

CENTRE D'INVESTIGATIONS
CLINIQUES

APHP – INSERM CIC 1427

CLIP² SAINT-LOUIS PARIS NORD

ESSAIS CLINIQUES ONCO DERMATOLOGIE

JUIN 2022

Hôpital Saint-Louis

Pour discuter des inclusions, vous pouvez contacter notre équipe:

Pr LEBBE Céleste (PPUPH, responsable du centre d'oncodermatologie)

celeste.lebbe@aphp.fr

Dr BAROUDJIAN Barouyr (PH)

barouyr.baroudjian@aphp.fr

Mr JEBALI Majdi (Chef de projet)

majdi.jebali@aphp.fr

Mme DA MEDA Laetitia (Chef de projet)

laetitia.da-meda@aphp.fr

Brochure réalisée avec l'aide précieuse de notre équipe d'ARCs

** Hors essais fermés aux inclusions.*

Version 1 – JUIN 2022

MELANOME

ESSAIS CLINIQUES MELANOME

Melanome réséqué (IIIa à IV) sans maladie résiduelle – Columbus AD (adjuvant).

Melanome réséqué (IIIa à IV) sans maladie résiduelle – CA224-098 (adjuvant).

Melanome (III resecable)– MORPHEUS (Neoadjuvant).

Melanome (III inopérable –IV) en 1^{er} ligne– PICASSO.

MMelanome (III inopérable –IV) en 1^{er} ligne– EBIN.

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- INGYTE

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

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

Melanome (III inopérable-IV) métastases cérébrales en 1^e, 2^e et x^e ligne- SONIMEL01.

**Traitement adjuvant par encorafenib et
binimetinib versus placebo dans le traitement
des mélanomes entièrement réséqués de stade
IIB/C avec mutation BRAF V600E/K : étude de
phase III randomisée en triple aveugle, en
collaboration avec le groupe mélanome de
l'EORTC**

Investigateur principal : Celeste LEBBE



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05270044>

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
Présélection moléculaire		
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		
Sélection		
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 récurrence, 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) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ii. Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ iii. Hémoglobine $\geq 9,0$ g/dl		
8. fonction rénale normale : Créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ 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 $\leq 1,5 \times$ LSN et < 2 mg/dl ii. Alanine aminotransférase (ALAT) et/ou aspartate aminotransférase (ASAT) $\leq 2,5 \times$ 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 $\leq 1,5 \times$ 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 grossesse. -Les patients de sexe masculin devront accepter de prendre les précautions appropriées pour éviter de concevoir un enfant.		

Critères d'exclusion	O	N
Présélection 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).		

Sélection		
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 anévrysmes 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 ;		
5. 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 épidermoïdes) 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 fibrillation auriculaire non contrôlée ou de tachycardie supraventriculaire		

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 (c.-à-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.		

Etude de phase 3, randomisée, en double aveugle, comparant
l'immunothérapie adjuvante en association à dose fixe
Relatlimab et Nivolumab versus Nivolumab en monothérapie
chez des patients ayant eu une résection complète d'un
mélanome de stade III-IV (RELATIVITY 98)

Investigateur principal : Céleste LEBBE

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05002569>

Population cible : Mélanome en adjuvant stade IIIa/b/c/d ou IV réséqué - 12 semaines entre la résection et le début du traitement

Traitement à l'étude : antiPD1 (Nivolumab) + anti LAG 3 (Relatlimab) ou antiPD1 (Nivolumab) seul

Schéma de traitement : Relatlimab 160mg/Nivolumab 480mg IV toutes les 4 semaines ou Nivolumab 480 mg IV toutes les 4 semaines

Rythme des visites : 1 cure=28 jours

- J1 de chaque cycle

Critères d'inclusion	O	N
a) Hommes/Femmes de plus de 18 ans au moment de la signature du consentement éclairé avec un diagnostic de mélanome cutané de stade IIIA (métastases ganglionnaires > 1 mm [c'est-à-dire au moins une métastase ganglionnaire mesurant > 1 mm à son diamètre le plus grand]), B/C/D ou stade IV, histologiquement confirmé selon la classification de l'AJCC, 8ème édition et complètement réséqué chirurgicalement dans les 12 semaines précédant la randomisation avec une documentation des marges négatives (selon les pratiques locales). Tous les mélanomes, excepté uvéal, quel que soit le site primitif de la maladie, seront autorisés.		
b) Les participants sont éligibles si les métastases du système nerveux central (SNC) ont été réséquées et les participants sont neurologiquement stables. i) Les métastases antérieures du SNC réséquées doivent être sans signe de récurrence, tel que déterminé par IRM réalisé au moins 4 semaines après la résection et dans les 35 jours précédant la randomisation. ii) Les participants ne doivent pas recevoir de doses immunosuppressives de stéroïdes systémiques (> 10 mg/jour prednisone ou équivalent) pendant au moins 14 jours avant l'administration du médicament à l'étude et doit être revenu à la ligne de base neurologique après l'opération. iii) Pour les lésions du SNC, un rapport de pathologie indiquant qu'il y a eu résection complète de lésion(s) du SNC suffira à confirmer les marges négatives.		
c) Statut « sans maladie » documenté par un examen physique complet dans les 14 jours et des examens d'imagerie dans les 35 jours précédant la randomisation Les études d'imagerie doivent inclure une TDM-TAP et de tous les sites connus de la maladie réséquée, et IRM ou TDM du cerveau (TDM cérébral autorisé si l'IRM est contre-indiquée ou s'il n'y a pas d'antécédents de résection du SNC lésions).		
d) Envoi au laboratoire central de 20 lames non colorées chargées positivement (au moins 15) de tissu tumoral obtenu à partir de la résection recueillie dans les 3 mois avant la randomisation (sans traitement anti-cancer systémique entre la chirurgie et la randomisation), avec le rapport de pathologie associé.		
e) Statut de performance ECOG de ≤ 1		
f) Une participante est éligible si elle n'est pas enceinte ou allaitante		
Les femmes participantes en âge de procréer doivent accepter de suivre une méthode de contraception efficace définies dans l'Annexe 4.		

Critères d'exclusion	O	N
a) Antécédents de mélanome de l'uvée		
b) Métastases du SNC non traitées/non réséquées ou métastases leptoméningées		
c) Maladie auto-immune active, connue ou soupçonnée. Les patients atteints d'un diabète sucré de type I, d'hypothyroïdie nécessitant uniquement une hormonothérapie substitutive, de troubles cutanés (comme vitiligo, psoriasis ou alopécie) ne nécessitant pas de traitement systémique, ou d'affections qui ne devraient pas réapparaître en l'absence d'un élément déclencheur externe peuvent être inclus		
d) Patients ayant des troubles médicaux graves ou non contrôlés.		
e) En cas d'infection antérieure au SARS-CoV-2, les symptômes doivent être complètement résolus et l'investigateur doit s'assurer, en consultation avec le médecin BMS de l'étude / directeur de l'étude ou personne désignée, qu'il n'y a pas de séquelles qui mettraient le patient à un niveau de risque élevé de recevoir un traitement de l'étude		
f) Présenter une autre tumeur maligne connue qui a progressé ou qui a nécessité un traitement actif au cours des 2 dernières années. Les carcinomes basocellulaires cutanés/squameux à un stade précoce ou non invasif ou les carcinomes in situ ayant fait l'objet d'un traitement potentiellement curatif ne sont pas exclus.		
g) Maladies nécessitant un traitement systémique quotidien par corticoïdes oraux (> 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la randomisation. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les doses de stéroïdes de remplacement en cas d'insuffisance surrénale > 10 mg par jour de prednisone ou équivalent sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.		
h) Femme allaitante		
i) Traitement antérieur du mélanome par : - Immunothérapie : anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la costimulation des lymphocytes T ou le point de contrôle immunitaire voies. - avec des agents ciblés par LAG-3. - thérapie anticancéreuse dirigée contre le mélanome réséqué (systémique, local, rayons et produits radiopharmaceutiques) sauf : i) Chirurgie de la (des) lésion(s) mélanome(s) ii) Radiothérapie adjuvante après résection neurochirurgicale des lésions du SNC iii) Interféron adjuvant antérieur terminé $\geq$ 6 semaines avant la randomisation)		
j) Traitements avec des préparations botaniques (par ex. les suppléments à base de plantes ou médicaments issues de la médecine traditionnelle chinoise) destinés au maintien de l'état de santé général ou au traitement de la maladie à l'étude, dans les 2 semaines avant la randomisation / le traitement		
k) Patient ayant reçu un vaccin vivant/atténué dans les 30 jours suivant le premier		

traitement de l'étude (les vaccins inactivés sont autorisés).		
l) Examens biologiques : a) Test de grossesse positif à l'inclusion ou avant l'administration du médicament à l'étude. b) Nombre de globules blancs < 2000/μL c) Neutrophiles < 1500/μL d) Plaquettes < 100*103/μL e) Hémoglobine < 9,0 g/dL f) Créatinine sérique > 1,5 $\times$ limite supérieure de la normale (LSN), à moins que la créatinine calculée clairance (CrCl) $\geq$ 40 mL/min (en utilisant la formule de Cockcroft-Gault) g) Aspartate transaminase (AST) / alanine aminotransférase (ALT) > 3,0 $\times$ LSN h) Bilirubine totale > 1,5 $\times$ LSN (sauf les participants atteints du syndrome de Gilbert qui doivent avoir un taux de bilirubine totale < 3,0 $\times$ LSN) i) Test positif pour le virus de l'hépatite B (VHB) et l'hépatite C indiquant la présence du virus (Antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg, Australia antigen]) positif) ou la réplication du virus (acide ribonucléique [ARN] du VHC détectable). Remarque : Pour les participants ayant des résultats positifs, les anticorps anti-VHC et un ARN du VHC indétectable sont éligibles pour l'inclusion. k) Antécédents connus de test positif au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les participants séropositifs sont éligibles si : i) ils ont reçu un traitement antirétroviral (TAR) pendant au moins 4 semaines avant randomisations comme indiqué cliniquement lors de l'inscription à l'étude ii) ils continuent le TAR comme indiqué cliniquement pendant leur inscription à l'étude iv) Le nombre de CD4 et la charge virale sont surveillés conformément aux normes du centre en vigueur		
m) Preuve d'un dysfonctionnement d'un organe ou de tout écart cliniquement significatif par rapport à la normale observés à l'examen physique, sur les signes vitaux, anomalies à l'ECG ou au bilan biologique.		
n) Antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité à l'un des composants des traitements à l'étude.		
o) Antécédents de toxicité menaçant le pronostic vital liés à une thérapie immunitaire antérieure (par exemple, anti-CTLA4 ou traitement anti-PD-1/PD-L1 ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la costimulation des lymphocytes T ou voies de contrôle immunitaire) à l'exception de celles qui sont peu susceptibles de se reproduire avec contre-mesures standard (p. ex., hypothyroïdie).		
p) Prisonniers ou participants incarcérés contre leur gré		
q) Personnes en placement obligatoire pour le traitement d'une maladie psychiatrique ou physique (ex : maladie infectieuse)		

**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



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05116202>

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	O	N
Critères 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 : – $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ($1\,500/\text{ul}$) – Numération lymphocytaire $\geq 0,5 \times 10^9 \text{ cell./l}$ ($500/\text{ul}$) Les numérations des lymphocytes des machines limites peuvent être confirmées par une numération manuelle. – Taux des plaquettes $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ ($100\,000/\text{ul}$) – Hémoglobine $\geq 90 \text{ g/l}$ (9 g/dl) – ASAT, ALAT, et ALP $\leq 2,5 \times \text{LSN}$, avec les exceptions suivantes : participants présentant des métastases hépatiques documentées : ASAT et ALAT $\leq 5 \times \text{LSN}$. Participants présentant des métastases hépatiques ou osseuses documentées : PAL $\leq 5 \times \text{LSN}$. – Bilirubine sérique totale $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, avec les exceptions suivantes : Patients atteints de la maladie de Gilbert : bilirubine sérique $\leq 3 \times \text{LSN}$ – Créatinine $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou clairance de la créatinine $\geq 30 \text{ ml/min}$ (calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault) – Albumine sérique $\geq 25 \text{ g/l}$ ($2,5 \text{ g/dl}$) – Pour les patients ne recevant pas de traitement anticoagulant : INR et TCA $\leq 1,5 \times \text{LSN}$		
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 récurrence 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
Critères 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 ≥ 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 tomодensitométrie (TDM) thoracique effectuée à la sélection. Les patients ayant		

des antécédents de pneumonite liée à l'IAC de grade ≥ 2 peuvent être éligibles après discussion avec le moniteur médical.		
9. Antécédents de tumeur maligne autre qu'un mélanome malin dans les 2 ans précédant la sélection, à l'exception des tumeurs malignes associées à un risque négligeable de métastase ou de décès (par ex., survie globale [SG] à 5 ans ≥ 90 %), comme le carcinome du col de l'utérus in situ traité de manière adéquate, le cancer de la peau autre qu'un mélanome, le cancer de la prostate localisé, le carcinome canalaire in situ ou le cancer de l'utérus de stade I		
10. Tuberculose active (TB)		
11. Infection sévère dans les 4 semaines précédant l'instauration du traitement de l'étude, notamment, mais sans s'y limiter, une hospitalisation en raison de complications infectieuses, d'une bactériémie, d'une pneumonie grave ou de toute infection active qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait mettre en jeu la sécurité du patient		
12. Traitement ou prophylaxie par antibiothérapie par voie orale ou IV dans les 2 semaines précédant l'instauration du traitement de l'étude.		
13. Maladie cardiovasculaire significative telle qu'une maladie cardiaque (classe II ou supérieure) de la New York Heart Association, un infarctus du myocarde, ou un accident cérébrovasculaire dans les 3 mois précédant l'instauration du traitement de l'étude, arythmie instable, ou angor instable		
14. Hypertension non contrôlée (définie comme une pression artérielle systolique au repos ≥ 150 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg en deux mesures en série ou plus)		
15. Intervention chirurgicale majeure, autre qu'à visée diagnostique, dans les 4 semaines précédant l'instauration du traitement de l'étude, ou anticipation de la nécessité d'une intervention chirurgicale majeure autre qu'une DCGL pendant l'étude La mise en place d'un cathéter veineux central (par ex., port ou similaire) n'est pas considérée comme une intervention chirurgicale majeure et elle est par conséquent autorisée.		
16. Toute autre maladie, tout dysfonctionnement métabolique ou tout résultat d'examen clinique ou d'analyses biologiques constituant une contre-indication à l'utilisation d'un médicament expérimental, pouvant interférer avec l'interprétation des résultats, diminuer la capacité du patient à participer à l'étude ou pouvant faire courir au patient un risque élevé de complications liées au traitement		
17. Antécédents de réactions allergiques sévères à des anticorps chimériques ou humanisés, ou à des protéines de fusion		

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 en 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) $\geq$ 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) $\geq$ LSN institutionnelle Les patients présentant des taux de TnT ou de TnI compris entre $\geq$ 1 et $\geq$ 2 $\times$ LSN sont éligibles si les taux répétés dans les 24 heures sont $\geq$ 1 $\times$ LSN. Si les taux répétés dans les 24 heures sont compris entre $\geq$ 1 et $\geq$ 2 $\times$ LSN, les patients doivent réaliser une évaluation cardiaque et un traitement peut être envisagé en 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 capsid 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

--	--

**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

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04988841>



Population cible : Mélanome stade non résecable ou métastatique en 1^e ligne. Présence d'au moins une lésion cible + une lésion biopsiable

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 fécale 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 premières 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	O	N
1. Patients âgés de 18 à 80 ans.		
2. Patients avec mélanome non résecable 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 demi-vies}		
11. -Hémoglobine ≥ 9 g/dL - Plaquettes $\geq 100\ 000$ mm ³ - Neutrophiles ≥ 1500 /mm ³ - Clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min - AST ≤ 3 N - ALT ≤ 3 N - Bilirubine totale ≤ 1.5 N (sauf pour les sujets atteints de syndrome de Gilbert, qui peuvent avoir une bilirubine totale < 3.0 mg/dL) - Phosphatases alcalines ≤ 3 N - INR < 1.5 - Prothrombine $\geq 70\%$ - TCA < 1.2 - Pas d'insuffisance hépatocellulaire		

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.		

