

RESUME DU PROTOCOLE

NOM DE LA SOCIÉTÉ : Y's Therapeutics	NOM DU PRODUIT FINAL : YS110	NOM DU PRINCIPE ACTIF : ANTICORPS MONOCLONAL ANTI CD26
Titre de l'étude : Étude de phase I/II, multicentrique, non-randomisée, en ouvert avec escalade de dose, portant sur le YS110 administré par voie intraveineuse toutes les deux semaines pour un total de 3 administrations chez des patients atteints d'un mésothéliome avancé réfractaire à CD26 positif ou d'une tumeur solide à CD26 positif telle qu'un carcinome du poumon non à petites cellules ou un carcinome rénal ou un hépatocarcinome.		
Code de l'étude : YSCMA-EU-0001		
Investigateur principal Coordinateur: Dr Eric Angevin, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France		
Centres participant à l'étude : France Institut Gustave Roussy, Villejuif, Hôpital Cochin, Paris, France Centre Hospitalier Lyon Sud		
Centre chargé de l'analyse pharmacocinétique de l'étude : IGR, Cochin / Lyon Sud/Theradis Pharma/Alta Interlek (USA)		
Période de l'étude : Début programmé pour 1er trimestre 2009		Phase de développement : I/II
Objectifs : Objectif principal -Déterminer la dose maximale tolérée ainsi que la dose recommandée de l'YS110 administré en monothérapie par perfusion intraveineuse une fois toutes les deux semaines pour un total de 3 doses chez des patients atteints d'un mésothéliome avancé réfractaire à CD26 positif ou d'une tumeur solide à CD26 positif tel qu'un carcinome pulmonaire non à petites cellules ou un carcinome rénal ou un hépatocarcinome. Objectifs secondaires -Déterminer les données de sécurité, de tolérance et de pharmacocinétique d'YS110 à chaque palier de dose. -Évaluer l'activité anti-tumorale du produit YS110 selon les critères RECIST ou les critères RECIST modifiés pour les mésothéliomes de la plèvre. -Procéder à une surveillance immunologique (immuno-phénotypage des populations T, B, NK et dosages des cytokines sériques en utilisant des kits Elisa). - Obtenir les données liées à la survie.		
Méthodologie Il s'agit d'une étude de phase I/II, non randomisée, d'escalade de dose, en ouvert portant sur la sécurité du YS110 administré par voie intraveineuse. La population cible est représentée par des patients atteints d'une pathologie maligne à CD26+ réfractaires avec rechutes telle qu'un mésothéliome ou une tumeur solide comme un carcinome pulmonaire non à petites cellules, un carcinome rénal ou un hépatocarcinome. L'expression du CD26 (ou dipeptidyl peptidase IV [DPPIV]) sera déterminée pendant la phase de sélection par une technique immuno-histochimique		

NOM DE LA SOCIÉTÉ : Y's Therapeutics	NOM DU PRODUIT FINAL : YS110	NOM DU PRINCIPE ACTIF : ANTICORPS MONOCLONAL ANTI CD26
<p>qui sera menée à l'Institut Gustave Roussy.</p> <p>Les patients recevront YS110 une fois toutes les deux semaines (à J1, J15, J29) pour un total de 3 administrations. Le produit YS110 sera administré par voie intraveineuse pendant une durée de 4 heures sous stricte surveillance médicale aux doses de 0,1 ; 0,4 ; 1,0 ; 2,0 ; 4,0 et 6,0 mg/kg ou jusqu'à ce que la dose maximale tolérée soit atteinte. La dose prévue sera décongelée puis diluée dans une solution de sérum physiologique afin d'obtenir une dose de 175 mL, qui sera ensuite perfusée au débit de 25 mL/h pendant les 60 premières minutes, durée pendant laquelle le patient sera suivi de manière étroite afin de dépister tout événement indésirable. Si aucun événement notable n'est décelé pendant les 60 premières minutes, la perfusion passera à 50mL/h pendant 3 heures, tout en continuant la surveillance du patient en cas d'événements indésirables. Si on rencontre un problème de tolérance pendant cette période, la perfusion repassera à 25 mL/h tout en surveillant étroitement le patient jusqu'à la fin de l'administration. Les patients seront hospitalisés pendant au moins 24 heures à l'issue de chaque administration du produit.</p> <p>Afin de déterminer la dose maximale tolérée l'étude sera basée sur un schéma classique de cohorte à 3 patients avec escalade de dose. Trois patients recevront à chaque fois la même dose en commençant à 0,1 mg/kg.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si aucun de ces 3 premiers patients ne présente une dose toxique limitante (DLT), alors 3 nouveaux patients recevront la dose suivante. Si 1 des 3 premiers patients présente une DLT, 3 patients supplémentaires recevront la même dose. Si parmi les 6 patients, 2 ou plus présentent une DLT, alors on pourra considérer que la dose maximale tolérée a été dépassée. La dose maximale tolérée sera la dose à laquelle parmi 6 patients 2 ou plus auront présenté une DLT. - 10 patients supplémentaires entreront dans l'étude après signature du consentement à la dose recommandée qui sera établie. Ces 10 patients seront également inclus dans l'étude pharmacogénomique. Le but étant d'améliorer la sécurité, et de définir les profils pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et pharmacogénomiques de l'YS110. - Même si la dose maximale tolérée n'atteint pas la dose maximale permise (6,0 mg/kg), l'étude se terminera sans pouvoir augmenter la dose. <p>La dose toxique limitante (DLT) est définie comme la dose avec une toxicité non-hématologique de grade 3 ou plus, à l'exception des réactions réversibles de grade 3 liée à l'infusion définies telles que les réactions allergiques/hypersensibilité, fièvre, douleur, bronchospasme, sifflement ou hypoxie qui surviennent lors de la première injection et qui se résolvent avec une diminution de la vitesse d'infusion, un arrêt de la perfusion, des soins appropriés et/ou l'administration de corticostéroïdes ou comme la dose avec toxicité hématologique de grade 4 ou plus survenant dans les 2 semaines après la première perfusion du produit YS110. Dans le cas de sortie d'étude provoquée par une réaction réversible de grade 3 liée à l'infusion (hors DLT), le patient sera remplacé par un nouveau patient dans la même cohorte. Une période de latence d'une semaine devra séparer la première administration du produit de l'étude chez le patient N°1 d'un groupe de dose, de la première administration du produit chez le patient N°2 de ce même groupe. De plus, au sein d'une cohorte de dose, aucun nouveau patient ne devrait être traité jusqu'à ce que chaque patient</p>		

NOM DE LA SOCIÉTÉ : Y's Therapeutics	NOM DU PRODUIT FINAL : YS110	NOM DU PRINCIPE ACTIF : ANTICORPS MONOCLONAL ANTI CD26
<p>précédemment traités n'ait été observé pendant au moins 24 heures après la première perfusion. La décision d'augmenter la dose ne pourra être prise que 2 semaines après que le dernier patient de la cohorte a reçu la première dose.</p> <p>La réponse clinique sera déterminée chez les patients dont la maladie peut être facilement mesurée et réévaluée.</p> <p>De plus, des marqueurs tumoraux standards et spécifiques seront évalués quand cela sera justifié. La réponse au traitement sera évaluée à J43 de chaque cycle de l'étude.</p> <p>A la fin de l'étude, la dose recommandée pour la phase II sera décidée sur 3 critères : les données de pharmacocinétique, d'efficacité et de sécurité.</p>		
<p>Critères d'inclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hommes et femmes de 18 à 75 ans. 2. Patients ayant les pathologies tumorales suivantes, localement avancées inopérables et progressives et/ou avec métastases confirmées par des études histologiques/cytologiques : Mésothéliome (pleural ou péritonéal), carcinome pulmonaire non à petites cellules, carcinome rénale, hépatocarcinome ou tout autre tumeur solide CD26 positive sans nombre limite de chimiothérapie préalable et à expression CD26 positive retrouvée dans $\geq 20\%$ des cellules tumorales Les biopsies tumorales paraffinées archivées seront utilisées pour le screening CD26 par analyses immuno-histochimiques. si aucune biopsie archivée n'est disponible, une nouvelle biopsie pourra être effectuée après décision de l'investigateur et consentement éclairé du patient. 3. Patients avec une maladie que l'on pourra mesurer et évaluer selon les critères RECIST concernant les tumeurs solides ou selon les critères RECIST modifiés applicables au mésothéliome pleural. 4. Patients ayant bénéficié d'une chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie externe ou immunothérapie (pas de réponse anticorps anti-humain humains [HAHA]) au moins 4 semaines auparavant ou patient ayant reçu des nitrosourées au moins 6 semaines auparavant. 5. Indice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 avec une espérance de vie ≥ 12 semaines. 6. Hématologie : Numération plaquettaire $> 100\ 000/\mu\text{L}$, numération absolue des neutrophiles $> 1\ 500/\mu\text{L}$,hémoglobine $> 9\ \text{g/dL}$ 7. Profil de coagulation acceptable 8. Fonction rénale convenable : créatininémie $\leq 1,5 \times$ Limite Supérieure de la Normale (LSN) 9. Fonctions hépatiques convenables : <ol style="list-style-type: none"> a. Bilirubinémie $\leq 1,5 \times$ LSN b. Phosphatase Alcaline, aspartate aminotransférase (AST), et alanine aminotransférase (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN (ALT et AST $\leq 5 \times$ LSN pour les sujets ayant des métastases hépatiques ; phosphatase alcaline $\leq 5 \times$ LSN pour les sujets 		

NOM DE LA SOCIÉTÉ : Y's Therapeutics	NOM DU PRODUIT FINAL : YS110	NOM DU PRINCIPE ACTIF : ANTICORPS MONOCLONAL ANTI CD26
<p>présentant des métastases hépatiques ou osseuses).</p> <p>10. Fonction cardiaque normale (fraction d'éjection > 45% si elle peut être mesurée).</p> <p>11. Formulaire de consentement éclairé signé et daté doit être obtenu avant toute participation à l'étude.</p> <p>12. Accord de la patiente pour utiliser une méthode de contraception médicale reconnue pendant la durée de l'étude.</p> <p>13. Test de grossesse urinaire négatif chez les patientes en âge de procréer.</p> <p>14. Être en mesure de et bien vouloir respecter les visites et procédures définies dans le protocole.</p> <p>15. Être affilié au régime français de la Sécurité Sociale.</p>		
<p>Critères d'exclusion</p> <p>1. Patients n'ayant pas récupéré des effets toxiques d'une thérapie anticancéreuse précédente (grade > 1 selon la classification NCI).</p> <p>2. Tumeurs comportant une structure du SNC visible par IRM ou TDM avec produit contraste.</p> <p>3. Hypertension artérielle non contrôlée.</p> <p>4. Infection sévère et active durant la phase de pré-étude.</p> <p>5. Autre maladie sévère en cours.</p> <p>6. Femmes enceintes, allaitant ou en âge de procréer et n'utilisant aucune méthode de contraception.</p> <p>7. Tout antécédent médical d'allergies/hypersensibilité aux anticorps ou tout antécédent de réaction allergique significative à tout autre produit.</p> <p>8. Présence d'anticorps du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), Hépatite B et C active définie par la présence de l'antigène de surface de l'hépatite B ou des anticorps de l'hépatite C positif si RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) pour le génome du sang HCV est positif.</p> <p>9. Autres maladies systémiques sévères ou d'infection aiguë. 10. Diathèse hémorragique (critère 0 ou 1 selon la classification NCI).</p> <p>11. Maladie coronarienne non contrôlée ; Angor instable; Insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA ; Infarctus du myocarde et troubles du rythme nécessitant un traitement dans les 6 mois.</p> <p>12. Prise d'un autre médicament expérimental durant les 4 semaines précédant la prise du produit YS110, ou planification d'une telle prise durant l'étude.</p>		
