

# **ESSAIS CLINIQUES CARCINOME**

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

CE métastatique, ganglionnaire ou à distance, ou CE localement avancé – **CERPASS**.

Cancers cutanés (non mélanome) en x<sup>e</sup> ligne, réfractaires aux antiPD1/PDL1- **INGYTE** 



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

Investigateur principal : Celeste LEBBE



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

**Population cible** : CCM métastatique avec statut p53 connu, en 1<sup>er</sup> ligne ou après échec antiPD1/PDL1.

### Traitement à l'étude :

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

### Schéma de traitement :

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

# Rythme des visites :

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

1<sup>er</sup> cycle: J1, J2, J5, J6, J8, J15, J22

2<sup>e</sup> cycle : J1, J6, J8, J15, J22 3<sup>E</sup> cycle : J1, J8, J15, J22

Puis tous les J1 des cycles suivant

-Cohorte 1, bras3: 1 cycle = 21 jours

1<sup>er</sup> cycle : J1, J2, J7, J8, J15

2<sup>e</sup> cycle : J1, J8, J15 3<sup>E</sup> cycle : J1, J8, J15

Puis tous les J1 des cycles suivants

-Cohorte 2: 1 cycle = 28 jours 1<sup>er</sup> cycle : J1, J2, J5, J6, J8, J15, J22

2<sup>e</sup> cycle : J1, J6, J8, J15, J22 3<sup>E</sup> cycle : J1, J8, J15, J22

Puis tous les J1 des cycles suivants

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

4-	Indice de performanc	e ECOG de 0 à 1.
----	----------------------	------------------

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

$$eCl_{Cr} = \frac{\left(140 - \hat{A}ge\right) \times \text{Masse corporelle(en kilogrammes)} \times [0.85 \text{ si Femme}]}{72 \times \text{Créatinine sérique (en mg/dl)}}$$

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

des méthodes	de contraceptio	n accentables
ucs inclinuucs	ac contraceptic	ni acceptables.

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

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

selon les critères NCI-CTCAE, version 5.0).



# 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/NCTo3767348



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

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

# Schéma de traitement :

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

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

**Rythme des visites** : 1 cycle=14 jours

- Premier cycle: J1, J15

- cycles suivant : J1 et J15 à chaque cycle

	Critères d'inclusion	0	N
Critè et NI	res communs aux 2 cohortes réfractaires à un anti-PD1 (mélanome MSC)		
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 $\geq 1$ 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 $\geq 1$ 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 ( $\beta$ -hCG) ; le test doit avoir une sensibilité minimum de 25 UI/mI ou unités équivalentes de $\beta$ -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 $\geq 2,0 \times 109/l$ b. Un nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 109/l$ c. Un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 109/l$ d. Un taux d'hémoglobine $\geq 9$ 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 × limite supérieure de la normale (LSN) (sauf chez les patients ayant un syndrome de Gilbert qui doivent avoir une bilirubine totale $<$ 3,0 × LSN) ou un taux bilirubine directe $\leq$ LSN chez un patient ayant un taux de bilirubine totale $>$ 1,5 × LSN b. Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) $\leq$ 3,0 × LSN (ou $\leq$ 5,0 × LSN, en cas de métastases hépatiques) c. Phosphatase alcaline (PA) $\leq$ 2,5 × LSN (ou $\leq$ 5,0 × LSN, en cas de métastases hépatiques ou osseuses)	
9.	Fonction rénale adéquate, notamment :  a. Créatininémie ≤ 1,5 × 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 × LSN de référence pour l'établissement	
	. Coagulation :  a. Temps de prothrombine (TP) ou rapport international normalisé (INR) ≤ 1,5 × 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 ≤ 1,5 × 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  . 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	
ur la cohorte Mélanome cutané réfractaire à un anti-PD1 (125 patients)	<u> </u>
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. Acune autre ligne de traitement	
antérieure n'est autorisée.	
20. Lactate déshydrogénase (LDH) < 2,0 × LSN. Jusqu'à 20 % de patients, maximum,	
ayant une LDH $\geq 2 \times LSN$ 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 basospinocellulaire, 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'hidradénocarcinome, 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 El 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 El 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 (≤ 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 alopécie) 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 :	<b>I</b>
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).	

Étude de phase 2 randomisée, contrôlée, en ouvert, portant sur le cémiplimab en monothérapie et en association au RP1 chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde avancé

Investigateur principal : Celeste LEBBE

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04050436



**Population cible** : Patients atteints d'un CE métastatique, ganglionnaire ou à distance, ou d'un CE localement avancé

**Traitement à l'étude** : RPL1 (Recombinant Herpes Simplex Virus Type 1), Cemiplimab (antiPD1)

## Schéma de traitement :

Bras 1: Cemiplimab 350mg IV toutes les 3 semaines

Bras 2 : RP1 1  $\times$  10  $^6$  UFP/ml en IT au 1 $^{er}$  cycle puis RP1 1  $\times$  10  $^8$  UFP/ml + cemiplimab 350mg IV

toutes les 3 semaines

Rythme des visites : 1 cycle=21 jours

-Bras 1:

Tous les J1 de chaque cycle Cycle1 et suivant : J1, J22, J43

-Bras 2:

Cycle 1, 2 et 3: J1, J2, J3, J22, J43 Cycle 4 et suivants: J1, J22, J43

	Critères d'inclusion	О	N
1-	Accord volontaire de fournir un consentement éclairé écrit, et avoir la volonté et capacité de se conformer aux exigences du protocole.		
2-	Diagnostic confirmé par examen histologique de CE localement avancé ou métastatique (ganglionnaire ou à distance) sur la base du rapport anatomopathologique local. Maladie métastatique (ganglionnaire ou à distance) définie comme une maladie disséminée à distance du site initial/primaire de diagnostic. La maladie récurrente locale est définie comme une maladie précédemment traitée (soit par intervention chirurgicale, radiothérapie, ou traitement systémique) qui n'est pas traitable par une intervention chirurgicale curative, une radiothérapie, ou une radiochimiothérapie concomitante.		
3.	Présence d'au moins une lésion mesurable selon les critères de l'étude (tumeur $\geq 1$ cm au diamètre le plus long ou $\geq 1,5$ cm au diamètre le plus court pour les ganglions lymphatiques) et une ou des lésions injectables, qui individuellement ou ensemble sont $\geq 1$ cm au diamètre le plus long. Il n'y a pas de taille minimale de tumeur pour l'injection, à condition que la taille de l'ensemble des tumeurs injectables soit $\geq 1$ cm à la visite de référence.		
4.	Indice de performance ECOG ≤ 1.		
5.	Homme ou femme ≥ 18 ans.		
6-	Fonction hépatique :  a. Bilirubine totale ≤ 1,5 x limite supérieure de la normale (LSN) ; (en cas de métastases hépatiques ≤ 3 × LSN). Les patients atteints de maladie de Gilbert et présentant une bilirubine totale jusqu'à 3 × LSN peuvent être éligibles après		

