

## **GCO-001 NIPINEC**

**Etude GCO étudiant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou de l'association nivolumab – ipilimumab chez les patients pré-traités présentant un carcinome neuroendocrine (CNE) peu différencié de stade avancé pulmonaire ou gastroentéropancréatique**

**Phase :** III

**Type d'essai :** Académique / Institutionnel

**Etat de l'essai :** Ouvert

### **Objectif principal**

---

Evaluer l'efficacité du nivolumab ou de l'association nivolumab-ipilimumab dans les carcinomes neuroendocrines.

### **Objectifs secondaires**

---

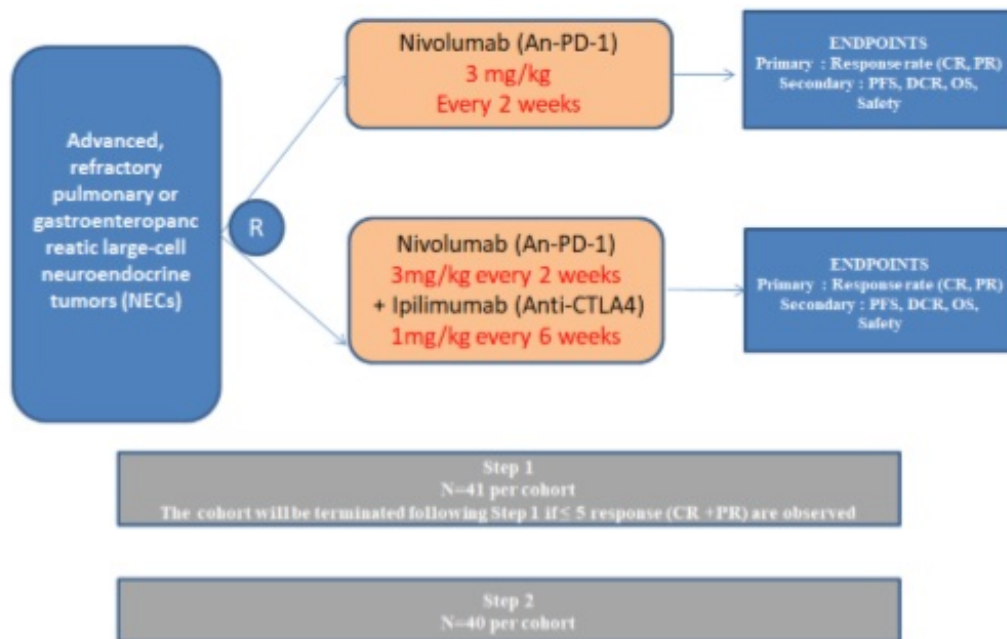
Evaluer la tolérance du nivolumab ou de l'association nivolumab-ipilimumab.

Identifier des facteurs, incluant l'évaluation de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie, associés à l'efficacité du nivolumab ou de l'association nivolumab-ipilimumab.

Evaluer la qualité de vie des patients traités par nivolumab ou l'association nivolumab-ipilimumab.

