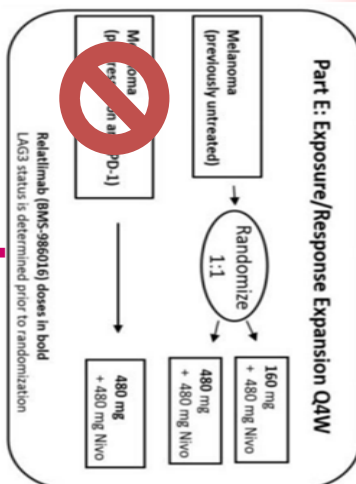


DEROULEMENT DE L'ETUDE

Phase de suivi

Phase de traitement

Après décision d'INTERROMPRE LE TRAITEMENT à l'ETUDE POUR LE PATIENT
Visites de suivi : J+30, J+60 et J+135 après fin
du traitement pour suivi des AEs
Puis tous les 3 mois



Les patients recevront le traitement à l'étude jusqu'à la survenue d'une rémission complète, d'une progression de la maladie, d'un effet indésirable nécessitant l'arrêt définitif du traitement et jusqu'à une durée maximum de 2 ans (soit 12 cycles de 8 semaines) après la première administration

Reprise de traitement pour 6 cycles de 8 semaines supplémentaires pour les patients en suivi pour RC et qui progressent

Design de l'étude

Nombre de patients : 75 patients dans la partie E

TRAITEMENTS INTERDITS

Sont INTERDITS durant l'étude :

- Immunosuppresseurs (sauf s'ils sont administrés pour traiter un effet indésirable relié au traitement à l'étude ou comme décrit dans les sections 3.4.3 et 3.4.4 du protocole)
- Autre traitement antinéoplasique (produit d'investigation ou médicament) administré en concomitance à l'exception des patients en période de survie de cette étude
- Facteurs de croissance, à moins d'un accord du médecin BMS de l'étude après discussion préalable du cas
- Thérapie de désensibilisation aux allergènes
- Cannabis et autres drogues à usage récréatif

Une discussion avec le médecin BMS de l'étude est requise dès qu'un nouveau cancer est détecté.

CONDITIONS POUR DECALER OU ARRETER LES PERFUSSIONS

Critères de suspension du traitement à l'étude:

- DLTs potentielles (reliées aux traitements à l'étude) jusqu'à ce que la relation au traitement à l'étude soit définie
- Evènements indésirables et anomalies de laboratoire, reliés aux traitements à l'étude, suivants :
 - o Pneumopathie \geq Grade 1
 - Myocardite \geq Grade 1 (voir annexe 6 du protocole)
 - Toute augmentation de la troponine nécessite un report de dose afin de procéder à des évaluations cardiaques.
 - augmentation anormale d'un grade par rapport à Baseline (soit au moins grade 2) d'ASAT, ALAT et/ou bilirubine totale
 - créatinine \geq Grade 2
 - diarrhée ou colite \geq Grade 2
 - évènement indésirable d'ordre neurologique \geq Grade 2
 - anomalie amylase et/ou lipase de Grade 4 en présence ou non de symptômes ou de manifestations cliniques
 - diarrhée ou colite \geq Grade 2

- Evènement indésirable, anomalie de laboratoire, ou autre état médical ou maladie concomitante qui, selon le jugement de l'investigateur, nécessite de suspendre les traitements à l'étude.

BMS CA 224-020 PART E

Etude de phase I/IIa d'escalade de dose et d'expansion étudiant la sécurité d'emploi, la tolérabilité et l'efficacité de l'anticorps monoclonal Anti-LAG-3 (BMS-986016) seul ou en combinaison avec un anticorps monoclonal Anti-PD-1 (Nivolumab, BMS-936558) dans le traitement des tumeurs solides avancées.

PROMOTEUR : Bristol-Myers Squibb

Coordinateur de Recherche clinique : Marie-Laure Thibault
01 58 83 63 39 marie-laure.thibault@bms.com

Attaché de recherche clinique : Brigitte GRAU
+ 33 (0)6 30 09 91 26 - brigitte.grau@bms.com

Objectif principal

L'objectif principal de la partie E est de démontrer que le schéma posologique à 480 mg de BMS 986016 + 480 mg de nivolumab Q4W apporte un bénéfice clinique nettement supérieur, montré par une augmentation de l'ORR, par rapport à la dose de 160 mg de BMS 986016 + 480 mg de nivolumab Q4W ;. Par comparaison de cohortes entre doses chez des patients n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique antérieur pour leur mélanome non résecable ou métastatique et du contrôle historique des patients atteints d'un mélanome ayant présenté une progression de la maladie avec un traitement antérieur anti-PD-1.

Objectifs secondaires

- ❖ Caractériser la pharmacocinétique (PK) de BMS-986016 administré seul ou en association avec nivolumab.
- ❖ Etudier le taux de réponse objective (ORR) et/ou le taux de contrôle de la maladie (DCR) préliminaires de BMS-986016, administré seul ou en association avec nivolumab chez les patients présentant des tumeurs solides avancées (parties A, B, escalade de dose).
- ❖ Caractériser l'immunogénicité de BMS-986016 administré seul ou en association avec nivolumab.

CRITERES D'INCLUSION

1) Signature du consentement éclairé

ii) Parties A1, C et D: cohortes d'expansion

Obligatoire : Biopsie fraîche ou tissu tumoral archivé si obtenue dans les 3 mois avant la randomisation et sans traitement entre la biopsie et la rando

2) Population cible

a) Les patients doivent avoir des confirmations histologiques ou cytologiques d'un cancer solide incurable en stade avancé (métastatique et/ou non résécable)

~~❖ Cohorte : Mélanome après progression sous anti-PD1~~

~~(1) Maladie mesurable par scanner ou IRM et progression documentée (dans les 3 mois après la dernière dose), après avoir reçu une ligne contenant de l'Anti-PD-1~~

~~a) Tous les scanners disponibles, réalisés au cours du dernier traitement contenant un anti-PD-1~~

~~b) Pas de restriction dans le choix des traitements combinés avec l'Anti-PD-1~~

~~c) Une seule ligne d'Anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab)~~

~~d) Pas de avec Anti-Lag3 ou un Anti-PDL1~~

~~e) Les patients avec un statut BRAF sauvage ou muté sont éligibles.~~

~~i. Le Statut BRAF doit être connu - si +, le patient doit avoir reçu une seule ligne par un inhibiteur BRAF, avec ou sans inhibiteur MEK et avoir progressé.~~

~~Traitement en adjuvant~~

~~i. Anti-PD1 ou anti-CTLA-4 avec au moins 6 mois entre la dernière dose et la date de progression.~~

~~ii. Traitement par interféron avec au moins 6 semaines entre la dernière dose et la randomisation dans l'étude.~~

~~f) Absence de mélanome uvéal~~

❖ Cohorte : Mélanome naif d'immunothérapie

a) ECOG 0-1

b) Mélanome de stade III (non opérable) ou IV, confirmé histologiquement (selon AJCC)

c) Les patients ne doivent pas avoir reçu un traitement systémique antérieur pour leur mélanome non opérable ou métastatique* (6) ECOG 0-2 / Lansky Performance Score \geq 60% pour les mineurs SEULEMENT

i. * sauf pour les patient BRAF mutés avec une charge tumorale élevée et qui présentent une progression engageant leur pronostic vital

d) Traitement en adjuvant/néo-adjuvant

i. Traitement anti-PD-1 ou anti-CTLA-4 avec au moins 6 mois entre la dernière dose et la date de progression.

ii. Traitement par interféron avec au moins 6 semaines entre la dernière dose et la randomisation dans l'étude.

iii. Traitement contenant un inhibiteur BRAF ou MEK avec au moins 6 mois entre la dernière dose et la date de progression

e) Maladie mesurable par scanner ou IRM selon les critères RECIST 1.1 (se référer à l'annexe 2 du protocole pour les détails).

f) Le statut BRAF V600 doit être connu ou les patients doivent consentir à réaliser le test pendant la période de sélection.

g) Toute radiothérapie antérieure doit être terminée au moins 2 semaines avant l'administration du traitement à l'étude

c) Présence d'au moins une lésion mesurable selon les critères d'évaluation de réponse RECIST v1.1

e) Espérance de vie d'au moins 12 semaines selon l'investigateur au moment du consentement

f) Fonctionnement correct des organes, défini comme suit : i) Leucocytes \geq 2 000/ μ L ii) Neutrophiles \geq 1 500/ μ L iii) Plaquettes \geq 100 000/ μ L [\geq 60 000/ μ L pour HCC] iv) Hémoglobine \geq 8,5 g/dL v) Créatinine sérique $<$ 1,5xLNS vi) ASAT et ALAT \leq 3xLNS vii) Lipase et amylase $<$ 1,5xLNS viii) Bilirubine totale \leq 1,5xLNS ix) Fonction thyroïdienne normale, ou stable sous supplémentation hormonale par jugement de l'investigateur x) Albumine \geq 2,8 g/dL

i) Evaluation de la FEVG avec une FEVG \geq 50% documentée dans les 6 mois avant la première administration du traitement à l'étude.

3) Age et reproduction

a) = hommes et femmes, \geq 18 ans au moment du consentement. =

b) Les femmes susceptibles d'avoir des enfants doivent accepter de suivre les instructions de contraception pendant le traitement avec le BMS-986016 + 5 demi-vies (soit 135 jours) puis encore 30 jours (durée d'un cycle d'ovulation), soit un total de 165 jours (24 semaines) après l'arrêt du traitement

c) Les femmes susceptibles d'avoir des enfants doivent avoir un test de grossesse négatif

d) Les femmes ne doivent pas allaiter

e) Les hommes ayant une activité sexuelle avec partenaires en âge de procréer doivent accepter de suivre les instructions de contraception pendant le traitement avec le BMS-986016 + 5 demi-vies (soit 135 jours) puis encore 90 jours (durée d'un cycle de renouvellement des spermatozoïdes), soit un total de 225 jours (33 semaines) après l'arrêt du traitement

f) Les patients doivent accepter l'utilisation de 2 méthodes de contraception

CRITERES DE NON INCLUSION

1. Maladie ciblée

a. Métastases cérébrales connues ou suspectées (sauf si contrôlées)

2. Antécédents médicaux et maladies concomitantes

a) Tout antécédent de cancer actif dans les 3 années précédentes excepté les cancers locaux guérissables qui ont été apparemment guéris, tels que les cancers de la peau (carcinome basocellulaire ou squameux), cancer de la vessie superficielle, carcinomes in situ du col de l'utérus, de la prostate, ou du sein

b) Les patients présentant une maladie auto-immune active, connue ou suspectée. Les patients souffrant de diabète sucré de type I, d'hypothyroïdie nécessitant seulement une hormonothérapie substitutive, de troubles cutanés (comme le vitiligo, psoriasis ou alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique, ou avec des pathologies qui ne devraient pas se reproduire en l'absence d'un facteur externe sont éligibles.

c) Une condition médicale connue ou sous-jacente qui, de l'avis de l'investigateur ou du promoteur, pourrait rendre risquée

l'administration du produit à l'étude au patient et pourrait défavorablement affecter sa capacité à réaliser ou tolérer l'étude

d) Nécessité d'une supplémentation quotidienne en oxygène

e) Maladie cardiovasculaire significative ou non contrôlée

f) Antécédents d'encéphalite, méningite ou crise non contrôlée dans l'année précédant le consentement

g) Test sanguin positif au HIV ou SIDA connu

h) Tout résultat de test pour le virus de l'hépatite B ou l'hépatite C virus indiquant la présence du virus, par exemple résultat positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B (antigène AgHBs, Australie), ou pour l'anticorps de l'hépatite C (anti-VHC) (sauf si l'ARN-VHC négatif)

i) Preuve d'une infection active qui requiert des thérapies systémiques antibactériennes, antivirales ou antifongiques durant au plus 7 jours, et ce avant le début du traitement de l'étude

j) Toute maladie significative aiguë ou chronique

k) Patients incapable de subir des prises de sang

l) Tout autres raisons d'ordre médical, psychiatrique et/ou social comme jugé par l'investigateur

m) Toutes procédures ou traitements suivants :

i. dans les 2 semaines précédant le traitement de l'étude :

(1) corticoïdes systémiques ou topiques à des doses immunosuppressives (\geq 10 mg/j prednisone ou équivalent). Les corticostéroïdes inhalés ou topiques ou les traitements de substitution à des doses $>$ 10mg/j en équivalent prednisolone sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune.

(2) radiation palliative ou radiochirurgie *gamma-knife*

i. dans les 4 semaines précédant l'administration du produit de l'étude :

(1) tout produit d'investigation cytotoxique. L'exposition à tout produit non-cytotoxique dans les 4 semaines ou 5 demi-vies (considérer le plus court des 2) est interdit. Dans le cas où la période de 5 demi-vies serait plus courte que 4 semaines, un accord du Médecin BMS de l'étude est obligatoire.

(2) non applicable par l'amendement 05 du protocole

(3) vaccins non-oncologiques contenant du virus vivant atténué

(4) thérapie de désensibilisation aux allergènes

(5) Facteurs de croissance, par exemple G-CSF, GM-CSF, érythropoïétine

(6) Intervention chirurgicale majeure

(7) Non applicable selon l'amendement 11

n) Patients avec un historique de toxicité ayant menacé le pronostic vital et liée à une immunothérapie (par ex, traitement anti-CTLA-4, ou anti-PD1/PDL1 ou tout autre anticorps ou produits ciblant la stimulation des cellules T ou des voies de régulation de l'immunité) excepté les toxicités qui ont peu de chance de se reproduire après une prise en charge standard (par ex, substitution hormonale après endocrinopathie)

o) Troponine cardiaque T (TnT) ou I (TnI) $>$ 2 x LNS.

p) tout traitement antérieur avec des agents ciblant le LAG-3

3) Allergies et événements indésirables

a) Historique d'allergies aux thérapies d'anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1 ou autres anticorps monoclonaux ou agents dérivés ou d'un de leur composants (par ex, antécédents d'une importante réaction d'hypersensibilité à des produits contenant le polysorbate 80)