

NIRVANA

Traitement combiné par Nivolumab et radiothérapie hypofractionnée multisite chez des patients atteints de mélanome avancé et naïfs de traitement

Phase : II

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Augmenter le taux de survie globale (SG) à un an chez les patients atteints d'un mélanome avancé et recevant le traitement combiné par nivolumab et radiothérapie par rapport aux données publiées chez les patients recevant le nivolumab seul.

Objectifs secondaires

Evaluer le profil de tolérance du traitement combiné par nivolumab et radiothérapie, selon les critères CTCAE (version 4.0).

Etudier le taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois, 1 et 2 ans, (jusqu'à la première progression).

Etudier le taux de SSP global à 6 mois, 1 an et 2 ans (après le dernier rechallenging c'est à dire jusqu'à confirmation de la progression de la maladie malgré une nouvelle irradiation).

Etudier le taux de Survie globale (SG) à 2 ans.

Etudier le contrôle de la maladie à 2 ans d'après les critères de réponse RECIST version 1.1 (cf chapitre VI.3).

Etudier le caractère prédictif de l'expression tumorale à baseline du biomarqueur PD-L1 sur la SSP, la SSP globale et la SG à 2 ans.

Etudier le caractère prédictif sur la SSP, la SSP globale et la SG à 2 ans, d'autres biomarqueurs histologiques (immunohistochimie de la tumeur biopsiée au diagnostic): Rad51, MLH1, hMHS2, hMSH6, CD8, infiltrat, lymphocytaire tumoral.

Etudier le caractère prédictif sur la SSP, la SSP globale et la SG, à 2 ans d'un traitement combiné par nivolumab et radiothérapie, d'autres biomarqueurs circulants: variations des taux de lymphocytes totaux, leucocytes totaux, éosinophiles, lymphocytes T reg naïfs, lymphocytes T reg actifs, lymphocytes T effecteurs/épuisés/revigorés, cellules myéloïdes suppressives, Lymphocytes NK, NY-ESO-1, IFN-Gamma et de la CRP.

Evaluer l'évolution de la qualité de vie au cours de l'étude 10. L'ensemble des objectifs 1, 3, 4, 5, 6 seront réanalysés

selon les 2 sous groupes BRAF avec la mutation V600E et BRAF wild type.

Etudier le caractère prédictif du volume tumoral couvert par la radiothérapie sur la survenue d'une progression à la première évaluation.

Résumé / Schéma de l'étude

L'étude comprend 5 étapes.

Dans la première étape (screening), les patients sont sélectionnés et inclus à l'étude.

Dans la deuxième étape (induction), les patients reçoivent du nivolumab en IV à J1 et J15, puis ils reçoivent une radiothérapie hypofractionnée multisite de 18 Gy, à raison 6 Gy par séances, 3 séances étalées sur 9 jours maximum et à démarrer dans les 3 jours après la dernière dose de nivolumab. Ensuite ils reçoivent du nivolumab en IV tous les 14 jours pendant 2 cures.

Dans la troisième étape (maintenance), les patients reçoivent du nivolumab en IV tous les 14 jours.

Dans la quatrième étape (rechallenging), les patients qui ont une progression de la maladie mais qui ont déjà présenté un bénéfice clinique au traitement de l'étude, et si une réirradiation est indiquée, continuent à recevoir du nivolumab en IV en association avec une radiothérapie hypofractionnée multisites de 3 séances de 6 Gy comme décrit pour les phases d'induction et de maintenance.

Dans la cinquième étape, les patients sont suivis s'ils ont eu une progression de la maladie après l'étape d'induction ou après l'étape de maintenance et ils peuvent recevoir une deuxième ligne de traitement hors de l'étude.

