEK et la première dose du traitement à l'étude doit être d'au moins 14 jours.	
9.	Le statut pour la mutation BRAF V600E ou V600K doit être connu lors de la sélection. Les patients dont le mélanome présente une mutation du gène BRAF devront avoir reçu un traitement antérieur par vémurafénib, par dabrafenib ou par un inhibiteur de BRAF approuvé et un inhibiteur de MEK approuvé	
10.	Les patients pourront avoir reçu un ITK (par exemple l'imatinib) si une mutation du gène c-kit est présente et si un ITK est disponible ou pourront avoir refusé un traitement.	
11.	Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group à 0 ou 1 en l'absence d'une détérioration au cours des 2 semaines précédant l'inclusion ou le jour de la première administration	
12.	Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1. Présenter au moins 1 lésion non irradiée auparavant, ayant les critères d'une lésion cible (LC) RECIST 1.1 à l'inclusion et dont le diamètre le plus long peut être mesuré avec précision à	

l'inclusion comme ≥ 10 mm (à l'exception des ganglions lymphatiques qui doivent avoir un axe court ≥ 15 mm) par tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) et qui convient pour des mesures répétées précises. L'évaluation de la tumeur par TDM ou IRM doit être réalisée au cours des 28 jours précédant la randomisation. Des lésions cutanées et d'autres lésions superficielles ne sont pas considérées comme des lésions de la maladie mesurables, mais peuvent être considérées comme des lésions non cibles. Pour les patients inclus dans l'étude principale : si le patient n'a qu'une seule lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1, l'échantillon de biopsie devra être obtenu à partir de la lésion non cible ou d'un tissu d'archive

- 13. Les patients présentant des lésions du système nerveux central (SNC) connues devront être asymptomatiques, avoir été traités de manière adéquate par radiothérapie stéréotaxique, craniotomie, gamma Knife ou radiothérapie du cerveau entier, en l'absence de signe ultérieur de progression des lésions du SNC; les patients ne doivent pas avoir besoin d'une dose de stéroïdes supérieure à > 10 mg de prednisone ou d'équivalent prednisone; les patients ayant des antécédents de métastases du SNC doivent réaliser une IRM du cerveau lors de la sélection. Tous les El survenus lors d'une immunothérapie antérieure doivent être complètement résolus ou contrôlés sur le plan médical avant la sélection pour cette étude ou pouvoir être résolus avant l'inclusion
- 14. Les patients doivent avoir une espérance de vie ≥ 3 mois après la date proposée de la première administration.
- 15. Avoir un poids corporel supérieur à 30 kg (> 30 kg).
- 16. L'utilisation de contraceptifs par les hommes ou les femmes devra être conforme aux réglementations locales concernant les méthodes de contraception pour les patients participant à des études cliniques (Section 5.3.1 du Protocole).
 - (a) Hommes participant à l'étude : Les hommes participant à l'étude, prévoyant d'être sexuellement actifs avec une partenaire en âge de procréer, doivent avoir subi une stérilisation chirurgicale ou utiliser un moyen de contraception acceptable (se reporter à la Section 5.3.1 du Protocole) depuis le moment de la sélection, pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 5 fois la demi-vie (2,5 jours) plus 6 mois après la dernière dose de traitement à l'étude (céralasertib en monothérapie et céralasertib en association avec le durvalumab), pour éviter toute grossesse chez une partenaire. Les hommes participant à l'étude ne devront pas faire de don de sperme ou de dépôt de sperme dans une banque pendant cette même période.
- (b) Femmes participant à l'étude :
 - Test (sanguin) de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer
 - •Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception hautement efficace (Tableau 7 du Protocole) depuis le recrutement, pendant toute l'étude et jusqu'à 5 fois la demi-vie (2,5 jours) plus 6 mois après la dernière dose de traitement à l'étude (céralasertib en monothérapie et céralasertib en association avec le durvalumab).

Les partenaires hommes non stérilisés de femmes en âge de procréer participant à l'étude doivent utiliser un préservatif masculin plus un spermicide (uniquement un préservatif dans les pays n'autorisant pas l'utilisation de spermicides) pendant toute cette période.

	Critères d'exclusion	0	N
1.	Les patients ne doivent pas avoir présenté de toxicité ayant entraîné l'arrêt définitif d'un traitement antérieur par IPC. Les patients présentant une toxicité de grade ≥ 2 non résolue suite à un traitement antérieur (sauf alopécie ou vitiligo) ou de grade ≥ 1 pour les toxicités à médiation immunitaire liées aux anticorps anti-PD-(L)1 sont exclus. Les patients présentant une toxicité irréversible pour laquelle on ne peut raisonnablement pas s'attendre à une exacerbation sous l'effet le traitement par durvalumab ou céralasertib pourront être inclus (par exemple, perte auditive) après consultation du médecin d'AstraZeneca responsable de l'étude.		
2.	Selon le jugement de l'investigateur, tout signe de maladies (par exemple des maladies systémiques sévères ou non contrôlées, y compris une hypertension non contrôlée, des maladies hémorragiques actives, une infection active, une pneumopathie interstitielle active/pneumonite, des troubles gastrointestinaux chroniques graves associés à une diarrhée, une maladie psychiatrique/des situations sociales), des antécédents de transplantation d'organe allogénique, qui, selon l'investigateur, ne permettraient pas la participation du patient à l'étude ou compromettraient le respect du protocole.		
3.	Nausées et vomissements réfractaires, maladies gastro-intestinales chroniques, incapacité à avaler un produit formulé, ou résection intestinale importante antérieure qui empêcheraient l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion appropriés du traitement à l'étude.		
4.	Antécédents d'une autre tumeur maligne primitive à l'exception d'une tumeur maligne traitée dans un but curatif en l'absence d'une maladie active connue ≥ 3 ans avant la première dose du traitement à l'étude et à faible risque potentiel de récidive, d'un carcinome basocellulaire de la peau, d'un carcinome épidermoïde de la peau ou d'un lentigo malin traité de façon potentiellement curative ou d'un carcinome in situ correctement traité en l'absence de signe de maladie.		
5.	Mélanome uvéal (p. ex., choroïde, iris et corps ciliaire).		
6.	Ne pas avoir présenté d'El lié à l'immunité de grade ≥ 3 ou d'El neurologique ou oculaire lié à l'immunité de tout grade lors d'une immunothérapie antérieure. Remarque : L'inclusion des patients présentant un El endocrinien de grade ≤ 2 est autorisée s'ils sont maintenus de manière stable sous traitement de substitution approprié et s'ils sont asymptomatiques.		

7. Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique, angor instable, arythmie cardiaque non contrôlée (extrasystoles ventriculaires multifocales, bigéminisme, trigéminisme, tachycardie ventriculaire), qui est symptomatique ou nécessite un traitement (grade 3 CTCAE), fibrillation auriculaire symptomatique ou non contrôlée malgré un traitement, ou tachycardie ventriculaire prolongée asymptomatique. Les patients ayant une fibrillation auriculaire contrôlée par médicaments ou ayant des arythmies contrôlées par stimulateurs cardiaques pourront être autorisés après discussion avec le médecin responsable de l'étude 8. Jugement de l'investigateur concernant au moins un des éléments ci-dessous : (a) Intervalle QT corrigé moyen au repos > 470 ms. (b) Antécédents d'allongement de l'intervalle QT associé à d'autres médicaments nécessitant l'arrêt des médicaments en question ou toute administration en cours d'un médicament concomitant connu pour prolonger l'intervalle QT et provoquer des torsades de pointes (TdP). (c) Syndrome du QT long congénital, antécédents familiaux du syndrome du QT long ou mort subite cardiaque inexpliquée à moins de 40 ans chez des proches du premier degré. 9. Ne pas avoir nécessité d'agents immunosuppresseurs autres que des corticostéroïdes, de l'infliximab ou Cellcept pour gérer un EI, ne pas avoir présenté de récidive d'un El si le traitement a été repris, et ne pas nécessiter actuellement des doses d'entretien > 10 mg de prednisone ou d'équivalent prednisone par jour 10. Troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs ou antérieurs documentés (y compris, mais sans s'y limiter, maladie inflammatoire chronique de l'intestin [p. ex., colite ou maladie de Crohn], diverticulite [à l'exception d'une diverticulose], maladie cœliaque, syndrome du côlon irritable, syndrome de Wegner, syndrome d'Hashimoto, hyperthyroïdie, syndrome de Sjogren, glomérulonéphrite, sclérose plaques, vascularite, polyarthrite rhumatoïde, fibrose pulmonaire idiopathique, pneumonie, pneumonie organisée, hépatite, sarcoïdose, tuberculose active) au cours des 3 dernières années. 11. Antécédents de greffe d'organe nécessitant l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs, y compris, mais sans s'y limiter, des corticostéroïdes systémiques à des doses supérieures à 10 mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone, du méthotrexate, de l'azathioprine et des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale-α. L'utilisation de médicaments immunosuppresseurs pour la gestion des El liés au traitement à l'étude est acceptée. De plus, l'utilisation de stéroïdes inhalés, topiques et intranasaux, ainsi queles injections locales de stéroïdes (par exemple, injection intra-articulaire) est autorisée. Les stéroïdes utilisés comme prémédication pour les réactions d'hypersensibilité ou comme anti-émétiques (par exemple, prémédication de TDM) sont également autorisés. 12. . Fonction médullaire inadéquate et altération de la fonction hépatique ou rénale démontrées par l'une des valeurs biologiques suivantes :

- Taux d'hémoglobine < 9,0 g/dl (aucune transfusion au cours des 28 derniers jours).
- Numération absolue des neutrophiles < 1,5 x 109/l.
- Numération des globules blancs ≤ 3 x 109/l.
 Numération plaquettaire < 100 x 109/l.
- Taux d'albumine < 33 g/l.
- Taux de bilirubine totale ≥ 1,5 × LSN ou ≥ 3 × LSN en présence d'un syndrome de Gilbert documenté (hyperbilirubinémie non conjuguée).
- -Taux d'aspartate aminotransférase/transaminase (SGOT)/alanine aminotransférase/transaminase (ALAT) (SGPT) \geq 2,5 x LSN de l'établissement de santé sauf si des métastases hépatiques sont présentes, auquel cas ils doivent être \geq 5 x LSN
- Taux sérique de créatinine > 1,5 x LSN de l'établissement de santé.
- Clairance calculée de la créatinine (CICr) < 45 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault

(utilisant le poids corporel réel).

Pour les hommes :

 $CICr = Poids (kg) \times (140 - \hat{A}ge)$

(ml/min) 72 × créatininémie (mg/dl)

Pour les femmes :

ClCr = Poids (kg) \times (140 - Âge) \times 0,85

(ml/min) 72 × créatininémie (mg/dl)

- Rapport international normalisé \geq 1,5 ou autre signe d'altération de la fonction de synthèse hépatique. Les patients sous warfarine pourront participer à cette étude mais il est recommandé de surveiller plus fréquemment leur RIN,
- 13. Infection active connue nécessitant un traitement systémique, hépatique active connue, détection d'anticorps anti-virus de l'hépatite C, de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou d'anticorps dirigés contre l'antigène de la nucléocapside du virus de l'hépatite B (anti-HBc) lors de la sélection. Les patients présentant une infection par le virus de l'hépatite B antérieure ou résolue (définie par la présence d'anticorps anti-HBc et l'absence d'Ags HB) sont éligibles. Les patients positifs pour les anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si l'amplification en chaîne par polymérase est négative pour l'ARN du VHC.
- 14. Infection active connue nécessitant un traitement systémique, hépatique active connue, détection d'anticorps anti-virus de l'hépatite C, de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou d'anticorps dirigés contre l'antigène de la nucléocapside du virus de l'hépatite B (anti-HBc) lors de la sélection. Les patients présentant une infection par le virus de l'hépatite B antérieure ou résolue (définie par la présence d'anticorps anti-HBc et l'absence d'Ags HB) sont éligibles. Les patients positifs pour les anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si l'amplification en chaîne par polymérase est négative pour l'ARN du VHC.
- 15. Antécédents connus de résultat positif au test de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (résultat positif à la recherche d'anticorps anti-VIH 1/2) ou syndrome d'immunodéficience acquise connu.

