

GORTEC 2018-03 - FRAIL-IMMUNE

Etude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du durvalumab associé à du carboplatine et du paclitaxel en traitement de première ligne chez des patients ayant un carcinome épidermoïde métastatique de la tête et du cou, ou en rechute non éligibles à une chimiothérapie standard

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Évaluer l'efficacité et la tolérance.

Objectifs secondaires

Évaluer la survie sans progression, selon les critères RECIST.
Évaluer le délai d'échec du traitement.
Évaluer le taux de réponse objective, selon les critères RECIST.
Évaluer le meilleur taux de réponse.
Évaluer la durée de réponse.
Évaluer la qualité de vie.
Évaluer le profil de tolérance.

Résumé / Schéma de l'étude

L'étude comprend 2 étapes.

Étape 1 (étude de tolérance) : les patients reçoivent durvalumab IV à J0 associé à du paclitaxel IV et du carboplatine IV à J1, J8, J15 d'une cure de 4 semaines.

Étape 2 : les patients reçoivent du durvalumab IV à J0 associé à du paclitaxel IV et du carboplatine IV à J1, J8, J15 de chaque cure de 4 semaines jusqu'à 4 cures.

Puis les patients reçoivent du durvalumab IV seul toutes les 4 semaines.
Le traitement est répété jusqu'à 12 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité.
Tous les patients sont revus pour une visite de tolérance à 90 jours après la fin du traitement de l'étude.
Les patients sont suivis pendant une durée maximale de 39 mois.

Critères d'inclusion

- 1 Âge \geq 18 ans à l'inclusion.
- 2 Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, confirmé cytologiquement ou histologiquement.
- 3 Métastase de stade 4c ou maladie récurrente. (Les patients ayant une rechute de leur maladie seront inéligibles à un traitement curatif chirurgical ou par radiothérapie).
- 4 Tumeur primaire localisée dans la cavité buccale, le larynx, l'oropharynx ou l'hypopharynx. Les patients ayant une tumeur des sinus et du nasopharynx ne sont pas autorisés.
- 5 Progression documentée d'une tumeur mesurable selon RECIST v1.1. Pour les patients ayant une lésion métastatique isolée, la taille de la tumeur doit être $>$ 20mm pour permettre la biopsie.
- 6 Patient inéligible aux thérapies conventionnelles, incluant le cisplatine. L'inéligibilité est définie par au moins un des critères suivants : clairance à la créatinine (CrCl) : 40mL /min.
- 7 Tumeur archivée disponible lors de l'inclusion avec matériel suffisant pour la réalisation de la recherche translationnelle.
- 8 Indice de performance \leq 2 (OMS).
- 9 Espérance de vie \geq 12 semaines.
- 10 Poids $>$ 30 Kg.
- 11 Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles \geq $1,5 \times 10^9/L$, plaquettes \geq $100 \times 10^9/L$ et hémoglobine \geq 9 g/dL.
- 12 Fonction de coagulation : INR ou TP $<$ $1,5 \times$ LSN.
- 13 Fonction hépatique : bilirubine sérique \leq $1,5 \times$ LSN (en l'absence de syndrome de Gilbert) et transaminases \leq $2,5 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN pour les patients avec métastases hépatiques).
- 14 Moyenne de l'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc) \geq 470 ms.
- 15 Fonction rénale : clairance de la créatinine \geq 40 mL/min (formule de Cockcroft-Gault ou MDRD pour les patients âgés de plus de 65 ans).
- 16 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude et au moins pendant 6 mois après la fin de du traitement à l'étude.
- 17 Statut post-ménopausique confirmé ou test de grossesse urinaire ou sanguin négatif pour les patientes non ménopausées. Les femmes seront considérées comme ménopausées si elles sont aménorrhéiques depuis 12 mois sans autre cause médicale.
- 18 Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- 19 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Lésion tumorale hémorragique ou à risque hémorragique.
- 2 Progression durant les 6 mois suivant la date de début de la chimiothérapie précédente (patient hyperprogresseur).
- 3 Métastases cérébrales parenchymateuses ou tumeurs leptoméningées symptomatiques ou actives. Les patients ayant déjà reçu un traitement pour métastases cérébrales (chirurgie, radiothérapie ou radiochirurgie) sont autorisés s'ils sont stables et ne prennent pas de stéroïdes dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude (évaluations radiologique et clinique).
- 4 Maladie en cours ou antécédents de pathologie pulmonaire inflammatoire ou interstitielle.
- 5 Maladie auto-immune ou inflammatoire documentée notamment les maladies intestinales inflammatoires (ex maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), diverticulite, lupus érythémateux systémique, sarcoïdose ou maladie de

Wegener dans les 2 ans précédant le début du traitement de l'étude. Les patients ayant une l'hypothyroïdie auto-immune avec une supplémentation stable de la dose d'hormones thyroïdiennes et les patients ayant un diabète de type 1 avec une dose stable d'insuline sont autorisés. Les patients ayant un vitiligo, une maladie de grave ou un psoriasis qui n'a pas nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant le début du traitement de l'étude sont autorisés.

