

1	Promoteur : Centre Léon Bérard	
2	Dénomination du (des) médicament(s) expérimental (aux) : GNS561, monalizumab, avdoralimab	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : GNS561, monalizumab, avdoralimab	
4	Titre complet de la recherche : IMMUNONCOVID-20 - Etude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique comparant l'efficacité d'un inhibiteur d'autophagie (GNS561), d'un anti-NKG2A (monalizumab) et d'un anti-C5aR (avdoralimab) par rapport à la prise en charge standard chez des patients atteints de cancer avancé ou métastatique et présentant une infection au SARS-CoV-2 (COVID-19)	
5	Investigateur(s)¹ : Virginie AVRILLON (Investigateur Coordonnateur) ,17 investigateurs	
6	Lieux de recherche et centres² : 12	
7	Publications³ : NA	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : II
8.1	- date de la première inclusion : 15/04/2020	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 06/07/2021	
10	Objectif principal : L'objectif principal est de comparer versus le traitement standard, les taux de mortalité à court terme chez les patients atteints de cancers avancés ou métastatiques diagnostiqués positifs au COVID-19 traités avec un inhibiteur d'autophagie (GNS561), d'un anti-NKG2A (monalizumab) ou d'un anti-C5a (avdoralimab). Objectifs secondaires : Temps à amélioration clinique <ul style="list-style-type: none"> • État clinique à J7, 14 et 28 • Changement moyen de l'état clinique entre baseline et J7, 14 et 28 • La survie globale • Durée du séjour en unité de soins intensifs et en unité de réanimation • Durée de la ventilation mécanique ou des dispositifs d'oxygène à haut débit • Durée d'hospitalisation • Taux de négativation de l'écouvillonnage pharyngé à J7, 14 et 28 • Taux de patients dont le dosage des IgG du SARS-CoV-2 est positif à J7, 14 et 28 • Taux d'infection secondaire par d'autres agents pathogènes documentés (bactéries, champignons) • Paramètres biologiques (paramètres hématologiques et marqueurs de l'inflammation) • Tolérance des traitements expérimentaux • Réaliser une analyse coût-efficacité avec ratio coût-efficacité incrémental exprimé en coût par année de vie gagnée 	
11	Méthodologie de la recherche⁴ : Programme clinique multicentrique comprenant une phase de staging pour déterminer la gravité, et 2 cohortes thérapeutiques différentes selon les symptômes du patient. Les patients présentant des symptômes légers de COVID-19 seront inclus dans la cohorte 1. Les patients présentant des symptômes modérés ou sévères seront inclus dans la cohorte 2.	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 219	
12.2	- nombre de personnes analysées : 19	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée : Patients présentant un cancer avancé ou métastatique atteint d'une infection par le Sars-CoV-2 et non éligible à une prise en charge par une réanimation Principaux critères d'inclusion :	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

