

BIONIKK

Etude de phase II évaluant le nivolumab avec ou sans ipilimumab ou un inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGFR en fonction du groupe moléculaire, chez des patients ayant un cancer du rein métastatique naïf de traitement

Phase : II, Précoce

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Évaluer le taux de réponse objective (ORR) en fonction des groupes moléculaires (CCRCC1 à 4) et du traitement assigné (nivolumab en monothérapie, nivolumab combiné à l'ipilimumab ou TKI : sunitinib ou pazopanib), d'après les évaluations des investigateurs.

Objectifs secondaires

Évaluer la survie sans progression (SSP).

Évaluer la survie globale (OS).

Évaluer le taux de réponse objective à 22 semaines (ORR à 22 semaines) en tant que substitut d'autres paramètres en fonction des groupes moléculaires et du traitement assigné.

Évaluer la durée du traitement (DOT) en fonction des groupes moléculaires et du traitement assigné.

Évaluer la durée du traitement en fonction des groupes moléculaires et du traitement assigné.

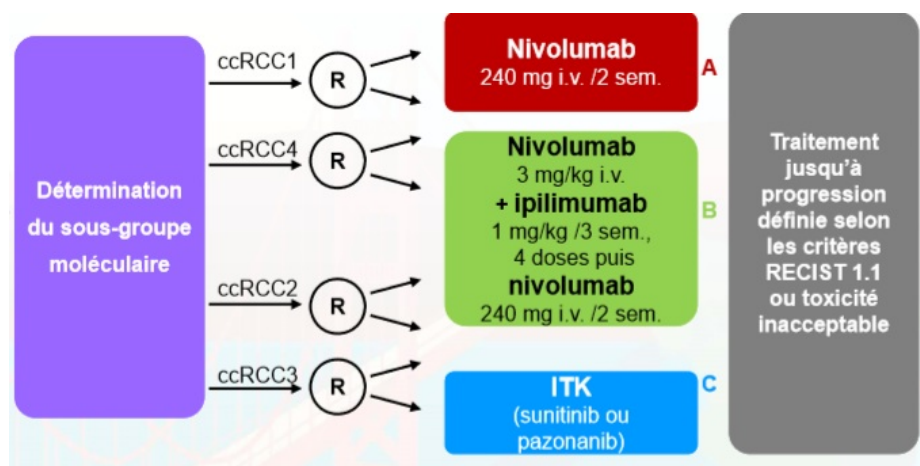
Estimer l'incidence des effets indésirables associés au nivolumab combiné à l'ipilimumab ou au nivolumab seul ou aux inhibiteurs de TK (sunitinib ou pazopanib).

Évaluer le lien entre les biomarqueurs exploratoires et les indicateurs (ORR, ORR à 22 semaines, OS et PFS).

Évaluer l'expression génique des marqueurs de la population immunitaire (chimiotaxie des lymphocytes T, activation des lymphocytes T, inhibition, inflammation) dans la tumeur primaire ainsi que dans les métastases avant le début du traitement, et à la progression si elle est réalisable en toute sécurité.

Évaluer l'état fonctionnel des lymphocytes du sang périphérique par cytométrie de flux, avant l'initiation du traitement, pendant le traitement et au cours de la progression.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- 1 Age \geq 18 ans.
- 2 Cancer du rein histologiquement confirmé avec une composante à cellules claires.
- 3 Cancer métastatique (AJCC).
- 4 Aucun traitement systémique préalable du cancer du rein métastatique (les patients présentant une rechute $>$ 1 an après l'arrêt du traitement adjuvant sont éligibles).
- 5 Indice de performance ECOG \leq 2.
- 6 Maladie mesurable selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) 1.1.
- 7 Échantillons de tumeurs congelées ou échantillons de tumeurs fraîches immédiatement stockés dans du milieu «ARN plus tard» (tumeurs primaires et/ou biopsies de métastases) doivent être disponibles et reçus par le laboratoire central (Centre de recherche Cordelier) pour déterminer les groupes moléculaires. (Remarque : les prélèvements à l'aiguille fine et les métastases osseuses ne sont pas acceptables pour la soumission).
- 8 Le groupe moléculaire doit être déterminé avant la randomisation.
- 9 Tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) disponible pour l'analyse de biomarqueurs (expression génique et immunohistochimie (IHC)).
- 10 Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles \geq $1,5 \times 10^9/L$, globules blanc \geq $2 \times 10^9/L$, plaquettes \geq $100 \times 10^9/L$, hémoglobine \geq 9 g/dL.
- 11 Fonction hépatique : transaminases \leq $3 \times$ LSN (3,0 mg/dL).
- 12 Fonction rénale : créatinine \geq $1,5 \times$ LSN ou clairance de la créatinine \geq 40 mL/min (Cockcroft-Gault). Protéinurie sur bandelette urinaire = 2+ un recueil des urines de 24h doit être fait.
- 13 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Toute métastase du système nerveux central non traitée, sauf si les patients atteints de métastases du SNC sont asymptomatiques, sans oedème significatif, sans corticostéroïdes et qu'ils sont non éligibles à la radiothérapie/chirurgie ou ayant déjà reçu une radiothérapie.
- 2 Traitement systémique préalable avec un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou un traitement ciblant les récepteurs du VEGF (y compris, mais sans s'y limiter, le sunitinib, le pazopanib, l'axitinib, le tivozanib et le bévacicumab) sauf en adjuvant avec un intervalle libre de plus d'un an.
- 3 Traitement préalable avec une protéine de mort cellulaire 1 (PD-1) antiprogrammée, une protéine associée à la protéine 1 (PD-L1), anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-cytotoxique associée aux lymphocytes T 4 (CTLA-4), ou tout autre

anticorps ou médicament ciblant spécifiquement les voies de co-stimulation ou de contrôle des cellules T.

4 Antécédent actif ou récent d'une maladie auto-immune connue ou soupçonnée ou d'un syndrome récent nécessitant des corticostéroïdes systémiques (> 10 mg d'équivalent prednisone par jour) ou des médicaments immunosuppresseurs, sauf pour les syndromes qui ne devraient pas se reproduire en l'absence de déclencheur externe. Les sujets atteints de vitiligo ou de diabète sucré de type 1 ou d'hypothyroïdie résiduelle due à une thyroïdite auto-immune ne nécessitant qu'un remplacement hormonal peuvent s'inscrire.

5 Toute condition nécessitant un traitement systémique avec des corticostéroïdes (> 10 mg d'équivalent prednisone par jour) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose du médicament à l'étude. Des stéroïdes inhalés et des doses de stéroïdes de remplacement surrénalien > 10 mg d'équivalents de prednisone par jour sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.

6 Insuffisance surrénale incontrôlée.

7 Troubles du rythme cardiaque symptomatique continu, de fibrillation auriculaire non contrôlée, ou de prolongation de l'intervalle QT corrigé Fridericia (QTcF) définie comme > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes, où $QTcF = QT / \sqrt{RR}$.

8 Hypertension mal contrôlée (définie par une tension artérielle systolique (PAS) supérieure à 150 mmHg ou une tension artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90 mmHg), malgré un traitement antihypertenseur.

9 Antécédents de troubles cardiovasculaires dans les 12 mois suivant l'inclusion : angioplastie ou stenting, infarctus du myocarde, angor instable, pontage aorto-coronarien, maladie vasculaire périphérique symptomatique, insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV (NYHA).

10 Antécédents d'accident vasculaire cérébral, y compris une attaque ischémique transitoire au cours des 12 derniers mois.

11 Antécédents de thrombose veineuse profonde (TVP) à moins d'avoir été traités adéquatement avec de l'héparine de bas poids moléculaire.

12 Antécédents d'embolie pulmonaire au cours des 6 derniers mois à moins d'être stable, asymptomatique et traité avec de l'héparine de bas poids moléculaire pendant au moins 6 semaines.

13 Antécédent connu de maladie pulmonaire obstructive chronique (de n'importe quel stade).

14 Antécédent connu d'uvéïte ou plainte de double vision.

15 Antécédents de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale ou d'abcès intra-abdominal au cours des 6 derniers mois.

16 Plaie ou ulcère grave et non cicatrisant.

17 Preuve d'hémorragie active ou de prédisposition aux hémorragies ; ou hémorragie médicalement significative dans les 30 jours précédents.

18 Toute nécessité d'anti-coagulation, sauf pour l'héparine de bas poids moléculaire.

19 Antécédent d'autre maladie maligne active dans les 3 ans, exceptés pour les cancers apparemment guéris, comme le cancer de la peau à cellules squameuses ou basocellulaire, le cancer superficiel de la vessie ou le carcinome in situ de la prostate du col de l'utérus ou du sein.

20 Sérologie VIH positive connue ou SIDA connu.

21 Test positif pour les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C indicateur d'une infection aiguë ou chronique.

22 Condition médicale connue (condition associée à une diarrhée ou une diverticulite aiguë) qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait accroître le risque lié à la participation à l'étude ou à l'administration du médicament à l'étude, ou qui pourrait interférer avec l'interprétation ou la sécurité des résultats.

23 Antécédent connu d'hyperesthésie, d'hypoesthésie, de paresthésie, de dysesthésie, de neuropathie périphérique motrice, de neuropathie périphérique sensorielle et de polyneuropathie.

24 Chirurgie majeure (néphrectomie) dans les 28 jours précédant la première dose du médicament à l'étude.

25 Radiothérapie focale dans les 14 jours précédant la première dose du médicament à l'étude.

26 Administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou d'un inducteur du CYP3A4.

27 Déficience de la fonction gastro-intestinale ou maladie gastro-intestinale qui pourrait significativement altérer l'absorption (désordre de malabsorption, maladie ulcérate, nausée non contrôlée, vomissement, diarrhée, ou résection de l'intestin grêle).

28 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mai 2017
Fin estimée des inclusions : Mai 2020
Nombre de patients à inclure : 150

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Delphine BORCHIELLINI
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Coordonnateur(s)

Dr. Yann-Alexandre VANO
Hôpital Européen Georges-Pompidou - AP-HP

Promoteur(s)

Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie (ARTIC)

Reza ELAIDI
Chef de Projet
Téléphone : 0156092340
Email : reza-thierry.elaidi-ext@aphp.fr

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >