

Groupe Tumeur UNICANCER :

Médecine Personnalisée

Protocol n°: UC-GMP-1908

EudraCT n°: 2019-003839-33

Etude basket de phase 2 évaluant l'efficacité de la combinaison de pembrolizumab et de vorinostat chez des patients atteints d'un cancer épidermoïde récurrent et/ou métastatique.

Titre abrégé: PEVOsq



Version n°3.2 – 21 mai 2021

PROTOCOL	VERSION N° - DATE	Approbation CPP	Autorisation ANSM
INITIAL	V1.1 – 14/04/2020	18/05/2020	15/05/2020
AMENDEMENT 2	2.0 – 09/12/2020	15/03/2021	08/02/2021

COORDINATING INVESTIGATOR	<p>Prof. Christophe LE TOURNEAU Institut Curie Department of Drug Development and Innovation (D3i) 26 rue d'Ulm -75005 PARIS Phone: +33 (0)1 44 32 46 75 Email: christophe.letourneau@curie.fr</p>
SPONSOR	<p>UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France) Phone: + 33 (0)1 44 23 04 04 – Fax: + 33 (0)1 44 23 55 69</p>

SYNOPSIS- PROTOCOL PEVOSQ

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI	
NUMERO DE CODE PROMOTEUR : UC-GMP-1908	
VERSION & DATE : V3.2 – 21 mai 2021	
TITRE DE L'ESSAI : Etude basket de phase 2 évaluant l'efficacité de la combinaison de pembrolizumab et de vorinostat chez des patients atteints d'un cancer épidermoïde récurrent et/ou métastatique.	
PHASE : II	
TITRE SIMPLIFIE : Efficacité d'une immunothérapie, le pembrolizumab, en combinaison avec un médicament anticancéreux, le vorinostat, chez les patients atteints d'un cancer développé sur des organes présentant une muqueuse (au niveau de la tête et du cou, dans les poumons, du col de l'utérus, de la vulve, du pénis, de l'anus).	
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR : Christophe Le Tourneau, Institut Curie, Paris-France	
STATISTICIEN : Thomas Filleron, Institut Claudius Regaud- IUCT-O, Toulouse- France	
NOMBRE DE CENTRES : Environ 15	NOMBRE DE PATIENTS : 111

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR	
NOM	UNICANCER 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France)
PERSONNE A CONTACTER :	M. FRANCOIS LEGRAND CHEF DE PROJET R&D UNICANCER Tel : +33 (0) 1 73 79 73 02 Fax : +33 (0)1 71 93 61 67 Email : f-legrand@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GENERALES SUR L'ESSAI
INDICATION: Patient atteint d'un cancer épidermoïde récurrent ou métastatique de la tête et du cou, du col, du poumon, du canal anal, de la vulve/vagin et du pénis.

METHODOLOGIE :

Essai de phase II, ouvert, non-randomisé, multicentrique, multicohortes, évaluant l'efficacité de la combinaison du pembrolizumab et du vorinostat chez patients adultes atteint d'un cancer épidermoïde récurrent ou métastatique.

OBJECTIF PRINCIPAL :

Evaluer l'activité anti-tumorale du pembrolizumab en combinaison avec le vorinostat chez des patients atteint d'un cancer épidermoïde récurrent ou métastatique de la tête et du cou, du col de l'utérus, du poumon, du canal anal, de la vulve/vagin et du pénis, en déterminant l'ORR durant le traitement (évaluation de l'investigateur).

OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Déterminer, dans chaque cohorte, l'activité anti-tumorale en terme de :
 - Taux de réponse objectif (ORR) par RECIST v1.1, confirmé centralement.
 - Taux de réponse objectif immunitaire (iORR) par iRECIST, confirmé centralement.
 - Durée de réponse (DoR).
 - Survie sans progression (PFS) selon RECIST v1.1.
 - Survie sans progression immunitaire (iPFS) selon iRECIST.
 - Survie globale (OS).
- Evaluer le profil de tolérance du pembrolizumab en combinaison avec le vorinostat :
 - Dans chaque cohorte.
 - Dans la population globale.

OBJECTIFS TRANSLATIONNELS :

Les études translationnelles associées à cette étude clinique visent à évaluer :

- Le lien entre le profil moléculaire tumoral et les paramètres immunitaires.
- Le lien entre les biomarqueurs liés au système immunitaire et l'efficacité de la combinaison.
- Les modifications post-traitement des biomarqueurs liés au système immunitaire et les biomarqueurs moléculaires épigénétiques.
- La valeur prédictive du microenvironnement tumoral et les biomarqueurs épigénétiques.
- La valeur prédictive des biomarqueurs circulants.

CRITERES D'INCLUSION :

1. Patients âgés de 18 ans ou plus.
2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 1 .
3. Cancer épidermoïde récurrent et/ou métastatique, confirmé histologiquement, de l'une des localisations suivantes : tête et cou, col utérin, poumon, canal anal, vulve/vagin ou pénis.
4. Les patients doivent avoir une maladie récurrente et / ou métastatique progressive confirmée par radiologie.
5. Patient naïf ou déjà prétraité pour sa maladie récurrente et / ou métastatique.
6. Maladie biopsiable pour l'étude.
7. Maladie mesurable selon RECIST v1.1.
8. Fonction rénale adéquate : Créatinine $\leq 1.5 \times$ ULN (ou clairance de la créatinine (selon Cockcroft et Gault) ≥ 30 mL/min pour les participants avec une créatine $> 1.5 \times$ ULN) dans les 14 jours avant inclusion.
9. Fonction hépatique adéquate : ASAT et ALAT $\leq 2,5$ ULN (≤ 5 ULN en présence de métastases hépatiques), bilirubine totale $\leq 1,5$ ULN dans les 14 jours avant inclusion.
10. Fonction hématologique adéquate : ANC $\geq 1,500/\text{mm}^3$; plaquettes $\geq 100,000/\text{mm}^3$; hémoglobine ≥ 9 g/dL), ULN dans les 14 jours avant inclusion.
11. Coagulation adéquate: temps de prothrombine (PT) / rapport international normalisé (INR) $\leq 1,5 \times$ ULN dans les 14 jours précédant l'inclusion. Si le participant reçoit un traitement anticoagulant, le PT ou le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) devra se situer dans la plage thérapeutique d'utilisation prévue de l'anticoagulant.
12. Pour les patientes en âge de procréer : test de grossesse sanguin négatif réalisé dans les 72 heures avant l'inclusion.
13. Les femmes en âge de procréer, doivent utiliser des méthodes de contraception « très efficaces » pendant l'étude et jusqu'à 4 mois après la dernière dose de pembrolizumab et 6 mois après la dernière dose de vorinostat.
14. Les hommes doivent accepter d'utiliser un contraceptif efficace pendant la durée de l'essai et pendant au moins 4 mois après la dernière la dernière dose de pembrolizumab et 6 mois après la dernière dose de vorinostat, (pour permettre une élimination des médicaments à l'étude). En outre, ils devraient s'abstenir de donner du sperme pendant cette période.
15. Les patients doivent être disposés et capables de se conformer au protocole pendant la durée de l'étude, y compris les visites programmées, le plan de traitement et les tests de laboratoire.
16. Les patients doivent être disposés et capables de se conformer aux autres procédures de l'étude, y compris une biopsie tumorale de base et une série d'échantillons de sang tout au long de l'étude.
17. Patients capables d'avaler des médicaments oraux.
18. Les patients doivent être couverts par un régime de sécurité sociale (ou équivalent).
19. Note d'information et consentement éclairé signé avant toutes procédures spécifiques à l'étude. Lorsque le patient n'est physiquement pas capable de donner son consentement, une personne de confiance de son choix, indépendant de l'investigateur ou du sponsor, peut confirmer par écrit le consentement du patient.