11. Age > 18 ans pour les femmes et > 60 ans pour les hommes à la date de signature du consentement éclairé de participation
12. Diagnostic confirmé histologiquement de cancer solide ou hématologique, en situation avancée ou métastatique (quel que soit le type et la localisation)
13. Diagnostic de COVID-19 documenté (test de dépistage réalisé par un laboratoire certifié) sans indication de transfert dans une unité de réanimation.
Note : Le délai entre la date des premiers symptômes et la date d'obtention du consentement du patient ne doit pas excéder 7 jours pour les patients inclus dans la cohorte 1 (symptômes légers). Pour les patients de la cohorte 2 (symptômes sévères), le délai ne doit pas excéder 10 jours.
14. Cohorte 2 : Patient présentant une pneumonie confirmée par une imagerie thoracique et une saturation en oxygène (Sao2) de 94% ou moins lorsqu'il respire l'air ambiant ou un rapport de la pression partielle d'oxygène (Pao2) à la fraction d'oxygène inspiré (Fio2) (Pao2:Fio2) égal ou inférieur à 300 mmHg.
15. Espérance de vie supérieure à 3 mois.
16. Fonction médullaire et bilan biologique adéquats selon les résultats biologiques suivants :
 - Fonction médullaire:
 - Hémoglobine ≥ 9.0 g/dL,
 - Nombre absolu de neutrophiles ≥ 1.0 Gi/L,
 - Plaquettes ≥ 100 Gi/L;
 - Fonction hépatique :
 - Bilirubine sérique totale $\leq 1.5 \times$ LSN (à l'exception des patients présentant un syndrome de Gilbert qui doivent avoir une bilirubine sérique totale $\leq 3.0 \times$ LSN)
 - Fonction rénale :
 - Créatinine sérique $\leq 2.0 \times$ LNS ou Cr. Cl. ≥ 30 ml/min/1.73m² (MDRD ou formule CKD-EPI);
17. Volonté et capacité de se conformer aux procédures prévues dans l'étude ;
18. Consentement éclairé daté et signé, indiquant que le patient a été informé de tous les aspects pertinents de l'étude avant son inclusion (en situation d'urgence, merci de vous référer à la section 12.1 « Patient information and informed consent » du protocole)
19. Pour les femmes en âge de procréer (cf. Appendix 1 du protocole) : Test de grossesse négatif dans les 72 heures précédant le début du traitement. Un test urinaire positif doit être confirmé par un test de grossesse sérique.
110. Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent accepter d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (cf. Appendix 1 du protocole) pendant toute la durée de l'étude et la poursuivre durant 6 mois après la date de la dernière administration du traitement
- 1.11 Patient couvert par un régime d'assurance maladie

Principaux critères de non inclusion :


- E1. Pour la cohorte 1 uniquement : patient recevant actuellement un traitement avec un anti-NKG2A.
- E2. Pour la cohorte 2 uniquement : Patient recevant actuellement un traitement avec un anti-C5aR.
- E3. Contre-indication au traitement par monalizumab (cohorte 1 uniquement) ou avdoralimab (cohorte 2 uniquement) selon les BI respectives, y compris l'hypersensibilité connue à l'un de ces médicaments à l'étude ou une réaction d'hypersensibilité sévère à tout anticorps monoclonal.
- E4. Pour la cohorte 1 uniquement : Patient connu pour présenter une intolérance ou une hypersensibilité à la chloroquine ou à tout dérivé de la quinoline (quinine, chloroquine, tafenoquine, hydroxychloroquine, méfloquine). Les patients préalablement traités par chloroquine ou tout dérivé de la quinoline devront l'avoir interrompu au moins 72 heures avant la randomisation.
- E5. Le patient a une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique durant les 3 mois précédant la date de randomisation, ou un antécédent documenté de maladie auto-immune cliniquement grave, ou un syndrome qui nécessite des stéroïdes systémiques à des doses supérieures à 10 mg/j d'équivalent prednisone ou des agents immunosuppresseurs.
Note 1: Les patients atteints de vitiligo ou d'asthme/atopie infantile résolu seraient une exception à cette règle. Les patients qui nécessitent l'utilisation intermittente de bronchodilatateurs ou d'injections locales de stéroïdes ne seraient pas exclus de l'étude. Les patients présentant une hypothyroïdie stable sous traitement hormonal substitutif ou un syndrome de Sjögren ne seront pas exclus de l'étude.
Note 2: Les patients peuvent recevoir des corticostéroïdes au besoin pour la gestion des symptômes liés au SARS-CoV-2.
- E6. Le patient doit utiliser l'un des traitements interdits suivants pendant la période de traitement de l'étude incluant mais ne se limitant pas à :
 - Chirurgie majeure.
 - Vaccins vivants. Les exemples de vaccins vivants comprennent, sans s'y limiter, les suivants : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune et BCG. Les vaccins contre la grippe saisonnière par injection sont généralement des vaccins inactivés et sont autorisés ; cependant, les vaccins contre la grippe par administration nasale (par exemple, Flu-Mist®) sont des vaccins vivants atténués et ne sont pas autorisés.

