

SUNNIFORECAST

Etude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du nivolumab associé à l'ipilimumab chez des patients ayant un carcinome à cellules rénales à cellules non claires non traité précédemment et de stade avancé

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Évaluer le taux de réponse à 12 mois.

Objectifs secondaires

Comparer la survie globale à 12 mois.

Comparer la survie globale à 6 et 18 mois.

Évaluer la durée de réponse.

Comparer la survie sans progression.

Évaluer le taux de réponse objective du nivolumab associé à l'ipilimumab.

Évaluer l'innocuité globale et la tolérance.

Évaluer l'immunogénicité du nivolumab associé à l'ipilimumab.

Évaluer les biomarqueurs prédictifs de la réponse clinique au nivolumab associé à l'ipilimumab.

Évaluer les effets des polymorphismes mononucléotidiques dans certains gènes particuliers.

Évaluer les symptômes associés à la maladie dans chaque groupe via le questionnaire FKSI-DRS.

Résumé / Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2 randomisée, en groupes parallèles et multicentrique.

Les patients sont randomisés en 2 bras :

Bras A : les patients sont répartis en 3 sous-groupes selon l'histologie des cellules non claires papillaires ou non papillaires et le score de risque de l'IMDC. Tous les patients reçoivent du nivolumab en IV associé à l'ipilimumab en IV toutes les 3 semaines pour 4 doses puis les patients reçoivent du nivolumab en IV en monothérapie toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie ou survenue de toxicités.

Bras B : les patients sont répartis en 3 sous-groupes selon l'histologie des cellules non claires papillaires ou non papillaires et le score de risque de l'IMDC. Tous les patients reçoivent un traitement de référence selon le choix de l'investigateur.

Critères d'inclusion

- 1 Âge \geq 18 ans.
- 2 Carcinome à cellules rénales à cellules non claires confirmé histologiquement avec au moins 50 % de composants cellulaires non clairs selon la classification de l'OMS.
- 3 Carcinome à cellules rénales de stade avancé non éligible à une chirurgie curative ou une radiothérapie ou métastatique de stade IV selon l'AJCC.
- 4 Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 confirmé radiologiquement.
- 5 Echantillon tumoral archivé ou récent disponible.
- 6 Indice de Karnofsky \geq 70 %.
- 7 Fonction hématologique : leucocytes \geq $2 \times 10^9/L$, polynucléaires neutrophiles \geq $1,5 \times 10^9/L$, plaquettes \geq $100 \times 10^9/L$.
- 8 Fonction hépatique : transaminases \leq $3 \times$ LSN, bilirubine totale \leq $1,5 \times$ LSN (ou \leq $3 \times$ LSN en cas de syndrome de Gilbert).
- 9 Fonction rénale : créatinine sérique \leq $1,5 \times$ LSN, clairance de la créatinine \geq 40 mL/min (formule de Cockcroft-Gault).
- 10 Fonction cardiaque : fraction d'éjection ventriculaire gauche \geq LIN.
- 11 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude et au moins pendant 23 semaines pour les femmes et 31 semaines pour les hommes après la fin du traitement par nivolumab associé à l'ipilimumab ou pendant 8 semaines pour les femmes et 16 semaines pour les hommes après la fin du traitement standard.
- 12 Test de grossesse sérique ou urinaire négatif dans les 24 h précédant le début du traitement à l'étude.
- 13 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Métastases cérébrales actives nécessitant une prise de corticostéroïdes systémiques.
- 2 Tumeurs avec des composants cellulaires claires \geq 50 %.
- 3 Antécédent actif ou récent d'une maladie auto-immune connue ou suspectée ou antécédent récent d'un syndrome nécessitant la prise de corticostéroïdes systémiques (équivalente à une dose quotidienne $>$ 10 mg de prednisone) ou des médicaments immunosuppresseurs à l'exception des syndromes dont la survenue était inattendue, en l'absence de déclencheur externe. Les patients ayant un vitiligo, un diabète de type 1 ou une hypothyroïdie résiduelle due à une thyroïdite auto-immune ne nécessitant qu'un traitement hormonal substitutif sont autorisés.
- 4 Affection nécessitant un traitement systémique à base de corticostéroïdes (équivalent à une dose quotidienne $>$ 10 mg de prednisone) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant le début du traitement à l'étude. Les patients sous stéroïdes à inhaler ou prenant des doses de stéroïdes remplaçant les surrénales équivalents à $>$ 10 mg de prednisone par jour sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.
- 5 Insuffisance surrénale non contrôlée.
- 6 Antécédent de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale ou d'abcès intra-abdominal au cours des 6 derniers mois.
- 7 Plaie non cicatrisée ou ulcère.
- 8 Saignement actif ou propension aux saignements, ou hémorragie significative au cours des 30 derniers jours.