Critères d'inclusion

- 1 Femme ou homme âgé d'au moins 18 ans.
- 2 Pour les femmes en âge de procréer, utilisation d'une méthode de contraception pendant toute la durée de l'étude et pendant 5 mois après la dernière perfusion de nivolumab (conformément au RCP du produit Opdivo®).
- 3 Mélanome cutané de stade III non résectuable ou de stade IV confirmé histologiquement (les mélanomes de primitif inconnu sont acceptés).
- 4 Lésions mesurables par scanner selon les critères RECIST 1.1.
- 5 Patient présentant une indication à la radiothérapie :
 1. Radiothérapie pour métastase symptomatique (parmi : douleur, gêne/ impotence fonctionnelle, saignement, trouble du transit, nausées/vomissements, déficit neurologique, dyspnée, compression/sténose extrinsèque d'organe) ou à haut risque de le devenir de par son volume ou situation anatomique (exemple : rupture de mur postérieur vertébral avec risque d'envahissement du canal médullaire, tumeur volumineuse au contact d'un organe avec risque de compression de ce dernier).
 2. Radiothérapie en cas de situation oligométastatique (< 6 métastases).
- 6 Une biopsie devra être disponible pour déterminer le statut PD-L1 (faite sur le mélanome non opérable ou sur une métastase datant au maximum de 3 mois avant le début du traitement); le patient sera inclus quel que soit le statut PDL1 (positif ou négatif).
- 7 Le patient ne doit avoir reçu aucun autre traitement systémique ou local (radiothérapie stéréotaxique ou symptomatique, thermodestruction par radiofréquence, cryothérapie, ...) avant inclusion, pouvant interférer avec le résultat de la biopsie.
- 8 Performance Status ≤ 1 .
- 9 Taux de LDH normal (défini selon les normes de chaque centre investigateur) ; NB: un taux de LDH normal et un status PS/ECOG < 2 sont des critères permettant d'identifier les patients porteurs de la mutation BRAF qui bénéficient du traitement par anti-PD-1 (15).
- 10 Statut BRAF disponible ; la détermination du statut BRAF est nécessaire mais le patient sera éligible quel que soit le statut BRAF.
- 11 Bilan sanguin < à 2 semaines avant l'inclusion avec des valeurs dans les normes suivantes :
 1. Hémoglobine ≥ 10 g/dL.
 2. Compte absolu de neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$.
 3. Lymphocytes $\geq 700/\text{mm}^3$.

4. Plaquettes $\geq 100.000/\text{mm}^3$.
5. Créatinine $\leq 2.0 \times \text{LSN}$.
6. ALAT, ASAT, Bilirubine totale $\leq 3 \times \text{LSN}$ pour les patients sans métastases hépatiques; ≤ 5 fois si présence de métastases hépatiques $< 1.5 \times \text{LSN}$ (sauf patient avec maladie de Gilbert pour lesquelles la valeur doit être inférieure à 3.0 mg/dL).
12. Sujet affilié à un régime de sécurité sociale.
13. Signature du consentement éclairé.

Critères de non-inclusion

1. Nécessité d'un traitement concomitant par corticostéroïdes (dose équivalente $> 1 \text{ mg/kg}$ de prednisone ou équivalent) ou autre traitement immunosupresseur ; sauf si ce traitement a été arrêté dans les 7 jours avant l'inclusion.
2. Présence de métastase(s) cérébrale(s), symptomatiques ou non.
3. Mélanome oculaire ou mélanome muqueux.
4. Présence de problèmes médicaux sévères, non liés au mélanome, qui pourrait limiter la bonne compliance au protocole comme précisé par la liste non exhaustive suivante: insuffisance cardiaque (III ou IV selon la classification de la NYHA), insuffisance rénale, infection en cours... .
5. Antécédent d'autre cancer (sauf les cancers cutanés non mélanomateux, les carcinomes in situ de la vessie, de l'estomac, du colon, du col ou les dysplasies/carcinomes in situ du sein) sauf si une rémission complète a été observée au moins depuis 2 ans avant l'inclusion dans l'étude et sans qu'aucune autre thérapie ne soit en cours ou ne sera débutée pendant le protocole.
6. Sérologies VIH et/ou VHC et/ou VHB positive.
7. Refus du patient de faire une sérologie VIH, VHB, VHC.
8. Maladie auto-immune active : maladie inflammatoire chronique intestinale comme une rectocolite hémorragique, une maladie de Crohn et les patients présentant une maladie auto-immune qui est ou a été symptomatique comme une polyarthrite rhumatoïde, une sclérodermie, un lupus systémique, une vascularite.
9. Patients présentant une neuropathie motrice auto-immune (comme un syndrome de Guillain Barré).
10. Antécédent de traitement par anti-CTLA-4, anti-PD-1 ou anti-PD-L1 y compris en situation adjuvante.
11. Antécédent psychiatrique ou d'addiction qui compromettra la capacité du patient à consentir et à suivre les bonnes procédures du protocole.
12. Femmes enceintes ou allaitantes (un test de grossesse sanguin sera réalisé) et une contraception efficace sera utilisé tout au long du traitement pour les femmes en âge de procréer.
13. Participation à un autre essai clinique dans les 30 jours qui précèdent l'inclusion.
14. Personnes vulnérables (mineurs, patients sous tutelle ou curatelle, privées de liberté, sous sauvegarde de justice ...).

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2017
Fin estimée des inclusions : Mars 2019
Nombre de patients à inclure : 72

Etablissement(s) participant(s)

> **CHU de Nice**

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Henri MONTAUDIE
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Jean Jacques GROB
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Henri MONTAUDIE
CHU - Nice

Promoteur(s)

Centre Hospitalier Universitaire de Nice

Mme Vanina OLIVERI
Chef de Projet
Téléphone : 04 92 03 42 54
Email : oliveri.v@chu-nice.fr

Dernière mise à jour le 09 août 2018

< PRÉCÉDENT

^
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >