

METRO-PDL1

Etude de phase I/II randomisée évaluant un antiPD1 (Nivolumab) en association avec une chimiothérapie métronomique chez les enfants et adolescents porteurs d'une tumeur solide réfractaire ou en rechute ou un lymphome

Phase : II, Précoce

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Thème spécifique : Adolescents - Jeunes Adultes, Pédiatrie

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Étape 1 : identifier le traitement le plus faisable et le plus sécuritaire.

Étape 2 : comparer l'efficacité de la chimiothérapie métronomique sélectionnée lors de la première étape avec ou sans nivolumab à partir de la survie sans progression.

Objectifs secondaires

Étape 1 :

Évaluer la tolérance des différentes associations de chimiothérapie métronomique avec le nivolumab, pendant toute la durée du traitement.

Étape 2 :

Évaluer la tolérance de l'association sélectionnée lors de la première étape, et évaluer la toxicité du nivolumab lorsqu'il est associé ou non à la chimiothérapie métronomique.

Évaluer l'efficacité du nivolumab avec les critères de la réponse tumorale et la survie globale, lorsqu'il est associé à la chimiothérapie métronomique.

Évaluer la faisabilité de l'association sélectionnée lors de la première étape en termes d'intensité de la dose pour chaque traitement.

Résumé / Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 1-2, randomisée, en groupes parallèles et multicentrique. L'étude se déroule en 2 étapes.

Étape 1 : les patients sont randomisés en 3 bras.

- **Bras 1** : les patients reçoivent du nivolumab IV à J1 et à J15, associé à de la vinblastine IV une fois par semaine et du cyclophosphamide PO de J1 à J4, de J8 à J11, de J15 à J18 et de J22 à J25. Le traitement est répété toutes les 4 semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

- **Bras 2** : les patients reçoivent du nivolumab IV à J1 et à J15, associé à de la capécitabine PO tous les jours. Le traitement est répété toutes les 4 semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

- **Bras 3** : les patients reçoivent du nivolumab IV à J1 et à J15, associé à du cyclophosphamide PO de J1 à J4 et de J15 à J18, de la capécitabine PO de J8 à J11 et de J22 à J25, et de la vinblastine IV une fois par semaine. Le traitement est répété toutes les 4 semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Étape 2 : les patients sont randomisés en 2 bras.

- **Bras 1** : les patients reçoivent la chimiothérapie métronomique sélectionnée lors de la 1ère étape. Le traitement est répété toutes les 4 semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

- **Bras 2** : les patients reçoivent la chimiothérapie métronomique sélectionnée lors de la 1ère étape associé à du nivolumab IV à J1 et J15. Le traitement est répété toutes les 4 semaines en l'absence de progression ou toxicités.

Critères d'inclusion

- 1 Âge > 4 ans et < 18 ans.
- 2 Les patients âgés de plus de 18 ans peuvent être inclus après avis auprès du promoteur si le diagnostic de rechute ou maladie réfractaire a été confirmé avant l'âge de 18 ans.
- 3 Tumeur solide ou lymphome confirmé histologiquement, réfractaire ou en rechute confirmée malgré les traitements standards, ou pour laquelle il n'y a pas de thérapie standard efficace.
- 4 Pathologie évaluable ou mesurable selon les critères radiologiques standards adaptés à chaque type de pathologie.
- 5 Indice de performance ≤ 1 (OMS).
- 6 Espérance de vie ≥ 3 mois.
- 7 Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$, leucocytes $\geq 3,0 \times 10^9/L$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$ et hémoglobine ≥ 9 g/dL.
- 8 Fonction hépatique : bilirubine sérique $\leq 1,5 \times$ LSN et transaminases $\leq 3 \times$ LSN.
- 9 Fonction cardiaque : fraction de raccourcissement $> 29 \%$, fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 50 \%$, intervalle QT corrigé ≤ 450 msec (facteur de correction de Fredericia).
- 10 Fonction rénale : clairance de la créatinine $< 1.5 \times$ LSN.
- 11 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude au moins pendant 6 mois après la fin de du traitement à l'étude.
- 12 Test de grossesse urinaire ou sérique négatif dans les 7 jours précédant le début du traitement à l'étude.
- 13 Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- 14 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Altération de la fonction gastrointestinale ou pathologie gastrointestinale pouvant affecter significativement l'absorption des traitements per os (ex : maladie ulcérate, nausée persistante, vomissement, diarrhée, syndrome de malabsorption).
- 2 Maladie auto-immune nécessitant un traitement immunosuppresseur, immunodéficience congénitale connue.
- 3 Absence d'activité connue de la dihydro-pyrimidine-déshydrogénase.
- 4 Intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- 5 Infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante, obstruction des voies urinaires.