Association du traitement ciblé (encorafénib et binimétinib) suivie d'une association d'immunothérapie (ipilimumab et nivolumab) par rapport à une association d'immunothérapie immédiate chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique avec mutation V600 BRAF : une étude de phase II randomisée menée par l'EORTC (EBIN)

Investigateur principal : Celeste LEBBE



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03235245>

Population cible : Mélanome stade III non résécable ou IV en 1^e ligne, BRAF muté

Traitement à l'étude : Nivolumab (antiPD1), ipilimumab (antiCTLA4), encorafénib (antiBRAF), binimétinib (antiMEK)

Schéma de traitement :

Bras A : nivolumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines + ipilimumab 1 mg/kg q3s pour 4 perfusions suivies de nivolumab 480 mg IV q4s jusqu'au terme de 2 ans de traitement total ou jusqu'à progression.

Bras B : encorafénib 450 mg 1x/j + binimétinib 45 mg 2x/j par voie orale pendant 12 semaines suivi, après une semaine de pause, de nivolumab 3 mg/kg q3s + ipilimumab 1 mg/kg q3s pour 4 perfusions, suivi de nivolumab 480 mg IV q4s jusqu'au terme de 2 ans de traitement total ou jusqu'à progression. Ensuite, les patients seront à nouveau exposés à l'encorafénib 450 mg 1x/j + au binimétinib 45 mg 2x/j par voie orale en continu jusqu'à la seconde progression

Rythme des visites : 1 cycle=21 jours (BRAS A)

Bras A : toutes les 3 semaines jusqu'à semaine 12 puis toutes les 4 semaines

Bras B toutes les 4 semaines jusqu'au terme de 2 ans de traitement total ou jusqu'à progression

Critères d'inclusion	O	N
1. Mélanome cutané ou muqueux de stade III ou IV non résécable confirmé par histologie ou cytologie		
2. Présence de la mutation V600E ou V600K du gène BRAF dans les tissus tumoraux avant l'inclusion selon l'évaluation locale		
3. Du tissu tumoral issu d'un site non résécable ou métastatique de la maladie doit être fourni pour les analyses des biomarqueurs. Il peut s'agir d'un échantillon archivé obtenu 3 mois maximum avant la randomisation et si le patient n'a pas reçu de traitement depuis		
4. Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 par tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) du thorax/de l'abdomen/du bassin et TDM/IRM cérébrale, effectuées dans les 28 jours précédant la randomisation		
5. Patients âgés de ≥ 18 ans		
6. Indice de performance (IP) du système de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1		
7. Patients en mesure d'avalier et de conserver des comprimés oraux		

8. Fonction appropriée des organes dans les 14 jours précédant la randomisation : -Numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1\,500$ par mm^3) -Numération lymphocytaire $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1\,000$ par mm^3) -Numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100\,000$ par mm^3) -Hémoglobine ≥ 9 g/dl ($\geq 5,59$ mmol/l) -Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) de l'établissement ou bilirubine directe $\leq$ LSN pour les patients dont le taux de bilirubine totale est $> 1,5 \times$ LSN -ASAT (SGOT)/ALAT (SGPT) $\leq 2,5 \times$ limite supérieure de la normale de l'établissement ($< 5 \times$ LSN en cas de métastases hépatiques) -Lipase $< 2 \times$ LSN et aucun signe radiologique ou clinique de pancréatite - Phosphore, calcium, magnésium et potassium sériques dans les plages normales selon les valeurs du laboratoire local -Créatinine $\leq 1,5 \times$ LSN ou clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min pour les patients dont les taux de créatinine sont $> 1,5 \times$ valeur biologique de l'établissement (conformément à Cockcroft-Gault) -Rapport international normalisé (RIN) ou temps de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA) $\leq 1,5 \times$ LSN Remarque : les patients recevant un traitement anticoagulant (qui doivent être passés à l'héparine de bas poids moléculaire [HBPM] avant le début du traitement, car la warfarine et les molécules associées contenant de la 4-hydroxycoumarine ne sont pas autorisées) sont éligibles si leur TP, RIN ou TCA se trouve dans la plage recommandée pour le niveau d'anticoagulation souhaité.		
9. Les patients atteints d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie, mais stabilisés sous traitement hormonal substitutif peuvent également être inclus.		
10. Fonction cardiaque appropriée : -Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\geq 50\%$, déterminée par une ventriculographie isotopique (MUGA) ou une échocardiographie -ECG à 12 dérivations (en trois exemplaires, à 2 à 5 minutes d'intervalle). Un ECG simple doit être obtenu alors que le patient est en position allongée sur le dos depuis 5 minutes, et enregistré tandis que le patient est toujours dans cette position. L'intervalle QTcF doit alors être < 470 ms.		
11. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse sérique (de préférence) ou urinaire négatif, dans les 72 heures précédant l'enregistrement. Remarque : les femmes en âge de procréer sont définies comme les femmes non ménopausées capables de débiter une grossesse (c'est-à-dire les femmes qui ont eu des signes de menstruations au cours des 12 derniers mois, à l'exception de celles ayant subi une hystérectomie). Toutefois, les femmes aménorrhéiques depuis 12 mois ou plus sont tout de même considérées comme en âge de procréer si l'aménorrhée peut être due à une chimiothérapie antérieure, à des anti-œstrogènes, à un faible poids corporel, à une suppression ovarienne ou à d'autres raisons.		

