

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/NCT05383170>

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
Critères 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 ≥3 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		

<p>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 ;</p>		
<p>9. 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 la 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 intra-utérin ; et systèmes intra-utérin avec libération d'hormones ; b. 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) 		
<p>10. 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</p>		
<p>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.</p>		
<p>12. Système Valeur biologique Hématologique NAN $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ Plaquettes $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$</p>		

<p>Hémoglobine1 $\geq 9,0$ g/dl ou $\geq 5,6$ mmol/l</p> <p>Rénal</p> <p>Créatinine OU CrCl mesurée ou calculée2 (le DFG peut aussi être utilisé à la place de la créatinine ou de la CrCl)</p> <p>$\geq 1,5 \times$ LSN OU</p> <p>≥ 30 ml/min pour les patient(e)s présentant des taux de créatinine $> 1,5 \times$ LSN institutionnelle</p> <p>Hépatique</p> <p>Bilirubine totale</p> <p>$\geq 1,5 \times$ LSN OU bilirubine directe \geq LSN pour les patient(e)s présentant des taux de créatinine totale $> 1,5 \times$ LSN</p> <p>ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT)</p> <p>$\geq 2,5 \times$ LSN ($\geq 5 \times$ LSN pour les patient(e)s atteint(e)s de métastases hépatiques)</p> <p>Ce tableau comprend les valeurs biologiques définissant l'éligibilité exigées pour le traitement.</p> <p>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 ≥ 3 mois).</p> <p>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.</p>		
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	O	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		

<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>6. Avoir eu une intervention chirurgicale majeure dans les 14 jours qui précèdent la première dose de traitement à l'étude ;</p>		
<p>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 dénsumab est autorisée pour les patient(e)s souffrant de métastases osseuses.</p>		
<p>8. Être enceinte ou allaiter ;</p>		
<p>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 ;</p>		
<p>10. Avoir eu une maladie autoimmune nécessitant un traitement par immunosuppresseurs (c.-à-d. 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</p>		
<p>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 ;</p>		
<p>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.</p>		

<p>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 données</p>		
<p>14. Présenter une hypersensibilité connue à l'un des composants du CyPep-1 ou de pembrolizumab</p>		
<p>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 (c.-à-d. une hyperthyroïdie liée à un traitement antérieur par pembrolizumab) ;</p>		
<p>16. Avoir une infection active nécessitant un traitement systémique ;</p>		
<p>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.</p>		
<p>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 ;</p>		
<p>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 ;</p>		
<p>20. Avoir déjà subi une allogreffe de tissus/organes solides, une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches</p>		
<p>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 ;</p>		
<p>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) ;</p>		

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		