16. Antécédents connus d'alcoolisme ou de toxicomanie dans les 21 jours précédant	
la sélection	
17. Les patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure pour traiter un mélanome avancé sont exclus	
18. Tout traitement anticancéreux concomitant. L'utilisation concomitante d'une hormonothérapie pour des pathologies non liées au cancer (par exemple, hormonothérapie de substitution) est autorisée	
19. Radiothérapie palliative à champ limité d'irradiation dans les 2 semaines ou à champ large d'irradiation ou sur plus de 30 % de la moelle osseuse dans les 4 semaines avant la première dose de traitement à l'étude.	
20. Intervention chirurgicale majeure ou lésion traumatique significative dans les 4 semaines précédant la première dose de traitement à l'étude, ou besoin prévu d'intervention chirurgicale majeure pendant l'étude. Remarque : Une intervention chirurgicale locale à des fins palliatives pour des lésions isolées est acceptable.	
 21. Avoir reçu : (a) Un vaccin vivant ou vivant atténué au cours des 30 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. (b) Le vaccin contre la COVID-19 (indépendamment du mode d'administration du vaccin, par exemple, vecteur, nanoparticule lipidique) 30 jours avant la date de la randomisation (à partir de la dernière vaccination ou de la dose de rappel) 	
22. Patients présentant une hypersensibilité connue au céralasertib ou au durvalumab ou à l'un des excipients du traitement à l'étude.	
23. Les patients ayant reçu un traitement antérieur par durvalumab, indépendamment du type de la tumeur traitée sont exclus	
24. Les patients ayant reçu des inhibiteurs de Chk1 or ATR sont exclus	
25. Participation à une autre étude clinique utilisant un produit à l'étude administré au cours des 28 jours ou 5 demi-vies précédent(e)s, selon la durée la plus courte.	
26. Participation à la planification et/ou à la réalisation de l'étude (s'applique à la fois au personnel d'AstraZeneca et/ou au personnel du centre d'étude).	
27. L'investigateur estime que le patient ne devrait pas participer à l'étude car il est peu susceptible de se conformer aux procédures, restrictions et exigences de l'étude.	
28. Patientes enceintes ou allaitant ou patient(e)s aptes à procréer ne souhaitant pas utiliser de moyens efficaces de contraception depuis la sélection jusqu'à 5 fois la	

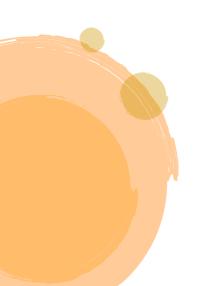
	(céralasertib en monothérapie et céralasertib en association avec le durvalumab)	
Sous-é	tudes des biopsies	
Critère	es d'inclusion	
1.	Consentir à fournir 3 biopsies de la tumeur obligatoires	
2.	Présenter au moins 1 lésion tumorale accessible sur le plan médical pour le prélèvement de 3 biopsies à l'inclusion, pendant le traitement par céralasertib et après le traitement par céralasertib. Les lésions accessibles sont définies comme des lésions tumorales au niveau desquelles une biopsie peut être prélevée, sauf contre-indication clinique ou si le patient a retiré son consentement. Il est préférable que la même lésion soit utilisée pour chaque biopsie, mais si cela n'est pas possible, un patient peut être inclus s'il a plus d'une lésion adaptée à la réalisation d'une biopsie du même type de tissu, par exemple 3 lésions cutanées	
3.	Les lésions utilisées pour la réalisation de la biopsie doivent être différentes de celles utilisées comme lésions selon les critères RECIST, à moins qu'il n'y ait aucune autre lésion appropriée pour la réalisation d'une biopsie.	
4.	Les lésions utilisées pour la réalisation d'une biopsie peuvent avoir reçu une radiothérapie antérieure uniquement si des signes de progression de la lésion sont documentés après la radiothérapie	
Critère	es de non-inclusion	
1.	Les patients doivent respecter les critères de non-inclusion décrits pour l'étude principale	
2.	Patients présentant des signes de maladie hémorragique jugés dangereux pour la réalisation de biopsies en série	



Étude de phase 1/2 portant sur l'ANV419 en monothérapie ou en association avec un anticorps anti-PD-1 ou anti-CTLA-4 après un traitement par anticorps antiPD 1/anti-PD-L1 chez des patients atteints de mélano

Investigateur principal: Celeste LEBBE

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCTo5578872



Population cible :

Mélanome stade III non résécable ou IV avec une maladie mesurable, dont la maladie a progressé après ou pendant au moins une immunothérapie en première intention (traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, et/ou CTLA-4).

Traitement à l'étude :

l'ANV419 (IL-2), Pembrolizumab (antiPD1), Ipilimumab (anti-CTLA-4)

Schéma de traitement :

• Bras A faible : ANV419 seul à faible dose 24 μg/kg en IV toutes les 2 semaines

• Bras A élevée : ANV419 seul à dose élevée 108 µg/kg en IV toutes les 2 semaines

• Bras B: ANV419 en association avec le pembrolizumab en IV toutes les 3 semaines

• Bras C: ANV419 en association avec l'ipilimumab en IV toutes les 3 semaines

Rythme des visites : 1 cure=15 jours

Bras A faible et Bras A élevée:

- Premier cycle: J1, J2, J4, J8 et J15

- Deuxième cycle : J1 et J4

- Troisième et Quatrième cycle : J1

- Cinquième cycle : J1, J4

- Sixième cycle et suivants : J1

- Puis chaque J1 des cycles suivants

Critères d'inclusion	0	N
Doivent fournir un consentement éclairé écrit pour l'étude.		
2. Doivent être en mesure d'adhérer au protocole tel que jugé par l'investigateur		
3. Avoir ≥18 ans le jour de la signature du consentement éclairé		
4. Être atteint d'un MC de stade 3 (non résécable) ou de stade 4 (métastatique confirmé par analyse histologique, selon le système de classification par stac des cancers de l'American Joint Committee on Cancer, 8e édition	-	
5. Doivent présenter une progression de la maladie pendant le traitement par anticorps anti-PD1/anti-PD-L1 avant le recrutement à l'étude ; ou présenter un progression de la maladie dans les 6 mois du traitement adjuvant par anticorps anti-PD-1. Dans le cadre de métastases, les patient(e)s doivent avoir reçu un immunothérapie en première intention (schéma contenant des anticorps ant PD-1, anti-PD-L1, et/ou CTLA-4) et avoir présenté au moins une réponse of maladie stable lors de la première reclassification (temps d'observation minimum de 10 semaines)	e e i- e	

6. Les patient(e)s doivent présenter des résultats confirmés du statut de mutation du gène BRAF (proto-oncogène B-Raf). Les patient(e)s avec une mutation BRAF doivent avoir reçu un traitement par un inhibiteur de la MAPK (mitogen-activated protein kinase) et BRAF avant le recrutement de l'étude. 7. Être atteint(e)s d'une maladie mesurable basée sur les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) version 1.1 (ci-après, RECIST) 8. Présenter un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 9. Présenter un fonctionnement correct des organes tel que défini dans tableau TS4 Valeurs biologiques du bon fonctionnement des organes Système Valeur biologique Hématologique NAN 21 500/21 Plaquettes 2100 000/21 Hémoglobine 29 g/dl ou 24,96 mmol/l Rénal CrCl mesurée ou calculée[1] (le DFG peut aussi être utilisé à la place de la CrCl) 230 ml/min Hépatique Bilirubine totale sérique OU bilirubine directe 21,5 × LSN OU 21,5 × LSN pour les patient(e)s avec des valeurs de bilirubine totale 21,5 × LSN; bilirubine directe 21,5 × LSN pour les patient(e)s souffrant du syndrome de Gilbert ASAT (SGOT) ou ALAT (SGPT) 22,5 × LSN OU 25 × LSN pour les patient(e)s atteint(e)s de métastases hépatiques Albumine 2,5 mg/dl 1. La CrCl doit être calculée selon la formule de Cockcroft et Gault. ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; CrCl = clairance de la créatinine ; DFG = débit de filtration glomérulaire ; LSN = limite supérieure de la normale ; NAN = numération absolue des neutrophiles; SGOT = transaminase glutamo-oxaloacétique sérique ; SGPT = transaminase glutamique pyruvique sérique 10. Les patientes en âge de concevoir doivent présenter un test de grossesse sérique négatif lors de la visite de sélection, et un test de grossesse négatif (urinaire ou sérique) dans les 72 heures qui précèdent le Jour 1 de l'étude. Si le test de grossesse urinaire est positif ou si ce test ne peut pas être confirmé comme étant négatif, un test de grossesse sérique devra être pratiqué : celui-ci devra être négatif pour que la patiente puisse participer

11. Les patientes qui ne sont pas en situation de post-ménopause, et qui n'ont pas subi de stérilisation chirurgicale, doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant la période de traitement et pendant 6 mois après la dernière dose du médicament à l'étude. Elles doivent aussi accepter de ne pas faire de dons d'ovocytes pendant cette même période, et		
12. Les patients de sexe masculin dont les partenaires sont en âge de concevoir doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces et une contraception barrière (préservatif) pendant la période de traitement et pendant 6 mois après la dernière dose du médicament à l'étude. Ils doivent aussi accepter de ne pas faire de dons de sperme pendant cette même période		

	Critères d'exclusion	O	N
1.	Avoir reçu un agent expérimental (y compris un dispositif expérimental) dans les 4 semaines avant le Jour 1 de l'étude, à l'exception d'anticorps anti-PD-1/anti-PD-L1 administrés soit comme un agent unique, soit une association contenant des anticorps non-CTLA-4 (par ex. anticorps du gène 3 d'activation des lymphocytes)		
2.	Pour les bras en association uniquement : présenter une hypersensibilité au pembrolizumab ou à l'ipilimumab ou à l'un de leurs excipien		
3.	Pour les bras en association uniquement : avoir arrêté précédemment la prise de pembrolizumab ou d'ipilimumab en raison d'une toxicité inacceptable associée au médicament (définie comme des toxicités nécessitant des immunosuppresseurs en deuxième intention, cà-d. non maîtrisées par la prise de stéroïdes seuls)		
4.	Présenter un taux de lactate déshydrogénase de ≥2 × limite supérieure de la normale		
5.	Ne pas s'être rétabli(e) après la survenue d'événements indésirables (EI) (cà-d. ≤Grade 1 ou à l'inclusion, à l'exception d'une alopécie ou d'une fatigue [jusqu'au Grade 2]) en lien avec les précédentes immunothérapies. Les patient(e)s qui ont des EI auto-immunes contrôlés par une thérapie de remplacement (cà-d. hyperthyroïdie) en raison d'un traitement antérieur sont éligibles, dans la mesure où une thérapie de remplacement a été initiée et une toxicité est revenue au Grade 1		
6.	Ne pas s'être rétabli(e) après des toxicités dues à une chimiothérapie, à une thérapie ciblée à petites molécules ou à une radiothérapie administrée précédemment (cà-d. ≤Grade 1 ou à l'inclusion) Remarque : Si le/la patient(e) a subi une intervention chirurgicale majeure, il/elle doit s'être rétabli(e) correctement de la toxicité et/ou de complications survenues à la suite de l'intervention avant de commencer la prise du médicament à l'étude. Une		

	intervention chirurgicale majeure se définit comme une intervention nécessitant de pénétrer dans la cavité du corps (par ex. la poitrine, l'abdomen ou le cerveau), de retirer un organe, d'altérer l'anatomie normale ou de poser une prothèse. Une intervention chirurgicale mineure se définit comme une intervention au cours de laquelle la peau, des muqueuses ou des sections de tissu conjonctif sont altérées (par ex. biopsie, cataracte, procédures endoscopiques, etc.).	
7.	Avoir reçu un diagnostic d'un mélanome uvéal/oculaire ou mucosal	
8.	Avoir une tumeur maligne supplémentaire connue (y compris tous les carcinomes in-situ) qui progresse ou nécessite un traitement actif. Parmi les exceptions figurent un carcinome cutané basocellulaire de la peau ou un carcinome cutané épidermoïde de la peau qui ont été traités curativement, ou un cancer du col de l'utérus in situ ou des patient(e)s qui ont terminé un traitement ciblé contre le cancer ≥2 ans avant le recrutement, et présentent les preuves d'une maladie stable ou de l'absence d'une maladie	
9.	Avoir des métastases actives du système nerveux central et/ou une méningite carcinomateuse. Les patient(e)s présentant des métastases cérébrales précédemment traitées peuvent participer s'ils sont stables (absence de signe de progression par imagerie 4 semaines avant le Jour 1 de l'étude, et si tous les autres symptômes neurologiques sont revenus aux valeurs de référence ou ont été stables pendant au moins 7 jours), ne présentent aucun signe de métastases cérébrales nouvelles ou plus volumineuses, et n'utilisent pas de stéroïdes depuis au moins 7 jours avant le médicament à l'étude. Cette exception ne concerne pas la méningite carcinomateuse qui est exclue quelle que soit la stabilité clinique	
10	Présenter un diagnostic d'immunodéficience ou recevoir un traitement systémique par stéroïdes ou toute autre forme de traitement par immunosuppresseurs dans les 7 jours avant le Jour 1 de l'étude	
11	Recevoir une corticothérapie systémique >10 mg de prednisone tous les jours ou équivalent ou tout autre immunosuppresseur quelle que soit la dose. Les corticothérapies locales (par ex. médicaments par voie auriculaire, ophtalmique, intra-articulaire ou médicaments inhalés) sont acceptables	
12	Présenter une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années (cà-d. avec prise d'agents modificateurs de l'évolution de la maladie, de corticoïdes, ou d'immunosuppresseurs). Un traitement substitutif (par ex. thyroxine, insuline, ou corticothérapie substitutive physiologique pour une insuffisance surrénalienne ou hypophysaire, etc.) n'est pas considéré comme une forme de traitement systémique	
13	. Avoir des antécédents, ou des preuves, d'une pneumopathie active non infectieuse	

14. Présenter une maladie infectieuse (bactérienne, fongique, virale, protozoaire) active (mesurable) et non contrôlée (passivité au traitement actuel)	
15. Avoir des antécédents d'un événement coronarien aigu (par ex. infarctus du myocarde) dans les 3 mois qui précèdent le Jour 1 de l'étude, une maladie des artères coronaires non contrôlés et symptomatiques ou une insuffisance cardiaque congestive de classe III/IV selon la classification de la New York Heart Association	
16. Présenter un intervalle QTcF moyen >470 ms lors de la sélection	
17. Avoir des antécédents ou des preuves actuelles de toute pathologie, thérapie ou anomalie biologique qui pourraient entraîner une confusion dans l'interprétation des résultats de l'étude, nuire à la participation du/de la patient(e) pour toute la durée de l'étude ou s'il n'est pas dans le meilleur intérêt du/de la patient(e) de participer, de l'avis de l'investigateur traitant	
18. Présenter des troubles psychiatriques ou de consommation abusive de substances connus qui pourraient nuire à une adhérence aux exigences de l'étude	
19. Être des femmes enceintes, allaitantes ou avec un projet de grossesse, et des hommes envisageant de concevoir un enfant pendant la durée prévue de l'étude, à compter de la visite de sélection jusqu'à 6 mois après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude	
20. Être positif/-ve au virus d'immunodéficience humaine (VIH) (ou analyses positives au VIH 1 ou 2 à la sélection), sauf si les critères suivants sont satisfaits : a. Cluster de différentiation (CD)4+ du nombre de lymphocytes >350 μl b. Ne pas avoir eu d'infection opportuniste associée au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) au cours des 12 mois c. Être sous traitement antirétroviral établi depuis au moins 4 semaines, et d. Présenter une charge virale du VIH <400 copies/ml avant le Jour 1 de l'étude. Remarque : Les patient(e)s qui sont sous traitement par des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP)3A4 ou par des inducteurs puissants du CYP3A4 doivent passer à un autre schéma thérapeutique antirétroviral efficace avant le traitement de l'étude, sinon ils/elles seront exclu(e)s si la posologie avant le Jour 1 de l'étude ne peut pas être altérée.	
21. Présenter une infection non contrôlée à l'hépatite B ou l'hépatite C, Remarque : les patient(e)s atteint(e)s d'une hépatite B (résultat positif au dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B) qui ont une infection contrôlée (ADN sérique du virus de l'hépatite B par un test de réaction en chaîne par polymérase qui est en dessous à la limite de détection et reçoivent un traitement anti-viral pour l'hépatite B) sont autorisé(e)s. Les patient(e)s ayant des infections contrôlées doivent bénéficier d'une surveillance périodique de l'ADN du virus de l'hépatite B. Remarque : les patient(e)s atteint(e)s d'une hépatite C (résultat positif au dépistage de l'anticorps du virus de l'hépatite C) qui ont une infection	

contrôlée (ARN du virus de l'hépatite C non détectable par un test de réaction en chaîne par polymérase soit spontanément soit en réponse à un traitement antérieur réussi contre le virus de l'hépatite C) sont autorisé(e)s	
22. Avoir reçu un vaccin vivant au cours des 30 jours précédant le Jour 1 de l'étude, ou Remarque : les vaccins saisonniers contre la grippe administrés par injection sont généralement des vaccins inactifs et sont autorisés. Toutefois, les vaccins intranasaux contre la grippe (par ex. Flu-Mist®) sont des vaccins vivants atténués et ne sont donc pas autorisés.	
23. Pour les bras en association uniquement : avoir reçu une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques.	

Étude de phase Ib/IIa, multicentrique, en ouvert, sur le CyPep-1 en association avec le pembrolizumab, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du CyPep-1 chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC), d'un mélanome ou d'un cancer du sein triple négatif (CSTN), avancé ou métastatique (CATALYST)

Investigateur principal: Celeste LEBBE



https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCTo5383170

Population cible :

Mélanome en échec après un traitement par un inhibiteur de points de contrôle administré en monothérapie ou en association avec d'autres inhibiteurs de points de contrôle ou d'autres traitements

Nécessité d'avoir du matériel de moins de 90 jours avant l'inclusion ou bien nécessité de réaliser une biopsie lors du screening

Nécessité de présenter au moins une lésion non ulcérée, mesurable et accessible pour une injection intratumorale (IT) avec un diamètre maximal de 5 cm

Traitement à l'étude :

CyPep-1 (peptide oncolytique), pembrolizumab 400 mg (antiPD1)

Schéma de traitement :

-CyPep-1 administré Q2W par une injection IT+ pembrolizumab en IV Q6W

Rythme des visites: 1 cycle=6 semaines -1^{er} cycle et suivants: J1,J15, J29, J36

	Critères d'inclusion	o	N
Critè	res d'inclusion généraux		
1.	Avoir 18 ans ou plus le jour de la signature du consentement éclairé ;		
2.	Donner son consentement éclairé par écrit, et être en mesure de se conformer aux procédures et évaluations de l'étude ;		
3.	Être atteint d'une maladie mesurable selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) version (v) 1.1, selon l'évaluation de l'investigateur/radiologue du centre local. Les lésions qui se trouvent dans une région précédemment irradiée sont considérées comme mesurables si une progression a été démontrée dans ces lésions;		
4.	Présenter au moins une lésion non ulcérée, mesurable et accessible pour une injection intratumorale (IT) avec un diamètre maximal de 5 cm;		
5.	Être en mesure de fournir des tissus obtenus par une microbiopsie ou une biopsie excisionnelle lors de la sélection ou avoir un échantillon tumoral acceptable stocké et disponible, prélevé dans les 90 jours qui précèdent la sélection ;		
6.	Avoir un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1		
7.	Avoir une espérance de vie 23 mois, telle que déterminée par l'investigateur ;		
8.	Les patientes qui ne sont pas en âge de procréer doivent soit avoir fait l'objet d'une stérilisation chirurgicale (hystérectomie, ligature bilatérale des trompes, salpingectomie et/ou ovariectomie bilatérale au moins 26 semaines avant la sélection) ou être en ménopause, qui se définit par une aménorrhée spontanée		

	pendant au moins 2 ans, ou avec un taux d'hormone folliculostimulante compris	
(dans la plage de valeurs de la post-ménopause au moment de la sélection ;	
(((1	Les patientes en âge de procréer (se définit par l'apparition des menstruations depuis au moins 2 ans ou femmes qui ne sont pas chirurgicalement stériles) doivent présenter un test de grossesse sérique négatif lors de la sélection, et accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace à partir de a date de la signature du formulaire de consentement éclairé (FCE) jusqu'à au moins 120 jours après la dernière administration du traitement à l'étude. Les méthodes de contraception très efficaces désignent les moyens de contraception qui présentent un taux d'échec <1 % par an lorsqu'ils sont utilisés en permanence et correctement, parmi lesquels :	
í	a. Contraception hormonale contenant à la fois des œstrogènes et des progestatifs, associée à un inhibiteur d'ovulation administré par voie orale, intravaginale ou transdermique ; contraception hormonale progestative seule associée à un inhibiteur d'ovulation administré par voie orale, par injection ou par implant ; dispositifs intrautérin ; et systèmes intra-utérin avec libération d'hormones ;	
I	o. Stérilisation féminine (intervention chirurgicale destinée à une ovariectomie bilatérale avec/ou hystérectomie, hystérectomie totale, ligature bilatérale des trompes) au moins 26 semaines avant le premier traitement à l'étude	
	c. Stérilisation du partenaire masculin (au moins 6 mois avant la première dose du traitement de l'étude), et	
(((d. Abstinence sexuelle totale. L'abstinence périodique (par ex. en fonction du Calendrier) et le retrait ne sont pas acceptables. L'abstinence sexuelle est considérée comme une méthode hautement efficace uniquement si elle est définie par l'arrêt des rapports hétérosexuels pendant toute la période de risque associé au traitement de l'étude. La fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée en lien avec la durée de l'étude et du mode de vie habituel et privilégié du/de la patient(e)	
9	Si un patient est en âge de procréer, il doit accepter d'utiliser 2 méthodes de contraception acceptables tout au long de l'étude (par ex. préservatif + gel spermicide). Le don de sperme n'est pas recommandé entre la date de signature du FCE et jusqu'à au moins 120 jours après la dernière administration du traitement à l'étude, et	
11.	Présenter un fonctionnement correct des organes tel que défini dans le Tableau S2. Les échantillons doivent être collectés dans les 72 heures qui précèdent le début du traitement de l'étude lors de la Visite 1 du Cycle 1.	
! !	Système Valeur biologique Hématologique NAN ②1 500/μl Plaquettes ②100 000/μl	

Hémoglobine1 29,0 g/dl ou 25,6 mmol/l Rénal Créatinine OU CrCl mesurée ou calculée2 (le DFG peut aussi être utilisé à la place de la créatinine ou de la CrCl) 21,5 × LSN OU 230 ml/min pour les patient(e)s présentant des taux de créatinine >1,5 × LSN institutionnelle Hépatique Bilirubine totale 21,5 × LSN OU bilirubine directe LSN pour les patient(e)s présentant des taux de créatinine totale >1,5 × LSN ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT) 22,5 × LSN (25 × LSN pour les patient(e)s atteint(e)s de métastases hépatiques Ce tableau comprend les valeurs biologiques définissant l'éligibilité exigées pour le traitement. 1. Les critères doivent être remplis sans transfusion au moyen de pRBC au cours des 2 semaines précédentes. Les patient(e)s peuvent recevoir une dose stable d'érythropoïétine (environ 23 mois). 2. La CrCl doit être calculée selon les normes institutionnelles. ALAT (SGPT) = alanine aminotransférase (transaminase glutamique pyruvique sérique); ASAT (SGOT) = aspartate aminotransférase (transaminase glutamo-oxaloacétique sérique); CrCl = clairance de la créatinine; DFG = débit de filtration glomérulaire ; LSN = limite supérieure de la normale ; NAN = numération absolue des neutrophiles; pRBC = culot globulaire. Critères d'inclusion généraux bras Mélanome 1. Présenter un diagnostic confirmé par examen histologique d'un mélanome malin 2. Présenter un mélanome malin avancé ou métastatique incurable avec les traitements standard, et 3. Ne pas avoir répondu à ou avoir progressé après un traitement par un inhibiteur de points de contrôle administré en monothérapie ou en association avec d'autres inhibiteurs de points de contrôle ou d'autres traitements.

	Critères d'exclusion	0	N
1.	Avoir des infiltrations cutanées non palpables uniquement (par ex., carcinomatose cutané du cancer du sein)		
2.	Avoir des infiltrations cutanées non palpables uniquement (par ex.,		
	carcinomatose cutané du cancer du sein)		
3.	Avoir participé à une étude clinique et reçu un traitement expérimental dans les		
	30 jours qui précèdent la première dose de traitement à l'étude;		
4.	Avoir reçu ou se préparer à recevoir un vaccin vivant ou un vaccin vivant atténué		
	dans les 30 jours qui précèdent la première dose de traitement à l'étude ;		
	Remarque : les vaccins saisonniers contre la grippe qui ne contiennent pas de		

	,
vaccin vivant sont autorisés. Les vaccins contre la maladie du coronavirus 2019 (COVID-19) ne sont autorisés que sur présentation d'un document justifiant de la date du vaccin, si la dernière dose du vaccin a été administrée >14 jours avant la première dose du traitement à l'étude. La dose de rappel du vaccin contre la COVID-19 doit être administrée au moins 14 jours avant la première dose du traitement à l'étude, et n'est pas autorisée pendant les 3 premiers mois de la période de traitement.	
·	
5. Avoir été testé(e) positif/-ve au syndrome respiratoire aigu sévère lié au coronavirus 2 (SARS-CoV-2) dans les 14 jours qui précèdent la visite de sélection	
; Remarque : les patient(e)s ayant été testé(e)s positifs/-ves au SARS-CoV-2 >14 jours avant a visite de sélection sont autorisé(e)s à la discrétion de l'investigateur,	
et doivent n'avoir aucun symptôme.	
 Avoir eu une intervention chirurgicale majeure dans les 14 jours qui précèdent la première dose de traitement à l'étude; 	
7. Envisager de devoir recevoir un traitement antinéoplasique systémique ou	
localisé pendant la participation à cette étude, à l'exception des radiothérapies	
palliatives localisées sur des tumeurs ne faisant pas partie de celles évaluées dans	
le cadre d'une réponse au traitement ; Remarque : L'utilisation du dénosumab	
est autorisée pour les patient(e)s souffrant de métastases osseuses.	
8. Être enceinte ou allaiter ;	
9. Présenter des preuves cliniques d'un développement de tumeurs malignes	
secondaires en cours de progression ou nécessitant un traitement actif autre que	
des traitements curatifs pour des carcinomes (carcinome in situ ou de stade 1)	
ou un cancer de la peau autre que mélanome, à un stade précoce ;	
10. Avoir eu une maladie autoimmune nécessitant un traitement par	
immunosuppresseurs (càd. prise d'agents modificateurs de l'évolution de la	
maladie, de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs) dans les 2 ans qui précèdent	
la première dose du traitement à l'étude ;	
Remarque : un traitement substitutif (ex. : thyroxine, insuline, ou corticothérapie	
substitutive physiologique pour une insuffisance surrénalienne ou hypophysaire)	
n'est pas considéré comme une forme de traitement systémique et est autorisé	
11. Avoir une maladie nécessitant un traitement systémique continu par corticoïdes	
(équivalents à >10 mg de prednisone quotidien) ou par d'autres agents	
immunosuppresseurs dans les 2 semaines qui précèdent la première dose du	
traitement à l'étude. Les doses substitutives inhalées, intranasales ou topiques	
(uniquement sur les parties extérieures aux lésions ayant reçu une injection) et physiologiques équivalentes à 10 mg de prednisone quotidien sont autorisées en	
l'absence de maladie autoimmune active ;	
12. Présenter des paramètres de la coagulation anormaux ou significatifs sur le plan	
clinique, tels que déterminés par l'investigateur (par ex. temps de prothrombine,	
rapport normalisé international, temps de thromboplastine partielle activée),	
sauf si les patient(e)s reçoivent des anticoagulants, auquel cas ces paramètres	
doivent être dans les niveaux cliniques appropriés ; Remarque : les patient(e)s	
qui reçoivent des anticoagulants doivent pouvoir passer à l'héparine de bas poids	
moléculaire ou équivalent avant le Jour 1 Cycle 1 et continuer pendant la période	
de traitement.	
	L

13. Avoir des antécédents significatifs ou une manifestation clinique de tout trouble allergique et/ou œdème de Quincke (tel que déterminé par l'investigateur) pouvant altérer de manière significative l'absorption de médicaments, constituer un risque lors de la prise de CyPep-1 ou de pembrolizumab, ou interférer avec l'interprétation des depnées	
l'interprétation des données	
14. Présenter une hypersensibilité connue à l'un des composants du CyPep-1 ou de pembrolizumab	
15. Avoir des antécédents de réactions indésirables dans le cadre de traitements par IPCI, y compris le pembrolizumab, qui ont résulté dans l'arrêt des IPCI ou du pembrolizumab, ou présenter actuellement des événements de toxicité liés au pembrolizumab, d'après la définition de la toxicité limitant le traitement, à l'exception des patient(e)s présentant des troubles endocriniens qui sont traités par un traitement de substitution (cà-d. une hyperthyroïdie liée à un traitement antérieur par pembrolizumab);	
16. Avoir une infection active nécessitant un traitement systémique ;	
17. Avoir des antécédents connus d'hépatite B (définis comme réaction à l'antigène de surface de l'hépatite B) ou présenter une infection active au virus de l'hépatite C (définie par la détection [qualitative] d'ARN du virus de l'hépatite C); Remarque : Aucun dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C n'est requis sauf sur demande d'une autorité sanitaire locale.	
18. Avoir reçu une radiothérapie dans les 2 semaines qui précèdent la première dose de traitement à l'étude, s'être rétabli d'une toxicité liée aux radiations ou avoir eu une pneumopathie radio-induite;	
19. Avoir reçu une radiothérapie dans les 2 semaines qui précèdent la première dose de traitement à l'étude, s'être rétabli d'une toxicité liée aux radiations ou avoir eu une pneumopathie radio-induite;	
20. Avoir déjà subi une allogreffe de tissus/organes solides, une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches	
21. Présenter une infection active au VIH (virus d'immunodéficience humaine). Un(e) patient(e) est éligible lorsqu'il/elle reçoit un traitement antirétroviral stable (aucun changement dans le traitement ou la dose) pendant au moins 4 semaines avant la sélection, présente une suppression virologique avec une analyse ARN du VIH inférieure à 50 copies/ml ou la limite inférieure de quantification (inférieure à la limite de détection) en utilisant des tests disponibles localement au moment de la sélection et pendant au moins 12 semaines avant la sélection, et présente un nombre de lymphocytes T cluster de différenciation 4+ >350 cellules/mm3 lors de la sélection. Les patient(e)s infecté(e)s par le VIH présentant des antécédents d'un sarcome de Kaposi et/ou d'une maladie de Castleman multicentrique seront exclu(e)s;	
22. Présenter des métastases du système nerveux central (SNC) qui sont symptomatiques, qui progressent ou qui nécessitent un traitement actuel (par ex. signes évidents de nouvelles métastases ou de métastases plus volumineuses du SNC, de méningite carcinomateuse ou de nouveaux symptômes neurologiques qui peuvent être attribués à des métastases du SNC);	

23. Présenter un QTcF >480 ms lors de la sélection, des antécédents d'un syndrome	
QT long ou court, d'un syndrome de Brugada, d'une prolongation de l'intervalle	
QT, ou des torsades de pointes, à l'exception de patient(e)s présentant une	
fibrillation auriculaire contrôlée, un pacemaker ou un bloc de branche, dans la	
mesure où le QTc sera prolongé en raison d'un QRS élargi, ou	
24. Avoir des antécédents ou des preuves actuelles de toute pathologie, thérapie ou	
anomalie biologique qui pourraient entraîner une confusion dans l'interprétation	
des résultats de l'étude, nuire à la participation du/de la patient(e) pour toute la	
durée de l'étude ou s'il n'est pas dans le meilleur intérêt du/de la patient(e), de	

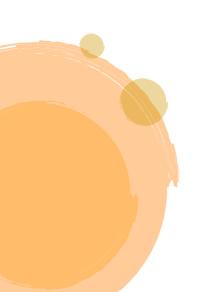
l'avis de l'investigateur



Étude multicentrique de phase 1, en ouvert, évaluant la sécurité d'emploi et les propriétés pharmacocinétiques de l'ADU-1604 chez des adultes ayant un mélanome avancé

Investigateur principal: Celeste LEBBE

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCTo3674502



Population cible: Mélanome histologiquement confirmé, avec pathologie localement avancée, non résécable après échec d'au moins un traitement précédent, et patient non candidat ou intolérant à un traitement établi connu pour procurer des bénéfices cliniques (autrement dit, aucune autre possibilité de traitement)

Traitement à l'étude : ADU-1604 (CTLA-4)

Schéma de traitement :

Cohorte 3: ADU-1604 en IV 225 mg toutes les 3 semaines durant 4 cycles

Rythme des visites :

- Cohorte 3:

Cycle 1: J1, J2, J4, J8 Cycle 2: J1, J2, J8 Cycle 3 et 4: J1

Critères d'inclusion	О	N
1. Femme ou homme âgé(e) de ≥ 18 ans		
Mélanome histologiquement confirmé, avec pathologie localement ava non résécable ou métastatique	ancée,	
3. Progression de la pathologie à la suite d'au moins un traitement précéde patient noncandidat ou intolérant à un traitement établi connu pour pro des bénéfices cliniques (autrement dit, aucune autre possibilité de traiter Les patients doivent avoir un statut de mutation BRAF confirmé; si un patie BRAF V600E/K positif, il doit suivre un régime ciblé BRAF avant de partic l'étude, excepté s'il est considéré comme inéligible pour ce type de traiten	ocurer ment). ent est iper à	
4. Pathologie mesurable conformément aux critères RECIST (v1.1) [NON of durant l'Augmentation de la dose]	requis	
 Statut de performance du Groupe coopératif d'oncologie oriental (ECOG) de 1 	e 0 ou	
6. Fonctionnement adéquat des organes et de la moelle lors de la séle conformément aux paramètres de laboratoire suivants :	ection,	
Paramètre de laboratoire Valeur Hématologie / Coagulation Hémoglobine > 9 g/dL Numération absolue des neutrophiles > 1,5 × 109 /L		
Numération des globules blancs > 3 × 109 /L Numération absolue des lymphocytes > 0,8 × 109 /L Plaquettes > 75 × 109 /L		

	ne ≥ 3.0 g/dL que Aspartate aminotransférase et Alanine aminotransférase ≤ 3 × ULN		
7.	Fournir un consentement éclairé écrit avant toutes procédures liées à l'étude et, accepter et être en mesure de se conformer à toutes les procédures de l'étude.		
8.	Les femmes en mesure de procréer (WOCBP) et les hommes fertiles ayant des partenaires en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace conformément à la règlementation (CTFG 2020)], tout au long de l'étude et pendant 3 mois après la dernière dose d'ADU-1604.		
9.	Affilié ou bénéficiaire d'un système de sécurité sociale (France uniquement)		
	Critères de non inclusion	О	
1.	Diagnostic précédent de mélanome uvéal ou muqueux		
2.	Métastases cérébrales actives non traitées. Les patients ayant précédemment eu des métastases cérébrales qui ont été traitées, cliniquement stables et ne nécessitant pas de traitement à base de corticostéroïdes au moins 2 semaines avant la première dose d'ADU1604 sont autorisés.		
3.	Antécédents d'agents biologiques, notamment anticorps monoclonaux et immunothérapies au maximum 28 jours avant la première dose d'ADU-1604.		
4.	Antécédents de chimiothérapie, traitement ciblé utilisant de petites molécules ou radiothérapie au maximum 14 jours avant la première dose d'ADU-1604. Un traitement à base de bisphosphonate en cours est autorisé pour les soins de soutien / palliatifs.		
5.	Antécédent de traitement avec thérapie CTLA-4 dans le cadre métastatique. L'utilisation d'un traitement CTLA-4 dans un cadre adjuvant ou néo-adjuvant est acceptable pourvu que la dernière dose date de > 6 mois avant la première dose d'ADU-1604 et qu'il n'y ait pas Phosphatase alcaline < 2 × ULN Bilirubine \leq 2 × ULN ; ou \leq 3 × ULN si dû au syndrome de Gilbert Rénal Clairance de la créatinine ou eGFR (CockcroftGault) > 30 mL/min Confidentiel et exclusif Page 6 sur 13 SRP-21C101 Synopsis – France - v1.1 22DEC2021 eu d'interruption de traitement due à une toxicité liée au traitement.		
6.	Participation à toute autre étude ayant impliqué l'administration d'un nouveau médicament de recherche, ou d'un dispositif de recherche survenant dans les 28 jours après la première dose d'ADU-1604 (à l'exception des vaccins contre le COVID-19 approuvés par autorisation d'utilisation en situation d'urgence)		

- 7. Infection active nécessitant un traitement systémique. Toute prise précédente de médicaments oraux ou d'antibiotiques IV, d'antifongiques ou d'antiviraux doit être interrompue au moins 14 jours avant la première dose d'ADU- 1604.
- 8. Trouble de la fonction cardiaque ou pathologie cardiaque cliniquement significative, incluant l'un des exemples suivants : Fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF) < 50 % mesurée par échocardiogramme (ECHO) ou ventriculographie isotopique (MUGA) lors de la sélection Arythmie cardiaque cliniquement significative Hypertension non contrôlée Infarctus du myocarde aigu ou angine de poitrine instable < 6 mois avant la première dose d'ADU-1604 Intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Fridericia (QTcF), > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes lors de la Sélection Limitation marquée d'activité physique due à des symptômes, ou incapacité à effectuer une quelconque activité physique sans inconfort (soit la classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association)
- 9. Grade actuel (non résolu) de toxicité ≥ 2 (sauf alopécie, ototoxicité et neuropathie périphérique qui sont exclues uniquement en cas de Grade ≥ 3) en lien avec un traitement contre le cancer précédent.
- 10. Antécédents d'évènement indésirable immunitares de Grade 3 ou 4 dû à un médicament ou évènement indésirable actuel de ce type, notamment : pathologie pulmonaire interstitielle, pneumonie, endocrinopathie, colite, éruption cutanée, néphrite, hépatite / transaminite, neuropathies immunitaires et encéphalite. Les personnes ayant des antécédents d'endocrinopathie due à un médicament et ayant été adéquatement traitée avec un traitement de remplacement aux hormones ne doivent pas être exclues.
- 11. Antécédents d'hypersensibilité grave (Grade ≥ 3) à d'autres anticorps monoclonaux ou à des excipients de l'ADU-1604.
- 12. Les femmes en mesure de procréer et enceintes, ou qui prévoient de l'être pendant leur participation dans cette étude ou 3 mois au maximum après la dernière dose du médicament de l'étude, et les femmes qui allaitent
- 13. Personne ayant subi une intervention chirurgicale majeure (ex.: nécessitant une anesthésie générale) au maximum 4 semaines avant la première dose d'ADU-1604 prévue, ou ne s'étant pas encore totalement remise d'une intervention chirurgicale, ou ayant une intervention chirurgicale prévue au cours de la période où elle doit participer à l'étude, ou au maximum 4 semaines après la dernière dose du médicament de l'étude. Les patients ayant des interventions chirurgicales mineures prévues, sous anesthésie locale, peuvent participer.
- 14. Personnes ayant reçu un vaccin vivant au maximum 28 jours avant la première dose du médicament de l'étude. Les vaccins contre la grippe saisonnière ne contenant pas un virus Confidentiel et exclusif Page 7 sur 13 SRP-21C101 Synopsis France v1.1 22DEC2021 vivant sont autorisés. Veuillez noter que les

vaccins à ARN messager sont autorisés si reçus >14 jours avant la 1ère dose d'ADU-1604.

- 15. Personne ayant reçu un diagnostic (ou testée positive lors de la sélection) d'hépatite B ou d'hépatite C pour laquelle il n'existe aucune preuve évidente d'immunité naturelle, d'immunité acquise par vaccination ou de réussite d'éradication du virus après un traitement antiviral (les personnes positives aux anticorps de l'hépatite C ou aux principaux anticorps anti-hépatite B peuvent être inclus si une charge virale négative est confirmée lors de la sélection)
- 16. Antécédents de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou test au VIH positif lors de la sélection, ou preuve de tuberculose active (antécédents et/ou conclusions radiologiques).
- 17. Autre malignité active nécessitant un traitement, à l'exception de l'une ou l'autre de celles qui suivent : Carcinome cellulaire basale adéquatement traité Carcinome cellulaire squameux de la peau ou cancer cervical in situ Cancer de la prostate à faible risque (soit score Gleason < 7 et antigène spécifique de la prostate < 10 ng/mL) ; ou Tout autre cancer dont la personne ne souffre plus depuis ≥ 3 ans
- 18. Maladie auto-immune active, avérée ou suspectée, ou antécédents documentés de maladie auto-immune, sauf vitiligo ou asthme/atopie durant l'enfance et désormais guéris. Les personnes atteintes de vitiligo, de diabète de type I, d'hypothyroïdisme résiduel nécessitant uniquement un remplacement hormonal, psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique ou troubles non susceptibles d'être récurrents, antécédents de thyroïdite de Hashimoto à une dose stable de traitement de remplacement hormonal de la thyroïde, ne doivent pas être exclues.
- 19. Traitement chronique systémique à base de stéroïdes (≥ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ou tout traitement immunosuppresseur au maximum 14 jours à compter de la première dose du médicament de l'étude
- 20. Pathologie intercurrente potentiellement mortelle ou cliniquement significative, au point de risquer de nuire au respect des exigences de l'étude, ou susceptible, selon l'évaluation du chercheur, d'exposer le patient à un risque inacceptable quant à la participation à l'étude.

Étude de phase 1/1b, multicentrique, en ouvert, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité préliminaire du SO-C101 en monothérapie et en association avec le pembrolizumab chez des patients atteints de tumeurs solides avancées/métastatiques sélectionné

Investigateur principal : Celeste LEBBE



https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCTo5256381

Population cible : indication SSCC (partie D) en monothérapie, seule cohorte ouverte. Patients atteints d'un carcinome rénal avancé et/ou métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement, patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané avancé et/ou métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement, et patients avec un mélanome avancé/métastatique récidivant/réfractaire qui sont réfractaires ou intolérants aux traitements existants connus susceptibles d'apporter un bénéfice clinique lié à leur maladie. Les patients atteints d'une maladie récidivante/réfractaire aux inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont éligibles.

Traitement à l'étude : SO-C101 (IL15)

Schéma de traitement :

Bras monotherapie: SO-C101 (IL15) avec injection à J1, J2 , J8 et J9 pour chaque cycle de 15

jouts

Rythme des visites: 1 cycle=15 jours

-Bras monotherapie:

A chaque cycle: à J1, J2, J8 et J9

 1- 1. Âge ≥ 18 ans 2- 2. Partie A, Partie A1, Partie B, et Partie B1: patients atteints de tumeurs solides avancées et/ou métastatiques sélectionnées (carcinome à cellules rénales, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du poumon à petites cellules, cancer de la vessie, mélanome, carcinome à cellules de Merkel, carcinome malpighien, tumeurs solides avec forte instabilité des microsatellites, cancer du sein triple négatif, mésothéliome, cancer de la thyroïde, cancer du thymus, cancer du col de l'utérus, cancer des voies biliaires, carcinome hépatocellulaire, cancer de l'ovaire, cancer de l'estomac, cancer épidermoïde de la tête et du cou, et cancer de l'anus), histologiquement ou cytologiquement confirmées, qui sont réfractaires ou intolérants aux traitements existants connus pour procurer un bénéfice clinique dans le cadre de leur maladie. Les patients n'ayant pas été précédemment traités (naïfs) ou présentant une maladie récidivante/réfractaire sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sont éligibles. Partie D et Partie D1: patients atteints d'un carcinome rénal avancé et/ou métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement, patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané avancé et/ou métastatique confirmé histologiquement, et patients avec un mélanome avancé/métastatique récidivant/réfractaire qui sont réfractaires ou intolérants aux traitements existants connus susceptibles d'apporter un bénéfice clinique lié à leur maladie. Les patients atteints d'une maladie récidivante/réfractaire aux inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont éligibles. 		Critères d'inclusion	0	N
avancées et/ou métastatiques sélectionnées (carcinome à cellules rénales, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du poumon à petites cellules, cancer de la vessie, mélanome, carcinome à cellules de Merkel, carcinome malpighien, tumeurs solides avec forte instabilité des microsatellites, cancer du sein triple négatif, mésothéliome, cancer de la thyroïde, cancer du thymus, cancer du col de l'utérus, cancer des voies biliaires, carcinome hépatocellulaire, cancer de l'ovaire, cancer de l'estomac, cancer épidermoïde de la tête et du cou, et cancer de l'anus), histologiquement ou cytologiquement confirmées, qui sont réfractaires ou intolérants aux traitements existants connus pour procurer un bénéfice clinique dans le cadre de leur maladie. Les patients n'ayant pas été précédemment traités (naïfs) ou présentant une maladie récidivante/réfractaire sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sont éligibles. Partie D et Partie D1: patients atteints d'un carcinome rénal avancé et/ou métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement, patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané avancé et/ou métastatique confirmé histologiquement, et patients avec un mélanome avancé/métastatique récidivant/réfractaire qui sont réfractaires ou intolérants aux traitements existants connus susceptibles d'apporter un bénéfice clinique lié à leur maladie. Les patients atteints d'une maladie récidivante/réfractaire aux inhibiteurs du	1-	1. Âge ≥ 18 ans		
3- Indice de performance : Score de performance de l'Eastern Cooperative		avancées et/ou métastatiques sélectionnées (carcinome à cellules rénales, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du poumon à petites cellules, cancer de la vessie, mélanome, carcinome à cellules de Merkel, carcinome malpighien, tumeurs solides avec forte instabilité des microsatellites, cancer du sein triple négatif, mésothéliome, cancer de la thyroïde, cancer du thymus, cancer du col de l'utérus, cancer des voies biliaires, carcinome hépatocellulaire, cancer de l'ovaire, cancer de l'estomac, cancer épidermoïde de la tête et du cou, et cancer de l'anus), histologiquement ou cytologiquement confirmées, qui sont réfractaires ou intolérants aux traitements existants connus pour procurer un bénéfice clinique dans le cadre de leur maladie. Les patients n'ayant pas été précédemment traités (naïfs) ou présentant une maladie récidivante/réfractaire sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sont éligibles. Partie D et Partie D1 : patients atteints d'un carcinome rénal avancé et/ou métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement, patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané avancé et/ou métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement, et patients avec un mélanome avancé/métastatique récidivant/réfractaire qui sont réfractaires ou intolérants aux traitements existants connus susceptibles d'apporter un bénéfice clinique lié à leur maladie. Les patients atteints d'une maladie récidivante/réfractaire aux inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont éligibles.		

l'objet d'une discussion avec le moniteur médical pour obtenir un accord concernant leur inclusion.

- 4- Des doses immunosuppressives de médicaments systémiques (tels que des corticoïdes) ou de corticoïdes absorbés par voie topique ou inhalée (doses ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) sont autorisées. Des doses supérieures à 10 mg/jour de prednisone ou équivalent doivent être interrompues au moins 2 semaines avant l'administration du médicament expérimental (ME).
- 5- Espérance de vie estimée ≥ 3 mois
- 6- Périodes d'élimination (de « washout ») : 4 semaines pour une chimiothérapie, 4 semaines ou 5 demi-vies (selon la période la plus courte) pour des agents biologiques, dont un traitement immunooncologique et 4 semaines suite à des interventions chirurgicales majeures, une radiothérapie à visée curative et 2 semaines après une radiothérapie palliative
- 7- Présence au minimum d'une lésion mesurable selon les critères iRECIST dans une zone non irradiée. Si la lésion se trouve dans une zone précédemment irradiée, le patient doit avoir eu une progression depuis la meilleure réponse à la radiothérapie.
- 8- Patient ayant entièrement récupéré depuis le traitement précédant jusqu'à une toxicité de grade ≤ 1 (à l'exception de l'alopécie) ou présentant une neuropathie de grade 2 stable
- 9- Fonction des systèmes organiques satisfaisante :
 - 9.1. Fraction d'éjection ventriculaire gauche par échocardiographie > 50 %
 - 9.2. Les patients atteints d'une maladie thyroïdienne sont éligibles s'ils sont euthyroïdiens sous traitement suppresseur ou substitutif et les patients avec une augmentation de la thyréostimuline asymptomatique doivent être autorisés
 - 9.3. Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min mesurée à l'aide de l'équation de Cockcroft-Gault
 - 9.4. Taux d'hémoglobine au moins égal à 10 g/dl
 - 9.5. Temps de prothrombine et temps de céphaline activée \leq 1,5 \times la limite supérieure de la normale (LSN)
- 10. 10. Taux d'ALAT/ASAT ≤ 2,5 × LSN et taux de bilirubine totale ≤ 2 × LSN chez les patients ne présentant pas de métastases hépatiques (les hyperbilirubinémies héréditaires bénignes, par ex., maladie de Gilbert, sont autorisées), ces patients doivent avoir un taux de bilirubine totale < 3 mg/dl). Chez les patients présentant des métastases hépatiques, des taux d'ALAT/ASAT ≤ 5 × LSN sont autorisés mais la bilirubine totale doit être ≤ 2 × LSN.
- 11. Test de grossesse sérique négatif, si les patientes sont des femmes en âge de procréer (une femme n'étant pas en âge de procréer est définie comme une femme ménopausée depuis plus d'un an ou stérilisée chirurgicalement). Les femmes en âge de procréer doivent se conformer à l'utilisation d'une méthode

de contraception médicalement acceptée et être d'accord pour continuer à l'utiliser pendant l'étude ou être stérilisées chirurgicalement (par ex., hystérectomie ou ligature des trompes) et les hommes doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception pendant l'étude. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace au cours du traitement et pendant au moins 30 jours après l'arrêt du SO-C101 (Partie A, Partie A1, Partie D et Partie D1) ou pendant 4 mois après l'arrêt du pembrolizumab (Partie B, et Partie B1) sauf si la dernière dose du SO-C101 est administrée plus de 4 mois après la dernière administration de pembrolizumab dans la Partie B et la Partie B1. Dans un tel cas, la méthode de contraception hautement efficace doit être utilisée pendant au moins 30 jours après l'arrêt du SO-C101. Les méthodes de contraception hautement efficaces sont les suivantes : CONFIDENTIEL Résumé du Protocole d'Etude Clinique SC103 Version 10.0, 29 juillet 2021 Approuvé le 13 octobre 2021 par le CPP Ouest 6 Page 35 sur 39 • Implantation d'un dispositif intra-utérin ou d'un système intrautérin à libération d'hormone • Méthodes de contraception hormonale reconnue : orale, intravaginale, transdermique, injectable ou implant. Les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux doivent être traitées par une dose stable du même produit contraceptif hormonal depuis au moins 4 semaines avant l'administration et doivent continuer à utiliser le même contraceptif au cours de l'étude et pendant 30 jours après l'arrêt du SO-C101 (Partie A, Partie A1, Partie D et Partie D1) ou pendant 4 mois après l'arrêt du pembrolizumab (Partie B et Partie B1) sauf si la dernière dose de SO-C101 est administrée plus de 4 mois après la dernière administration de pembrolizumab dans la Partie B et la Partie B1. Dans un tel cas, les patientes doivent rester sous une dose stable du même contraceptif hormonal pendant au moins 30 jours après l'arrêt du SO-C101. • Occlusion bilatérale des trompes Les patientes dispensées de cette exigence sont les patientes qui pratiquent une abstinence totale ou qui n'ont qu'un seul partenaire qui est vasectomisé et dont l'azoospermie est confirmée. Si la patiente est actuellement abstinente, elle doit accepter d'utiliser une méthode de double barrière (préservatif plus diaphragme ou cape cervical avec spermicide) si elle devient sexuellement active au cours de l'étude, et pendant 30 jours après l'arrêt du SO-C101 (Partie A, Partie A1, Partie D et Partie D1) ou pendant 4 mois après l'arrêt du pembrolizumab (Partie B et Partie B1) sauf si la dernière dose de SO-C101 est administrée plus de 4 mois après la dernière administration de pembrolizumab dans la Partie B et la Partie B1. Dans un tel cas, la patiente doit accepter d'utiliser une méthode de double barrière au cours du traitement et pendant au moins 30 jours après l'arrêt du SO-C101. Les patients de sexe masculin doivent accepter d'utiliser un préservatif au cours du traitement et pendant 30 jours après l'arrêt du SO-C101 (Partie A, Partie A1, Partie D et Partie D1) ou pendant 4 mois après l'arrêt du pembrolizumab (Partie B et Partie B1) sauf si la dernière dose de SO-C101 est administrée plus de 4 mois après la dernière administration du pembrolizumab dans la Partie B et la Partie B1. Dans un tel cas, le patient doit accepter d'utiliser des préservatifs au cours du traitement et pendant au moins 30 jours après l'arrêt du SO-C101.

12. Tissu tumoral accessible pour une biopsie fraîche.

13. Capacité à comprendre et signer un consentement éclairé écrit pour la participation à l'étude

	Critères d'exclusion	0	N
1-	Patients présentant des métastases au niveau du système nerveux central et/ou une carcinomatose leptoméningée non traitées ; les participants présentant des métastases cérébrales stables (aucune progression à l'imagerie par résonance magnétique réalisée à 4 semaines d'écart ou plus) non traitées antérieurement sont éligibles		
2-	Patient présentant une autre tumeur maligne connue qui progresse et/ou nécessite un traitement actif.		
3-	Exposition antérieure à des médicaments qui sont des agonistes de l'IL-2- ou des analogues de l'IL-15 mais non limités à l'IL-15 recombinante humaine (NCI), ALT-803 (ALTOR), NKTR-214 (Nektar)		
4-	Patients ayant des antécédents, et atteints actuellement, d'une pneumopathie interstitielle ou d'une fibrose et d'une pneumonite ; patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive cliniquement significative ou nécessitant un apport en oxygène ou de toute maladie inflammatoire chronique (sarcoïdose, etc.)		
	Patient ayant reçu un vaccin vivant dans les 30 jours précédant le début prévu du traitement de l'étude. Remarque : les vaccins injectables contre la grippe saisonnière sont généralement des vaccins antigrippaux inactivés et sont autorisés ; cependant, les vaccins antigrippaux administrés par voie intranasale (par ex., FluMist) sont des vaccins vivants atténués et ne sont pas autorisés. Nombre absolu de leucocytes $\leq 2.0 \times 109 \ / l$		
7-	Nombre absolu de neutrophiles ≤ 1,0 × 109 /I		
8-	Nombre de plaquettes ≤ 100 ×10 9 /l		
9-	Femmes enceintes ou allaitant		
10	- Patient recevant tout autre traitement expérimental		
11	Toute maladie auto-immune active ou antécédents de maladie autoimmune documentés, asthme mal contrôlé, ou antécédents de syndrome ayant nécessité des corticoïdes systémiques (à l'exception des doses autorisées) ou des médicaments immunosuppresseurs, sauf pour les patients atteints de vitiligo ou d'asthme/atopie infantile actuellement résolu(e). Les patients atteints d'un asthme cliniquement contrôlé qui nécessitent habituellement l'utilisation		

ponctuelle de doses fixes de bronchodilatateurs et/ou de micro-doses de corticoïdes sont autorisés.

12-Comorbidités:

- 12.1. Antécédents d'hémopathie maligne, notamment de leucémie lymphoïde chronique (à l'exclusion de la leucémie infantile)
- 12.2. Antécédent de coronaropathie
- 12.3. Signes d'infection cliniquement active nécessitant une antibiothérapie systémique (toute voie). Toutes les infections antérieures doivent être résolues après un traitement optimal
- 12.4. Antécédents ou séropositivité pour le VIH ou hépatite B ou C active. Les infections par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C guéries sont éligibles.
- 12.5. Hypertension non contrôlée (systolique > 160 mm Hg et/ou diastolique > 110 mm Hg) ou maladie cardiovasculaire cliniquement significative (c'est-à-dire, active), accident vasculaire cérébral/AVC, ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la première administration du médicament de l'étude ; angor instable, insuffisance cardiaque congestive de grade 2 de la New York Heart Association ou supérieur ; ou arythmie cardiaque non contrôlée nécessitant un traitement. Les patients avec une hypertension non contrôlée doivent être médicalement pris en charge sous un schéma thérapeutique stable pour contrôler l'hypertension avant l'entrée dans l'étude.
- 12.6. Artériopathie périphérique cliniquement significative
- 12.7. Allongement de l'intervalle QTcF > 450 ms
- 12.8. Antécédents d'affection médicale ou psychiatrique qui, selon l'investigateur, empêcherait un traitement sûr ou une observance satisfaisante des exigences de l'étude.
- 13. Toute toxicité en cours due à un traitement anticancéreux antérieur qui, selon l'investigateur, pourrait interférer avec le traitement de l'étude.
- 14. Autre maladie qui, selon l'investigateur, empêcherait le patient de participer à cette étude, notamment un diabète non contrôlé, une pathologie cardiaque Critères d'exclusion pour la Partie B et la Partie B1 uniquement
 - Hypersensibilité à l'un des composants du médicament pembrolizumab (KeytrudaTM)
 - Antécédent de greffe d'organe solide ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques

MEL-NAVIGATE

Étude panier (« basket study ») de phase 2 portant sur l'inhibiteur de TRK larotrectinib administré par voie orale chez des patients atteints de tumeurs exprimant le gène de fusion NTRK

Investigateur principal : Celeste LEBBE

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCTo2576431



Population cible : Mélanome métastatique ou localement avancé en Xième ligne présentant une fusion de gènes NTRK1, NTRK2 ou NTRK3

Traitement à l'étude :

Inhibiteur de TRK (Larotrectinib)

Schéma de traitement :

Larotrectinib à la dose de 100 mg 2x/jour en gélule ou en solution orale

Rythme des visites : 1 cycle=28 jours

- Premier cycle: J1, J8

- Puis chaque J1 des cycles suivants

	Critères d'inclusion	0	N
1.	Consentement éclairé écrit pour la présélection.		
2.	Cancer du sein non sécréteur localement avancé ou métastatique avec statut de fusion NTRK1, NTRK2 ou NTRK3 inconnu. Les patients atteints d'autres types de tumeurs localement avancées ou métastatiques peuvent être inclus dans la présélection après discussion avec le promoteur.		
3.	Disponibilité de tissus tumoraux fixés au formol et inclus dans la paraffine (FFIP) (biopsie d'archive ou biopsie réelle prise en routine) en quantité suffisante pour les tests de présélection (IHC et NGS).		
4.	Âge ≥ 18 ans		
5.	Les patients doivent présenter au moins une lésion mesurable définie selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer et al., 2009).		
6.	Les patients doivent avoir reçu un traitement standard antérieur adapté à leur type de tumeur et au stade de la maladie ou, selon l'avis de l'investigateur, seraient peu susceptibles de tolérer ou de tirer un bénéfice clinique significatif d'un traitement de référence approprié.		
7.	Score de performance : score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤3		
8.	Aucun traitement antérieur par des inhibiteurs de la tyrosine kinase approuvés ou expérimentaux ciblant la TRK.		
9.	Pathologie maligne métastatique ou localement avancée présentant une fusion de gènes NTRK1, NTRK2 ou NTRK3 identifiée au moyen de tests moléculaires courants réalisés dans des laboratoires titulaires d'une certification CLIA ou de toute autre certification similaire. Les patients chez qui la fusion de gènes NTRK a été identifiée par un laboratoire dont la certification ne peut être confirmée		

par le Promoteur au moment du consentement ont pu être inclus dans la cohorte 9 conformément aux versions 1.0 à 8.0 du protocole. À partir de la version 9.0 du protocole : Une certification CLIA ou équivalente est requise pour le laboratoire exécutant le test de fusion. Cependant, les patients peuvent être inclus, après discussion avec le promoteur, si la certification CLIA ou équivalente du laboratoire exécutant le test de fusion n'est pas confirmée au moment du consentement. 10. Les patients doivent avoir reçu un traitement standard antérieur adapté à leur type de tumeur et au stade de la maladie ou, selon l'avis de l'Investigateur, seraient peu susceptibles de tolérer ou de tirer un bénéfice cliniquement significatif d'un traitement de référence approprié. La conduite à tenir par une décision documentée prise lors d'une réunion de consultation pluridisciplinaire doit être communiquée au patient. Il convient d'explorer l'éligibilité du patient à un meilleur traitement que le traitement à l'étude. Les traitements antérieurs classiques de certains types de tumeur sont indiqués à l'annexe A de la section 12.1. 11. Les patients doivent présenter au moins une lésion mesurable définie selon les critères RECISTv1.1 (Eisenhauer, Therasse et al. 2009). Les patients ayant des tumeurs solides ne présentant aucune maladie mesurable selon les critères RECISTv1.1 (par ex., maladie évaluable uniquement) pouvaient être inclus dans la cohorte 8, quel que soit leur type de tumeur, selon les versions 1.0 à 8.0 du protocole. Les patients présentant des tumeurs primitives du SNC doivent répondre aux critères suivants : a. Avoir reçu un traitement préalable comprenant une irradiation et/ou une chimiothérapie, l'irradiation devant avoir pris fin plus de 12 semaines avant le Jour 1 du Cycle 1 (C1J1) du traitement, si cela est recommandé et adapté pour ce type de tumeur du SNC. b. Présenter au moins un site de maladie mesurable bidimensionnelle (confirmé par imagerie par résonance magnétique [IRM] et évaluable selon les critères RANO), la taille d'au moins une des lésions mesurables étant ≥ 1 cm dans tous les plans et observée sur plusieurs coupes d'imagerie. c. Réalisation d'une étude d'imagerie dans les 28 jours précédant l'inclusion. Si le patient suit un traitement par stéroïdes, la dose doit être stable depuis au moins 7 jours avant et pendant l'étude d'imagerie. d. Doivent être stables sur le plan neurologique sur la base d'un examen neurologique stable pendant les 7 jours précédant le recrutement. 12. Être âgé d'au moins 18 ans. 13. Score de performance : Obtenir un score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 3. Pour les patients inclus et atteints d'une tumeur primitive du SNC à

évaluer selon les critères RANO, obtenir un score de performance de Karnofsky

(KPS) ≥50 %(voir annexe B dans la section 12.2).

14. Tissu tumoral avant le traitement (obligatoire). S'il n'y a ni tissu frais prélevé ni tissu d'archive disponible, les patients peuvent éventuellement être inclus après consultation avec le promoteur.	
 15. Présenter un fonctionnement correct des organes, défini selon les critères suivants: a. Aspartate aminotransférase sérique (ASAT) et alanine aminotransférase sérique (ALAT) < 2,5 × la limite supérieure de la normale (LSN), ou ASAT et ALAT < 5 × LSN si les altérations de la fonction hépatique sont dues à une pathologie maligne sous-jacente b. Bilirubine totale < 2,5 × LSN, sauf dans le cas d'une obstruction biliaire. Les patients ayant des antécédents connus du syndrome de Gilbert et une élévation isolée de la bilirubine indirecte sont éligibles. c. Créatinine sérique < 2,0 × LSN OU un taux de filtration glomérulaire estimé ≥ 30 ml/minute selon la formule de Cockcroft-Gault : (140 – âge) × poids corporel (kg) × 0,85 (pour les femmes) créatinine sérique (mg/dl) × 72 l'un des résultats étant acceptable pour l'inclusion. 	
16. Être capable d'observer (ou, pour le tuteur, de faire observer) le traitement en ambulatoire, de se soumettre aux analyses biologiques de surveillance et de se présenter aux visites obligatoires au centre pendant la durée de la participation à l'étude	
17. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser deux méthodes de contraception efficaces, c'est-à-dire une qui soit utilisée par le patient et l'autre par son/sa partenaire, pendant toute la durée du traitement et pendant les 1 mois suivant la fin de l'étude.	
18. Être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.	_

Critères d'exclusion	0	N
 Avoir reçu un agent expérimental ou un traitement anticancéreux dans semaines ou 5 demi-vies précédant la date prévue de début du traiteme larotrectinib, le délai le plus court étant retenu, ou ne pas avoir récupé effets toxiques aigus et/ou cliniquement significatifs induits par le traitem question. 	ent par ré des	
 Progression antérieure pendant une période de traitement par inhibite tyrosine kinase ciblant les récepteurs TRK, approuvés ou expérimentau patients ayant été traités pendant moins de 28 jours et ayant arrêté le trait en raison d'une intolérance ou de sa toxicité sont éligibles. 	ıx. Les	
3. Présenter des métastases cérébrales symptomatiques ou instables. (Rema Les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques pe	•	

	participer à l'étude.) Les patients présentant des tumeurs primitives du SNC sont éligibles.	
4.	Présenter une pathologie maligne simultanée non contrôlée qui limiterait l'évaluation de l'efficacité du larotrectinib. Les pathologies acceptées peuvent inclure, mais sans s'y limiter, des cancers in situ du col de l'utérus, du sein ou de la peau, des tumeurs superficielles de la vessie, des cancers de la prostate à un stade précoce, et des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes cutanés.	
5.	Présenter une infection bactérienne, virale ou fongique systémique non contrôlée active, une pathologie cardiovasculaire instable ou une autre maladie systémique qui limiterait l'observance des examens réalisés dans le cadre de l'étude. On entend par pathologie cardiovasculaire instable :	
a.	Une hypertension non contrôlée persistante, c'est-à-dire une pression systolique > 150 mmHg et/ou une pression diastolique > 100 mmHg, malgré la prise d'antihypertenseurs. Chez les patients de moins de 18 ans, on entend par hypertension non contrôlée persistante une TA supérieure ou égale au 95e percentile, malgré la prise d'antihypertenseurs	
	Infarctus du myocarde au cours des 3 mois précédant la sélection	
	AVC au cours des 3 mois précédant la sélection Être dans l'incapacité d'arrêter un traitement par un puissant inhibiteur ou	
	activateur du cytochrome P450 (CYP450) 3A4 (CYP3A4) (voir annexe C dans la section 12.3) avant le début du traitement.	
7.	Grossesse ou allaitement.	
8.	En cours de guérison à la suite d'événements indésirables (EI) ou de réactions indésirables au médicament (RIM) dus aux traitements précédents. L'inclusion est conseillée seulement après résolution d'EI/RIM préexistants ou retour aux valeurs de référence.	
9.	Hypersensibilité connue ou suspectée à la substance active ou à l'un des ingrédients du produit médical expérimental (PME).	
10.	Antécédents connus d'une infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Tous les patients doivent faire un dépistage du VIH jusqu'à 28 jours avant de commencer le médicament à l'étude, à l'aide d'un test sanguin de dépistage du VIH, selon les règlements locaux	
11.	Infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC). Tous les patients doivent faire un dépistage du HBV et du HCV jusqu'à 28 jours avant de commencer le médicament à l'étude, à l'aide d'un bilan de dépistage de routine des virus des hépatites. Les patients positifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) ou l'anticorps anti-HBc (HBcAb) seront éligibles s'ils sont négatifs pour l'ADN du VHB; ces patients devraient recevoir un traitement antiviral prophylactique conformément à la notice du rituximab. Les patients positifs pour l'anticorps anti-VHC seront éligibles s'ils sont négatifs pour l'ARN du VHC	



MEL-SONIMEL01

Tolérance et impact de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique par

SonoCloud® en association avec nivolumab seul ou en combinaison avec l'Ipilimumab dans les métastases cérébrales de mélanome

Investigateur principal: Celeste LEBBE



https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04021420

Population cible: mélanomes stade III inopérables-IV avec au moins une localisation cérébrale. Patients en 1^{er,} 2^e ,3^e ou X-ieme ligne n'ayant pas été traités probablement par une immunotherapie

Traitement à l'étude : dispositif médical implantable « Sonocloud » combiné au Nivolumab (antiPD1) ou Nivolumab (antiPD1) + Ipilimumab (anti-CTLA4)

Schéma de traitement :

Dispositif médical implantable « Sonocloud » pour ouverture de la BHE

- -Bras monothérapie : Nivolumab 240mg IV toutes les 2 semaines et jusqu'à 12 semaines
- -Bras bithérapie : Nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines et jusqu'à 9 semaines.

Rythme des visites :

-Bras monothérapie : toutes les 2 semaines et jusqu'à 12 semaines

-Bras bithérapie : toutes les 3 semaines et jusqu'à 9 semaines

	Critères d'inclusion	0	N
1.	Patients présentant un mélanome métastatique confirmé histologiquement		
2.	Les patients doivent avoir récupéré de tous les effets secondaires de leur traitement systémique ou local le plus récent pour le mélanome métastatique (grade \leq 1).		
3.	Au moins une métastase cérébrale mesurable comprise entre 5 mm et 35 mm de diamètre, non traitée préalablement par chirurgie et / ou radiochirurgie et située à moins de 5 cm du crâne		
4.	Les patients peuvent avoir reçu ou non une radiochirurgie et / ou une intervention chirurgicale pour des métastases cérébrales; s'ils ont déjà reçu un traitement local, ils doivent avoir au moins 1 métastase cérébrale évaluable RANO et RECIST		
5.	Statut BRAF sauvage ou muté (et dans ce cas, traitement antérieur avec inhibiteur de BRAF +/- inhibiteur de la MEK autorisé)		
6.	État de performance (PS) de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤1		
7.	Âge> 18 ans		
8.	Hemoglobine ≥10g/dl		
9.	Plaquettes ≥ 100000mm3		
10.	Neutrophiles ≥1500/mm3		
11.	Clairance de la créatinine ≥ 50 ml/mn		

12. AST <3N	
13. ALT<3N	
14. Total bilirubine <1.5N	
15. Alcaline phosphatase <3N	
16. INR < 1.5	
17. Prothrombine ≥70%	
18. TCA <1.2	
19. Pas d'insuffisance hépatocellulaire	
20. Aucune blessure (non guérie) à la tête	
21. Aucune allergie au polyisoprène	
22. Consentement éclairé signé	
23. Patient avec couverture d'assurance maladie	
24. Espérance de vie> 3 mois	

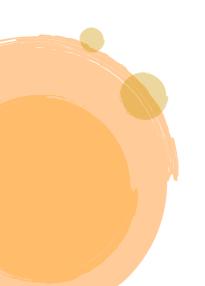
Critères d'exclusion	0	N
 Patient préalablement traité par antiPD1 (sauf traitement anti-PD1 adjuva Mélanome oculaire 	nt)	
3. Atteinte lepto-méningée symptomatique ou diffuse		
4. Métastases cérébrales hémorragiques symptomatiques.		
5. pression intracrânienne incoercible symptomatiques; les patients receval corticostéroïdes et les patients présentant des crises intermittentes peuver enrôlés s'ils ont une dose stable de corticostéroïdes (corticothérapie ≤ 30 jour) et un traitement antiépileptique depuis au moins 2 semaines avar participation à l'étude.	nt être O mg /	
6. Indication urgente pour la neurochirurgie ou la radiothérapie		

7. Malignité antérieure active au cours des 2 années précédentes, à l'exception des cancers curables localement qui ont été apparemment guéris ou de la leucémie lymphoïde chronique de stade I non traitée.	
8. Infection par le VIH connue	
9. Administration concomitante de traitements anticancéreux autres que ceux administrés dans cette étude	
10. Traitement avec tout médicament cytotoxique et / ou expérimental, antiCTLA4 ou thérapie ciblée ≤ 4 semaines ou moins de 5 demi-vies pour les traitements ciblés ou la chimiothérapie, avant le jour 1 de l'étude	
11. Radiothérapie cérébrale in toto antérieure	
12. Femmes enceintes ou allaitantes	
13. Contre-indications au nivolumab et à l'ipilimumab telles que définies dans le RCP https://www.vidal.fr/substances/24410/nivolumab/	
14. Les troubles médicaux graves ou incontrôlés qui, de l'avis de l'investigateur, peuvent augmenter le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du médicament à l'étude nuisent à la capacité du patient à recevoir un protocole thérapeutique ou à interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude	
15. Allergie à l'iode, au gadolinium, à la lidocaïne	
16. Contre-indications à SonoVue®: - hypersensibilité à l'hexafluorure de soufre, - syndrome coronarien aigu récent ou cardiopathie ischémique instable - insuffisance cardiaque congestive ≥ classe III ou IV telle que définie par la New York Heart Association - traitement concomitant par la dobutamine - hypertension artérielle pulmonaire sévère - hypertension systémique non contrôlée - syndrome de détresse respiratoire	
17. Traitement concomitant considéré de toxicité inconnue pour le SNC dans le contexte de l'ouverture BHE tel que: - Les benzodiazépines (ou tout autre sédatif / hypnotique seront exclues (interrompues pendant au moins 10 demi-vies avant l'ouverture de la BHE) car leur tolérance neurologique après ouverture de la BHE est inconnue) - antihistaminique - Médicament à convulsions - Butyrophenons, phénothiazine ou tout autre antipsychotique «conventionnel» - Barbiturique - inhibiteur de l'OAM - Anticholinergique	

18. Tout autre médicament selon l'investigateur provoquant une toxicité cérébrale due à l'ouverture du BHE	
19. Traitement anticoagulant ou antiplaquettaire	
20. Épilepsie non contrôlée	
21. Contre-indication IRM (claustrophobie, matériau métallique intracorporel)	
22. Phlébite, embolie pulmonaire active	
23. Prisonniers ou sujets incarcérés involontairement	
24. Les conditions psychologiques, familiales, sociologiques ou géographiques susceptibles d'entraver le respect du protocole et du calendrier de suivi de l'étude; ces conditions doivent être discutées avec le sujet avant l'enregistrement dans le protocole	

Programme d'études cliniques de phase 1/2 adaptative, en ouvert, au design complexe utilisant des médicaments expérimentaux avec ou sans Pembrolizumab ou Pembrolizumab seul chez des patients atteints de Mélanome (KEYNOTE - Uo2) : étude o2C

Investigateur principal: Celeste LEBBE



https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCTo4303169

Population cible: Mélanome stade IV (tout T, tout N, M1D) avec au moins 1 et pas plus de 5 métastases cérébrales pour les patients naïfs de traitement ou après échec d'immunothérapie. La ou les lésions mesurables cérébrales doivent être ≥ 10 mm et ≤ 30 mm

Traitement à l'étude : MK1308A (antiPD1+antiCTLA4) + Lenvatinib

Schéma de traitement :

MK-1308A (MK-1308 25 mg 1x/6 sem. IV + pembrolizumab 400 mg 1x/6 sem. IV) + lenvatinib 20 mg 1x/j par voie orale

Rythme des visites : 1 cycle=42 jours (Bras 4)

- Premier cycle: C1

- Puis chaque J1 des cycles suivants

	Critères d'inclusion	0	N
1.	Être atteint d'un mélanome de stade IV (tout T, tout N, M1D) selon l'AJCC.		
2.	Présenter au moins 1 et pas plus de 5 lésions mesurables de la maladie correspondant à des métastases cérébrales telles que définies par les critères RECIST1.1, confirmées par une RCIA: • La ou les lésions mesurables doivent être ≥ 10 mm et ≤ 30 mm au niveau du diamètre le plus grand. • Radiothérapie stéréotaxique préalable sur ≤ 3 MBM (mélanome avec métastases cérébrales, Melanoma Brain Metastasis), s'il y a eu un rétablissement complet et s'il n'y a aucune séquelle neurologique. Toute lésion précédemment irradiée présentant une croissance ou un changement ne sera pas considérée comme mesurable pour l'éligibilité à l'étude, mais sera autorisée. • Antécédents d'excision de ≤ 2 MBM s'il y a eu un rétablissement complet et s'il n'y a aucune séquelle neurologique. La reprise de la croissance dans la cavité laissée par toute lésion précédemment excisée ne sera pas considérée comme mesurable pour l'éligibilité à l'étude, mais sera autorisée. • Le prestataire d'imagerie central (PIC) confirmera ce critère d'éligibilité avant la randomisation/l'affectation du traitement		
3.	Avoir fourni une biopsie tumorale d'une lésion extracrânienne et/ou intracrânienne pour confirmer le diagnostic histologique ou cytologique et pour l'analyse des biomarqueurs. • Remarque : Les participants doivent soumettre à un laboratoire central d'anatomopathologie un échantillon de tumeur pendant la sélection afin d'évaluer l'adéquation des tissus tumoraux. Les participants qui ne soumettent pas d'échantillon de tissu tumoral ne seront pas randomisés/affectés. Il n'est pas nécessaire de confirmer l'adéquation du tissu tumoral avant la randomisation/l'affectation		

- a) En cas de présence de maladie extracrânienne, un nouveau prélèvement d'échantillon tumoral est fortement privilégié. Dans le cas où il n'est pas possible de fournir du tissu nouvellement obtenu, ou en cas de présence d'une maladie uniquement intracrânienne, un échantillon d'archives peut être acceptable après discussion avec le promoteur. Pour les participants qui ont été traités par un traitement PD1/L1, des échantillons archivés obtenus après le traitement par agent PD1/L1 sont privilégiés, mais pas obligatoires.
- b) Si un nouvel échantillon de tissu est soumis, il est préférable que la biopsie tumorale n'ait pas été réalisée à partir d'une lésion cible extracrânienne ou intracrânienne isolée. Si l'échantillon de biopsie a été obtenu à partir d'une lésion cible isolée, une nouvelle IRM (lésion intracrânienne) ou TDM (lésion extracrânienne) doit être effectuée à la sélection après la biopsie et la maladie mesurable doit être confirmée par une RCIA
- 4. Être neurologiquement asymptomatique en présence de métastases cérébrales et ne pas avoir nécessité ni reçu de corticothérapie systémique dans les 10 jours précédant le début du traitement à l'étude.
- 5. Être en capacité de passer une IRM avec l'agent de contraste gadolinium.
- 6. Ne pas avoir reçu plus de 3 lignes de traitement pour son mélanome métastatique, comprenant un schéma de traitement adjuvant.

Traitement antérieur

- 7. Traitement systémique antérieur autorisé : le traitement antérieur pour une maladie non résécable ou métastatique peut inclure des schémas adjuvants approuvés, IFN-α, anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4, et des agents moléculairement ciblés approuvés. Des stéroïdes de substitution physiologique sont autorisés.
- Les participants qui ont reçu un traitement anti-PD-1/PD-L1 doivent avoir reçu au moins 2 doses préalables d'un anticorps monoclonal (Acm) anti-PD-1/L1.
- Chez les participants ayant reçu un traitement antérieur par un inhibiteur BRAF, la progression de la maladie intracrânienne doit être démontrée (RECIST > 20 % ou nouvelles métastases cérébrales mesurables) par rapport au nadir de la réponse intracrânienne au cours du traitement par un inhibiteur BRAF et doit être confirmée par une deuxième IRM cérébrale après la période de sevrage thérapeutique de ±3 jours. Dans ce cas, le centre doit soumettre à l'examen du promoteur des images préalables à l'étude de qualité diagnostique prises à au moins 3 dates différentes afin de déterminer une progression de la maladie mise en évidence par radiologie, comme spécifié. La confirmation de la progression par une nouvelle IRM peut ne pas être nécessaire pour de nouvelles lésions apparaissant sous traitement par inhibiteur BRAF ; cela peut être géré par consultation du promoteur. Le PIC confirmera ce critère d'éligibilité grâce à ces images préalables à l'étude avant la

critère d'éligibilité grâce à ces images préalables à l'étude avant la randomisation/affectation du traitement.

	Critères d'exclusion	0	N
1.	Avoir un diagnostic de déficit immunitaire ou recevoir actuellement untraitement chronique systémique par corticoïdes (à raison de plus de 10 mg par jour d'équivalent prednisone) ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 10 jours avant l'administration de la première dose du traitement à l'étude (basé sur 5 fois la demi-vie prévue de la dexaméthasone). Les participants souffrant d'asthme qui nécessitent l'utilisation intermittente de bronchodilatateurs, de corticoïdes inhalés ou d'injections locales de corticoïdes ne seront pas exclus de l'étude		
2.	Présenter ou avoir des antécédents d'atteinte leptoméningée connue. Les participants avec une suspicion de maladie leptoméningée (MLM), uniquement par les symptômes cliniques (sans résultats d'imagerie), doivent faire l'objet d'une analyse de liquide céphalo-rachidien (LCR) afin d'étayer le diagnostic de MLM, sauf en cas de contre-indication en matière d'analyse de LCR		
3.	Avoir reçu une précédente radiothérapie stéréotaxique ou hautement conformationnelle dans les 2 semaines précédant le début de l'administration pour cette étude. Notez que le champ de la radiothérapie stéréotaxique ne doit pas avoir inclus la ou les lésions cibles du cerveau.		
4.	Présenter une hémoptysie cliniquement significative ou un saignement de la tumeur au cours des 2 semaines précédant la prise de la première dose du médicament à l'étude		
5.	Avoir une hémorragie intracrânienne non traitée ou non résolue due à des métastases du système nerveux central de taille plus que ponctuelle à l'évaluation par IRM obtenue dans les 28 jours précédant l'inclusion dans l'étude.		
6.	Présenter une infection active exigeant une thérapie systémique.		
7.	Présenter une autre tumeur maligne connue qui a progressé ou qui a nécessité un traitement actif au cours des 2 dernières années. Les exceptions au paramètre d'exclusion par tumeur maligne secondaire incluent le carcinome basocellulaire cutané, le carcinome épidermoïde cutané, le mélanome primitif nouveau sans ulcération de < 1 mm de profondeur et sans atteinte ganglionnaire, le lymphome folliculaire de grade 1 ou le carcinome in situ (p. ex., carcinome du sein, cancer in situ du col de l'utérus) ayant fait l'objet d'un traitement potentiellement curatif.		
8.	Être atteint d'un mélanome oculaire.		



ESSAIS CLINIQUES CARCINOME

CCM métastatique avec statut p53 connu, en 1er ligne ou après échec antiPD1/PDL1.-KRT.



Étude de Phase Ib/II en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de KRT-232 en monothérapie chez des patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) exprimant p53 de type sauvage (p53WT) sans réponse à une immunothérapie par anti-PD-1 ou anti-PD-L1, ou en association avec l'avélumab chez des patients atteints de CCM naïfs de traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1

Investigateur principal: Celeste LEBBE



https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCTo37876o2

Population cible : CCM métastatique avec statut p53 connu, en 1^{er} ligne ou après échec antiPD1/PDL1.

Traitement à l'étude :

- -Cohorte 1 : KRT-232 (inhibiteur de MDM2) après échec d'antiPD1/PDL1
- -Cohorte 2 : KRT-232 (inhibiteur de MDM2) + Avelumab (antiPDL1) pour les patients naïfs de traitement

Schéma de traitement :

- -Cohorte 1-bras 1b: KRT-232 (inhibiteur de MDM2) 240mg 1 fois/jour pendant 5 jours et 23 jours off -cycle de 28 jours
- -Cohorte 1-bras 2b: KRT-232 (inhibiteur de MDM2) 180mg 1 fois/jour pendant 5 jours et 23 jours off -cycle de 28 jours
- -Cohorte 1-bras3 : KRT-232 (inhibiteur de MDM2) 120mg 1 fois/jour pendant 7 jours et 14 jours off -cycle de 28 jours
- -Cohorte 2 : KRT-232 (inhibiteur de MDM2) 120mg 1 fois/jour pendant 5 jours et 23 jours off -cycle de 28 jours + Avelumab 800mg toutes les 2 semaines

Rythme des visites :

-Cohorte 1-bras 1b et Cohorte 1-bras 2b : 1 cycle = 28 jours

1^{er} cycle: J1, J2, J5, J6, J8, J15, J22

2^e cycle : J1, J6, J8, J15, J22 3^E cycle : J1, J8, J15, J22

Puis tous les J1 des cycles suivant

-Cohorte 1, bras3: 1 cycle = 21 jours

1^{er} cycle : J1, J2, J7, J8, J15

2^e cycle : J1, J8, J15 3^E cycle : J1, J8, J15

Puis tous les J1 des cycles suivants

-Cohorte 2: 1 cycle = 28 jours

 1^{er} cycle : J1, J2, J5, J6, J8, J15, J22

2^e cycle : J1, J6, J8, J15, J22 3^E cycle : J1, J8, J15, J22

Puis tous les J1 des cycles suivants

Critères d'inclusion	0	N
1- Pour la Cohorte 1, les patients doivent ne pas avoir répondu à un traitement par au moins un inhibiteur anti-PD-1 ou anti-PD-L1 contre le CCM métastatique.		
2- Pour la Cohorte 2, les patients doivent être naïfs de traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 contre le CCM métastatique.		
3- Adultes ≥ 18 ans.		