12. Les patientes en âge de procréer/patients aptes à procréer doivent utiliser une contraception appropriée, définie par l'investigateur, pendant la période du traitement à l'étude et après le traitement à l'étude : -pendant au moins 5 mois pour une femme et 7 mois pour un homme après le dernier traitement à l'étude (nivolumab et ipilimumab ou nivolumab seul), -pendant une période de 2 mois au moins après la dernière dose d'encorafénib et de binimétinib. Remarque : une contraception très efficace est définie comme une méthode associée à un faible taux d'échec (c'est-à-dire moins de 1 % par an) lorsqu'elle est utilisée régulièrement et de façon appropriée. Ces méthodes sont les suivantes : -Contraceptifs hormonaux combinés (à base d'œstrogènes et de progestatifs) associés à une inhibition de l'ovulation (par voie orale, intravaginale ou transdermique) -Contraception hormonale par progestatifs seuls associés à une inhibition de l'ovulation (par voie orale, injection ou implantable) -Dispositif intra-utérin (DIU) -Système intra-utérin (SIU) de libération hormonale -Occlusion bilatérale des trompes -Vasectomie du partenaire -Abstinence sexuelle Remarque : pour le patient qui recevra de l'encorafénib, il existe un risque que l'encorafénib induise le CYP3A4, ce qui peut réduire l'efficacité des contraceptions hormonales. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser au moins une forme de contraception non hormonale pendant la participation à cette étude		
13. Les patientes ne doivent pas allaiter pendant le traitement à l'étude et pendant une période de 5 mois au moins après l'arrêt du traitement.		
14. Le sujet est disposé et apte à se conformer au protocole pendant la durée de l'étude, notamment au traitement en cours, aux visites et examens prévus, et au suivi.		
15. Avant l'enregistrement/la randomisation du patient et avant toute activité liée à l'étude, un consentement éclairé écrit doit être donné conformément à l'ICH/aux BPC et aux réglementations nationales/locales.		

Critères d'exclusion	O	N
1. Mélanome uvéal		
2. Toute maladie cérébrale ou leptoméningée symptomatique. Les sujets présentant des métastases cérébrales sont éligibles si ces métastases ont été traitées localement et si un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne montre pas de signe de progression 4 semaines après la fin du traitement. Il ne doit pas non plus y avoir d'exigence de doses immunosuppressives de corticoïdes systémiques (> 10 mg/jour d'équivalents de la prednisone) pendant 2 semaines au moins avant l'administration du médicament à l'étude.		
3. Tout traitement antérieur de la maladie avancée, notamment un traitement par un anticorps anti-récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1), un anti-ligand 1 de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1), un anti-PD-L2, un antigène associé aux lymphocytes T anti-cytotoxiques (anti-CTLA-4), des inhibiteurs antiLAG-3, anti-TIM-3, anti-IDO, etc. ou des inhibiteurs du gène BRAF ou MEK		
4. Antécédents d'hypersensibilité aux médicaments à l'étude ou à un excipient (reportez-vous à la brochure investigateur du binimétinib et de l'encorafénib et aux RCP de l'ipilimumab et du nivolumab)		
5. Un traitement adjuvant antérieur du mélanome par IFN, anti-PD1, anti-PDL1 ou anti-CTLA-4 ou tout autre traitement systémique est autorisé s'il s'est terminé 1 an au moins avant la randomisation et si tous les événements indésirables liés sont revenus à un grade ≤ 1.		
6. Administration concomitante d'inducteurs et d'inhibiteurs puissants de P-gp, glucuronidation, CYP3A4 (par exemple, rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou hypéricine [millepertuis])		
7. Anticoagulation concomitante à doses thérapeutiques par des anticoagulants oraux (par ex., warfarine)		
8. Vaccins vivants dans les 30 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. Des exemples de vaccins vivants comprennent, notamment, les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle, la fièvre jaune, la grippe H1N1, la rage et la fièvre typhoïde, et le BCG.		
9. Participation actuelle, traitement par un autre agent expérimental ou utilisation d'un dispositif expérimental dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude		
10. Child Pugh B/C et patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë ou chronique		
11. Antécédents connus ou signe actuel d'hépatite B (par ex., AgHBs réactif) ou C (par exemple, ARN du VHC [qualitative] détecté) active		

12. Antécédents d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (anticorps anti-VIH 1/2)		
13. Utilisation chronique d'agents immunosuppresseurs et/ou de corticoïdes systémiques ou toute utilisation dans les 2 semaines précédant la première dose de traitement à l'étude : -Utilisation de corticoïdes en prémédication pour les allergies/réactions au produit de contraste IV autorisée -Les conditions nécessitant un traitement systémique par < 10 mg/jour d'équivalents de la prednisone ou par des doses équivalentes d'un autre corticoïde sont autorisées. -Les antécédents de maladie pulmonaire interstitielle (MPI) OU de pneumopathie (en dehors d'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO]) ayant nécessité des stéroïdes oraux ou IV sont autorisés.		
14. Maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années (c'est-à-dire en utilisant des agents modificateurs de la maladie, des corticoïdes ou des immunosuppresseurs). Un traitement de substitution (c'est-à-dire thyroxine, insuline ou traitement de substitution par corticoïdes physiologiques pour une insuffisance surrénalienne ou pituitaire, etc...) n'est pas considéré comme une forme de traitement systémique et est autorisé		
15. Syndrome paranéoplasique auto-immun nécessitant un traitement immunosuppresseur ou réservé à cet effet. Une attention particulière doit être accordée à la détection de signes mineurs de myasthénie lors de l'inclusion. Les anticorps des récepteurs de l'acétylcholine seront testés systématiquement si les symptômes évoquent une myasthénie.		
16. Antécédents d'une autre tumeur maligne hématologique ou solide primaire, sauf en cas de rémission pendant au moins 5 ans. Un patient ayant des antécédents de cancer cutané hors mélanome totalement réséqué ou de carcinome in situ traité correctement, comme un cancer du col de l'utérus in situ ou cancer de la prostate incident pT1a, est éligible		
17. Allogreffe de tissu/greffe d'un organe solide		
18. Infection active nécessitant un traitement		
19. Intervention chirurgicale lourde ou traumatisme dans les 12 semaines précédant la première dose du traitement ou présence d'une lésion qui ne cicatrise pas. La cicatrisation complète des lésions après la chirurgie lourde doit avoir eu lieu un mois avant la première dose du traitement à l'étude.		
20. Une intervention chirurgicale mineure (dont les extractions dentaires sans complication) dans les 28 jours précédant la randomisation avec une cicatrisation complète des lésions 10 jours au moins avant la randomisation est autorisée.		

21. Traitement anticancéreux dans les 4 semaines précédant la randomisation, par exemple, rayons, intervention chirurgicale, traitement systémique.		
22. Les patients présentant des complications en cours cliniquement pertinentes liées à une radiothérapie antérieure ne sont pas éligible		
23. Maladie systémique sévère ou non contrôlée ou affection concomitante qui, de l'avis de l'investigateur, ne rend pas la participation du patient à l'étude souhaitable ou menacerait l'observance du protocole		
24. Antécédents ou signe actuel d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) ou facteurs de risque actuels d'OVR (par ex., glaucome ou hypertension oculaire non contrôlé, antécédents de syndrome d'hyperviscosité ou d'hypercoagulabilité). Une évaluation ophtalmologique est obligatoire dans les 28 jours suivant la première dose du traitement à l'étude.		
25. Altération de la fonction gastro-intestinale ou maladie susceptible d'altérer considérablement l'absorption de l'encorafénib ou du binimétinib (par ex., maladies ulcéraives, vomissements incontrôlés, syndrome de malabsorption, résection de l'intestin grêle avec diminution de l'absorption intestinale)		
26. Patients présentant de troubles neuromusculaires associés à une CK > LSN (par ex., myopathies inflammatoires, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire rachidienne)		
27. Patients prévoyant d'adopter un nouveau programme d'exercice intense après la première dose du traitement à l'étude. Remarque : les activités musculaires, comme l'exercice intense, pouvant entraîner des augmentations considérables des taux de CK plasmatiques, doivent être évitées lors de la prise d'un traitement par binimétinib		
28. Altération de la fonction cardiovasculaire ou maladies cardiovasculaires cliniquement significatives, dont l'une des suivantes : -Antécédents de syndromes coronariens aigus (notamment infarctus du myocarde, angor instable, pontage aortocoronarien, angioplastie coronaire ou pose d'endoprothèse) < 6 mois avant la sélection -Insuffisance cardiaque congestive symptomatique (c.-à-d. de grade 2 ou supérieur), arythmie cardiaque significative passée ou actuelle et/ou anomalie de la conduction < 6 mois avant la sélection, à l'exception de la fibrillation auriculaire et de la tachycardie supraventriculaire paroxystique		
29. Hypertension incontrôlée définie comme une élévation persistante de la tension artérielle systolique ≥ 150 mmHg ou de la tension artérielle diastolique ≥ 100 mmHg, en dépit du traitement actuel		
30. Antécédents de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou de maladie de Crohn, nécessitant une intervention médicale (médicaments		

immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, ou intervention chirurgicale) ≤ 12 mois avant le début du traitement à l'étude		
31. Antécédents d'événements thromboemboliques ou cérébrovasculaires ≤ 6 mois avant le début du traitement à l'étude, notamment AVC, accidents ischémiques transitoires, accidents cérébrovasculaires, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, anévrisme de l'aorte nécessitant une intervention chirurgicale réparatrice ou thrombose artérielle périphérique d'apparition récente		
32. Toute circonstance psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant entraver l'observance du protocole de l'étude et du programme de suivi ; ces circonstances doivent faire l'objet d'une discussion avec le/la patient(e) avant l'enregistrement dans l'essai.		

**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



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04674683>

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	O	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) ≤ 1 pour les patients âgés de ≥ 18 ans, score de performance de Lansky ≥ 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 $\geq 2 \times$ 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 résecable 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 récurrence 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) $\geq 3\,000/\mu\text{l}$, neutrophiles $\geq 1\,500/\mu\text{l}$, plaquettes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, hémoglobine $\geq 10,0$ 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 (ClCr) ≥ 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 $\leq 2,5 \times$ 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 $\leq 3 \times$ 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 résecable 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, de maladie inflammatoire de l'intestin, d'ulcère peptique actif non contrôlé, ou de résection de l'intestin qui affecte l'absorption des médicaments administrés par voie orale.		
7. Maladie auto-immune active, connue ou suspectée, à l'exception du diabète sucré de type I, de l'hypothyroïdie par traitement hormonal de substitution uniquement, ou de troubles cutanés (tels que le vitiligo, le psoriasis ou l'alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique.		
8. Infection bactérienne, virale ou fongique active non contrôlée nécessitant un traitement systémique.		
9. Antécédents connus d'un test positif au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) connu.		
10. Positivité à l'antigène de surface de l'hépatite B ou à l'anticorps de l'hépatite C. Des examens supplémentaires en fonction des pratiques de l'établissement pourront être réalisés pour exclure toute infection active.		
11. Patients présentant une affection nécessitant un traitement systémique chronique par corticoïdes (> 10 mg de prednisone ou équivalents) ou par d'autres immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant l'administration du traitement à l'étude. Les stéroïdes inhalés ou topiques, ou la dose de substitution surrénalienne de corticoïdes à une dose ≤ 10 mg/jour de prednisone (ou équivalent) seront autorisés.		
12. Utilisation d'un autre agent expérimental (médicament ou vaccin non commercialisé pour une indication quelconque) dans les 28 jours précédant l'administration du traitement à l'étude, ou dans les 3 mois précédant l'administration du traitement à l'étude, si l'agent expérimental est un anticorps monoclonal.		
13. Femmes enceintes ou qui allaitent.		
14. Deuxième tumeur maligne, à moins d'une rémission de 2 ans, ou cancers curables localement ayant été traités avec intention curative sans signe de récurrence, tels que : • Cancer de la peau basocellulaire ou épidermoïde • Cancer superficiel de la vessie • Carcinome in situ du col de l'utérus ou du sein • Cancer de la prostate de découverte fortuite • Cancer de la peau non mélanomateux • Carcinome in situ du col de l'utérus traité avec intention curative • Cancer de la prostate traité avec intention curative par antigène prostatique spécifique (APS) sérique < 2,0 ng/ml		
15. Patients présentant des affections médicales nécessitant l'administration de puissants inducteurs et inhibiteurs du cytochrome 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.		

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



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04423029>

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	O	N
Dose Escalation: Phase 1 (DF6002 Monotherapy) and Phase 1b (Combination with Nivolumab)		
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 $\geq 2 \times 10^9/L$ with absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$, lymphocyte count $\geq 0.5 \times 10^9/L$, platelet count $\geq 75 \times 10^9/L$, 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 $\leq 2.5 \times ULN$, and an ALT level $\leq 2.5 \times ULN$ or, for patients with documented metastatic disease to the liver, AST, and ALT levels $\leq 5 \times ULN$.		

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 ≤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 ≤Grade 2 neuropathy, ≤ Grade 2 endocrinopathy and ≤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.		
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 ≥2×10 ⁹ /L with absolute neutrophil count (ANC) ≥1.5×10 ⁹ /L, lymphocyte count ≥0.5×10 ⁹ /L, platelet count ≥75×10 ⁹ /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 ≤Grade 2 neuropathy, ≤Grade 2 endocrinopathy and ≤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)		
1. 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.		
5. 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.		
9. 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 $\geq 2 \times 10^9/\text{L}$ with ANC $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$, lymphocyte count $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$, platelet count $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$, and hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$ (may have been transfused).		
15. Adequate hepatic function defined by a total bilirubin level within normal range, an AST level $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, and an ALT level $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ or, for patients with documented metastatic disease to the liver, AST, and ALT levels $\leq 5 \times \text{ULN}$.		
16. Adequate renal function defined by an estimated creatinine clearance $> 50 \text{ mL/min}$ 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 $> 30 \text{ Gray}$, the patient must have recovered from the toxicity and/or complications from the intervention (Patients with $\leq \text{Grade } 2$ neuropathy, $\leq \text{Grade } 2$ endocrinopathy, and $\leq \text{Grade } 2$ 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.		

6. 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.		
7. 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.		
8. Receipt of any organ transplantation including autologous or allogeneic stem-cell transplantation.		
9. 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.		
10. 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.		
11. Known severe hypersensitivity reactions to active substances and excipients of DF6002 and nivolumab, monoclonal antibodies (mAbs) ($\geq$ Grade 3 NCI CTCAE v5.0), any history of anaphylaxis, or uncontrolled asthma (i.e., 3 or more features of partly controlled asthma).		
12. Persisting toxicity related to prior therapy $\geq$ Grade 2 NCI CTCAE v5.0, however alopecia ,sensory neuropathy and endocrinopathy $\leq$ Grade 2 is acceptable.		
13. Pregnancy or lactation in females during the study.		
14. Known alcohol or drug abuse.		
15. 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.		

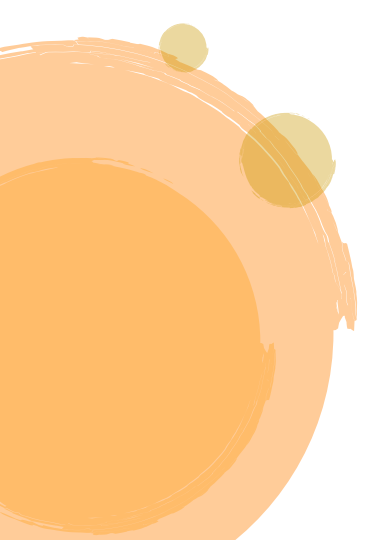


MEL-IGNYTE

**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 : Mélanome métastatique en 2e ligne ayant progressé après un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Une seule ligne antérieure autorisée (antiPD1). 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 résécable 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.		

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 alopécie 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		
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		
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.		
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.		
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).		
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.		

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		
12. Antécédent de maladie pulmonaire interstitielle.		
13. Antécédents de réactions allergiques ou d'hypersensibilité aiguë documentées et attribuées au RP1, au nivolumab ou à l'un de leurs excipients		
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.		
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.		
16. Le patient a des antécédents de pneumopathie inflammatoire (non infectieuse) qui nécessite des stéroïdes, ou une pneumopathie inflammatoire en cours.		
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.		
18. Le patient a des problèmes médicaux graves ou non contrôlés..		
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.		
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.		

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).		