- 6 Infection sévère nécessitant un traitement antibiotique par voie parentérale.
- 7 Tuberculose active.
- 8 Antécédent de pneumopathie interstitielle.
- 9 Hémopathie maligne, métastases du système nerveux central symptomatiques, dont l'état neurologique est instable ou nécessite des doses élevées de corticoïdes, tumeur du système nerveux central avec hémorragie du système nerveux central de grade > 1 à l'IRM de baseline ou atteinte "bulky" à l'imagerie.
- 10 Pathologie cardiaque cliniquement significative, non contrôlée (incluant tout antécédent d'arythmie cardiaque, arythmie ventriculaire, supraventriculaire, nodales, anomalies de conduction survenant dans les 12 mois qui précèdent le screening).
- 11 Doses élevées de corticoïdes (> 0,25 mg/kg prednisolone ou équivalent) ou une augmentation de leur posologie dans les 7 jours qui précèdent le traitement.
- 12 Traitement anti-cancéreux systémique administré dans les 21 jours qui précèdent le début du traitement à l'étude, ou dans un délai correspondant à 5 fois sa demi-vie, le délai à respecter est de 6 semaines en cas de traitement antérieur avec les nitrosourées.
- 13 Traitement antérieur anti-PD1 ou anti-PDL1 sans bénéfice clinique (progression ou maladie stable pendant moins de 6 mois).
- 14 Antécédent de traitement myélosuppresseur avec injection de cellules souches hématopoïétiques autologues dans les 8 semaines qui précèdent le traitement à l'étude.
- 15 Allogreffe de cellules souches dans les 3 mois qui précèdent le début du traitement à l'étude ou antécédents de greffe d'organe. Les patients recevant tout traitement antirejet, après greffe de moelle osseuse, ne sont pas éligibles.
- 16 Radiothérapie (non palliative) dans les 21 jours qui précèdent le début du traitement à l'étude, ou MIBG/irradiation craniospinale dans les 6 semaines qui précèdent le début du traitement à l'étude.
- 17 Prise de traitement médicamenteux susceptible de prolonger l'intervalle QT, ou entraînant des torsades de pointes.
- 18 Intervention chirurgicale dans les 21 jours qui précèdent le début du traitement à l'étude.
- 19 La gastrostomie, la dérivation ventriculo-péritonéale, la ventriculostomie endoscopique, la biopsie tumorale, et la pose de dispositif intraveineux central ne sont pas des procédures chirurgicales lourdes, toutefois il convient d'observer un délai de 48h entre ces actes et le début du traitement.
- 20 Toxicités d'un traitement anti-cancéreux antérieur non revenues à un grade ≤ 2 (NCI-CTCAE v5) non hématologique liée à un traitement antérieur, excepté l'alopecie, l'ototoxicité et les neuropathies périphériques.
- 21 Hypersensibilité connue aux traitements à l'étude, ou à leurs excipients.
- 22 Incapacité du patient à se soumettre aux contraintes du protocole ou au suivi de l'étude.
- 23 Incapacité à avaler un traitement.
- 24 Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.
- 25 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2019

Fin estimée des inclusions : Avril 2024

Nombre de patients à inclure : 102

Etablissement(s) participant(s)

> **AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Nicolas ANDRE
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Hélène SUDOUR-BONNANGE
Centre Oscar Lambret - CLCC LILLE

Promoteur(s)

Centre Oscar Lambret - CLCC LILLE

Dernière mise à jour le 15 avril 2020

[< PRÉCÉDENT](#)

[RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)