### **Résumé / Schéma de l'étude**

---



## Critères d'inclusion

- 1 Age  $\geq$  18 ans.
- 2 Performance Status OMS 0 à 2.
- 3 Espérance de vie > 12 semaines.
- 4 Carcinome neuroendocrine (CNE) peu différencié : grandes et petites cellules pour les CNE gastro-entéropancréatiques (classification OSM 2010) et grandes cellules uniquement pour les CNE pulmonaires (classification OMS 2015), indépendant du statut PD-L1 ; les tumeurs mixtes avec un CNE prédominant (> 70%) sont éligibles.
- 5 Progression tumorale après une ou deux lignes de traitement, incluant au moins une ligne de chimiothérapie à base de platine.
- 6 Stade localement avancé non résectable ou métastatique.
- 7 Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 pour les tumeurs solides.
- 8 Fonctions biologiques adéquates :
  1. Clairance de la créatinine  $\geq$  50 mL/min (formule de Cockcroft).
  2. Neutrophiles  $\geq$  1500/mm<sup>3</sup>.
  3. Plaquettes  $\geq$  100 000/mm<sup>3</sup>.
  4. Hémoglobine  $\geq$  9 g/dL.
  5. Enzymes hépatiques < 3 x LSN avec bilirubine totale  $\leq$  2 x LSN sauf pour les patients présentant un syndrome de Gilbert prouvé ( $\leq$  5 x LSN) ou les patients présentant des métastases hépatiques qui doivent avoir une bilirubine totale à l'inclusion  $\leq$  3,0 mg/dL.
- 9 Les patients doivent avoir récupéré de toutes les toxicités associées aux traitements précédents, à un niveau de base acceptable à un grade 0 ou 1 du NCI CTCAE v4.0 excepté pour les toxicités ne présentant pas de risque comme l'alopécie ou le vitiligo.
- 10 Matériel tumoral disponible pour la revue centralisée et pour la recherche translationnelle.
- 11 Absence de maladie non stabilisée et de facteurs psychologiques, familiaux, sociologiques ou géographiques pouvant nuire à la compliance au protocole et au suivi.
- 12 Avant l'inclusion, le consentement éclairé écrit doit avoir été recueilli selon les ICH/BPC et la législation nationale/locale.
- 13 Les femmes en âge de procréer sexuellement actives avec un partenaire non stérile doivent utiliser une méthode de contraception efficace dans les 28 jours précédant la première dose de traitement et être d'accord pour continuer à l'utiliser pendant 6 mois après la dernière dose de traitement. L'arrêt de la contraception après les 6 mois devra être discuté avec un investigateur. L'abstinence périodique, la méthode Ogino et la méthode du retrait ne sont pas des

méthodes de contraception adéquate. Elles ne pourront pas être donneuses d'ovocyte dans les 6 mois suivant la dernière dose de traitement. Les hommes recevant du nivolumab et qui sont sexuellement actifs avec une femme en âge de procréer, devront utiliser une contraception pendant une période de 31 semaines après la dernière injection de nivolumab.