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

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 I 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)1 en stade avancé ou métastatique doit avoir une progression de la maladie ou une récurrence 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 $\geq 1.500\mu\text{L}$ ii. Plaquettes $\geq 80 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (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 $\geq 8 \text{ g/dL}$ (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 (ALT) et aspartate aminotransférase (AST) $\leq 3 \times$ la limite supérieure de la normale (ULN)		

ii. Bilirubine totale $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (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 $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ou clairance en créatinine (CrCl) $\geq 40 \text{ mL/min}$ (mesuré à partir de la formule de Crockcroft-Gault ci-dessous) : Femme $\text{CrCl} = [(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg} \times 0,85] / (72 \times \text{créatinine sérique en mg/dL})$; Homme $\text{CrCl} = [(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg}] / (72 \times \text{créatinine sérique en mg/dL})$;		
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'allait 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	O	N
1. Exclusion liée à la maladie a) Les patients présentant des tumeurs malignes primitive du SNC ou des tumeurs avec des métastases du SNC comme seul site de la maladie ne seront pas éligibles. Les patients avec des métastases cérébrales contrôlées pourront néanmoins être inclus dans l'étude. Les métastases cérébrales contrôlées sont définies comme l'absence de progression radiographique pendant au moins 4 semaines après une radiothérapie et / ou un traitement chirurgical (ou 4 semaines d'observation si aucune intervention n'est cliniquement indiquée), et l'interruption de prise de stéroïdes pendant au moins 2 semaines avant la première prise du traitement à l'étude, et sans signes ni symptômes neurologiques nouveaux ou progressifs. b) Les patients présentant des métastases leptoméningées ne seront pas éligibles		
2. Traitements interdits a) Agents cytotoxiques, sauf si au moins 4 semaines se sont écoulées entre la 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 la 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'étude sera requis. c) Participation antérieure à une étude clinique avec un anti-IL8.		
3. Antécédents médicaux et autres maladies a) Les patients présentant une seconde tumeur maligne concomitante (à l'exception des cancers Cutanés non mélanomes correctement traités ou des cancers urothéliaux, mammaires ou cervicaux in situ) sont exclus à moins qu'une rémission complète n'ait été obtenue au moins 2 ans avant l'entrée dans l'étude, et qu'aucun traitement supplémentaire soit requis ou devrait être nécessaire pendant la période d'étude. b) Patient présentant une autre tumeur maligne active nécessitant une intervention concomitante c) Antécédent d'allogreffe d'organe		

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 doivent 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)		
--	--	--

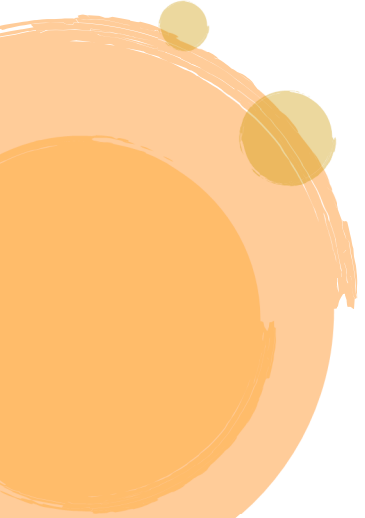
(5) Antécédents de myocardite, quelle que soit l'étiologie (6) Besoin en supplémentation d'oxygénothérapie quotidienne lié aux maladies cardiovasculaires; (7) Intervalle QT corrigé par l'allongement de la formule de correction de Fridericia (QTcF) > 480 msec, sauf pour le bloc de branche droit; v. Antécédents 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 ($\geq$ Grade 2) dans les 12 mois précédant la randomisation vi. Preuve d'une infection active nécessitant un traitement antibactérien, antiviral ou antifongique systémique $\leq$ 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 sous-jacente 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 ci-dessus, 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 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/NCT02576431>



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	O	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 $\geq$ 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) $\leq$ 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 : $(140 - \text{âge}) \times \text{poids corporel (kg)} \times 0,85$ (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	O	N
1. Avoir reçu un agent expérimental ou un traitement anticancéreux dans les 2 semaines ou 5 demi-vies précédant la date prévue de début du traitement par larotrectinib, le délai le plus court étant retenu, ou ne pas avoir récupéré des effets toxiques aigus et/ou cliniquement significatifs induits par le traitement en question.		
2. Progression antérieure pendant une période de traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant les récepteurs TRK, approuvés ou expérimentaux. Les patients ayant été traités pendant moins de 28 jours et ayant arrêté le traitement en raison d'une intolérance ou de sa toxicité sont éligibles.		
3. Présenter des métastases cérébrales symptomatiques ou instables. (Remarque : Les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques peuvent		

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 b. Infarctus du myocarde au cours des 3 mois précédant la sélection c. AVC au cours des 3 mois précédant la sélection		
6. 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		

**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-ième ligne n'ayant pas été traités probablement par une immunothérapie

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	O	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 ≤ 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. Hémoglobine ≥ 10 g/dl		
9. Plaquettes ≥ 100000 mm ³		
10. Neutrophiles ≥ 1500 /mm ³		
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	O	N
1. Patient préalablement traité par antiPD1 (sauf traitement anti-PD1 adjuvant)		
2. Mélanome oculaire		
3. Atteinte lepto-méningée symptomatique ou diffuse		
4. Métastases cérébrales hémorragiques symptomatiques.		
5. pression intracrânienne incoercible symptomatiques; les patients recevant des corticostéroïdes et les patients présentant des crises intermittentes peuvent être enrôlés s'ils ont une dose stable de corticostéroïdes (corticothérapie ≤ 30 mg / jour) et un traitement antiépileptique depuis au moins 2 semaines avant leur participation à l'étude.		
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 $\leq$ 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 $\geq$ 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		