- 9 Troubles de la fonction gastro-intestinale ou maladie gastro-intestinale susceptible d'altérer l'absorption de l'agent du traitement de référence (par ex : malabsorption, maladie ulcérate, nausées, vomissements ou diarrhée non-contrôlés, ou résection de l'intestin grêle).
- 10 Tumeur active antérieure dans les 3 dernières années. Les patients ayant un cancer localement curable qui semblent guéris (par ex : cancer de la peau basocellulaire ou spinocellulaire, cancer superficiel de la vessie ou carcinome in situ de la prostate, du col ou du sein) sont autorisés.
- 11 Troubles du rythme cardiaque symptomatiques en cours, fibrillation auriculaire non contrôlée ou prolongation de l'intervalle QT > 450 msec pour les hommes ou > 470 msec pour les femmes (formule de Fredericia).
- 12 Hypertension mal contrôlée (tension artérielle systolique \geq 150 mmHg ou tension artérielle diastolique \geq 90 mmHg) malgré un traitement antihypertenseur.
- 13 Antécédent d'endoprothèse, angioplastie cardiaque, infarctus du myocarde, angine instable, pontage aortocoronarien, maladie vasculaire périphérique symptomatique, insuffisance cardiaque congestive NYHA \geq 3 dans les 12 mois suivant le recrutement.
- 14 Antécédent d'accident vasculaire cérébrale notamment une ischémie cérébrale transitoire dans les 12 derniers mois.
- 15 Antécédent de thrombose veineuse profonde (sauf si elle est correctement traitée par de l'héparine de bas poids moléculaire).
- 16 Antécédent d'embolie pulmonaire dans les 6 derniers mois (sauf si maladie stable, asymptomatique et correctement traitée avec de l'héparine de bas poids moléculaire pendant au moins 6 semaines).
- 17 Traitement antérieur systémique avec VEGF ou traitement ciblé sur le VEGF (par ex : sunitinib, pazopanib, axitinib, tivozanib et bévacizumab) ou traitement antérieur à base d'inhibiteur de la mTOR ou cytokines.
- 18 Traitement antérieur avec un anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la costimulation des lymphocytes T ou les chemins de points de contrôle.
- 19 Traitement par un inhibiteur immunitaire du point de contrôle comme traitement de référence.
- 20 Traitement par anticoagulant (les patients sous héparine de bas poids moléculaire sont autorisés).
- 21 Traitement anticancéreux dans les 28 jours avant le début du traitement à l'étude ou traitement palliatif ou radiothérapie dans les 14 jours précédant le début du traitement à l'étude.
- 22 Traitement concomitant par un inducteur ou un puissant inhibiteur du CYP3A4.
- 23 Vaccin vivant dans les 2 semaines précédant le début de l'étude.
- 24 Intervention chirurgicale majeure (par ex : néphrectomie) dans les 28 jours avant le début du traitement à l'étude.
- 25 Hypersensibilité à l'agent du traitement de référence ou à l'un des excipients ou antécédent d'hypersensibilité sévère à un anticorps monoclonal.
- 26 Toute condition pouvant empêcher le patient de se conformer aux contraintes du protocole.
- 27 Toute affection médicale connue pouvant interférer avec la participation du patient à l'étude ou l'évaluation des résultats de l'étude.
- 28 Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.
- 29 Femme en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Novembre 2017
Fin estimée des inclusions : Décembre 2021
Nombre de patients à inclure : 306

Etablissement(s) participant(s)

> **Institut Paoli-Calmettes (IPC)**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Gwenaëlle GRAVIS-MESCAM
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Bernard ESCUDIER
Gustave Roussy - CLCC Villejuif
Email : bernard.escudier@gustaveroussy.fr

Promoteur(s)

Goethe University Frankfurt

Dernière mise à jour le 09 avril 2020

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >