



MEL-IGNYTE

**Étude multicentrique, ouverte de Phase I/II sur
le RP1 en monothérapie et en association avec
un inhibiteur de PD-1 chez des patients
atteints d'une tumeur solide**

Investigateur principal : Celeste LEBBE

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03767348>



Population cible : Cancer Cutané en Xe ligne ayant progressé après un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1. L'anti-PD-1 ou anti-PD-L1 doit être la dernière ligne de traitement. Nécessité d'au moins une lésion cible et une lésion biopsiable (la lésion cible peut servir pour la biopsie)

Traitement à l'étude : antiPD1 (Nivolumab)+ rHSV-1hGM-CSF, GALV-GP-R- (virus oncolytique RP1)

Schéma de traitement :

antiPD1 (Nivolumab) 240 mg IV toutes les 2 semaines + rHSV-1hGM-CSF, GALV-GP-R- (RP1) en intra tumorale toutes les 2 semaines et jusqu'à 8 injections.

Nivolumab toutes les 2 semaines pendant les 4 premières mois puis toutes les 4 semaines

Rythme des visites : 1 cycle=14 jours

- Premier cycle : J1, J15

- cycles suivant : J1 et J15 à chaque cycle

Critères d'inclusion	O	N
Critères communs aux 2 cohortes réfractaires à un anti-PD1 (mélanome et NMSC)		
1. Acceptent volontiers de fournir un consentement éclairé par écrit avant l'exécution d'une quelconque procédure liée à l'étude et sont disposés à et capables de se conformer à tous les aspects du protocole.		
2. Hommes ou femmes âgé(e)s de ≥ 18 ans le jour de la signature du consentement éclairé.		
3. Au moins une tumeur mesurable (incluant l'utilisation d'une injection guidée par imagerie) mesurant ≥ 1 cm dans son plus grand diamètre ou $\geq 1,5$ cm dans son plus petit diamètre (dans le cas d'un ganglion lymphatique) et des lésions pouvant être injectées qui, regroupées, mesurent ≥ 1 cm dans leur plus grand diamètre.		
4. Les femmes en mesure d'avoir des enfants doivent avoir un résultat négatif au dosage de la gonadotrophine humaine (β -hCG) ; le test doit avoir une sensibilité minimum de 25 UI/ml ou unités équivalentes de β -hCG à la sélection dans les 72 heures précédant l'administration de la première dose et un test urinaire de grossesse négatif au Jour 1 du Cycle 1. Pour les tests de grossesse sériques et urinaires et les instructions les concernant, voir protocole, chapitre 9.6.8.		
5. Les patientes en mesure d'avoir des enfants doivent accepter d'éviter de devenir enceintes et d'adopter une méthode de contraception très efficace jusqu'à 90 jours après la dernière dose du traitement de l'étude pour les patientes recevant RP1 en monothérapie et jusqu'à 150 jours après pour celles recevant RP1 et nivolumab. Se reporter au chapitre 9.6.8 du protocole pour la définition des		

méthodes contraception très efficaces et pour les consignes aux patients et à leur(s) partenaire(s).		
6. Les patients de sexe masculin en mesure d'engendrer un enfant doivent accepter d'éviter de provoquer une grossesse chez leur partenaire et accepter d'adopter une méthode de contraception très efficace jusqu'à 90 jours après l'administration de la dernière dose de RP1 ; ils doivent également s'abstenir de faire des dons de sperme au cours de cette période. Se reporter au protocole, chapitre 9.6.8 pour la définition des méthodes contraception très efficaces et pour les consignes aux patients et à leur(s) partenaire(s).		
7. Hématologie adéquate, notamment : a. Un nombre de leucocytes $\geq 2,0 \times 10^9/l$ b. Un nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ c. Un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ d. Un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl ou $\geq 5,6$ mmol/l (sans dépendance à l'érythropoïétine et sans administration de transfusions sanguines/culots de globules rouges dans les 2 semaines précédant l'administration du médicament de l'étude).		
8. Fonction hépatique adéquate, notamment : a. Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) (sauf chez les patients ayant un syndrome de Gilbert qui doivent avoir une bilirubine totale $< 3,0 \times$ LSN) ou un taux bilirubine directe \leq LSN chez un patient ayant un taux de bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN b. Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) $\leq 3,0 \times$ LSN (ou $\leq 5,0 \times$ LSN, en cas de métastases hépatiques) c. Phosphatase alcaline (PA) $\leq 2,5 \times$ LSN (ou $\leq 5,0 \times$ LSN, en cas de métastases hépatiques ou osseuses)		
9. Fonction rénale adéquate, notamment : a. Créatininémie $\leq 1,5 \times$ LSN ou clairance de la créatinine mesurée ou calculée (selon la formule de Cockcroft) ≥ 40 ml/minute pour les patients ayant un taux de créatinine $> 1,5 \times$ LSN de référence pour l'établissement		
10. Coagulation : a. Temps de prothrombine (TP) ou rapport international normalisé (INR) $\leq 1,5 \times$ LSN, sauf si le/la patient(e) reçoit un traitement anticoagulant, auquel cas le TP et le temps de céphaline/temps de céphaline activé (TCA) doivent se situer dans les limites thérapeutiques pour l'utilisation prévue des anticoagulants. b. TCA $\leq 1,5 \times$ LSN sauf si le/la patient(e) reçoit un traitement anticoagulant aussi longtemps que le TP et le TCA se situent dans les limites thérapeutiques pour l'utilisation prévue des anticoagulants		
11. Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG (IP) ≤ 1 .		
12. Ont fourni un bloc de tissu fixé au formol et inclus en paraffine ou des coupes de tissu tumoral non colorées, obtenues dans les 6 mois précédant l'inclusion avec le compte rendu d'anatomopathologie correspondant, qui doivent être soumis au laboratoire central pour inclusion. La pièce de biopsie doit provenir d'une		

exérèse, d'une incision ou d'une biopsie au trocart. Les aspirations à l'aiguille fine ne sont pas admissibles. Une biopsie récente est requise à la sélection si aucune biopsie archivée (dans les 6 mois précédant l'inclusion) n'est disponible.		
13. Tumeur mesurable évaluée par le centre local selon les critères RECIST v1.1 tels que modifiés pour utilisation dans cette étude. Des lésions situées dans une zone antérieurement irradiée sont jugées mesurables si une progression a été démontrée pour ces lésions.		
14. Espérance de vie d'au moins 3 mois		
Pour la cohorte Mélanome cutané réfractaire à un anti-PD1 (125 patients) :		
15. Diagnostic de mélanome cutané non résecable de stade IIIb-IV		
16. Les patients doivent avoir une confirmation de la progression de la maladie documentée par une évaluation radiologique effectuée au moins 4 semaines après la constatation initiale de la progression de la maladie pendant le traitement avec un anticorps anti-PD1 (par exemple nivolumab ou pembrolizumab), administré en monothérapie ou en association avec un anti-CTLA-4 (par exemple, ipilimumab), des thérapies ciblées, une chimiothérapie ou des médicaments expérimentaux (traitement par virus oncolytique exclu) pendant au moins huit semaines consécutives. La thérapie contenant l'anti-PD1 doit être la ligne de traitement précédant immédiatement l'inclusion. Une seule ligne de traitement antérieure contenant un anti-PD1 est autorisée.		
17. Un traitement antérieur avec un anti-PD1 doit s'être poursuivi depuis le moment de la progression initiale de la tumeur jusqu'à la confirmation de la progression de la maladie (c'est-à-dire, qu'aucune dose de traitement anti-PD-1 n'a été sautée). La confirmation de maladie progressive peut avoir lieu au cours de la période de sélection de la présente étude. Remarque : si une progression radiologique visible à l'examen initial (lorsque la progression a été documentée) s'accompagne d'une progression clinique évidente, définie par un déclin de l'indice de performance directement attribuable à la maladie ou par une augmentation des symptômes liés à la maladie, il n'est pas nécessaire de poursuivre la thérapie anti-PD-1.		
18. Les patients traités avec un anti-PD1 dans un contexte de traitement adjuvant avec progression documentée de la maladie pendant ce traitement adjuvant peuvent être inclus. Dans ce contexte, la confirmation peut être assurée par une biopsie à la place de l'imagerie.		
19. Le statut de la mutation BRAF des patients doit être connu et documenté. Si le statut est positif pour la mutation BRAF V600, un inhibiteur de BRAF seul ou une thérapie dirigée contre BRAF/MEK (à la discrétion de l'investigateur) sont aussi autorisés avant le traitement anti-PD-1. Aucune autre ligne de traitement antérieure n'est autorisée.		
20. Lactate déshydrogénase (LDH) < 2,0 × LSN. Jusqu'à 20 % de patients, maximum, ayant une LDH ≥ 2 × LSN peuvent être inclus sous réserve que les autres critères d'éligibilité soient satisfaits.		

Pour la cohorte Patients atteints de NMSC (45 patients, y compris 15 qui ont présenté un échec antérieur au traitement avec un anti-PD-1/PD-L1) :

21. Diagnostic histologique de NMSC localement avancé ou métastatique qui est jugé non curable par exérèse chirurgicale, incluant des patients atteints de carcinome basocellulaire, de carcinome épidermoïde cutané, de carcinome basosquameux, de carcinome à cellules de Merkel, de dermatofibrosarcome protubérant (DFSP) de haut grade, d'angiosarcome de la peau, d'un sarcome de Kaposi non lié au virus de l'immunodéficience non humaine (non VIH), d'un carcinome des glandes sébacées et de carcinomes eccrines (annexiels) incluant le porocarcinome eccrine, l'hydroadénocarcinome, le carcinome eccrine muqueux et le carcinome annexiel microkystique, pour lesquels un traitement dirigé contre PD-1/PD-L1 est conforme aux indications approuvées à l'heure actuelle ou pour des patients qui ont épuisé les thérapies actuellement disponibles pour leur cancer, y sont devenus intolérants ; le lymphome cutané à cellules T (LCCT) est exclu.

Remarque : Un traitement antérieur avec un anti-PD-1/PD-L1 doit avoir échoué chez quinze patients ayant un NMSC ; 30 patients ayant un NMSC doivent n'avoir jamais été traités avec un anti-PD-1/PD-L1.

Critères d'exclusion	O	N
1. Traitement antérieur avec une thérapie oncolytique		
2. Le patient a une infection par le virus de l'hépatite B ou C aiguë ou chronique active ou des antécédents connus d'hépatite B (définie par une réaction à l'antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg]) ou une infection connue active par le virus de l'hépatite C (définie par une détection qualitative de l'ARN du VHC) ou une infection par le VIH. Remarque : aucun test de dépistage de l'hépatite B ou de l'hépatite C ou du VIH n'est requis sauf en cas d'obligation par une autorité de santé ou d'indication clinique.		
3. Le patient a eu une infection systémique nécessitant des antibiotiques intraveineux (IV) ou une autre infection grave dans les 14 jours précédant l'administration du médicament expérimental.		
4. Le patient a une infection herpétique active significative ou a des antécédents de complications d'infection par le VHS-1 (par exemple kératite ou encéphalite herpétique).		
5. Thérapies systémiques contre le cancer, à l'exclusion d'une thérapie dirigée contre PD1/PDL1, seule ou en association, dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'étude ou cinq demi-vies (la durée la plus courte étant retenue) avant la première administration de RP1 ou n'a pas récupéré de tous les EI dus aux thérapies antérieures, revenant à un Grade 1 desCTCAE ou à leur niveau à l'inclusion.		

<p>Remarque : les patients présentant des toxicités après des thérapies anticancéreuses antérieures qui ne sont pas considérées comme présentant un risque probable de sécurité comme une alopecie ou une neuropathie de grade ≤ 2, ou des EI à médiation immunitaire qui sont peu susceptibles de récidiver avec les contre-mesures habituelles (par exemple substitution hormonale après crise surrénalienne, insuffisances endocriniennes stables telles qu'une insuffisance thyroïdienne ou corticosurrénale), sont une exception à ce critère et peuvent être éligibles à participer à l'étude après discussion avec le Moniteur médical</p>		
<p>6. Pathologies nécessitant un traitement immunosuppresseur (avec des doses > 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) de corticostéroïdes systémiques autrement que dans le cadre d'une thérapie de substitution des corticostéroïdes dans les 14 jours précédant l'inclusion. Pour la définition d'un traitement de substitution, voir le chapitre 7.3 du protocole</p>		
<p>7. Maladie active de la leptoméninge/pie-mère ou une métastase cérébrale incontrôlée non traitée : Les patients ayant des antécédents de métastase cérébrale traitée et, au moment de la sélection, des métastases asymptomatiques stables du système nerveux central (SNC) sont éligibles, sous réserve de satisfaire les critères suivants : a. L'imagerie cérébrale ne montre aucun signe probant de progression dans un intervalle d'au moins 4 semaines entre la sélection et la répétition de l'examen, et l'état clinique reste stable pendant au moins 2 semaines. b. Il existe une maladie mesurable en dehors du SNC. c. Seules les métastases supratentorielles sont autorisées. d. Aucun traitement continu de l'atteinte du SNC par corticostéroïdes n'est requis ; les anticonvulsivants à doses stables sont autorisés. e. Aucune irradiation stéréotaxique ou de tout le cerveau dans les 14 jours précédant l'inclusion.</p>		
<p>8. Intervention chirurgicale majeure ≤ 2 semaines avant de commencer le médicament de l'étude. Remarque : si le patient a subi une chirurgie majeure, il/elle doit avoir récupéré convenablement de la toxicité et/ou des complications de l'intervention avant de commencer le traitement de l'étude.</p>		
<p>9. Toute pathologie maligne ≤ 3 ans avant l'inclusion, à l'exception du cancer faisant spécifiquement l'objet de la recherche dans cette étude et un cancer récidivant localement après avoir été traité dans un but curatif (par exemple, résection d'un cancer basocellulaire ou spinocellulaire [squameux], cancer superficiel de la vessie, ou carcinome in situ de la prostate, du col ou du sein).</p>		
<p>10. Femme dont le test sérique de grossesse est positif (à la sélection dans les 72 heures précédant l'administration) ou dont le test urinaire de grossesse (Jour 1 du Cycle 1) est positif, ou femme qui allaite ou prévoit une grossesse pendant le traitement de l'étude ou au cours des 90 jours (RP1 en monothérapie) ou 150 jours (RP1 et nivolumab) après l'administration de la dernière dose de traitement de l'étude.</p>		

<p>11. Participation actuelle ou antérieure à une étude menée avec un médicament expérimental, ou l'utilisation d'un dispositif expérimental moins de 4 semaines avant la première dose du traitement à l'étude. Remarque : les patients qui sont entrés dans la phase de suivi d'une étude sur un médicament expérimental peuvent participer à la présente étude sous réserve qu'il se soit écoulé au moins</p>		
<p>12. Antécédent de maladie pulmonaire interstitielle.</p>		
<p>13. Antécédents de réactions allergiques ou d'hypersensibilité aiguë documentées et attribuées au RP1, au nivolumab ou à l'un de leurs excipients</p>		
<p>14. Le patient a reçu une radiothérapie dans les 2 semaines précédant le début du traitement. Les patients doivent avoir récupéré de toutes les toxicités liées à l'irradiation, ne pas avoir besoin de corticostéroïdes et ne pas avoir de pneumopathie radique. Une période d'élimination de 1 semaine est autorisée en cas de radiothérapie à visée palliative (\leq 2 semaines de radiothérapie) pour une maladie non liée au SNC.</p>		
<p>15. Le patient a reçu un vaccin vivant dans les 30 jours précédant la première dose du médicament de l'étude. Exemples de vaccins vivants (liste non limitative) : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle/zona, fièvre jaune, rage, BCG (Bacille de Calmette et Guérin) et vaccin contre la typhoïde. Les vaccins injectables contre la grippe saisonnière sont habituellement des vaccins à virus tués et sont autorisés ; en revanche, les vaccins contre la grippe administrés par voie intranasale (par exemple FluMist®) sont des vaccins vivants atténués et ne sont pas permis.</p>		
<p>16. Le patient a des antécédents de pneumopathie inflammatoire (non infectieuse) qui nécessite des stéroïdes, ou une pneumopathie inflammatoire en cours.</p>		
<p>17. Le patient a des antécédents ou des signes actuels d'une pathologie, d'un traitement ou d'une anomalie biologique qui aura une répercussion défavorable sur l'administration du médicament de l'étude ou affectera l'interprétation de la toxicité médicamenteuse ou interférera avec la participation du patient pendant toute la durée de l'étude, ou fait que la participation à l'étude n'est pas dans l'intérêt du patient, de l'avis de l'investigateur traitant.</p>		
<p>18. Le patient a des problèmes médicaux graves ou non contrôlés..</p>		
<p>19. Le patient a des troubles psychiatriques ou d'abus de substances connus susceptibles d'interférer avec la coopération requise concernant les exigences de l'étude.</p>		
<p>20. Le patient a eu une maladie cardiovasculaire cliniquement significative dans les 12 mois précédant l'administration de la première dose du médicament de l'étude, y compris une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la New York Heart Association, un angor instable, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une arythmie cardiaque associée à une instabilité hémodynamique.</p>		

21. Le patient est privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative ou est une personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale.		
22. Traitement avec des préparations botaniques (par exemple suppléments à base de plantes ou médecine traditionnelle chinoise) destinées à soutenir la santé globale ou au traitement de la maladie en cours d'étude dans les 2 semaines précédant la première dose du médicament expérimental et pendant toute la durée de l'étude. Voir le Chapitre 7.2 du protocole pour les traitements interdits.		
23. Patients ayant une maladie auto-immune active, connue ou suspectée. L'inclusion des patients suivants est permise : patients ayant un diabète de type I, une hypothyroïdie ne nécessitant qu'une hormonothérapie substitutive, des affections cutanées (par exemple, vitiligo, psoriasis ou alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique, ou des pathologies qui ne devraient pas récidiver en l'absence de facteur déclenchant extérieur.		
24. Abus actuel connu de drogues ou d'alcool.		
25. Prise de tout médicament interdit en combinaison avec les traitements à l'étude tel que décrit dans les étiquettes du produit, à moins que le médicament n'ait été arrêté dans les 7 jours précédant la randomisation		
26. Toute situation médicale, émotionnelle, psychiatrique ou logistique, qui, de l'avis de l'investigateur, empêcherait le patient de respecter le protocole ou augmenterait le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du médicament à l'étude ou interférerait avec l'interprétation des résultats de sécurité (par ex., maladie associée à la diarrhée ou à la diverticulite aiguë).		
Cohortes de NMSC uniquement :		
27. Le patient a reçu un traitement antérieur avec un agent anti-PD-1, anti-PD-L1 ou antiprogrammed death-ligand 2 (anti-PD-L2). Remarque : dans la cohorte NMSC, 15 patients ayant progressé sous traitement anti-PD-1/PD-L1 ou après un tel traitement devront être inclus.		
Patients réfractaires au traitement anti-PD-1 :		
28. Les patients ne peuvent pas avoir d'antécédents de toxicité mettant en jeu le pronostic vital liée à une immunothérapie antérieure, sauf les patients peu susceptibles de récidiver avec des contre-mesures habituelles (par exemple remplacement hormonal après une crise corticosurrénalienne).		