

# Arbre décisionnel

## Mélanome métastatique non résecable stade III et IV

wildtype ou  
BRAF muté

### PICASSO (ouvert aux inclusions) (HDJ médecine)

**Inclusion** Ecog 0/2 pour les patients > 18 ans <80 ans

Mélanome stade III inopérable ou IV n'ayant pas reçu en phase métastatique le traitement par nivolumab + Ipilimumab. Traitement adjuvant accepté (si la dernière dose a été reçue plus de 6 mois avant la randomisation).

**Exclusion** : Antibiotiques dans les 2 semaines de l'inclusion,

**Traitement** :

**BRAS A** *Maat013 (greffe fécale) + Nivolumab + Ipilimumab*

**BRAS B** *Maat013 placebo + Nivolumab + Ipilimumab*

### IO-013/MK3475-D18 (ouvert aux inclusions) phase III (HDJ médecine)

**Inclusion** Mélanome cutané/muqueux stade III inopérable ou IV en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, PSO-1, pvt archivé de moins de 3 mois ou nouvelle biopsie à réaliser au screening

**Exclusion** : mélanome oculaire, métastase cérébrale (sauf si stable, pas de corticoïde dans les 2 semaines < consentement, mélanome muté BRAF en progression rapide).

**Traitement** : vaccin peptidique exprimant des peptides de IDO et de PD-L1

**BRAS A** : *IO102-IO103 voie SC + pembrolizumab 200 mg en IV toutes les 3 semaines.*

**BRAS B** : *pembrolizumab 200 mg en IV toutes les 3 semaines.*

### MK3475-964-U2B (ouvert aux inclusions) phase I/II (BRAS A et B HDJ médecine, BRAS C et D DITEP)

**Inclusion** Mélanome stade III inopérable ou IV en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. **Traitement anti-BRAF accepté pour les mélanomes mutés BRAF.**

**Exclusion** : mélanome oculaire et muqueux, meta cérébrale active. Patients avec des métastases cérébrales sont éligibles si elles ont été traitées et si stables sur 4 semaines.

**Traitement** :

**BRAS A** : *Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines + MK7684 (anti-TIGIT) 200 mg toutes les 3 semaines en IV pendant environ 2 ans*

**BRAS B** : *Pembrolizumab 400 mg IV toutes les 6 semaines*

**BRAS C** : *MK1308A pembrolizumab 400 mg + MK1308 (anti-CTLA4) 25 mg toutes les 6 semaines*

**BRAS D** : *MK1308A pembrolizumab 400 mg + MK1308 (anti-CTLA4) 25 mg toutes les 6 semaines versus MK1308A + LENVATINIB 20 mg per-os (anti-VEGF)*

*BRAS B et C fermés aux inclusions*

### HBI-8000-303 (ouvert aux inclusions) phase III (HDJ médecine)

**Inclusion** Mélanome stade III inopérable ou IV en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. **Traitement anti-BRAF accepté pour les mélanomes mutés BRAF.** Meta cérébrale acceptée si pas de corticoides > 10mg, pas de traitement symptomatique des métastases cérébrales, pas de ttt anti-épileptique, pas de métastase active progressive >30mm

**Exclusion** : mélanome oculaire,

**Traitement** : **HBI est un inhibiteur de HDAC**

**BRAS A** : *HBI-8000 30mg 2X/semaine par voie orale + nivolumab 480 mg IV 1x/4semaines*

**BRAS B** : *Placebo 2X/semaine par voie orale nivolumab 480 mg IV 1x/4semaines*

*Cohorte non randomisée pour patients atteints de métastases cérébrales actives et progressive : association HBI-8000 + Nivolumab*

### R3767-ONC-2011 (ouverture prévue Q1 2023) Phase III (HDJ médecine)

**Inclusion**: stade III/IV– ECOG 0/1 , >12 ans, en 1<sup>ère</sup> ligne

Mélanomes muqueux et acrolentigineux acceptés (maximum 10% de la population totale) ; Lésions cutanées seront des lésions non cibles

Traitement adjuvant ou néoadjuvant accepté s'il n'existe pas de preuve de progression/récidive au cours du traitement et pas d'EI de grade 3 ou plus. Les patients doivent également être restés pendant plus de 6 mois sans recevoir de traitement ni présenter de maladie.