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Traitement préalable avec des agents anti-PD-1 / PD-L1 ou des inhibiteurs de HDAC.
2. Patients présentant une atteinte du système nerveux central non contrôlée depuis plus de 3 mois.
3. Les patients sans autre site métastatique pour la biopsie que les lésions osseuses.
4. Patients présentant simultanément une autre maladie grave et / ou non contrôlée pouvant compromettre la participation à l'étude, notamment : diabète non contrôlé, maladie cardiaque, hypertension non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, arythmies ventriculaires, cardiopathie ischémique active, infection myocardique au cours de l'année, maladie hépatique ou rénale chronique, ulcération active du tractus gastro-intestinal, altération grave de la fonction pulmonaire.
5. Antécédents connus du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du virus de l'hépatite B (VHB; défini comme antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg] réactif) ou de l'infection par le virus de l'hépatite C (HCV; défini comme étant détecté par le HCV RNA détecté).
6. Antécédents de maladie auto-immune à l'exception de :
 - (1) Les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune avec une dose stable d'hormone de remplacement de la thyroïde sont éligibles.,
 - (2) Les patients atteints de diabète sucré de type 1 contrôlé avec un schéma d'insuline stable.
 - (3) Les patients atteints d'eczéma, de psoriasis, de lichen simplex chronicus ou de vitiligo présentant des manifestations dermatologiques uniquement (par exemple, les patients atteints de rhumatisme psoriasique seraient exclus) à condition de remplir les conditions suivantes: (i) Les éruptions cutanées doivent couvrir moins de 10% du corps; (ii) La maladie est bien contrôlée au départ et ne nécessite que des stéroïdes topiques de faible puissance; (iii) Aucune exacerbation aiguë de la maladie sous-jacente au cours des 12 derniers mois (ne nécessitant pas de PUVA [psoralène plus traitement par ultraviolets], méthotrexate, rétinoïde, agents biologiques, inhibiteurs oraux de la calcineurine, stéroïdes oraux puissants),
7. Antécédents de greffe allogénique d'organe ou de moelle osseuse.
8. Antécédents de pneumonie non infectieuse nécessitant des stéroïdes ou pneumonie en cours.
9. Infection active nécessitant une thérapie systémique.
10. A reçu un vaccin vivant dans les 30 jours précédant la première dose du médicament à l'étude. Des exemples de vaccins vivants comprennent, sans s'y limiter, les suivants : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle / zona (varicelle), fièvre jaune, rage, Bacillus Calmette – Guérin (BCG) et vaccin contre la typhoïde. Les vaccins contre la grippe saisonnière pour injection sont généralement des vaccins à base de virus inactifs et sont autorisés; cependant, les vaccins contre la grippe intranasale (par exemple, FluMist®) sont des vaccins vivants atténués et ne sont pas autorisés

11. Hypersensibilité grave connue antérieure aux produits expérimentaux ou à leurs excipients.
12. A reçu un traitement anticancéreux systémique antérieur, y compris des agents expérimentaux dans les 4 semaines [un intervalle plus court peut être considéré pour les inhibiteurs de kinase ou d'autres médicaments à demi-vie courte] avant la première dose des traitements de l'étude.
- Remarque: Les participants doivent avoir récupéré de tous les EIs reliés aux traitements antérieurs à \leq Grade 1 ou à l'inclusion. Les participants atteints de neuropathie \leq Grade 2 peuvent être éligibles.
13. A déjà reçu une radiothérapie dans les 2 semaines précédant le début du traitement de l'étude. Les participants doivent avoir récupéré de toutes les toxicités liées aux radiations, ne pas avoir besoin de corticostéroïdes et ne pas avoir eu de pneumopathie radio-induite. Un washout est autorisé pour les radiations palliatives (\leq 2 semaines de radiothérapie) aux maladies non liées au SNC.
14. Chirurgie majeure dans les 28 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. Remarque: la chirurgie locale de lésions isolées à des fins palliatives est acceptable.
15. Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 7 jours précédant la première dose de pembrolizumab. Les exceptions à ce critère sont les suivantes :
- Injections intranasales ou inhalées, de stéroïdes topiques ou locales de stéroïdes (par exemple, injection intra articulaire),
 - Corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques \leq 10 mg / jour de prednisone ou de son équivalent,
 - Stéroïdes en tant que prémédication pour des réactions d'hypersensibilité (par exemple, prémédication par scanner).
16. Patients utilisant des médicaments susceptibles d'avoir une interaction pharmacocinétique avec les médicaments expérimentaux. Cela inclut, sans toutefois s'y limiter, l'acide valproïque, les anticoagulants dérivés de la coumarine, les médicaments qui perturbent les taux d'électrolytes, les médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT.
17. Femmes enceintes ou allaitantes.
18. Patients inclus dans autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédant l'inclusion et pendant la période de traitement. La participation des patients à des études indépendantes non interventionnelles approuvées est autorisée.
19. Patients ne souhaitant pas ou incapables de se conformer au suivi médical requis par l'essai pour des raisons géographiques, familiales, sociales ou psychologiques.
20. Personnes privées de liberté ou placées sous protection ou sous tutelle.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL :

Les investigateurs évalueront l'ORR. L'ORR est défini dans chaque cohorte comme le pourcentage de patients évaluable, désigné comme la proportion de patients avec la meilleure réponse objective observée (réponse complète (CR) ou réponse partielle (PR)) selon RECIST v1.1.

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE :

- Critères de jugement de l'activité anti-tumorale à évaluer dans chaque cohorte et dans la population globale :
 - L'ORR, défini comme la proportion de patients avec la meilleure réponse observée (CR ou PR) pendant le traitement, évaluée par un panel radiologique central selon RECIST v1.1.
 - L'iORR, défini comme la proportion de patients avec la meilleure réponse observée (CR ou PR) pendant le traitement, évaluée par un panel radiologique central selon iRECIST.
 - La durée de réponse (DOR), applicable au sujet présentant soit CR ou une PR. Elle est définie comme le temps depuis la première évaluation de la CR ou PR jusqu'à la première occurrence de la progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause (si le décès survient durant la période prédéfinie), selon la première occurrence.
 - La PFS selon RECISTv1.1 est définie comme le temps depuis l'inclusion jusqu'à la progression ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon la première occurrence. Au moment de l'analyse, un patient en vie et sans progression sera censuré à la date de la dernière évaluation tumorale. Les patients en vie sans progression ayant commencé un nouveau traitement anticancéreux seront censurés à la date de la dernière évaluation tumorale précédant le début du nouveau traitement anticancéreux.
 - L'iPFS selon iRECIST est défini comme le temps depuis l'inclusion jusqu'à la progression ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon la première occurrence. Au moment de l'analyse, un patient en vie et sans progression sera censuré à la date la dernière évaluation tumorale précédant le début du nouveau traitement anticancéreux.
 - La survie globale (OS), défini comme le temps depuis l'inclusion jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients en vie au moment du dernier follow-up seront censurés.
- La tolérance sera évaluée selon NCI-CTCAE v5.0 :
 - Dans chaque cohorte,
 - Dans la population globale.

CRITERES DE JUGEMENT TRANSLATIONNEL :

- Evaluer le lien entre le profil moléculaire de la tumeur, y compris les caractéristiques épigénétique et les paramètres immunitaires du microenvironnement tumoral (TME) et le sang.
- Évaluer le lien entre les biomarqueurs liés au système immunitaire dans le TME et le sang (y compris, sans toutefois s'y limiter, l'expression de PD-L1 dans le tissu tumoral par IHC, le profil d'expression génomique de l'ARN et l'analyse de mutation de l'ADN), ainsi que les mesures d'efficacité.
- Explorer les modifications des biomarqueurs épigénétiques moléculaires et liés au système immunitaire après traitements.
- Analyser l'impact des paramètres du TME et épigénétiques sur la sensibilité / la réponse aux traitements.
- Evaluer la valeur prédictive des biomarqueurs circulant sur la sensibilité ou la résistance aux traitements.

D) DESCRIPTION DES TRAITEMENTS**NOM DES PRODUITS ET MODE D'ADMINISTRATION :**

Nom du produit (INN)	Nom de marque	Formulaire pharmaceutique	Mode d'administration	Posologie
Pembrolizumab	Keytruda	100 mg/flacon (liquide)	Intraveineux	200 mg toutes les 3 semaines
Vorinostat	Zolinza ®	100 mg/capsule	Per os	400 mg tous les jours

SCHEMA D'ADMINISTRATION :

Les patients prendront du vorinostat par voie orale, à une dose de 400 mg, chaque jour, au cours d'un repas.

Le pembrolizumab sera administré par voie intraveineuse, à une dose de 200 mg toutes les 3 semaines.

Les traitements seront administrés jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou décision du patient ou jusqu'à 35 administrations pour le pembrolizumab.

La poursuite du pembrolizumab au-delà de 35 cycles peut être autorisée sous certaines conditions et doit être convenue avec le promoteur avant de poursuivre le traitement.

SCHEMA DE L'ETUDE

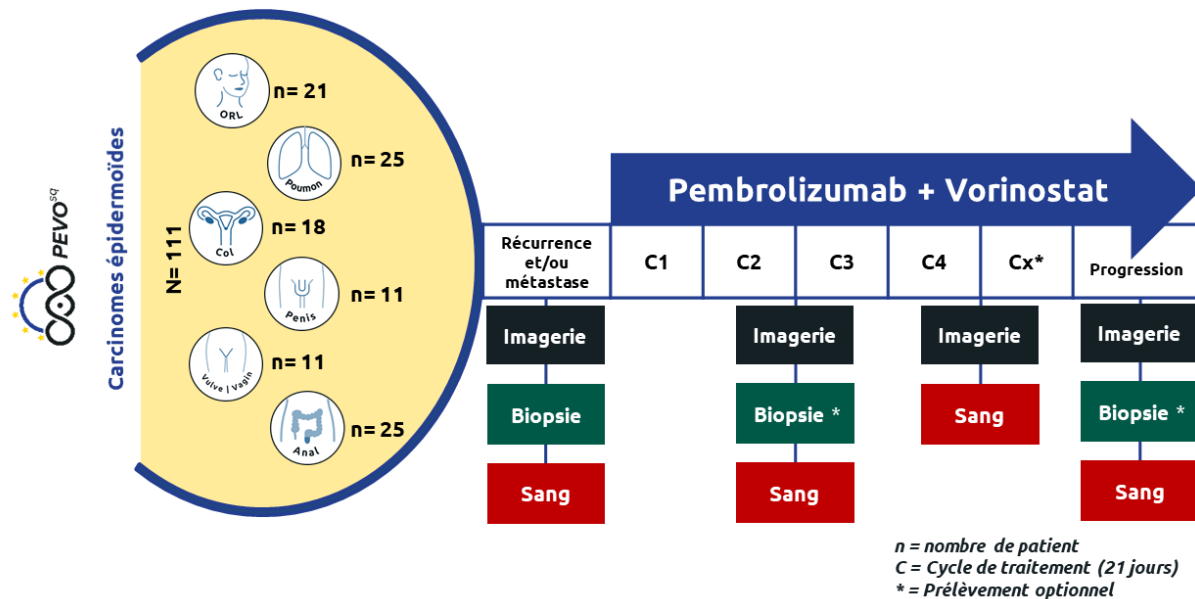


Schéma de l'étude : une biopsie fraîche est obligatoire avant le début du traitement (baseline) et dans la semaine précédant la première évaluation de la maladie. Une biopsie optionnelle pourra être collectée lors de la progression de la maladie.

L'imagerie sera réalisée toutes les 6 semaines. Les échantillons de sang destinés à la recherche seront réalisés à la baseline, au jour 1 du cycle 3 et 5, et à progression de la maladie.

C1-Cx : cycle de traitement, 1 cycle équivaut à 3 semaines

DUREE DE TRAITEMENT :

Les patients seront traités jusqu'à progression de la maladie (ou jusqu'à 35 cycles pour le pembrolizumab) ou toxicité inacceptable ou décision du patient.

La poursuite du pembrolizumab au-delà de 35 cycles peut être autorisée sous certaines conditions et doit être convenue avec le promoteur avant de poursuivre le traitement.

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

NOMBRE DE PATIENTS REQUIS A INCLURE : 111

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'activité anti tumorale de l'association du pembrolizumab et du vorinostat chez les patients atteints de carcinomes épidermoïdes récurrents et / ou métastatiques.

L'ORR rapporté dans la littérature avec le pembrolizumab ou le nivolumab dans les essais cliniques de phase III varie de 6% à 24% selon le type de tumeur.

Le critère d'évaluation principal est le taux de patients présentant une réponse objective, définie comme la proportion de patients présentant la meilleure réponse observée (CR ou PR) selon RECIST v1.1 pendant le protocole d'étude. Le nombre requis de patients évaluable pour chaque cohorte a été déterminé en utilisant un plan A'Hern (A'Hern, 2001) basé sur différentes hypothèses. Les paramètres de conception et les règles de décision pour chaque cohorte sont résumés dans le tableau suivant :

Cohorte	p0	p1	Alpha	Power	Nb de pts évaluables / inclus	Suffisamment actif
Tête et cou	10%	35%	5%	85%	19 / 21	≥5 CR/PR
Col de l'utérus	5%	30%	5%	90%	16 / 18	≥3 CR/PR
Poumon	15%	40%	5%	85%	23 / 25	≥7 CR/PR
Canal anal	15%	40%	5%	85%	23 / 25	≥7 CR/PR
Pénis	5%	30%	10%	85%	10 / 11	≥2 CR/PR
Vulve/vagin	5%	30%	10%	85%	10 / 11	≥2 CR/PR

- p0: taux maximal inacceptable de patients présentant une réponse objective pour lesquels le traitement expérimental sera considéré comme insuffisamment actif.
- p1: taux minimal acceptable de patients présentant une réponse objective pour lesquels le traitement expérimental sera considéré comme suffisamment actif.

Pour compenser le décrochage, nous prévoyons d'inclure 10% de patients supplémentaires dans chaque cohorte; par conséquent, 111 patients au total sont nécessaires pour cette étude.

Cohort	Nb de patients évaluables	Insuffisamment actif	Suffisamment actif
Penis, Vulve/vagin	10	<2 CR/PR	≥2 CR/PR
Col de l'utérus	16	<3 CR/PR	≥3 CR/PR
Tête et cou	19	<5 CR/PR	≥5 CR/PR
Poumon, Canal anal	23	<7 CR/PR	≥7 CR/PR

ANALYSE STATISTIQUE :

Données cliniques et démographiques

Les caractéristiques démographiques et cliniques (incluant le statut HPV) seront présentées dans la population globale et par cohorte en utilisant les statistiques habituelles. Les données quantitatives seront résumées sous forme de médiane, min, max et nombre de données

manquantes. Les variables qualitatives seront décrites comme le nombre, le pourcentage et le nombre de données manquantes.

Définition des populations

Les populations suivantes seront considérées pour les analyses:

- **Per Protocol** : tous les patients éligibles avec au moins une évaluation valide de maladie post-baseline (ou avec progression de la maladie) et qui ont reçu au moins une dose d'au moins un des traitements de l'étude (pembrolizumab ou vorinostat).
- **Safety Population** : tous les patients ayant commencé le traitement attribué (au moins une dose d'un des produits à l'étude)

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal sera évalué dans la population per protocole et sera rapporté par cohorte. Le critère de jugement principal est le taux de patients évaluables pour une réponse objective évaluée par les investigateurs selon RECIST v1.1. Il sera présenté sous forme de nombre, de pourcentage et d'intervalle de confiance à 95% (distribution exacte binomiale).

Critères de jugement secondaires :

Les critères de jugement secondaires seront évalués dans la population per protocole et seront rapportés par cohorte.

ORR, iORR et DOR seront présentés en utilisant des intervalles de confiance en fréquence, en pourcentage et à 95% (exact binomial).

Un panel radiologique évaluera de manière centrale l'ORR, l'iORR et l'iPFS.

Les taux de survie (PFS, iPFS OS) seront estimés à différents moments en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (avec leurs intervalles de confiance respectifs de 95%). Les temps de survie médians seront estimés avec des intervalles de confiance correspondants de 95%.

Le nombre d'injections de pembrolizumab et la dose-intensité de vorinostat seront également enregistrés.

Les taux d'incidence des événements indésirables et des événements indésirables graves seront présentés en utilisant des fréquences et des pourcentages par classe de système d'organe et selon le terme préféré par MedDRA. La pharmacovigilance sera traitée par UNICANCER.

F) ECHANTILLONS COLLECTES POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONELLE

TYPE D'ECHANTILLON: QUANTITE D'ECHANTILLON TIMEPOINTS:

Echantillons Sanguins

Obligatoire	2 x 10 mL Tubes PACgene CCF	Baseline, C3J1, C3J1, Progression
Obligatoire	3 x 8.5 mL tubes CPT	Baseline, C3J1, C3J1, Progression

Echantillons Tumoraux

Obligatoire	Jusqu'à 4 carottes 2 FFPE, 2 congelées	Baseline,
Optionnel	Jusqu'à 4 carottes 2 FFPE, 2 congelées	C3J1, Progression

G) DUREE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 18 mois

DUREE ESTIMEE DU TRAITEMENT : Jusqu'à progression (ou jusqu'à 35 cycles de pembrolizumab) ou toxicité inacceptable. Approximativement 6 mois

PERIODE DE SUIVI APRES TRAITEMENT : 1 an

DUREE AVANT EVALUATION DU PRINCIPAL CRITERE DE JUGEMENT : 18 + 24 = 42 mois

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (SUIVI DES PATIENTS INCLUS) : 18 + 24+12 = 54 mois

CALENDRIER DE L'ETUDE

VISITES	Pré-traitement	Phase de traitement					Visite de Fin de traitement ¹⁰	Follow-up ¹¹
		Jour -28 to 0	Jour 1	Jour 22	Jour 43	Jour 64		
Dates de visite								
CYCLES (tous les 3 semaines)		C1	C2	C3	C4	C5 et après		
Historique du patient								
Critère d'inclusion / de non-inclusion	J-28							
Signature de la note d'information* et du consentement	J-28							
Données démographiques	J-28							
Historique et caractéristiques de la maladie / traitement précédents	J-28							
Historique d'infection au HIV, l'hépatite B and C	J-28							
Evaluation de la tolérance								
Examen clinique ¹	J-14		J1(+/-3d)		J1(+/-3d)	J1(+/-3d)		
Poids, ECOG	J-14	J1(+/-3d)	J1(+/-3d)	J1(+/-3d)	J1(+/-3d)	J1(+/-3d)	X	
Evènements indésirables	J-28	J1(+/-3d)	J1(+/-3d)	J1(+/-3d)	J1(+/-3d)	J1(+/-3d)	X	X
Recueil des traitements antinéoplasiques post-étude								X ¹²
Examen para-cliniques								
Examens d'imagerie (RECIST et iRECIST) ^{2 3}	J-14			J1(-7J)		J1(-7J) ²	X	X ³
ECG 12 dérivations	J-14							
Biological tests								
Bilan hématologique ⁴	J-14	J1(+/-3J) J8 ¹⁵ , J15 ¹⁵	J1(+/-3J) J8 ¹⁵ , J15 ¹⁵	J1(+/-3J) J8 ¹⁵ , J15 ¹⁵	J1(+/-3J), J8 ¹⁵ , J15 ¹⁵	J1(+/-3J)	X	
Bilan biochimique ⁵	J-14	J1(+/-3J), J8 ¹⁵ , J15 ¹⁵	J1(+/-3J), J8 ¹⁵ , J15 ¹⁵	J1(+/-3J), J8 ¹⁵ , J15 ¹⁵	J1(+/-3J), J8 ¹⁵ , J15 ¹⁵	J1(+/-3J)	X	
Bilan de la Thyroïde ⁶	J-14	J1(+/-3J)		J1(+/-3J)		J1(+/-3J) ⁵		
Squamous cell carcinoma antigen (SCCa) ⁶	J-14			J1(+/-3J)		J1(+/-3J) ⁵	X	
Test de grossesse ⁷	J-3 (72 h)		J1(+/-3J)	J1(+/-3J)	J1(+/-3J)	J1(+/-3J)	X	
Traitements								

VISITES	Pré-traitement		Phase de traitement				Visite de Fin de traitement ¹⁰	Follow-up ¹¹
	Dates de visite	Jour -28 to 0	Jour 1	Jour 22	Jour 43	Jour 64		
CYCLES (tous les 3 semaines)		C1	C2	C3	C4	C5 et après		
Pembrolizumab ⁸		J1	J1	J1	J1	J1		
Vorinostat ⁹		J1	J1	J1	J1	J1		
Etudes ancillaires (obligatoires)								
Échantillons de sang (30 à 40 mL chacun)	J-14			J1(+/-7J)		J1(+/-7J) ¹³	A progression	
Biopsie tumorale obligatoire	J-14 ¹⁴							
Etudes ancillaires (optionnelles)								
Biopsie tumorale optionnelle				J1(+/-7J) ¹⁴			A progression ¹⁴	

Notes:

- Comprend le pouls, la pression artérielle systolique et diastolique et la température
- Un scanner ou une IRM du thorax, de l'abdomen et du pelvis doivent être réalisés pour une évaluation RECIST / iRECIST. Les évaluations des maladies par imagerie doivent être obtenues toutes les 6 semaines (sous 7 jours précédant la visite CxJ1), ou plus tôt si indiqué cliniquement, pendant les 12 premiers mois de la phase de traitement et toutes les 12 semaines (+/- 7 jours) par la suite. Ils doivent être répétés 4 semaines après l'évaluation d'une PR ou d'une CR conformément à RECIST et après l'évaluation de l'iUPD selon les directives iRECIST. Les évaluations de tumeurs doivent être effectuées indépendamment des modifications apportées au calendrier d'administration du traitement à l'étude (par exemple, report de traitement).
- L'évaluation de la tumeur doit être poursuivie pendant la période de suivi après le traitement si l'arrêt du traitement n'est pas lié à la progression de la maladie. Elle doit être poursuivie et documentée toutes les 6 semaines (ou toutes les 12 semaines après les 12 premiers mois de traitement) jusqu'à la progression maladie ou initiation d'un traitement antinéoplasique.
- Hémoglobine, nombre de globules rouges, nombre de globules blancs, nombre absolu de neutrophiles (ANC), nombre de lymphocytes et nombre de plaquettes.
- Inclut les ionogrammes sanguins (Na, K, Ca, Mg, P, Cl, CO₂, protéines totales, albumine), la fonction rénale (urée sanguine, créatinine), la fonction hépatique (bilirubine directe, phosphatase alcaline, ALT, AST, GGT), profil de coagulation (PT / INR, aPTT), glucose plasmatique à jeun, créatine phosphokinase
- Le test de la fonction thyroïdienne comprend la TSH, la T3 libre, la T4 libre et la SCCa doit être effectuée tous les 2 cycles en commençant par C3J1.
 - Test de grossesse sérique (uniquement chez les patientes pré-ménopausées) dans les 72 heures précédant le début du traitement, puis à chaque nouveau cycle de 28 jour, à partir C2D1.
- Le pembrolizumab sera administré par voie intraveineuse, à raison de 200 mg, au jour 1 d'un cycle de 3 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.
- Le vorinostat sera pris par voie orale à raison de 400 mg une fois par jour (à compter du jour 1) jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable
- Les patients qui arrêtent le médicament à l'étude reviendront à l'hôpital pour une visite d'arrêt du traitement une semaine après la dernière dose du médicament à l'étude.
- Les patients doivent être suivis tous les 3 mois (maximum 1 an) jusqu'au décès, le retrait du consentement ou perdu de vue.
- Les informations sur le premier traitement anticancéreux systémique mis en place après la première progression de la maladie seront collectées en même temps que les suivis pour statut vital
- À collecter au C5J1 seulement
- Dans la mesure du possible, jusqu'à 4 carottes (2 congelés, 2 FFPE) seront collectées à chaque temps de prélèvement. Les biopsies doivent être effectuées sur la même lésion que l'échantillon recolté en baseline. Si le volume de l'échantillon n'est pas suffisant pour obtenir quatre carottes de biopsie, la priorité sera donnée selon l'algorithme suivant:

Ordre de priorité pour la collecte des carottes de biopsie en fonction de l'emplacement / du volume de la tumeur	Nombre de carottes collectées	Préparation des carottes
1 (situation favorable)	4	2 congelées, 2 FFPE
2	3	2 congelées, 1 FFPE

3	2	1 congelée, 1 FFPE
4 (situation défavorable)	1	1 congelée

15. Des tests sanguins supplémentaires pour évaluer les plaquettes, la créatinine, le glucose, les électrolytes, le magnésium et le calcium seront effectués à C1D8, C1D15, C2D8, C2D15, C3D1, C3D15. Une évaluation complémentaire à partir du cycle 4 à CxD8 CxD15 sera réalisée en cas d'anomalies de grade ≥ 2 observées sur la créatininémie ou la numération plaquettaire au cours des 3 premiers cycles.