discussion et approbation du moniteur médical	
b. Transaminases (alanine aminotransférase [ALT] et/ou aspartate	
aminotransférase [AST]) ≤ 3 × LSN (ou ≤ 5,0 × LSN, en cas de métastases	
hépatiques)	
c. Phosphatases alcalines (PA) ≤2.5 x LSN (ou ≤5.0 x LSN, en cas de	
métastases hépatiques ou osseuses). Remarque : pour les patients présentant	
des métastases hépatiques qui souhaitent être inclus : Si les taux de	
transaminases (AST et/ou ALT) sont > 3 × mais ≤ 5 × LSN, la bilirubine totale doit	
être ≤ 1,5 X LSN. Si la bilirubine totale est > 1,5 x mais ≤ 3 x LSN, les taux de	
transaminases (AST et/ou ALT) doivent être ≤ 3 × LSN	
7- Fonction rénale : Créatinine sérique ≤ 1,5 x LSN ou clairance de la créatinine	
calculée ≥ 30 ml/min (à l'aide de la formule de Cockcroft).	
8- Fonction médullaire :	
a. Hémoglobine ≥ 9,0 g/dl	
b. Numération absolue des neutrophiles (NAN) ≥ 1,5 × 109/l	
c. Numération plaquettaire ≥ 100 x 109/l	
9- Temps de prothrombine (TP) ≤ 1,5 x LSN (ou rapport international normalisé	
[INR] $\leq$ 1,3) et temps de thromboplastine partielle (TTP) ou temps de céphaline	
activée (TCA) $\leq$ 1,5 x LSN. Voir les critères supplémentaires pour les patients	
, , , ,	
sous traitement chronique par anticoagulants dans la section critères	
d'inclusion du protocole	
10- Espérance de vie > 12 semaines	
11-Les patientes en âge à procréer et les patients présentant un potentiel	
reproductif doivent accepter d'éviter une grossesse ou de féconder une	
partenaire, et doivent adhérer aux méthodes de contraception hautement	
efficaces. Pour une définition des méthodes de contraception hautement	
efficaces et les instructions aux patients et aux partenaires	
12- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test négatif de gonadotrophine	
chorionique humaine (β-hCG) avec une sensibilité minimum de 25 IU/l ou un	
nombre équivalent d'unités de β-hCG à la sélection dans les 72 heures avant le	
premier traitement, et un test de grossesse urinaire négatif au Cycle 1 Jour 1.	
13- ECG de sélection sans preuve d'ischémie aiguë ou sans intervalle QT prolongé >	
440 ms chez les hommes et > 460 ms chez les femmes	
The first result is the first result in the fi	
14-Troponine à la référence < 0,06 ng/ml, valeur obtenue via l'évaluation par le	
laboratoire local (troponine I).	
15- Oxymétrie de pouls à la visite de référence avec pO2 ≥ 92 % à l'air ambiant.	
16-CE localement avancé uniquement : La chirurgie doit être jugée contre-	
indiquée, selon l'avis d'un oncologue médical spécialisé dans la prise en charge	
des tumeurs malignes cutanées, un dermatologue, un chirurgien de la tête et	
du cou, ou une équipe multidisciplinaire de prise en charge de la maladie. Voir	
les critères d'inclusion du protocole pour les définitions des contre-indications	
1.55 5.155.55 &	

acceptables de la chirurgie.	
17-CE localement avancé uniquement : Les patients doivent être jugés non- candidats à la radiothérapie, comme défini à la section d'inclusion du protocole. Ce jugement doit être porté par un radiooncologue, un oncologue médical, un chirurgien de la tête et du cou, un dermatologue spécialisé dans les malignités cutanées, ou une équipe multidisciplinaire. Voir les critères d'inclusion du protocole pour les définitions des contre-indications acceptables de la radiothérapie.	
18-Tous les patients doivent consentir à fournir du matériel tumoral archivé (dans les 12 mois de la date de la sélection) ou nouvellement obtenu (soit un bloc fixé au formol et inclus en paraffine [FFIP] ou des lames non colorées) pour l'examen anatomopathologique central de confirmation du diagnostic de CEC et l'analyse des biomarqueurs.	
19-Les biopsies tumorales seront prélevées comme indiqué dans le Calendrier des événements	

	Critères d'exclusion	Ο	N
1-	Traitement antérieur par une thérapie oncolytique.		
2-	Patients présentant des infections herpétiques actives significatives ou des antécédents de complications d'infection par HSV-1 (p. ex., kératite herpétique, encéphalite, ou infection herpétique disséminée).		
3-	Patients nécessitant l'emploi intermittent ou chronique d'antiviraux systémiques (par voie orale ou IV) ayant une activité anti-herpétique connue (p. ex. acyclovir).		
4-	Signes de maladie auto-immune significative en cours ou récents (dans les 5 ans) nécessitant un traitement systémique par des immunosuppresseurs, qui pourrait augurer de risques d'événements indésirables liés à l'immunité (EILI), ou un diagnostic de troubles de l'immunodéficience humaine (tels que la maladie du virus de l'immunodéficience humaine [VIH], ou une greffe d'organe ou des malignités hématologiques associées à une suppression de l'immunité. Remarque : Les éléments suivants ne font pas partie des critères d'exclusion : vitiligo, asthme infantile qui a disparu, diabète de type 1, hypothyroïdie résiduelle nécessitant uniquement des hormones de substitution, ou psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique.		
5-	Traitement antérieur par un agent qui bloque le récepteur de mort cellulaire programmée (PD-1) PD-L1.		
6-	Traitement antérieur par d'autres agents immuno-modulateurs utilisés dans un autre contexte que celui de thérapie adjuvante ou néo-adjuvante dans les 3 ans. Les exemples d'agents d'immuno-modulateurs comprennent les vaccins thérapeutiques anticancéreux, les traitements par cytokines (autres que le		

des ag	ur stimulant les colonies de granulocytes [G-CSF] ou l'érythropoïétine) ou gents qui ciblent l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), 4-CD137), PI 3-Kdelta ou OX-40	
active	ou des métastases cérébrales non traitées qui sont considérées comme s. Voir les critères d'exclusion dans le protocole pour les exceptions rnant les métastases cérébrales	
équiva Voir le	immunosuppressives de corticoïdes (> 20 mg de prednisone par jour ou alent) dans les 4 semaines précédant la première dose de cémiplimab. es critères d'exclusion dans le protocole pour les exceptions concernant rticoïdes	
	ion connue, y compris infection active par le virus de l'hépatite B (VHB), le de l'hépatite C (VHC) ou le VIH.	
10- Antéco des 5	édents de maladie pulmonaire interstitielle (MPI)/pneumonie au cours dernières années ou antécédents de MPI nécessitant un traitement par oïdes systémiques.	
définie Associ infecti	édents de myocardite ou d'insuffisance cardiaque congestive (telle que e par la classification fonctionnelle III ou IV de la New York Heart iation), ou angor instable, arythmie cardiaque grave non contrôlée, ion non contrôlée, ou infarctus du myocarde dans les 6 mois avant inistration.	
12- Hyper	calcémie de grade ≥ 3 au moment de l'inclusion.	
systén 30 jou penda dénos	traitement anticancéreux systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée nique, ou thérapie photodynamique), normal ou expérimental, dans les urs avant l'administration initiale de RP1 ou de cémiplimab, ou prévu ent la période de l'étude (les patients recevant des bisphosphonates ou du sumab ne sont pas exclus), radiothérapie dans les 14 jours avant uration du cémiplimab, ou prévue pendant la période de l'étude	
	édents de réactions allergiques documentées ou de réactions ersensibilité aiguë attribuées à des traitements par anticorps.	
cémip raison préser	atients présentant une allergie ou une hypersensibilité au RP1 ou au limab ou à l'un des excipients doivent être exclus. Plus précisément, en de la présence de traces de composants dans le cémiplimab, les patients ntant une allergie ou une hypersensibilité à la doxycycline ou à la ycline sont exclus.	
la sélé résulta	nte présentant un résultat positif de β-hCG au test de grossesse sérique (à ection dans les 72 heures avant l'administration du traitement) et un at positif du test de grossesse urinaire (Cycle 1 Jour 1), ou qui allaite ou it de débuter une grossesse.	
autre de cér	ur maligne concomitante autre que le CE et/ou antécédents de malignité que le CE dans les 3 années précédant la date de la première dose prévue miplimab, sauf les tumeurs ayant un risque négligeable de métastase ou cès. Des exemples sont fournis à la section 4.2.2.	

18-Tout problème psychiatrique aigu ou chronique ou de toxicomanie qui, de l'avis de l'investigateur, empêcherait le patient de coopérer et de respecter les exigences de l'étude.	
19-Toute comorbidité médicale, tout résultat de l'examen physique, ou dysfonctionnement métabolique, ou anomalie de laboratoire qui, de l'avis de l'investigateur, rend le patient non-candidat à la participation à un essai clinique en raison des risques élevés liés à la sécurité et/ou ayant le potentiel d'affecter l'interprétation des résultats de l'étude.	
20-Inaptitude à subir une évaluation de la réponse radiologique avec injection de produit de contraste (sauf comme indiqué à la section d'exclusion de l'éligibilité du protocole)	
21-Participe actuellement ou a participé à une étude sur un médicament expérimental ou a utilisé un dispositif expérimental dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement de l'étude. Voir les critères d'exclusion du protocole pour les exceptions	



# **ESSAIS CLINIQUES MALADIE DE KAPOSI**

Kaposi endémique ou classique, VIH négatif – KAPVEC

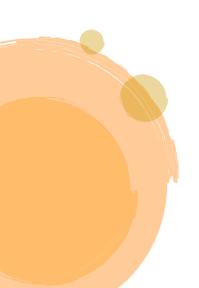
Cancers cutanés (non mélanome) en x<sup>e</sup> ligne, réfractaires aux antiPD1/PDL1- **INGYTE** 



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

Investigateur principal: Celeste LEBBE

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



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

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

# Schéma de traitement :

TVEC en IT 10<sup>6</sup> (UFP)/mL au cycle 1 puis 10<sup>8</sup> (UFP)/mL pour les cycles suivants jusqu'à 6 mois

# Rythme des visites :

- -1<sup>er</sup> cycle =3 semaine
- -puis toutes les 2 semaines à partir du cycle 2

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

10. Avoir une assurance maladie	

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

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



# 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/NCTo3767348



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

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

# Schéma de traitement :

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

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

**Rythme des visites** : 1 cycle=14 jours

- Premier cycle: J1, J15

- cycles suivant : J1 et J15 à chaque cycle

	Critères d'inclusion	0	N
Critè et NI	res communs aux 2 cohortes réfractaires à un anti-PD1 (mélanome MSC)		
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 $\geq 1$ 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 $\geq 1$ 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 ( $\beta$ -hCG) ; le test doit avoir une sensibilité minimum de 25 UI/mI ou unités équivalentes de $\beta$ -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 $\geq 2,0 \times 109/l$ b. Un nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 109/l$ c. Un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 109/l$ d. Un taux d'hémoglobine $\geq 9$ 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 × limite supérieure de la normale (LSN) (sauf chez les patients ayant un syndrome de Gilbert qui doivent avoir une bilirubine totale $<$ 3,0 × LSN) ou un taux bilirubine directe $\leq$ LSN chez un patient ayant un taux de bilirubine totale $>$ 1,5 × LSN b. Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) $\leq$ 3,0 × LSN (ou $\leq$ 5,0 × LSN, en cas de métastases hépatiques) c. Phosphatase alcaline (PA) $\leq$ 2,5 × LSN (ou $\leq$ 5,0 × LSN, en cas de métastases hépatiques ou osseuses)	
9.	Fonction rénale adéquate, notamment :  a. Créatininémie ≤ 1,5 × 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 × LSN de référence pour l'établissement	
	a. Temps de prothrombine (TP) ou rapport international normalisé (INR) ≤ 1,5 × 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 ≤ 1,5 × 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  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	
ur 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. Acune autre ligne de traitement	
antérieure n'est autorisée.	
20. Lactate déshydrogénase (LDH) < 2,0 × LSN. Jusqu'à 20 % de patients, maximum,	
ayant une LDH $\geq 2 \times LSN$ peuvent être inclus sous réserve que les autres critères	
d'éligibilité soient satisfaits.	
u eligibilite solelit satisfalts.	

# 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 basospinocellulaire, 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'hidradénocarcinome, 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 El 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 El 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	
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	
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.	
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.	
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).	
. 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.	
	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 El 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 thyroidienne ou corticosurrénale), sont une exception à ce critère et peuvent être éligibles à participer à l'étude après discussion avec le Moniteur médical  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  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 métastase saymptomatiques 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 autorisées.  d. Aucun traitement continu de l'atteinte du SNC par corticostéroïdes n'est requis ; les anticonvulsivants à doses stables sont autorisées.  e. Aucune irradiation stéréotaxique ou de tout le cerveau dans les 14 jours précédant l'inclusion.  Intervention chirurgicale majeure ≤ 2 semaines avant de commencer le médicament 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 (≤ 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 alopécie) 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).	