**Exclusion** : tout traitement systémique pour mélanome avancé/métastatique. Mélanome uvéal. Statut BRAF inconnu. Autre cancer actif dans les 2 ans.

Métastases cérébrales actives ou non traitées ou compression de la moelle épinière. Atteinte leptoméningée.

**Traitement**:

**BRAS A** : *fianlimab (1600mg toutes les 3 semaines voie iv) + cémiplimab (350 mg toutes les 3 semaines IV)*

**BRAS B** : *pembrolizumab 200 mg (toutes les 3 semaines par voie IV + placebo)*

**BRAS C** : *cémiplimab (350 mg administers toutes les 3 semaines par voie IV + placebo)*

# Mélanome avec métastases cérébrales IV

BRAF<sup>V600</sup> sauvage  
Ou  
BRAF<sup>V600</sup> muté

## **MK3475-964-U2D (ouvert aux inclusions) phase I/II (DITEP)**

### **Inclusion**

Mélanome stade IV M1d (entre 1 et 5 lésions cérébrales mesurables). >10mm <30mm ; Max 3 lésions traitées par stéréotaxie, max 2 lésions cérébrales traitées par chirurgie

Asymptomatique sur le plan neurologique

Max 3 lignes de traitement (y compris adjuvant) Biopsie archivée disponible pour envoi en centralisé

**Exclusion** : mélanome oculaire

**Traitement** : Le BRAS B des 2 cohortes est fermé aux inclusions

Bras A : MK1308A (anti-CTLA4 25mg 1x/6 semaines IV + pembrolizumab 400mg 1x/6 semaines IV) + Lenvatinib 20mg 1x/j par voie orale.

Bras B : pembrolizumab 400mg 1x/6 semaines IV + Lenvatinib 20mg 1x/j par voie orale.

### **Cohorte 2 : prétraité par PD1**

Bras A : MK1308A (anti-CTLA4 25mg 1x/6 semaines IV + pembrolizumab 400mg 1x/6 semaines IV) + Lenvatinib 20mg 1x/j par voie orale.

Bras B : pembrolizumab 400mg 1x/6 semaines IV + Lenvatinib 20mg 1x/j par voie orale.

BRAF<sup>V600</sup> muté  
1<sup>ère</sup> ligne de  
traitement

## **BEPCOME MB (ouvert aux inclusions) phase II (HDJ médecine)**

### **Inclusion**

Mélanome stade IV M1d (entre 1 et 10 lésions cérébrales mesurables). >5mm <30mm;

BRAF V600E/D/K/R

Absence de tt antérieur par BRAFi, MEKi ou anti-PD1 en phase métastatique. Adjuvant autorisé si traitement arrêté depuis plus de 6 mois.

**Exclusion** : mélanome oculaire, symptômes neurologiques qui induisent un ECOG >ou=2.

Maladie leptoméningée ou métastase cérébrale parenchymateuse >30 mm de diamètre le plus long.

### **Traitement :**

Bras A : Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab + radiothérapie stéréotaxique

Bras B : Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab

## **HBI-8000-303 (ouvert aux inclusions) phase III (HDJ médecine) – Cohorte métastase cérébrale**

**Inclusion** Mélanome stade III inopérable ou IV en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. **Traitement anti-BRAF accepté pour les mélanomes mutés BRAF.**

Meta cérébrale acceptée si pas de corticoïdes > 10mg, pas de traitement symptomatique des métastases cérébrales, pas de ttt anti-épileptique, pas de métastase active progressive >30mm

**Exclusion** : mélanome oculaire,

**Traitement : HBI est un inhibiteur de HDAC**

**BRAS A : HBI-8000 30mg 2X/semaine par voie orale + nivolumab 480 mg IV 1x/4semaines**

*Cohorte non randomisée pour patients atteints de métastases cérébrales actives et progressive : association HBI-8000 + Nivolumab*

# Mélanome métastatique non résecable stade III et IV réfractaire à un traitement par anti-PD1

BRAF<sup>V600</sup> sauvage  
Ou  
BRAF<sup>V600</sup> muté/  
réfractaire ou récidivant à  
un traitement anti-  
PD1/PDL1