14 Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Patient de moins de 18 ans.
- 2 Tumeur neuroendocrine bien différenciée (CNE G1 et G1 selon la classification OMS 2010 des tumeurs digestives ou tumeur carcinoïde typique ou atypique selon la classification OMS 2015 des tumeurs pulmonaires).
- 3 CNE pulmonaire à petites cellules (à l'exception des tumeurs mixtes présentant une composante mineures de moins de 30% de petites cellules).
- 4 Mutation activatrice connue de l'EGFR, réarrangement connu du gène ALK pour les CNE pulmonaires.
- 5 Métastases cérébrales sauf si elles ont été traitées par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion et que le patient est asymptomatique.
- 6 Patient présentant un antécédent récent d'autres cancers à l'exception des cancers de la peau non mélanome traités de façon adéquate et des cancers in situ traités de façon curative. Les patients présentant un antécédent de tumeur solide, y compris adénocarcinome, traitée de façon curative avec ou sans chimiothérapie et sans preuve de maladie dans les 2 ans précédant la randomisation peuvent être inclus.
- 7 Antécédent d'immunodéficience primaire, de transplantation d'organe nécessitant un traitement immunosuppresseur, utilisation d'un traitement immunosuppresseur dans les 28 jours précédant la randomisation ou antécédent de toxicité sévère (grade 3 ou 4) à médiation immunitaire liée à un autre traitement d'immunothérapie.
- 8 Patient présentant une maladie nécessitant un traitement systémique par corticothérapie (> 10 mg par jour de prednisone ou équivalent) ou autres traitements immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la randomisation. Les corticoïdes intranasaux, inhalés ou topiques et les corticoïdes substitutifs de l'insuffisance surrénalienne à une dose ≤ 10mg/jour de prednisone ou équivalent sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.
- 9 Vaccin vivant atténué administré dans les 30 jours précédant la randomisation.
- 10 Antécédent connu de pneumopathie interstitielle ou signes de pneumopathie interstitielle au scanner.
- 11 Maladie auto-immune active connue ou suspectée incluant le lupus érythémateux ou la granulomatose de Wegener. Les patients présentant un diabète de type I ou une hypothyroïdie nécessitant uniquement un traitement hormonal substitutif ou une maladie cutanée (comme le vitiligo, le psoriasis ou l'alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique peuvent être inclus.
- 12 Maladie active ou antécédent de pathologie inflammatoire du colon (diverticulite, colite, maladie de Crohn), syndrome du côlon irritable, maladie cœliaque ou autre pathologie chronique gastrointestinale sérieuse associées à des diarrhées. La diverticulose est autorisée.
- 13 Infection active ou non contrôlée ou maladie sévère qui ne permet au patient d'être pris en charge selon le protocole ce qui inclus mais n'est pas limité à :
  1. Antécédent de tuberculose active.
  2. Hépatite B ou C aigüe connue par évaluation sérologique. Les patients présentant des séquelles sérologiques d'hépatite (détection d'anticorps sérique) sans hépatite peuvent être inclus.
  3. Infection VIH.
- 14 Administration concomitante d'un traitement anticancéreux (chimiothérapie, thérapie ciblée, médicament expérimentale....) autre que celui administré dans cette étude.
- 15 Traitement antérieur par un anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 ou par un autre anticorps ou traitement ciblant la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies du checkpoint.
- 16 Dernière dose de chimiothérapie ou de radiothérapie (à l'exception de la radiothérapie palliative) reçue moins de 3 semaines avant la randomisation.
- 17 Patients présentant des antécédents psychiatriques empêchant la compréhension de la lettre d'information patient.
- 18 Personne privée de liberté ou placée sous l'autorité d'un tuteur.
- 19 Refus de contraception efficace. Femmes enceintes ou allaitantes.

20 Patient présentant une maladie sévère concomitante et/ou non contrôlée pouvant compromettre la participation à l'étude.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Octobre 2018

Fin estimée des inclusions : Octobre 2021

Nombre de patients à inclure : 180

## Informations complémentaires

---

Bio-NIPINEC :

Prélèvements tissulaires : récupération des coupes d'immunomarquage PD-L1 pour revue centralisée. Récupération de matériel tumoral.

Prélèvements sanguins : 2 tubes secs + 2 tubes EDTA, au moment du bilan de sélection et 8 semaines après la randomisation. L'objectif de cette étude translationnelle est d'identifier des marqueurs pronostiques et prédictifs.

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Josiane OTTO  
Investigateur principal

### > Centre Hospitalier du Pays d'Aix - Centre Hospitalier Intercommunal Aix-Pertuis

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Marie BERNARDI  
Investigateur principal

### > Hôpital Européen

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Yves RINALDI  
Investigateur principal

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

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Anne MADROSZYK-FLANDIN  
Investigateur principal

**> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire Nord**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Fabrice BARLESI  
Investigateur principal

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

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Laetitia DAHAN  
Investigateur principal

**> Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon La Seyne-sur-mer (CHITS) - Hôpital Sainte Musse**

(83) VAR

Dr. Clarisse AUDIGIER-VALETTE  
Investigateur principal

**Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne**

(83) VAR

Dr. Henri BERARD  
Investigateur principal

**> Centre Hospitalier d'Avignon Henri Duffaut**

(84) VAUCLUSE

Dr. Thibault BROTELLE  
Investigateur principal

**> Institut Sainte-Catherine (ISC)**

(84) VAUCLUSE

Dr. Laurent MINEUR  
Investigateur principal

**Coordonnateur(s)**

---

Pr. GIRARD Nicolas  
Institut Curie - CLCC Paris

**Promoteur(s)**

---

**Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)**

*Dernière mise à jour le 02 juin 2020*

---

[< PRÉCÉDENT](#)

[^  
RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)