

Annexe 1 : Résumé

Titre de l'étude	Etude de phase I/II d'un traitement combiné d'immunothérapie associant TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes) et injections intra-tumorales d'adénovirus-Interféron gamma (Ad-IFN γ) chez des patients atteints de mélanome au stade métastatique IIIc/IV de l'AJCC .
Mots clés	Immunothérapie, TIL, Ad-IFN γ , mélanome
Promoteur de l'étude	CHU de Nantes, Cellule de promotion à la recherche clinique
Investigateur principal (si étude monocentrique)	Pr Brigitte Dréno, UF Cancéro-Dermatologie, CHU de Nantes
Nombre de centres prévus	Un seul centre : Nantes
Planning de l'étude	Période de recrutement : 12 mois Durée de traitement et suivi par patients : 12 mois Durée totale de l'étude : 24 mois
Design de l'étude	Etude monocentrique de phase I/II, non contrôlée, non randomisée, ouverte, prospective
Objectifs de l'étude	L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la tolérance clinique et biologique de l'association d'une thérapie cellulaire par transfert adoptif de TIL + IL2 et d'une immunothérapie par injections intra-tumorales d'Ad-IFN γ . Les objectifs secondaires sont d'évaluer le taux de réponses objectives à 12 semaines, la durée de la réponse clinique, la survie sans progression, la survie globale du traitement par l'association injection de TIL +IL2 par voie intraveineuse et injections intra-tumorales d'Ad-IFN γ .
Nombre de cas (effectif de l'échantillon)	12 patients
Calendrier des différentes visites et des différents examens	<ul style="list-style-type: none"> ○ V1 : Visite de pré-inclusion <ul style="list-style-type: none"> ✓ Information du patient par le médecin investigateur ✓ Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion ✓ Signature du consentement ✓ Histoire de la maladie (antécédents) ✓ Recueil des antécédents médicaux et chirurgicaux ✓ Examen clinique ✓ Evaluation tumorale incluant une prise de vue photographique ✓ Confirmation de la présence de métastases cutanées ou ganglionnaires permettant l'extraction et la production des TIL et les injections intra lésionnelles de l'Ad-IFNγ ✓ Réalisation du bilan d'extension par examens radiologiques (échographie hépatique, scanner thoraco-abdominal) ✓ Test de grossesse (dosage βHCG) pour les femmes en âge de procréer ✓ Prélèvement de sang pour détermination des sérologies virales (VIH 1/2, Ag P24, Hépatites B et C, HTLV 1 et 2) (le prélèvement tumoral nécessaire à la production des TIL devra être réalisé dans un délai de moins d'un mois après la réalisation de ces tests)

	<ul style="list-style-type: none">✓ Prélèvements sanguins pour analyses biologiques et biochimie✓ Signes vitaux : température, rythmes cardiaque et respiratoire, tension artérielle <p>Un délai de réflexion d'une semaine sera laissée aux patients entre la 1^{ère} et la 2^{ème} visite.</p> <ul style="list-style-type: none">○ V2 : V1 + 7 jours +/- 1 jour, Visite d'inclusion<ul style="list-style-type: none">✓ Confirmation des critères d'inclusion et d'exclusion✓ Confirmation du consentement par le patient✓ Examen clinique✓ Réalisation du prélèvement tumoral stérile pour la production des TIL○ V3 : J-15 +/- 1 jour de l'injection TIL (4 à 6 semaines après V2), début du traitement par Ad-IFNγ<ul style="list-style-type: none">✓ Examen clinique✓ Evaluation tumorale incluant une prise de vue photographique✓ Prélèvements sanguins pour analyses biologiques et biochimie et suivi immunologique✓ ECG✓ Recueil des évènements indésirables et changements des traitements concomitants survenus depuis la dernière visite✓ Choix des lésions cibles pour l'évaluation tumorale et les injections intra-tumorales d'Ad-IFNγ (6 lésions au maximum seront traitées par Ad-IFNγ)✓ 1^{ère} injection intra-tumorale d'Ad-IFNγ✓ Signes vitaux : température, rythmes cardiaque et respiratoire, tension artérielle○ V4 : M0 (6 à 8 semaines après V2), début du traitement par TIL/IL2 + 2^{ème} injection d'Ad-IFNγ<ul style="list-style-type: none">✓ Examen clinique✓ Evaluation tumorale des lésions injectées et non injectées incluant une prise de vue photographique✓ Prélèvements sanguins pour analyses biologiques et biochimie et suivi immunologique✓ ECG✓ Recueil des évènements indésirables et changements des traitements concomitants survenus depuis la dernière visite✓ 2^{ème} injection intra-tumorale d'Ad-IFNγ à J-1 soit 24 heures avant la 1^{ère} injection intraveineuse des TIL✓ Signes vitaux : température, rythmes cardiaque et respiratoire, tension artérielle✓ J1 1^{ère} injection intraveineuse des TIL suivie par des injections sous-cutanée d'interleukine 2 (IL2) à une concentration de 6 millions U.I par jour de J1 à J5 et de J8 à J12 du 1^{er} cycle (la première injection aura lieu au cours de l'hospitalisation, le jour même de l'administration des TIL, les autres seront réalisées à domicile par une IDE ou par le patient lui-même)○ V5 : M0,5 (V4 + 15 jours +/- 1 jour), 3^{ème} injection d'Ad-IFNγ<ul style="list-style-type: none">✓ Examen clinique✓ Prélèvements sanguins pour analyses biologiques et biochimie✓ ECG✓ Recueil des évènements indésirables et changements des traitements concomitants survenus depuis la dernière visite✓ 3^{ème} injection intra-tumorale d'Ad-IFNγ✓ Signes vitaux : température, rythmes cardiaque et respiratoire, tension artérielle
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ○ V6 : M1 (V4 + 27 jours +/- 2 jours), 2^{ème} cycle TIL/IL2 + 4^{ème} injection d'Ad-IFNγ <ul style="list-style-type: none"> ✓ Examen clinique ✓ Evaluation tumorale des lésions injectées et non injectées incluant une prise de vue photographique ✓ Prélèvements sanguins pour analyses biologiques et biochimie ✓ ECG ✓ Recueil des évènements indésirables et changements des traitements concomitants survenus depuis la dernière visite ✓ 4^{ème} injection intra-tumorale d'Ad-IFNγ à J27 soit 24 heures avant la 2^{ème} injection intraveineuse des TIL ✓ Signes vitaux : température, rythmes cardiaque et respiratoire, tension artérielle ✓ J28 (J1 du 2^{ème} cycle) 2^{ème} injection intraveineuse des TIL suivie par des injections sous-cutanée d'IL2 à une concentration de 6 millions U.I par jour: (de J1 à J5 et de J8 à J12 du 2^{ème} cycle) ○ V7 : M1,5 (V6 + 15 jours +/- 2 jours), 5^{ème} injection d'Ad-IFNγ <ul style="list-style-type: none"> ✓ Examen clinique ✓ Prélèvements sanguins pour analyses biologiques et biochimie ✓ Recueil des évènements indésirables et changements des traitements concomitants survenus depuis la dernière visite ✓ 5^{ème} injection intra-tumorale d'Ad-IFNγ ✓ Signes vitaux : température, rythmes cardiaque et respiratoire, tension artérielle ○ V8 : M2 +/- 2 jours, 6^{ème} injection d'Ad-IFNγ <ul style="list-style-type: none"> ✓ Examen clinique ✓ Evaluation tumorale des lésions injectées et non injectées incluant une prise de vue photographique ✓ Prélèvements sanguins pour analyses biologiques et biochimie ✓ Recueil des évènements indésirables et changements des traitements concomitants survenus depuis la dernière visite ✓ 6^{ème} injection intra-tumorale d'Ad-IFNγ ✓ Signes vitaux : température, rythmes cardiaque et respiratoire, tension artérielle ○ V9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 : M3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 +/- 2 jours (fin d'étude) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Examen clinique ✓ Evaluation tumorale des lésions injectées et non injectées incluant une prise de vue photographique ✓ Prélèvements sanguins pour analyses biologiques et biochimie ✓ Prélèvements sanguins pour le suivi immunologique à M3, M6, M9 et M12 ✓ Biopsie d'une lésion cutanée pour l'analyse immunologique à M3 ✓ Recueil des évènements indésirables et changements des traitements concomitants ✓ Bilan radiologique à M3, M6, M9, M12 ✓ Injections intra-tumorales d'Ad-IFNγ sauf à M2 ✓ Signes vitaux : température, rythmes cardiaque et respiratoire, tension artérielle
<p>Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion</p>	<p>Critères d'inclusion : Patient âgé entre 18 et 75 ans (âge limite inclus). Patients atteints d'un mélanome au stade métastatique (6^e édition AJCC IIIc/IV) avec rechute ganglionnaire, nodules en transit ou métastases cutanées inextirpables et métastases viscérales sauf les métastases osseuses et cérébrales.</p>

	<p>Présence d'au moins une lésion accessible pour les injections intra-tumorales d'Ad-IFNγ. Scanner cérébral négatif éliminant toute localisation métastatique. Sérologies négatives (VIH 1/2, Ag P24, HTLV 1/2, hépatites B et C). Test de grossesse négatif. Indice de performances : ECOG 0-2, Karnofsky >80%. Les résultats de laboratoire suivants :</p> <table border="0"> <tr> <td>Hémoglobine</td> <td>≥ 10 g/dl ou ≥ 6,25 mmol/l</td> </tr> <tr> <td>Leucocytes</td> <td>≥ 4000/μl</td> </tr> <tr> <td>Lymphocytes</td> <td>≥ 700/μl</td> </tr> <tr> <td>Plaquettes</td> <td>≥ 100.000/μl</td> </tr> <tr> <td>Créatinine sérique</td> <td>≤ 2.0 mg/dl ou ≤ 177 μmol/l</td> </tr> <tr> <td>Bilirubine sérique</td> <td>≤ 2.0 mg/dl ou ≤ 34.2 μmol/l</td> </tr> <tr> <td>ASAT et ALAT</td> <td>≤ 2.5 x la valeur normale supérieure</td> </tr> <tr> <td>LDH</td> <td>≤ 1.5 x la valeur normale supérieure</td> </tr> </table> <p>Affiliation à un régime de sécurité sociale</p> <p>Critères d'exclusion : Localisation métastatique cérébrale ou osseuse. Mélanome d'origine oculaire. Plus d'une ligne de chimiothérapie. Les traitements antérieurs par immunothérapie sont autorisés. Chimiothérapie, immunothérapie ou radiothérapie dans les 4 semaines précédant l'inclusion (6 semaines en cas d'emploi de nitroso-urées et de mitomycine C). L'interféron peut être poursuivi jusqu'à 15 jours avant l'inclusion définitive dans l'étude. Contre-indication à l'utilisation des agents vasopresseurs. Sérologie positive pour VHC, VHB, HTLV, VIH ou Ag P24. Femme enceinte ou allaitant ou n'ayant pas une contraception efficace et prouvée par test de grossesse négatif. Antécédents ou manifestations évolutives sévères actuelles d'affections cardiaques (insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, HTA non contrôlée, troubles graves du rythme ou signes ECG d'infarctus du myocarde antérieur).</p>	Hémoglobine	≥ 10 g/dl ou ≥ 6,25 mmol/l	Leucocytes	≥ 4000/ μ l	Lymphocytes	≥ 700/ μ l	Plaquettes	≥ 100.000/ μ l	Créatinine sérique	≤ 2.0 mg/dl ou ≤ 177 μ mol/l	Bilirubine sérique	≤ 2.0 mg/dl ou ≤ 34.2 μ mol/l	ASAT et ALAT	≤ 2.5 x la valeur normale supérieure	LDH	≤ 1.5 x la valeur normale supérieure
Hémoglobine	≥ 10 g/dl ou ≥ 6,25 mmol/l																
Leucocytes	≥ 4000/ μ l																
Lymphocytes	≥ 700/ μ l																
Plaquettes	≥ 100.000/ μ l																
Créatinine sérique	≤ 2.0 mg/dl ou ≤ 177 μ mol/l																
Bilirubine sérique	≤ 2.0 mg/dl ou ≤ 34.2 μ mol/l																
ASAT et ALAT	≤ 2.5 x la valeur normale supérieure																
LDH	≤ 1.5 x la valeur normale supérieure																
<p>Traitement (produits de thérapie cellulaire et d'immunothérapie active)</p>	<p>Le traitement est un traitement combiné comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le produit de thérapie cellulaire est une population de lymphocytes T (TIL) administrée aux patients par voie intraveineuse (2 injections à 1 mois d'intervalle) à J1 et J28. Chaque administration de TIL sera suivie d'une injection en sous cutané d'Interleukine-2 (IL2) à 6 MU (Proleukine®), une cytokine induisant une stimulation et une prolifération des lymphocytes T activés. - Le produit d'immunothérapie constitué d'une suspension de particules d'adénovirus recombinant vecteur d'un gène codant pour l'interféron gamma humain (Ad-IFNγ) administré par voie intra-tumorale à J-15 et J-1 avant chaque administration des TIL à J15 après le deuxième cycle des TIL, et ensuite une fois par mois pendant 1 an ou jusqu'à progression de la maladie. Au-delà des 12 mois de traitement prévus par l'étude, les patients répondeurs (RC ou RP) recevront, si l'investigateur le juge nécessaire, des injections supplémentaires d'Ad-IFNγ (nom de code TG1042) tous les mois jusqu'à progression de la maladie. Le TG1042 permettra une production élevée d'IFNγ dans les cellules tumorales associé à une augmentation d'expression de leurs antigènes de tumeur et de reconnaissance par les lymphocytes T (HLA classe I, II, etc.) et à leur voisinage afin de stimuler le système immunitaire local et ainsi potentialiser et 																

	<p>maintenir dans le temps l'effet des TIL injectés aux patients. Le TG1042 sera administré par injections intra-tumorales à la dose de 5×10^{10} vp (particules virales) par lésion et un maximum de 6 lésions sera traité simultanément. La dose maximale d'Ad-IFNγ injectée en une seule fois sera donc de 3×10^{11} vp. Aucune modification de doses n'est autorisée.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Evaluation de la toxicité du traitement combiné.</p> <p>Effectif et pourcentage des EIG.</p> <p>L'évaluation de la toxicité clinique du traitement par injections des TIL associé au traitement par IL2 et à l'injections d'Ad-IFNγ sera évaluée selon les critères cliniques et biologiques définis par le NCI (Common Toxicity Criteria - version 3.0, août 2006, http://ctep.cancer.gov).</p> <p>Un interrogatoire et un examen clinique seront réalisés tous les mois jusqu'à progression ou pendant 12 mois.</p> <p>Les cibles métastatiques injectées par l'Ad-IFNγ seront évaluées tous les mois jusqu'à progression par les mêmes examens que lors du bilan de départ, avec prise de photographies pour les lésions cutanées.</p> <p>Les autres cibles métastatiques seront évaluées tous les 3 mois jusqu'à progression par le même bilan para-clinique réalisé lors du bilan de départ, avec mensuration clinique associée si besoin à une échographie pour les métastases cutanées et ganglionnaires, et pour les autres cibles, par les examens para-cliniques suivants : échographie hépatique, scanners cérébral et thoraco-abdominal, et tout autre examen indispensable au suivi des cibles thérapeutiques.</p> <p>La réponse tumorale globale sera évaluée en accord avec les nouvelles lignes de conduite pour les critères d'évaluation de réponse des tumeurs solides (RECIST ; http://ctep.cancer.gov).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Evaluation de la réponse clinique</p> <p>Un interrogatoire et un examen clinique seront réalisés tous les mois jusqu'à progression ou pendant 12 mois.</p> <p>Les cibles métastatiques injectées par l'Ad-IFNγ seront évaluées tous les mois jusqu'à progression par les mêmes examens que lors du bilan de départ, avec prise de photographies pour les lésions cutanées.</p> <p>Les autres cibles métastatiques seront évaluées tous les 3 mois jusqu'à progression par le même bilan para-clinique réalisé lors du bilan de départ, avec mensuration clinique associée si besoin à une échographie pour les métastases cutanées et ganglionnaires, et pour les autres cibles, par les examens para-cliniques suivants : échographie hépatique, scanners cérébral et thoraco-abdominal, et tout autre examen indispensable au suivi des cibles thérapeutiques.</p> <p>La réponse tumorale globale sera évaluée en accord avec les nouvelles lignes de conduite pour les critères d'évaluation de réponse des tumeurs solides (RECIST ; http://ctep.cancer.gov).</p>

Analyse statistiques	Variabes prises en compte : Critère de tolérance : EIG de Grade III ET/OU IV. Critères d'efficacité : Rémission Complète (RC) ou Rémission Partielle (RP) Tests statistiques utilisés : Les analyses sont essentiellement descriptives. Description de la population : <ul style="list-style-type: none">* moyenne, médiane et écart type pour les variables quantitatives ;* nombre et proportion avec IC95% pour les variables qualitatives ; Critère de jugement principal : effectif et pourcentage des EIG de grade III et/ou IV. Critères de jugement secondaires : rémission complète ou partielle
-----------------------------	--

Ce document à été crée avec Win2pdf disponible à <http://www.win2pdf.com/fr>
La version non enregistrée de Win2pdf est uniquement pour évaluation ou à usage non commercial.