## **BMS CA027-002 (ouvert aux inclusions) phase I/II (extension – HDJ médecine)**

**Inclusion** Ecog 0/1 pour les patients > 18 ans

Mélanome stade III ou IV inopérable pré-traité par CPI (anti-PD1)/ patient muté BRAF<sup>V600</sup> doivent avoir reçu un traitement par inhibiteur de BRAF  
Dernier traitement doit être un traitement par anti-PD1

**Exclusion** : Patient avec méta cérébrale seule ne sont pas éligibles/ maladies auto immune active, ttt antérieur avec un anti-CTLA4

**Traitement** : BMS-986253 (anti-IL8) + nivo1mg/kg+ ipi3mg/kg versus placebo + nivo1mg/kg+ipi3mg/kg

## **CLGK974X2101 (ouvert aux inclusions) phase I/II (extension – HDJ médecine)**

**Inclusion** : Ecog 0/2 pour les patients > 18 ans

Mélanome localement avancé ou métastatique pré-traité par CPI (anti-PD1)/ patient muté BRAF<sup>V600</sup> doivent avoir reçu un traitement par inhibiteur de BRAF  
Mélanome cutanée avec résistance primaire au secondaire à un traitement par anti-PD1

**Exclusion** : Patient avec méta cérébrale symptomatique (patients asymptomatiques sont éligibles) ; mélanome muqueux.

LGK : inhibiteur de la voie de signalisation Wnt

**Traitement** : 10mg de LGK du jour 1 au jour 8 du cycle 1 au cycle 4 + 400 mg de PDR001 toutes les 4 semaines.

## **RPL-001-16**

### **Cohorte 3 anti-PD1 failed cutaneous melanoma phase II (HDJ médecine)**

**(ouvert aux inclusions)**

**Inclusion** Ecog 0/1 pour les patients > 18 ans

Mélanome pré-traité par CPI (anti-PD1+/anti-CTLA4).

En cas de mutation BRAF, un traitement par anti-BRAF/anti-MEK est autorisé uniquement avant le traitement par anti-PD1.

Max 1 ligne de traitement antérieur pour les mélanomes WT et 2 pour les mutés.

L'anti-PD1 doit être la dernière ligne de traitement

Au moins 1 lésion cible injectable

Prélèvement tumoral archivé de moins de 6 mois (envoi de lames obligatoire)

**Exclusion** : toxicité grade 3-4 (life-threatening) sous immunothérapie, maladie auto-immune, autre cancer dans les 3 ans, métastases cérébrales symptomatiques (les métastases cérébrales asymptomatiques sont éligibles si pas de corticoïde, de stéréotaxie dans les 15 jours du C1J1, pas de progression sur 4 semaines et stable cliniquement sur 2 semaines)

**Traitement** : RP1 ((7 injections) Q2W + nivolumab 240 mg IV tous les 15 jours puis Nivolumab monothérapie 240mg au C9 puis 480 toutes les 4 semaines (possibilité d'adjoindre des injections de RP1 tous les 15 jours (max 8 doses) entre le cycle 10 et 30.

*RP1 is a selective replication competent herpes simplex virus 1*

## **Sairopa (ouverture aux inclusions) phase I (HDJ médecine)**

**Inclusion** Ecog 0/1 pour les patients > 18 ans

Mélanome stade III ou IV inopérable en progression après au moins un traitement précédent)/ patient muté BRAF<sup>V600</sup> doivent avoir reçu un traitement par inhibiteur de BRAF sauf si inéligible pour ce ttt.

**Exclusion** : mélanomes muqueux et uvéaux. Méta cérébrale active non traitée/ maladies auto immune active : vitiligo, diabète de type 1, psoriasis et hypothyroïdite nécessitant uniquement traitement hormonal, Traitement antérieur avec un anti-CTLA4 (au stade métastatique)

**Traitement** : ADU-1604 (anti-CTLA4) escalade de dose cohorte 1 25 mg (dose cohorte X jusqu'à 450 mg).

# Mélanome métastatique non résecable stade III et IV réfractaire à un traitement par anti-PD1

Wildtype ou  
BRAF muté  
réfractaire ou  
récidivant à un  
traitement anti-  
PD1/PDL1

## AGENUS C-800-phase II (réalisée en HDJ médecine) : ouverture prévue le 29 novembre 2022

**Cohorte A** : seulement pour les patients en échec de traitement par PD-(L)1 d'au moins 6 semaines, en progression confirmée par 2 scanners.

La progression par traitement PD-(L)1 : doit être ≤ à 12 semaines après la dernière dose en situation métastatique

: doit être ≤ à 24 semaines après la dernière dose en situation adjuvante/néoadjuvante

**Cohorte B** : pour les patients en échec de traitement par anti-CTL4 et de traitement par PD-(L)1.

**Inclusion** Ecog 0/1 pour les patients > 18 ans

Mélanome stade III ou IV inopérable, en progression après traitement par immunothérapie.

**Exclusion** : mélanomes muqueux, uvéaux et oculaires. Méta cérébrale active non traitée/ toxicités persistantes de grade ≥ 2 à l'exception des endocrinopathies, de neuropathies et alopecie stables

**Traitement** : Botensilimab est un nouvel anticorps de type IgG 1 kappa (igG1k) dirigé contre le récepteur CTLA-4

**Cohortes A** : bras 1 : botensilimab 50 mg IV Q3W X 4

bras 2 : botensilimab 150 mg IV Q3W X 4

**Cohorte B** : botensilimab 150 mg IV Q3W X 4

## Lytix C20-315-05 -phase II (réalisée en HDJ médecine + RI) : ouverture prévue en Novembre 2022 //

**Inclusion** Ecog 0/1 pour les patients > 18 ans, au moins 1 lésion injectable.

Mélanome stade IIIA, B, C ou IV M1a en progression après traitement par immunothérapie (PD1, PDL1 +/- anti-CTLA4).

Patient muté BRAF V600 doivent avoir reçu un traitement par anti-BRAF +/- anti-MEK sauf s'ils le refusent.

Progression radiologique après max 3 lignes de traitement (la dernière ligne n'est pas obligatoirement l'immunothérapie).

**Exclusion** : mélanomes muqueux, uvéaux et oculaires.

**Traitement** : LTX-315 peptique oncolytique => cationic amphilytic peptide that preferentially permeabilizes mitochondrial membranes, thereby causing partially BAX/BAK1-regulated, caspase-independent necrosis.

**Injection IT de LTX-315 J1, 2, J3, J8, J15, J22 et J29 + Pembrolizumab 200 mg J1, J22 puis pembrolizumab toutes les 6 semaines.**

## ANAVEON ANV419-101 – phase II sera réalisée au DITEP : ouverture prévue en décembre 2022

**Inclusion** Ecog 0/1 pour les patients > 18 ans, au moins 1 lésion injectable.

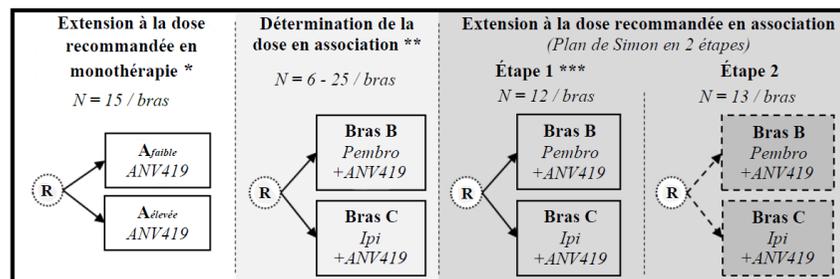
Mélanome stade III ou IV non résecable en progression après 1<sup>ère</sup> ligne d'immunothérapie ou dans les 6 mois d'un traitement adjuvant (PD1, PDL1 +/- anti-CTLA4). Au stade métastatique, patient doit avoir présenté au moins une maladie stable à la 1<sup>ère</sup> évaluation.

Patient muté BRAF V600 doivent avoir reçu un traitement par anti-BRAF +/- anti-MEK.

Progression radiologique après max 3 lignes de traitement (la dernière ligne n'est pas obligatoirement l'immunothérapie).

