

NIRVANA LUNG

Immunothérapies et irradiation concomitante sur des sites tumoraux variés dans les cancers du poumon avancé non à petites cellules

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Comparer le taux de survie globale (SG) à 1 an entre anti-PD (L) 1 seul versus la anti-PD (L) 1 + radiothérapie.

Objectifs secondaires

Comparer entre les deux bras :

Taux de survie globale à 2 ans.

Cause de décès.

Toxicités (selon la version 5 de la CTCA).

Meilleure réponse tumorale selon RECIST 1.1 et iRECIST (évaluation centralisée de la réponse) sur les sites irradiés et non irradiés.

Survie sans progression (PFS) avec rapport des taux de 1 et 2 ans.

Survie spécifique au cancer (CSS) avec déclaration des taux à 1 et 2 ans.

Chez les patients irradiés: contrôle local et distant de 6 mois et 1 an dans les sites irradiés et non irradiés, respectivement.

Qualité de vie selon QLQ-C30.

Résumé / Schéma de l'étude

Bras de contrôle : Anti-PD (L) 1: Nivolumab, atezolizumab ou pembrolizumab seront administrés selon les normes de soins.

L'anticorps anti-PD-1 nivolumab sera administré à la dose de 3 mg / kg toutes les 2 semaines.

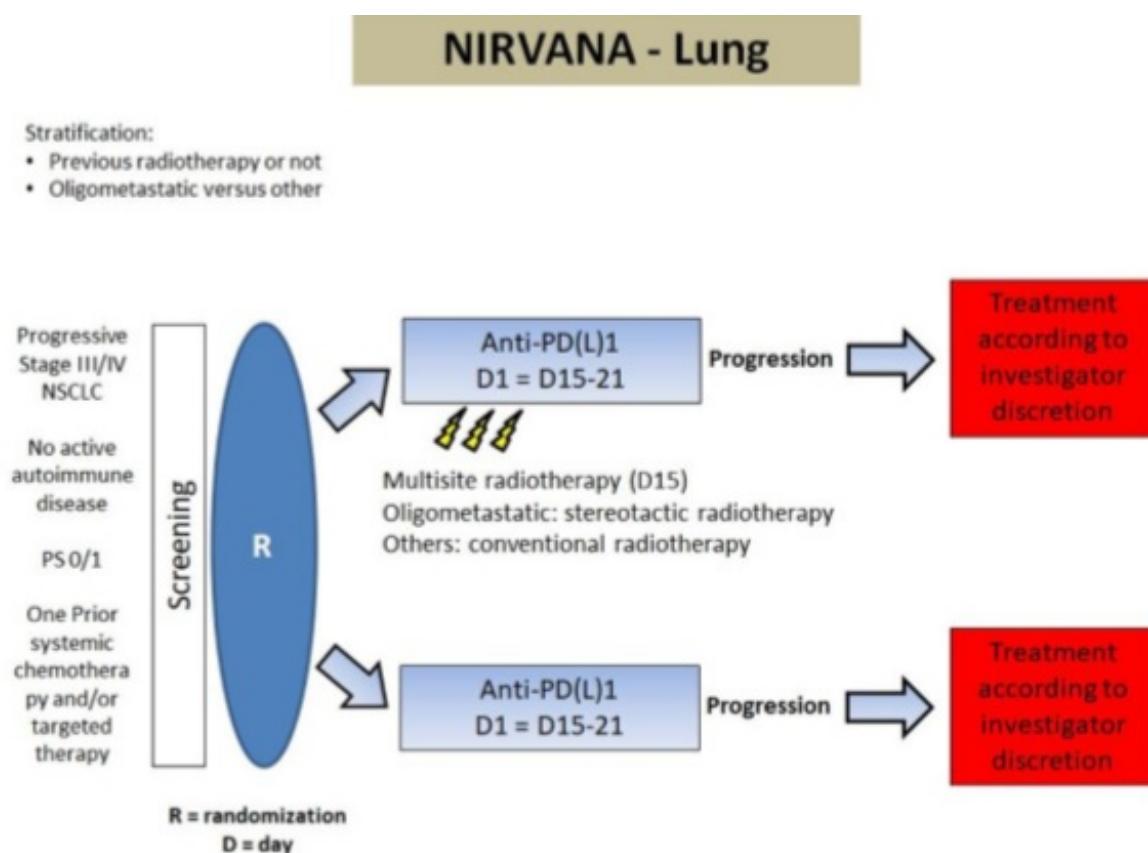
L'anticorps anti-PD-1 pembrolizumab sera administré à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines.
L'anticorps anti-PD-L1, l'atezolizumab, sera administré à la dose de 1200 mg toutes les 3 semaines.

En l'absence de toxicité inacceptable ou de détérioration symptomatique attribuée à la progression de la maladie après une évaluation intégrée des données d'imagerie, des résultats de biopsie (si disponible) et de l'état clinique, l'immunothérapie peut être poursuivie tant que le patient présente un bénéfice clinique.

Bras expérimental : Nivolumab, atezolizumab ou pembrolizumab + radiothérapie.

Dans le bras expérimental, le patient recevra le même traitement que le bras contrôle (nivolumab, atezolizumab ou pembrolizumab) en plus de la radiothérapie 3D conforme (3D-CRT) ou de la radiothérapie stéréotaxique ablative (SABR), qui sera administrée 15 jours après le début d'immunothérapie utilisant des photons / électrons avec une tumeur englobant le champ standard.

La technique d'irradiation (3D-CRT ou SABR) est laissée à la discrétion du médecin. Idéalement, un patient oligométastatique (défini par la présence de moins de 6 métastases) doit être traité avec SABR et patient non-oligométastatique doit être traité avec 3D-CRT. La radiothérapie délivrera au moins une dose de 18 Gy dans 3 X 6 Gy pour 3D-CRT (voir le protocole pour schémas possibles) La taille des lésions irradiées sera ≤ 5 cm (GTV < 65mL sphère); une irradiation partielle de la lésion devra être effectuée si la lésion est plus grande, tout en respectant les contraintes de limitation de dose.



Critères d'inclusion

- 1 Le patient doit avoir signé un formulaire de consentement éclairé avant toute procédure spécifique à l'étude.
- 2 Stade histologiquement ou cytologiquement confirmé stade IIIB / IV, CBNPC épidermoïdes ou non-épidermoïdes.
- 3 Disponibilité du statut tumoral de PD-L1 si le Pembrolizumab est utilisé (pour les autres immunothérapies : si possible statut PD-L1 ou échantillon tumoral pour l'évaluer).
- 4 Patients CBNPC éligibles pour le traitement au Pembrolizumab selon l'autorisation de mise sur le marché européenne en première ligne :
 1. Pas de mutation EGFR, ALK, ou ROS-1.
 2. Statut PD-L1 $\geq 50\%$.
- 5 Patients CBNPC éligibles pour le traitement avec un antagoniste PD-1 ou PD-L1 selon l'autorisation de mise sur

le marché européenne en deuxième ligne :

1. Traitement antérieur par chimiothérapie ou thérapie ciblée.
 2. Les patients présentant des mutations tumorales EGFR ou ALK positives doivent également avoir reçu un traitement ciblé avant de recevoir le pembrolizumab ou l'atezolizumab.
 3. PD-L1 > 1% chez les patients recevant du pembrolizumab; tout statut PD-L1 chez les personnes recevant du nivolumab ou de l'atezolizumab.
- 6 Les patients doivent avoir une maladie de stade IIIB ou IV non-radicalement traitable qui a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine et / ou une thérapie ciblée (ciblant la translocation ALK ou la mutation EGFR).
- 7 18 ≤ Patient ≤ 80 ans.
- 8 Statut de performance ECOG 0 -1.
- 9 Espérance de vie > 3 mois.
- 10 Lésions mesurables évaluées par RECIST version 1.1.
- 11 Métastases éligibles à la radiothérapie conventionnelle tridimensionnelle (3D-CRT) ou à la radiothérapie stéréotaxique ablative (SABR) en termes de contraintes de dose à un organe à risque (selon la revue QUANTEC).
Remarque : Le patient atteint d'une métastase cérébrale peut être inclus s'il ne présente pas de métastase cérébrale symptomatique.
- 12 Les patients doivent avoir une fonction adéquate des organes définie par les résultats de laboratoire suivants obtenus dans les 14 jours précédant le premier traitement de l'étude :
1. Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$.
 2. Plaquettes $\geq 100000/\text{mm}^3$.
 3. Hémoglobine > 9 g/dL (transfusions autorisées).
 4. Clairance de la créatinine > 60 mL/min.
 5. Bilirubine $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ (sauf si Gilbert où $3 \times \text{LSN}$ est permis).
 6. ALT sérique et AST $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (à moins que des métastases hépatiques documentées où $\leq 5 \times \text{LSN}$ est permise).
 7. ALP $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (sauf si des métastases osseuses ou hépatiques documentées où ≤ 5 fois la LSN est permise).
 8. INR, PT, PTT $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (sauf si le patient reçoit des anticoagulants).
- 13 Les femmes en âge de procréer et les patients masculins doivent convenir d'une contraception adéquate pendant la durée de la participation à l'étude et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement ou de la thérapie.
- 14 Patients affiliés au système de sécurité sociale.
- 15 Le patient est disposé et capable de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris le traitement et les visites prévues, et les examens, y compris le suivi.

Critères de non-inclusion

- 1 1ère ligne : Patient possédant des mutations tumorales ciblables: EGFR, ROS-1 ou ALK. Note : la documentation de ces mutations est requise dans les soins standards.
- 2 Patient atteint d'un CBNPC de stade IIIB/IIIC éligible pour un traitement curatif (radiothérapie thoracique ou chirurgie) en 1ère ligne de traitement.
- 3 Traitement antérieur avec costimulation des cellules T ou agents ciblant les points de contrôle.
- 4 Besoin clinique de radiothérapie (ex: radiothérapie de l'ensemble du cerveau, métastases douloureuses, saignement, métastases compressives).
- 5 Radiothérapie dans les 2 mois avant l'inclusion.
- 6 Carcinomatose leptoméningée ou métastases avec des frontières indistinctes rendant le ciblage impossible.
- 7 Patient présentant des métastases actives du système nerveux central (SNC) et/ou une méningite carcinomateuse. Remarque : Le patient atteint d'une métastase cérébrale peut être inclus s'il ne présente pas de métastase cérébrale symptomatique.
- 8 Métastases situées à moins de 3 cm des structures précédemment irradiées (EQD2doses) :
 1. La moelle épinière préalablement irradiée à > 40 Gy.

2. Plexus brachial préalablement irradié à > 50 Gy.
3. Intestin grêle, gros intestin ou estomac préalablement irradié à > 45 Gy.
4. Tronc cérébral préalablement irradié à > 50 Gy.
5. Poumon irradié antérieurement avec V20Gy antérieur > 30%.
- 9 Maladie auto-immune active sauf vitiligo, diabète de type 1, hypothyroïdie stabilisée par substitution hormonale, psoriasis.
- 10 Maladie pulmonaire interstitielle symptomatique.
- 11 Immunosuppression systémique ou médicaments immunosuppresseurs systémiques dans les 2 semaines précédant l'entrée dans l'étude.
- 12 Traitement concomitant par corticoïdes (dose équivalente de prednisone > 10 mg / jour): sinon, il doit être arrêté 7 jours avant l'inclusion.
- 13 Malignité invasive antérieure au cours des 2 dernières années (sauf cancer de la peau non mélanomateux, carcinome non invasif in situ du sein, de la cavité buccale, de la vessie ou du col de l'utérus).
- 14 Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) connu ou co-morbidité grave non contrôlée.
- 15 Hépatite B ou C.
- 16 Patient auquel un vaccin vivant atténué a été administré dans les 28 jours précédant l'inscription.
- 17 Les patients atteints d'une autre maladie ou maladie nécessitant une hospitalisation ou incompatible avec le traitement à l'étude ne sont pas éligibles. Patient incapable de se conformer aux obligations d'études pour des raisons géographiques, sociales ou physiques, ou incapable de comprendre le but et les procédures de l'étude.
- 18 Patient ayant pris un médicament expérimental ou ayant utilisé un dispositif expérimental dans les 30 jours suivant l'inclusion.
- 19 Femme enceinte ou allaitante.
- 20 Personne privée de liberté ou placée sous garde ou tutelle.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Avril 2019
Fin estimée des inclusions : Avril 2022
Nombre de patients à inclure : 478

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Jérôme DOYEN
Investigateur principal

> Institut Sainte-Catherine (ISC)

(84) VAUCLUSE

Dr. Nicolas POUREL
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Jérôme DOYEN
Centre Antoine Lacassagne - CLCC Nice

Promoteur(s)

UNICANCER

Dernière mise à jour le 26 mars 2020

[< PRÉCÉDENT](#)

[^
RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)