4-	Indice de performa	nce ECOG de 0 à 1.
----	--------------------	--------------------

- 5- CCM confirmé par examen histologique. La maladie doit être mesurable, avec au moins 1 lésion mesurable selon les critères RECIST, version 1.1 (Eisenhauer 2009, Annexe 3).
- 6- CCM exprimant p53WT sur base d'un test reconnu par les CLIA ou par la FDA.
- 7- Un échantillon de tissu tumoral frais ou prélevé antérieurement (archivé) doit être soumis aux fins de recherche sur les biomarqueurs. Les échantillons de tissu archivé doivent avoir été prélevés par biopsie effectuée ≤ 2 ans avant la date de la signature du formulaire de consentement éclairé propre à cette étude.
- 8- Fonctions hématologique, hépatique et rénale suffisantes dans les 14 jours précédant la première administration de KRT-232 :
 - a. Fonction hématologique : ANC ≥ 1,0 × 109/l en l'absence de facteurs de croissance au cours des 7 derniers jours ; numération des plaquettes ≥100 × 109/l
 - b. Fonction hépatique : bilirubine totale ≤ 2,0 fois la limite supérieure de la normale (LSN), sauf en cas de syndrome de Gilbert ; aspartate transaminase/transaminase glutamooxaloacétique sérique (ASAT/SGOT) et alanine transaminase/transaminase glutamique pyruvique sérique (ALAT/SGPT) ≤ 2,5 LSN.
 - c. Fonction rénale : clairance de la créatinine estimée ≥ 30 ml/min selon l'équation de Cockcroft-Gault :

$$eCl_{Cr} = \frac{\left(140 - \hat{\mathsf{A}}\mathsf{ge}\right) \times \mathsf{Masse\ corporelle}(\mathsf{en\ kilogrammes}) \times [0.85\ \mathit{si\ Femme}]}{72 \times \mathsf{Cr\acute{e}atinine\ s\acute{e}rique\ (en\ mg/dl)}}$$

9- Les femmes aptes à procréer et les hommes avec une partenaire apte à procréer devront obligatoirement utiliser une méthode de contraception efficace pendant l'étude. En outre, les hommes devront continuer à utiliser une méthode de contraception pendant 3 mois après la dernière administration du médicament à l'étude, et les femmes devront continuer à utiliser une méthode de contraception pendant 1 mois et 1 semaine après la dernière administration du médicament à l'étude. Une méthode de contraception efficace pour les hommes est l'utilisation de préservatifs. Les méthodes de contraception efficaces pour les femmes comprennent les suivantes : (a) contraceptif hormonal combiné à base d'œstrogène et de progestérone (oral, intra-vaginal, transdermique); (b) dispositif intra-utérin associé à une méthode barrière; (c) système intra-utérin hormonal associé à une méthode barrière ; (d) obturation ou ligature bilatérale des trompes ; (e) partenaire vasectomisé ; et (f) abstinence sexuelle lorsque c'est le style de vie préféré et habituel de la patiente. L'abstinence périodique (p. ex., méthodes du calendrier, de l'ovulation, symptothermique, post-ovulation) et le coït interrompu ne sont pas

des méthodes	de contraceptio	n acceptables.
acs inclinacs	ac contraceptio	II acceptables.

	Critères d'exclusion	0	N
1-	Pour la Cohorte 2, les patients ne doivent pas avoir reçu une greffe de cellules souches et ne doivent pas présenter de maladie auto-immune, de pathologies nécessitant une immunosuppression systémique ou une infection active au VHB ou au VHC.		
2-	Traitement anticancéreux concomitant tel que chimiothérapie, traitement de réduction tumorale, immunothérapie ou traitement par cytokines dans les 28 jours ou les 5 demi-vies environ précédant la première administration de KRT-232, l'échéance la plus courte prévalant.		
3-	Radiothérapie dans les 2 semaines précédant la première administration de KRT-232.		
4-	Toxicité due à une radiothérapie antérieure qui n'est pas revenue au Grade 0 ou au Grade 1 selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE) (à l'exception d'une alopécie de Grade 2).		
5-	Participation à une autre étude clinique interventionnelle dans les 4 semaines précédant la première administration de KRT-232 (la participation à des études observationnelles est autorisée).		
6-	Patients antérieurement traités par des antagonistes de MDM2 ou des thérapies ciblant p53.		
7-	Femmes enceintes ou qui allaitent.		
8-	Antécédents de transplantation d'organe majeur.		
9-	Patients présentant des métastases du système nerveux central (SNC) documentées et jamais traitées.		
10	-Maladie intercurrente non contrôlée comprenant, entre autres, hépatite A aiguë; antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH); cardiopathie cliniquement significative (Classe III ou IV de la New York Heart Association); insuffisance cardiaque congestive symptomatique; angor instable; arythmie ventriculaire; maladie psychiatrique/difficultés sociales susceptibles de compromettre le respect des critères de l'étude.		

11-Patients présentant une infection bactérienne, fongique, parasitaire ou virale cliniquement significative qui nécessite un traitement. Le processus de	
sélection/d'inclusion des patients présentant des infections bactériennes aiguës	
nécessitant le recours à des antibiotiques doit être retardé jusqu'à ce que le	
cycle d'antibiothérapie soit terminé.	
12-Autre malignité au cours des 3 dernières années, autre qu'une leucémie	
lymphoïde chronique (LLC), un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde	
ayant fait l'objet d'un traitement à visée curative, un carcinome in situ du col de	
l'utérus, un cancer de la prostate non métastatique circonscrit à l'organe ou	
traité avec un taux normal d'antigène spécifique de la prostate, un cancer du	
sein in situ après résection chirurgicale complète, ou un carcinome de la vessie	
à cellules transitionnelles superficielles. Pour être admissibles, les patients	
atteints de LLC ne doivent pas, de l'avis de l'investigateur, nécessiter ou	
recevoir actuellement un traitement de leur LLC pour être admissibles.	
13- Allongement de l'intervalle QTc de Grade 2 ou supérieur (> 480 millisecondes	
selon les critères NCI-CTCAE, version 5.0).	



ESSAIS CLINIQUES MALADIE DE KAPOSI

Kaposi endémique ou classique, VIH négatif – KAPVEC



Essai clinique de phase II multicentrique évaluant le talimogene laherparepvec dans la maladie de Kaposi classique ou endémique

Investigateur principal: Celeste LEBBE

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04065152



Population cible : Kaposi endémique ou classique avec au moins 2 lésions cutanée ≥ 10 mm injectables non irradiés et 2 lésions cutanée ≥ 10 mm biopsiable, VIH négatif

Traitement à l'étude : TVEC Talimogene laherparepvec (Virus oncolytique)

Schéma de traitement :

TVEC en IT 10⁶ (UFP)/mL au cycle 1 puis 10⁸ (UFP)/mL pour les cycles suivants jusqu'à 6 mois

Rythme des visites :

- -1^{er} cycle =3 semaine
- -puis toutes les 2 semaines à partir du cycle 2

	Critères d'inclusion	O	N
1.	Maladie de Kaposi endémique ou classique confirmée histologiquement en		
	progression, mais qui ne nécessite pas de traitement systémique		
2.	Maladie mesurable et injectable, comme défini :		
	 · Au moins 2 lésions cutanées ≥ 10 mm de plus grand diamètre, dans un champ non irradié auparavant 		
	· Au moins 2 autres lésions cutanées ≥ 10 mm de plus grand diamètre		
	disponibles pour les biopsies cutanées répétées, dans un champ non irradié auparavant		
	· Chaque lésion cutanée peut être remplacée par un cluster de petites lésions		
	séparées d'une distance<2mm, si le plus grand diamètre du cluster répond aux critères précédents.		
3.	Être disposé à fournir des tissus à partir d'une biopsie cutanée		
4.	Délai de 4 semaines entre un précédent traitement spécifique du		
	SK (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie incluant l'interféron)		
5.	Fournir un consentement écrit et éclairé avant l'exécution de toute procédure		
	spécifique à une étude;		
6.	Patient >18 ans ayant signé le consentement éclairé		
7.	ECOG = 0 ou 1		
8.	Fonctions biologiques :		
	Hématologie : Neutrophiles (ANC) ≥1,500/mcL,		
	Plaquettes≥100,000/mcL, Hémoglobine ≥8 g/		
	Rénal : Serum creatinine ≤ 1.5 ULN, ou clairance de la creatinine ≥ 40mL/min		
	(en utilisant la formule MDRD) pour les sujets avec un niveau de creatinine > 1.5		
	x ULN.		
	Hépatique: AST (SGOT) et ALT (SGPT) ≤ 2.5xULN, bilirubine totale≤ 1.5xULN ou		
	bilirubine directe ≤ ULN pour les sujets avec une bilirubine totale >1.5xULN.		
	Coagulation : PT≤1.5; PTT (TCA) ≤1.5		1
9.	Les femmes susceptibles d'avoir des enfants doivent avoir un test de grossesse		
	négatif dans les 72h avant le premier jour de traitement de l'étude		

10. Avoir une assurance maladie	

Critères d'exclusion	0	N
 Antécédent de transplantation d'organe ou d'infection VIH (sérologie HIV 1/2 positive à la sélection) 		
2. Atteinte viscérale symptomatique de KS incluant les métastases cérébrales		
3. Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique (c'est-à-dire avec l'utilisation d'agents modificateurs de la maladie, de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs). Le traitement substitutif (par exemple, la thyroxine, l'insuline ou un traitement physiologique de substitution aux corticostéroïdes en cas d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire, etc.) n'est pas considéré comme une forme de traitement systémique. Les patients atteints de vitiligo, de diabète de type I, d'hypothyroïdie, de psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique sont autorisés à participer à l'étude		
4. Preuves d'immunosuppression cliniquement significative telles que: état d'immunodéficience primaire tel que la maladie d'immunodéficience combinée sévère; infection opportuniste concomitante;		
 Recevoir un traitement immunosuppresseur systémique comprenant des doses de corticostéroïdes par voie orale> 10 mg / jour de prednisone ou l'équivalent dans les 7 jours précédant l'inclusion; 		
6. Dysfonction cardiaque cliniquement significative (insuffisance cardiaque symptomatique, arythmie ou troubles de conduction cliniquement significatifs)		
7. Lésions cutanées herpétiques actives ou complications antérieures d'une infection à HSV-1 (par exemple, kératite herpétique ou encéphalite);		
8. traitement systémique intermittent ou chronique (intraveineux ou oral) avec un antiherpétique (par exemple, l'acyclovir), autre que l'usage topique intermittent;		
 traitement antérieur par laparaparpvec talimogène ou tout autre virus oncolytique; 		
10. radiothérapie préalable dans laquelle les champs chevauchent les sites d'injection;		
11. Immunosuppresseur, chimiothérapie, radiothérapie, traitement du cancer biologique ou chirurgie majeure dans les 28 jours précédant l'inscription ou n'ayant pas récupéré le niveau 1 de CTCAE ou plus après un événement indésirable lié au traitement du SK administré plus de 28 jours avant l'inscription.		
12. thérapie préalable avec un vaccin antitumoral		
13. reçu le vaccin vivant dans les 28 jours précédant l'inscription		
14. Traitement en cours avec un autre essai expérimental sur un dispositif expérimental ou un médicament, ou moins de 28 jours après la fin du traitement avec un autre essai expérimental sur un dispositif expérimental ou		

un médicament;	
15. hépatite B aiguë ou chronique active (HbS Ag détectée) ou infection C (détection d'ARN du VHC) à l'inclusion;	
16. Autre tumeur maligne connue en cours ou nécessitant un traitement actif au cours des 3 dernières années. Les exceptions incluent les carcinomes basocellulaires de la peau ou les carcinomes épidermoïdes de la peau ayant subi un traitement potentiellement curatif, ou un cancer in situ du col;	
17. Sensibilité à l'un des produits ou composants à administrer	
18. les troubles psychiatriques ou liés à l'abus de substrance qui entraveraient la coopération avec les exigences du protocole;	
19. Enceinte ou allaitante, ou sur le point de concevoir ou de donner naissance à un enfant au cours de la durée prévue de l'essai et 3 mois après la dernière dose de talimogene laherparepvec	
20. Sujets ne souhaitant pas minimiser l'exposition de son sang ou d'autres liquides corporels à des personnes présentant un risque plus élevé de complications induites par le HSV-1, telles que les personnes immunodéprimées, les personnes connues pour être infectées par le VIH, les femmes enceintes ou les nourrissons de moins de 3 ans de 3 mois, au cours du traitement par talimogene laherparepvec et jusqu'à 30 jours après la dernière dose de talimogene laherparepvec.	
21. Patiente enceinte ou allaitante, ou sur le point de concevoir ou de donner naissance à un enfant au cours de la durée prévue de l'essai.	
22. Sujet féminin en âge de procréer qui ne veut pas utiliser une ou plusieurs méthodes de contraception efficaces pendant le traitement à l'étude et pendant les 3 mois suivant la dernière dose de talimogene laherparepvec.	
23. Personnes vulnérables : sujets privés de liberté sur décision administrative ou judiciaire, sujets recevant des soins psychiatriques sous contrainte, sujets sous mesure de protection légale, sujet hors d'état d'exprimer son consentement.	