	<p>E7. Maladies cardiovasculaires importantes, telles que les maladies cardiaques de la New York Heart Association (classe II ou plus), l'infarctus du myocarde dans les 3 mois précédant la date de randomisation, les arythmies instables ou l'angine de poitrine instable, une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) <50% connue.</p> <p>Note : Les patients souffrant d'une maladie coronarienne connue, d'une insuffisance cardiaque congestive ne répondant pas aux critères ci-dessus doivent suivre un régime médical stable suivant l'avis du médecin traitant et en consultation avec un cardiologue, le cas échéant.</p> <p>E8. Le patient a une hépatite B active connue (chronique ou aiguë ; définie comme ayant un test positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg] lors du dépistage), une hépatite C active connue (les patients positifs pour les anticorps contre le virus de l'hépatite C (VHC) sont éligibles uniquement si la PCR est négative pour l'ARN du VHC au dépistage) ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) connue (anticorps anti-VIH 1/2).</p> <p>E9. Transplantation allogénique de moelle osseuse antérieure ou transplantation d'organe solide dans le passé.</p> <p>E10. A des antécédents ou des preuves actuelles d'une pathologie, d'une thérapie ou d'une anomalie biologique qui pourrait perturber les résultats de l'essai, interférer avec la participation du sujet pendant toute la durée de l'essai, ou n'est pas dans le meilleur intérêt du sujet à participer, suivant l'avis de l'investigateur traitant le patient.</p> <p>E11. A des troubles psychiatriques ou de toxicomanies connus qui entraveraient la coopération avec les exigences de l'essai.</p> <p>E12. Patiente enceinte ou allaitante, ou prévoyant de concevoir des enfants dans la période de l'essai, de la visite de screening jusqu'à 6 mois après la dernière dose des médicaments à l'étude.</p>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Cohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bras A : Prise en charge standard • Bras B : Prise en charge standard + GNS561 200mg/jour en une prise orale pendant 10 jours consécutifs • Bras G : Prise en charge standard + Monalizumab : dose fixe de 50 mg, voie IV, injection unique à J1 <p>Cohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bras D : Prise en charge standard • Bras H : Prise en charge standard + Avdoralimab : 500 mg à J1 puis 200 mg tous les 2 jours par voie IV (durée totale de traitement : 14 jours)
15	Durée du traitement⁶ : 1 à 10 jours
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
17	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <p>Le critère de jugement principal sera le taux de survie à 28 jours, défini par la proportion de patients en vie 28 jours après la randomisation.</p>
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Toutes les méthodes statistiques seront basées sur les ICH E9 « Principes statistiques pour les essais cliniques ».</p> <p>Les caractéristiques des patients et les données de base seront résumées à l'aide d'analyses descriptives. Les variables qualitatives seront présentées en utilisant des distributions de fréquence et de pourcentage. Le nombre de données manquantes sera indiqué, mais ne sera pas pris en compte pour le calcul des proportions. Les données quantitatives seront décrites à l'aide du nombre d'observations, moyenne, écart-type, médiane, valeurs minimales et maximales.</p> <p>Dans la cohorte 1, les comparaisons suivantes sont prévues : GNS561 vs témoin puis monalizumab vs témoin pour cohorte 1 et avdoralimab vs témoin pour la cohorte 2.</p> <p>Le critère de jugement principal sera le taux de survie à 28 jours, défini par la proportion de patients en vie 28 jours après la randomisation.</p> <p>Si le statut vital à 28 jours après la randomisation n'est pas disponible en raison d'un transfert précoce en réanimation, les patients seront considérés en échec à la date du transfert.</p> <p>La comparaison de chaque bras expérimental (GNS561 puis monalizumab pour la cohorte 1 et avdoralimab pour la cohorte 2) au bras contrôle sera réalisée à l'aide d'un test exact de Fisher.</p>
19	<p>Résumé – conclusions de la recherche :</p> <p>L'analyse statistique n'a pu être réalisée du fait de l'arrêt prématuré des inclusions dans cette étude.</p>

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

20	Date du rapport : 29/09/2022
21	Numéro EudraCT : 2020-001373-70
22	Date de transmission du rapport : Signature :  Nom / qualité : Julien GAUTIER, chef de projet