- 6 Diathèses hémorragiques en cours incluant les patients ayant d'une forme sévère.
- 7 Ulcère gastrique non contrôlé ou gastrite en cours.
- 8 Infection non contrôlée active ou sous-jacente y compris la tuberculose.
- 9 Antécédents de déficience immunitaire primaire.
- 10 Antécédent d'une autre tumeur maligne primaire les patients ayant une tumeur maligne traitée curativement et sans signes de récurrence depuis > 5 ans précédant le début du traitement et un risque potentiel de récurrence faible; cancer de la peau de type non-mélanome traité d'une manière adéquate ou lentigo malin sans signe de la maladie; carcinome in situ traité d'une manière adéquate sans signe de la maladie sont autorisés.
- 11 Cardiopathie cliniquement significative ou Insuffisance cardiaque congestive de classe ≥ 2 (NYHA), angor instable (symptômes d'angor au repos) ou un nouvel angor dans les 3 derniers mois ou d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois.
- 12 Inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4.
- 13 Vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant l'inclusion.
- 14 Tout traitement antérieur par un inhibiteur de PD1 ou PD-L1 y compris du durvalumab.
- 15 Traitement antérieur par anticancéreux pour un cancer métastatique ou en rechute. Si un patient a reçu un traitement anticancéreux adjuvant ou neoadjuvant, le traitement doit avoir été arrêté dans les 6 mois avant le début du traitement de l'étude et ne présentant pas de toxicité à un grade ≥ 2 (CTCAE) (les patients ayant une alopecie, du vitiligo sont autorisés).
- 16 Les patients ayant une toxicité irréversible dont on peut raisonnablement estimer que le durvalumab n'exacerbera pas, sont autorisés.
- 17 Phénytoïne prescrite à titre prophylactique.
- 18 Chimiothérapie, radiothérapie simultanée. Les patients ayant reçu une radiothérapie palliative sur une lésion non-cible après discussion avec l'investigateur coordonnateur, une immunothérapie, traitement anticancéreux biologique ou hormonal, autres que ceux cités dans le protocole sont autorisés. Traitements immunosuppresseurs en cours ou pris dans les 14 jours précédant la première dose de traitement de l'étude y compris mais ne se limitant pas aux corticostéroïdes systémiques à des doses excédant 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, méthotrexate, azathioprine et les anti TNF-alpha.
- 19 Traitement immunosuppresseurs pour la prise en charge des événements indésirables liés au traitement de l'étude ou chez des patients ayant des allergies aux produits de contrastes est autorisés.
- 20 Antécédent de greffe d'organe allogénique.
- 21 Intervention chirurgicale majeure dans les 28 jours suivant le début du traitement à l'étude. La chirurgie locale palliative de lésions isolées est autorisée.
- 22 Hypersensibilité à la substance active ou à tout excipient des produits expérimentaux.
- 23 Participation en cours à une autre recherche clinique ou traitement avec un agent expérimental ou utilisation d'un dispositif expérimental dans les 4 semaines précédant l'inclusion à l'exception d'une étude observationnelle (non interventionnelle).
- 24 Toute maladie psychiatrique, situation sociale pouvant limiter l'observance aux procédures de l'étude ou empêcher le patient de donner son consentement éclairé écrit.
- 25 Toute condition médicale, psychiatrique ou anomalie de laboratoire pouvant empêcher le patient de se conformer aux contraintes du protocole.
- 26 Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.
- 27 Femme enceinte ou allaitante.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2019
Fin estimée des inclusions : Mars 2022
Nombre de patients à inclure : 102

Etablissement(s) participant(s)

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Sébastien SALAS
Investigateur principal

> Institut Sainte-Catherine (ISC)

(84) VAUCLUSE

Dr. Clémence TOULLEC
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Jérôme FAYETTE
Centre Léon Bérard - CLCC Lyon
Email : jerome.fayette@lyon.unicancer.fr

Promoteur(s)

Centre Léon Bérard - CLCC Lyon

Dernière mise à jour le 20 janvier 2020
