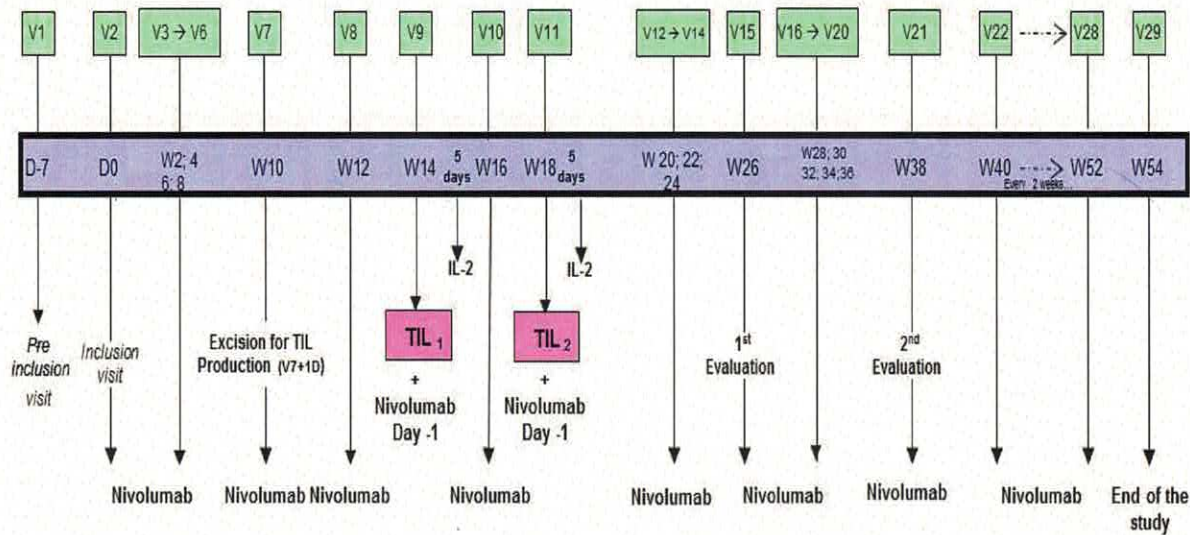


TRAITEMENT DE L'ETUDE



PLANNING DE L'ETUDE

- Durée totale de l'étude : 3 ans et 1 mois
- Période d'inclusion : 24 mois
- Durée de traitement par patient : 52 semaines
- Durée de participation par patient : 55 semaines

OBJECTIFS

Principal :

Evaluer la sécurité clinique et biologique du transfert adoptif de cellules T associé à des perfusions de Nivolumab.

Secondaires :

Evaluer l'efficacité, la durée de la réponse clinique, la survie sans progression et la survie globale des patients traités avec le transfert adoptif de cellules T associé à des perfusions de Nivolumab.

CRITERES DE JUGEMENT

Principal :

Sécurité du traitement à l'étude (Nivolumab + TIL/IL-2) :

- Type, nombre et pourcentage d'événements indésirables
- L'évaluation de la sécurité clinique et biologique du traitement à l'étude sera réalisée selon les critères cliniques et biologiques définis par le CTCAE version n°5.

Des examens cliniques seront faits toutes les 2 semaines jusqu'à progression pendant 1 an.

Secondaires :

- Efficacité du traitement :
 - La réponse tumorale sera évaluée par des examens radiologiques et cliniques. Les lésions cutanées seront suivies par des photographies numériques.
 - La réponse tumorale globale sera évaluée selon les directives définissant les critères d'évaluation de la réponse pour les tumeurs (RECIST1.1) et iRC.

« Traitement combiné du Nivolumab et d'un transfert adoptif de lymphocytes T pour des patients atteints de mélanome métastatique : étude pilote de phase I/II »

EudraCT : 2015-005066-31

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Pr Brigitte Dréno
CHU de Nantes
Cancéro-Dermatologie
Tél : 02 40 08 31 18
Fax : 02 40 08 31 17
Mail : brigitte.dreno@atlanmed.fr

PROMOTEUR

CHU de Nantes
Direction de la Recherche / Département promotion
Tél : 02 53 48 28 35 ; Fax : 02 53 48 28 36

Chef de projet : Elisabeth Hervouet
Tél : 02 53 48 28 51
Mail : elisabeth.hervouet@chu-nantes.fr

ARC de monitoring : Thierry Dendele
Tél : 02 44 76 81 42 / 06 35 55 15 04
Mail : thierry.dendele@chu-nantes.fr

Responsable de la pharmacovigilance : Anne Chiffolleau
Tél : 02 44 76 67 82
Mail : anne.chiffolleau@chu-nantes.fr

Datamanager : Marion Rigot
Tél : 02 53 48 28 14
Mail : marion.rigot@chu-nantes.fr

CRITERES D'INCLUSION

- * 18 à 75 ans dont le poids est ≥ 40 kg
- * Patient ayant signé le consentement éclairé
- * Patient atteint d'un mélanome métastatique de stade IIIb, IIIc ou IV (AJCC 6^{ème} éd.) présentant ≥ 2 lésions cibles (rechute ganglionnaire/nodule en transit/métastases cutanées non résécables/métastases viscérales sauf métastases osseuses ou cérébrales) dont 1 facilement accessible
- * Patient ayant été traité par au maximum 2 lignes de traitement du mélanome au stade métastatique
- * Un patient atteint d'un mélanome exprimant une mutation Braf V600 ne peut être inclus qu'en cas d'échec d'une biothérapie ciblée (inhibiteur de BRAF +/- inhibiteur de MEK)
- * Maladie mesurable/évaluable dans les 28 jours qui précèdent la première administration du traitement
- * Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer
- * ECOG = 0 ou 1, Karnofsky $> 80\%$
- * Résultats d'analyses:
 - Hémoglobine ≥ 10 g/dl ou $\geq 6,25$ mmol/l
 - Neutrophiles $\geq 1500/\mu\text{l}$
 - Leucocytes $\geq 4000/\mu\text{l}$
 - Lymphocytes $\geq 700/\mu\text{l}$
 - Plaquettes $\geq 100.000/\mu\text{l}$
 - Créatinine Sérique $\leq 1.5 \times$ ULN ou clairance de la créatinine (CrCl) ≥ 40 mL/min (formule Cockcroft-Gault)
 - Bilirubine sérique ≤ 2.0 mg/dl ou ≤ 34.2 $\mu\text{mol/l}$
 - Bilirubine totale $\leq 1.5 \times$ valeur supérieure normale (excepté pour les sujets souffrant du syndrome de Gilbert, qui peuvent avoir bilirubine totale $< 3\text{mg/dl}$)
 - ASAT et ALAT $\leq 2 \times$ valeur supérieure normale
 - LDH $\leq 1.5 \times$ valeur supérieure normale
- * Patient affilié à un régime de sécurité sociale
- * Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une(des) méthode(s) de contraception appropriée(s) durant l'étude et jusqu'à 5 mois suivant la dernière dose de Nivolumab
- * Les hommes sexuellement actifs avec des femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception durant l'étude et jusqu'à 7 mois suivant la dernière dose de Nivolumab
- * Les femmes qui ne sont pas en âge de procréer (ménopausées, chirurgicalement stériles) et les hommes azoospermiqes ne nécessitent pas de contraception

CRITERES DE NON-INCLUSION

- * Métastases osseuses ou cérébrales
- * Mélanome oculaire
- * Chimiothérapie ou radiothérapie dans les 4 semaines avant la baseline (6 semaines pour la nitrosurée et la mitomycine C)
- * Contre-indication à l'utilisation d'agents vasopresseurs
- * Femme enceinte, allaitante ou refusant la contraception
- * Homme (sexuellement actif avec une femme en âge de procréer) refusant la contraception
- * Antécédents ou manifestations actuelles d'une maladie cardiaque sévère évolutive (insuffisance cardiaque congestive, maladie coronarienne, hypertension artérielle incontrôlée, troubles du rythme graves ou signes à l'ECG d'infarctus du myocarde antérieur)
- * Patient ayant eu précédemment un traitement avec un anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA4, ou n'importe quel autre anticorps ou médicament agissant spécifiquement sur la costimulation des cellules T ou sur les points de contrôle immunitaires
- * Antécédents d'allergies et d'effets secondaires
 - o Hypersensibilité à l'albumine humaine (excipient des TIL)
 - o Hypersensibilité à Nivolumab ou à l'un de ses excipients
 - o Antécédent d'hypersensibilité sévère à tout anticorps monoclonal
 - o Hypersensibilité à l'aldéleukine ou à l'un des excipients de Proleukin®
- * Antécédents de maladie auto-immune chronique (maladie d'Addison, Sclérose en Plaques, maladie de Graves, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, etc...) sauf vitiligo actif ou antécédent de vitiligo
- * Antécédents d'uvéïte ou rétinopathie associée au mélanome
- * Antécédents de maladies inflammatoires intestinales, de maladies coeliaques ou d'autres maladies chroniques gastrointestinales associées à une diarrhée
- * Présence d'un cancer secondaire actif, sauf cancer cervical in situ ou cancer de la peau différent du mélanome traité
- * Dysfonction thyroïdienne non contrôlée
- * Toute maladie grave, aiguë ou chronique, céd une infection active demandant l'administration d'antibiotiques, des troubles de la coagulation ou tout état demandant un médicament concomitant non autorisé dans l'étude
- * Patients nécessitant un traitement systémique avec des corticoïdes (> 10 mg équivalent prednisonne / jr) ou d'autres traitements immunosuppresseurs dans les 14 jrs précédant l'administration du Nivolumab. Pour les stéroïdes inhalés ou

topiques et les doses de remplacement pour insuffisance surrénalienne, > 10 mg équivalent prednisonne / jr sont permis en l'absence de maladie auto-immune active. Les patients peuvent utiliser des corticoïdes à usages topique, oculaire, intra-articulaire, intra-nasal ou par inhalation (avec une absorption systémique minimal). Des doses de remplacement physiologique de corticoïdes systémiques sont permises même si > 10 mg équivalent prednisonne / jr. Un bref traitement de corticoïdes pour prophylaxie (par exemple allergie à un produit de contraste) ou pour le traitement de conditions non-autoimmunes (par exemple hypersensibilité retardée causée par le contact d'un allergène) est permis.

- * Adulte bénéficiant d'un régime de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice)

CRITERES D'EXCLUSION

Sérologies positives pour HIV1/2, p24 Ag, HTLV1, HTLV2, hépatite B et C ou la syphilis

PHARMACOVIGILANCE

Tout EvIG ou EIG survenant depuis le début du traitement (V2) jusqu'à 5 mois suivant la fin du traitement dans le cadre de l'étude nécessite le recueil dans l'eCRF et le remplissage sans délai d'un formulaire de notification d'EvIG.

Certains EvIs devront être notifiés comme EvIGs même s'ils ne présentent aucun critère de gravité :

- * Anomalie (grade ≥ 2) d'origine médicamenteuse des tests de fonction hépatique (LFT)
- * Tout évènement nécessitant une diminution de dose, un arrêt de traitement ou un traitement spécifique.

Se référer au guide de pharmacovigilance.

TRAITEMENTS NON AUTORISES

- * Immunothérapie (autre que l'IL-2 et le Nivolumab de l'étude)
- * Chimiothérapie à visée anti-tumorale
- * Facteurs de croissance hématologiques
- * Corticothérapie systémique (> 10 mg/jour) (sauf doses de remplacement pour insuffisance surrénalienne)

Non recommandés dans les 2 semaines suivant l'IL-2 :

- * Interferon alpha (IFN α)
- * Produits de contraste