**Exclusion** : mélanomes muqueux, uvéaux et oculaires. Métastases actives du CNS. Eligible si métastase traitée stable sur 4 semaines, LDH ≥2N

**Traitement** : ANV419 est une nouvelle protéine de fusion IL-2/anti-IL-2 avec une signalisation préférentielle via le récepteur bêta/gamma de l'IL-2



Wildtype ou  
BRAF muté  
réfractaire ou  
récidivant à un  
traitement anti-  
PD1/PDL1

**Morpheus BO43328 Roche Cohorte 2 (en attente d'activation) phase Ib/II (HDJ médecine)**

**Inclusion** Ecog 0-2

Stade IV

Max 2 lignes de ttt ant par CPI monothérapie ou en combinaison

Progression dans les 6 mois après ttt adjuvant sont autorisés

Exclusion : mélanome muqueux et oculaire

ATCD d'autre K dans les 2 ans

Antibiotiques dans les 15 jours de la randomisation

Douleurs non contrôlées liées à la tumeur

Epanchement pleural, péricardique ou ascite

Métastases symptomatiques non traitées ou en progression dans le SNC

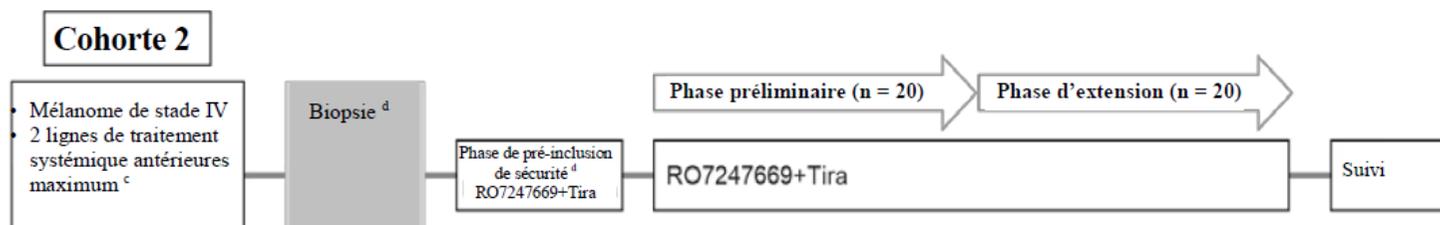
ATCD d'AE grade 4 immuno-induit

Les patients asymptomatiques avec lésions traitées sont éligibles sous conditions (maladie mesurable selon RECIST 1.1 hors du SNC, stables sur 4 semaines, pas de corticoïdes dans les 14 jours avant le début du traitement.

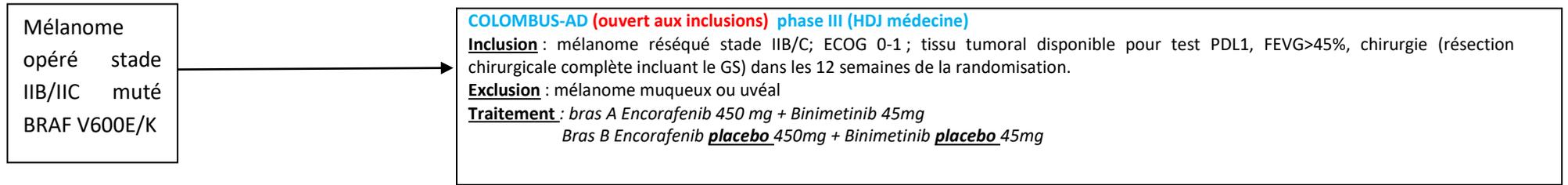
Traitement antérieur par anti-LAG3 / anti-TIGIT

RO7247669 : anticorps bispécifique PD1-LAG3

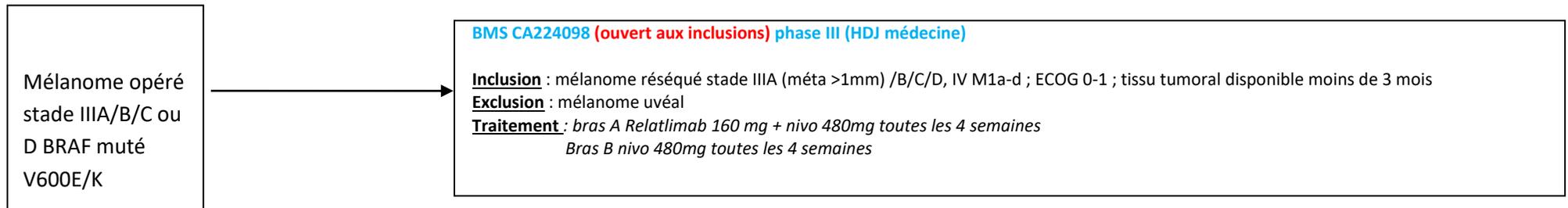
Tiragolumab : anti-TIGIT



## Mélanome stade IIB/IIC – Adjuvant



## Mélanome stade IIIA/B/C/D – Adjuvant



# Mélanome stade II et stade III B/C – Néoadjuvant

Mélanome muqueux cervico-facial opérable

**IMMUQ (inclusions suspendues en attente de l'ajout du lenvatinib, activation prévue en novembre-décembre) phase II (HDJ médecine)**

**Inclusion** : stade II / opérable ; ECOG 0-1  
**Exclusion** : mélanome non résecable, maladie à un stade métastatique  
**Traitement** : Pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines, 4 injections maximum en 12 semaines puis chirurgie.

Mélanome de la peau opérable stade IIIB ou IIIC

**PHILOGEN (ouvert aux inclusions) phase III (HDJ médecine)**

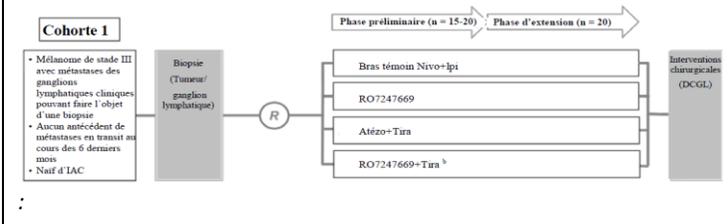
**Inclusion** : stade IIIB ou IIIC opérable ECOG 0-1  
**Exclusion** : Mélanome uvéal, mélanome muqueux, au dépistage : présence de métastases à distance.  
**Traitement** : Dans le groupe 1, les patients recevront L191L2 / L19TNF par injection intra tumorale les semaines 1, 2, 3 et 4 suivi d'une intervention chirurgicale.  
 Dans le groupe B, les patients auront seulement une intervention chirurgicale directe des lésions tumorales du mélanome dans les 4 semaines suivant la randomisation.

**MK3475-964-U02C (ouvert aux inclusions) phase I/II (Bras 1, 3, 4 HDJ Médecine Bras 2 au DITEP)**

**Inclusion** : stade IIIB ou IIIC opérable ECOG 0-1  
**Exclusion** : Mélanome uvéal, mélanome muqueux, au dépistage : présence de métastases à distance.  
**Traitement** :  
 Bras 4 MK4830 (anti-ILT4) + Mk3475 deux administrations néoadjuvantes de pembrolizumab 200 mg 1x/3 sem. IV au C1J1 et C2J1 + 2 administrations néoadjuvantes de MK-4830 800 mg 1x/3 sem. IV au C1J1 et C2J1 suivies de la résection chirurgicale de la tumeur.  
 Pembrolizumab en adjuvant 400 mg 1x/6 sem. IV au 1er jour de chaque cycle pendant 8 cycles (durée totale du traitement, y compris les traitements néoadjuvants et adjuvant, d'environ 1 an

**Morpheus BO43328 Roche (inclusion en cours) phase Ib/II (HDJ médecine)**

**Inclusion** : stade III opérable (T0-T4-TX, N1-N1b/2b/3b M0) ECOG 0-1  
 Métastase ganglionnaire régionale  
 Maladie mesurable selon RECIST 1.1  
**Exclusion** : Pas d'antécédent de métastase en transit au cours des 6 derniers mois  
 Mélanome muqueux et oculaire ; Radiothérapie antérieure  
 ATCD d'autre K dans les 2 ans, Antibiotiques dans les 2 semaines de la rando  
**Traitement**  
 RO7247669 : anticorps bispécifique PD1-LAG3  
 Tiragolumab : anti-TIGIT



## Mélanome stade IIIB/C/D et IV – Néoadjuvant

PHIO-762 (ouvert aux inclusions) phase I, (DITEP)

**Inclusion** : stade IIIB, C, D et IV opérable ECOG 0-1

Maladie mesurable selon RECIST 1.1

Lésion injectable (cutanée, sous-cutanée ou ganglionnaire) >1cm de diamètre et 1.5cm pour les ganglions

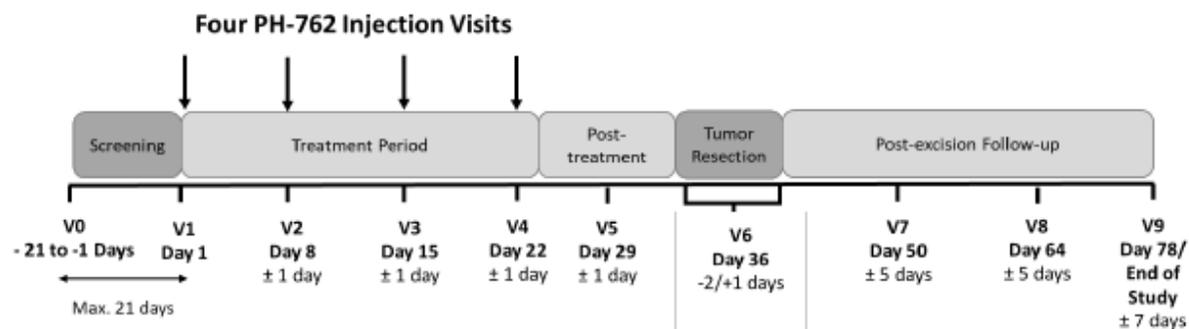
**Exclusion** : Mélanome oculaire

Traitement concomitant avec des doses thérapeutiques d'anticoagulant (traitement prophylactique à faible dose accepté)

ATCD d'autre K dans les 3 ans,

PH-762 : molécule ARNi ciblant la protéine PD1

### Traitement



## Carcinome épidermoïde en adjuvant

CE  
Adjuvant

### **MK3475-630 (ouvert aux inclusions) phase III (HDJ médecine)**

**Inclusion** : CE cutané localement avancé à haut risque de récurrence réséqué complètement macroscopiquement

Radiothérapie 50 Gy minimum

1/ maladie avec envahissement ganglionnaire confirmé histologiquement ayant au moins les caractères suivants : toute extension extracapsulaire, > = 3 ganglions lymphatiques régionaux, 1 à 2 gg > 3 cm dans le plus grand diamètre indépendamment d'une extension extracapsulaire.

2/Toute tumeur d'origine avec au moins 2 des caractéristiques suivantes :

- tumeur > 4 cm avec une profondeur > 6 mm
- invasion périneurale multifocale des nerfs de diamètre <0.1mm ou tout nerf envahi de diamètre >0.1mm
- invasion au delà de la graisse sous-cutanée
- mauvaise différenciation et/ou histologie sarcomatoïde et/ou à cellules fusiformes.
- maladie récurrente

3/Toute invasion d'os corticale brute ou invasion de la base du crâne et/ou invasion du foramen de la base du crâne

4/toute tumeur d'origine réséquée avec des marges chirurgicales résiduelles microscopiques positives.

**Traitement** : pembrolizumab 400 mg IV toutes les 6 semaines vs placebo

### **REGENERON 1788 (ouvert aux inclusions) phase III (HDJ médecine)**

**Inclusion** : CEC localement avancé à haut risque de récurrence réséqué complètement macroscopiquement et ayant reçu une radiothérapie PS 0-1

**Exclusion** : traitement antérieur par un Ac anti-PD1 ou anti-PD-L1

**Traitement** : cemiplimab 350mg IV toutes les 3 semaines pendant 48 semaines vs placebo

## Carcinome épidermoïde

Localement  
avancé /  
métastatique

### **CERPASS RPL 002 18 (ouvert aux inclusions) phase I/II (HDJ médecine)**

**Inclusion** : CE cutané localement avancé ou métastatique, chirurgie et radiothérapie contre-indiquées, au moins une lésion mesurable

PS 0-1

**Exclusion** : traitement antérieur par un Ac anti-PD1 ou anti-PD-L1

**Traitement** :

- bras 1 : cemiplimab 350mg toutes les 3 semaines pendant 1 an
- bras 2 : cemiplimab 350mg toutes les 3 semaines pendant 1 an + injection intra-tumorale de RP1 toutes les 3 semaines 8 injections au total

### **Sc104 AURELIO 04 (ouvert aux inclusions) phase II (HDJ médecine)**

Cohorte K de la peau : TTT de 1<sup>ère</sup> ligne pour un CEC récurrent ou métastatique (non opérable ou traitable par radiothérapie) ou en 2<sup>ème</sup> ligne si réfractaire ou en rechute après un traitement comportant un CPI.

**Inclusion** : CE cutané localement avancé ou métastatique, chirurgie et radiothérapie contre-indiquées, au moins une lésion mesurable / biopsiable

PS 0-1.

**Traitement** :

- SOT101 12 ug/kg sous-cutané J1, J2, J8, J9 + pembrolizumab au J1 de chaque cycle (J1=J22)

# Carcinome basocellulaire / Carcinome épidermoïde cutané / Carcinome à cellules de Merkel / Kératoacanthome / Tumeurs annexielles malignes de la peau / Tumeurs du lymphome cutané à cellules T / Sarcome de Kaposi

Intention curative,  
néoadjuvante ou  
palliative

## **IntriNSIC (ouverture prévue en novembre / décembre 2022)**

Evaluation positive d'une RCP locale d'évaluation des tumeurs, dans le contexte des alternatives thérapeutiques disponibles. Quelle que soit la tumeur, la RCP locale doit considérer qu'une réponse locale à l'injection de L19IL2/L19TNF peut être bénéfique pour le patient, dans le contexte de cette tumeur et des possibilités thérapeutiques disponibles ; bénéfique défini par l'un des objectifs suivants :

- (1) éviter une chirurgie jugée difficile ou mutilante
- (2) comme traitement néoadjuvant dans le but de permettre une chirurgie jugée initialement impossible, ou de faciliter une chirurgie jugée difficile ou mutilante, ou de sécuriser une chirurgie jugée d'effet incertain
- (3) comme traitement de rattrapage pour contrôler une tumeur avérée résistante aux alternatives thérapeutiques
- (4) comme traitement palliatif améliorant le confort du patient

Tumeur cutanée se prêtant à l'injection IT

**CBC** : lésions difficilement traitables, telles que définies par le système de stadification opérationnel EADO (stades IIa à IIIb). Les patients doivent avoir déjà reçu, ou avoir progressé après, ou être résistants à, ou ne pas être candidats à tout traitement alternatif possible, y compris notamment l'utilisation ou la réutilisation de la chirurgie, de la radiothérapie, des inhibiteurs de hedgehog.

### **CEC :**

- CEC avancé pour lequel une simple excision chirurgicale est difficile ou impossible
- CEC commun à haut risque de récurrence, pour lequel la chirurgie seule est jugée incertaine par la RCP, selon les directives EADO/EORTC. Les patients doivent avoir déjà reçu, ou avoir progressé après, ou être résistants à, ou ne pas être candidats à tout traitement alternatif possible, y compris notamment l'utilisation ou la réutilisation de la chirurgie, de la radiothérapie, le cetuximab ou d'autres inhibiteurs de points de contrôle anti-PD1.

**Kératoacanthome** : excision chirurgicale est considérée comme trop mutilante pour ce type de tumeur

**Merkel** : tumeur primaire non résecable, ou lorsque les métastases cutanées ou la rechute locale sont principalement ou secondairement résistantes aux anti-PD1. Les patients doivent soit avoir déjà reçu, soit avoir progressé après, soit être résistants, soit ne pas être candidats à tout traitement alternatif possible, y compris notamment l'utilisation ou la réutilisation de la chirurgie, de la radiothérapie et/ou de tout inhibiteur de point de contrôle anti-PD1.

**Lymphome cutané** : tumeurs cutanées au stade tumoral des sous-types de Mycosis fongoïde qui sont résistantes aux traitements systémiques habituels. Afin de valider le premier critère d'inclusion de cet essai, le comité interdisciplinaire local d'évaluation des tumeurs tiendra compte du fait que le traitement à l'étude est destiné à n'être qu'une thérapie locale palliative et ne peut rivaliser avec une stratégie générale efficace, le cas échéant.

**Tumeur annexielle** : avancé ou réfractaire

**Kaposi** : Kaposi classique ou endémique, confirmé histologiquement, en particulier lorsque la réponse locale peut être considérée comme un bénéfice fonctionnel ou cosmétique. Afin de valider le premier critère d'inclusion de cet essai, le comité interdisciplinaire local d'évaluation des tumeurs tiendra compte du fait que le traitement à l'étude est destiné à n'être qu'une thérapie locale palliative et ne peut rivaliser avec une stratégie générale efficace, le cas échéant.

**Traitement** : 13 Mio UI de L19IL2 (2,17 mg) et 400 µg de L19TNF préparés avant l'administration (volume en fonction de la taille des lésions à injecter). 1 injection par semaine pendant 4 semaines.