<p>Durée du traitement :</p> <p>La durée du traitement (un cycle) sera d'environ 6 semaines (administration à J1, J15 et J29, évaluation de la tumeur à J43). Les patients qui ont une stabilisation de leur maladie ou une réponse clinique positive après le 1^{er} cycle, pourront bénéficier de cycles supplémentaires de traitement YS110 à la même dose et la même fréquence tant qu'un effet favorable sera observé.</p> <p>Si le patient continue le traitement après le 1^{er} cycle, le 2^{ème} cycle débutera 4 semaines après la dernière injection du 1^{er} cycle, c'est-à-dire à Jour 57. A partir du 3^{ème} cycle, la période de latence est de 2 semaines entre la dernière administration d'un cycle et le début du cycle suivant.</p>		

NOM DE LA SOCIÉTÉ : Y's Therapeutics	NOM DU PRODUIT FINAL : YS110	NOM DU PRINCIPE ACTIF : ANTICORPS MONOCLONAL ANTI CD26
<p>Les patients seront examinés par l'investigateur 4 semaines et 8 semaines après la dernière administration du traitement. La fin de l'étude correspond à ces 8 semaines post-traitement. Par la suite, l'état général des patients sera suivi (visite ou entretien téléphonique) toutes les 8 semaines pendant les 6 premiers mois, puis tous les 3 mois.</p>		
<p>Administration du traitement :</p> <p>Les patients recevront un total de 3 perfusions du produit YS110 (à J1, J15 et J29) si aucun problème lié à la sécurité ne se développe pendant la période de 2 semaines entre chaque dose. Les patients seront hospitalisés pendant au moins 24 heures à l'issue de chaque perfusion. YS110 sera administré par voie intraveineuse pendant une durée de 4 heures. La dose prévue sera décongelée puis diluée dans une solution de sérum physiologique afin d'obtenir une dose de 175 mL, qui sera ensuite perfusée à un débit de 25 mL/h pendant les 60 premières minutes, durée pendant laquelle le patient sera suivi de manière étroite afin de dépister tout événement indésirable. Si aucun événement sérieux n'est décelé pendant les 60 premières minutes, la perfusion passera à 50 mL/h pendant 3 heures, tout en continuant à surveiller le patient à la recherche d'événements indésirables. Si on rencontre un problème de tolérance pendant cette période, la perfusion repassera à 25 mL/h tout en surveillant étroitement le patient jusqu'à la fin de l'administration.</p> <p>Afin de prévenir les réactions liées à l'infusion (telles que les réactions allergiques), tous les patients recevront une prémédication avec l'administration de stéroïdes en iv, un antihistaminique et l'acétoaminophen en iv ou par voie orale 30 minutes avant l'injection du YS110. L'investigateur doit s'assurer que cette prémédication est adéquate pour le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydrocortisone 200mg iv (ou une dose équivalente d'un autre corticostéroïde) doit être administré environ 30 minutes avant l'injection du YS110. • Acétoaminophène 500-1000 mg par voie orale ou iv doit être administré environ 30 minutes avant l'injection du YS110. • Dexchlorphéniramine 5 mg iv (ou une dose équivalente d'un autre antihistaminique) doit être administré environ 30 minutes avant l'injection du YS110. <p>La prémédication pourra être modifiée après discussion entre l'investigateur et le promoteur</p>		
<p>Exclusion du patient pendant l'essai</p> <p><u>-En cas de toxicité :</u></p> <p>Une toxicité de grade 3 (non-hématologique) ou de grade 4 (hématologique) persistant au moins deux semaines après la dernière administration, entrainera l'arrêt du traitement.</p> <p><u>-Le refus du patient</u></p> <p>Le patient sera examiné lors d'une visite à l'hôpital en cas de sortie prématurée de l'étude (avant la fin du 1^{er} cycle.</p> <p>En cas de progression de la maladie à J43, le patient continuera l'étude avec les visites à 4 semaines et 8 semaines après la dernière infusion. Si le patient décide de sortir de l'étude prématurément, le patient effectuera seulement une visite de fin</p>		

NOM DE LA SOCIÉTÉ : Y's Therapeutics	NOM DU PRODUIT FINAL : YS110	NOM DU PRINCIPE ACTIF : ANTICORPS MONOCLONAL ANTI CD26
d'étude.		
<p>Efficacité : L'efficacité sera évaluée sur le taux de réponses objectives ainsi que sur les biomarqueurs tumoraux. La réponse sera jugée sur les critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural ou sur les critères RECIST classiques pour les autres tumeurs. Afin que l'évaluation des tumeurs reste comparable tout au long de l'étude, tous les examens de référence puis de suivi (TDM et/ou IRM et/ou PET) devront utiliser les mêmes techniques. La radio pulmonaire pourra être utilisée si nécessaire.</p>		
<p>Sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Événements indésirables - Examen clinique - Signes vitaux et poids corporel - ECG standards à 12 dérivations; échocardiographie bicolore ou ventriculographie isotopique ; mesure de la troponine I - Niveau de l'indice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) - Examens de laboratoire: hématologie, chimie, analyse d'urine et - Examens immunologiques : l'identification des Anticorps humains anti-humains (HAHA) 		
<p>Pharmacocinétique : La prise d'échantillon pour analyse pharmacocinétique se déroulera de la manière suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Jour 1 : avant la perfusion puis 10 minutes avant la fin de la perfusion, et 2, 6, 12 et 24 heures après la perfusion) -J8 -Jour 15 (avant la perfusion puis 10 minutes avant la fin de la perfusion) -Jour 29 (avant la perfusion puis 10 minutes avant la fin de la perfusion, et 2, 6, 12 et 24 heures après la perfusion) -Jour 36 -Jour 43 -Jour 50 -Jour 57 – Correspond à 4 semaines après la dernière injection du 1^{er} cycle. si le patient reçoit un second cycle d'administration, le prélèvement pharmacocinétique se fera juste avant la première administration du second cycle . <p>L'analyse pharmacocinétique se déroulera au laboratoire de pharmacologie d'Alta USA.</p>		
<p>Pharmacodynamie : L'analyse pharmacodynamique comportera :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mesure des sous-populations de lymphocytes du sang périphérique (PBL) : CD3+, CD4+, CD8+, CD3-/CD16+, CD4+/26+, CD8+/CD26+, CD3-/CD56+, CD3+/CD4+/CD26+, CD3+/CD8+/CD26+, CD3-/CD26+/CD56+ -Dosage sérique des cytokines IL-2, IL-6 et TNF-α -Activité Dipeptidyl Peptidase IV (DPPIV) -Niveau des antigènes CD26 solubles 		

NOM DE LA SOCIÉTÉ : Y's Therapeutics	NOM DU PRODUIT FINAL : YS110	NOM DU PRINCIPE ACTIF : ANTICORPS MONOCLONAL ANTI CD26
<p>Suivi des événements indésirables</p> <p>Tous les événements indésirables seront surveillés jusqu'à leur résolution ou stabilisation. Les patients exclus de l'étude en raison d'événements indésirables quels qu'ils soient seront suivis au moins jusqu'à ce qu'on puisse établir une issue ou jusqu'à la stabilisation de l'événement indésirable, même si cela implique que la surveillance soit poursuivie après que le patient soit sorti de l'étude ou jusqu'à la fin de la période de suivi établie au préalable. Dans le cas d'événements indésirables graves se produisant pendant l'étude, le patient doit être surveillé jusqu'à sa guérison clinique totale et jusqu'à normalisation des examens de laboratoire ou jusqu'à stabilisation de la progression. Dans cette éventualité la surveillance pourra donc être poursuivie après que le patient soit sorti de l'étude et l'équipe de surveillance pourra demander des examens complémentaires.</p> <p>Ces informations seront notées sur la fiche « Événements indésirables graves pendant le suivi » qui sera transmise au responsable de l'équipe assurant le suivi au fur et à mesure que de nouvelles données seront disponibles.</p>		
<p>Analyse pharmacogénomique (réalisée par l'Institut Gustave Roussy)</p> <p>Après information et signature du consentement, 10 patients qui recevront la dose recommandée participeront à l'étude pharmacogénomique. Ils devront signer un troisième formulaire de consentement éclairé avant de participer à cette étude. Des biopsies séquentielles seront réalisées durant le premier cycle avant la première administration puis après la 3^{ème} administration du produit du 1^{er} cycle afin d'évaluer l'effet du YS110 sur l'expression du CD26.</p>		
<p>Méthodes statistiques</p> <p><u>Taille de l'échantillon</u></p> <p>L'échantillonnage est fonction du plan « 3+3 » et d'escalade de dose. La taille minimale de l'échantillon peut être atteinte si 2 des 3 premiers patients présentent une toxicité dose limitante. De plus, après avoir défini la dose recommandée, 10 patients supplémentaires recevront la dose recommandée. Ainsi, la taille maximale de l'échantillon est de 46 patients.</p> <p><u>Analyse de l'efficacité</u></p> <p>Le taux de réponse tumorale sera estimé et résumé par type de maladie (mésothéliome etc.).</p> <p><u>Analyse de tolérance</u></p> <p>Tous les événements indésirables et les événements indésirables graves se produisant dans les 30 jours après la perfusion du produit indépendamment du traitement seront codés par « système organe classe » (SOG) et « terme préférentiel » (PT) en utilisant le MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) thesaurus (version 10). Les événements indésirables seront regroupés dans un résumé général qui renseignera aussi sur la sévérité liée au produit. Les doses toxiques limitantes, les événements indésirables graves, les événements indésirables conduisant à l'exclusion précoce du patient et les décès survenant pendant la période de traitement feront l'objet d'entrées séparées. Les résultats d'examens de laboratoire seront résumés en examinant les valeurs mesurées à chaque période d'évaluation par rapport aux valeurs de référence, par rapport aux tables de correspondances et sur l'incidence des toxicités de grade 3 et 4. Les grades de toxicité seront établis suivant les critères NCI-CTC v3.0.</p>		

NOM DE LA SOCIÉTÉ : Y's Therapeutics	NOM DU PRODUIT FINAL : YS110	NOM DU PRINCIPE ACTIF : ANTICORPS MONOCLONAL ANTI CD26
<p>Les signes vitaux recueillis avant et après la perfusion du produit (température, pouls, fréquence respiratoire et tension artérielle) seront résumés à chaque période d'évaluation et pour chaque dose.</p> <p><u>Analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques</u></p> <p>Les données de concentration du produit YS110 seront combinées avec les données démographiques et les données d'administration de dose puis une analyse pharmacocinétique de population sera réalisée. De possibles co-variables responsables de variations pharmacocinétiques seront examinées et comporteront l'étude du poids corporel, du sexe, de l'origine ethnique, de l'âge, de la créatininémie de référence et de la prise simultanée d'autres médicaments.</p>		
<p>Date de délivrance : 21 septembre 2010</p> <p>Date de début prévue : février 2009</p> <p>Période de recrutement prévue : 2 ans</p>		