Information aux usagers : Le DSRC OncoPaca-Corse décline sa responsabilité concernant les contenus publiés sur d'autres sites web prétendant être liés à notre structure ou utilisant sans autorisation, en tout ou partie, nos dénominations, noms de domaine et marques "OncoPaca" et "OncoPaca-Corse".

ADJORL 1

Immunothérapie adjuvante après chirurgie de rattrapage dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS): essai de phase II évaluant l'efficacité et la toxicité du nivolumab seul, et de l'association nivolumab et ipilimumab

Phase : II, Précoce

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer la survie sans récidive à 2 ans après chirurgie de rattrapage suivie de nivolumab (cohorte 1), ou suivie d'une combinaison nivolumab-ipilimumab (cohorte 2).

Résumé / Schéma de l'étude

Bras A : Nivolumab.
Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois puis 480 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois.

Bras B : Nivolumab + Ipilimumab.
Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines pendant 6 mois et ipilimumab 1mg/kg IV toutes les 6 semaines pendant 6 mois.

Critères d'inclusion

1 Récidive ou deuxième localisation des VADS survenant en territoire déjà irradié à une dose ≥ 50 Gys.

2 Carcinome épidermoïde de la cavité buccale, pharynx, larynx (si extension extra-laryngée), adénopathie cervicale (si >3cm).

3 Chirurgie en territoire irradié, ayant permis une exérèse macroscopiquement suffisante. Pour les cohortes 1 et 2, plus de 6 mois entre la radiothérapie et la chirurgie de rattrapage. Pour les cohortes 1bis et 2 bis, moins de 6 mois entre la radiothérapie et la chirurgie de rattrapage.

4 Récidive ou deuxième localisation de mauvais pronostic et justifiant un traitement adjuvant :

1. Cliniquement infiltrante et/ou récidive ganglionnaire ≥ 3 cm et/ou association d'une récidive locale et ganglionnaire.
2. Superficielle mais avec signes histologiques de gravité : envahissement des marges d'exérèse, ou marges < 3 mm, envahissement péri nerveux, embolie vasculaire, multiples ganglions envahis.
3. Récidive nodale sans récidive tumorale et inférieure à 3 cm, mais avec rupture capsulaire à l'examen histologique.

5 Absence de métastase à distance, confirmée par scanner ou PET-scan.

6 Cicatrisation dans un délai permettant de débuter un traitement adjuvant dans un délai de 8 semaines (+/- 2 semaines) après la chirurgie en territoire irradié.

7 Âge compris entre 18 et 75 ans (inclus).

8 ECOG 0 ou 1.

9 Les traitements immunosuppresseurs tels que les stéroïdes (dose > 10 mg de prednisone ou équivalent) doivent être arrêtés au moins 2 semaines avant le début du traitement.

10 Les bilans biologiques doivent être obtenus au moins 14 jours avant le début du traitement, et suivre les valeurs suivantes :

1. WBC > 2000/µL, neutrophiles >1.5 x 10^9/L, plaquettes > 75 x 10^9/L, hémoglobine > 8.0 g/dL.
2. ALAT/ASAT < 3.0 x LSN, Bilirubine < 1.5 x LSN (sauf en cas de syndrome de Gilbert : < 3.0 mg/dL), clearance de la créatinine > 40 mL/min (formule de Cockroft et Gault), créatinine sérique < 2.0 x LSN.

11 Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 24 heures précédant la première administration du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace ou être abstinentes, pendant la durée de l'étude et jusqu'à au moins 5 mois après la dernière administration de traitement. Les hommes actifs sexuellement doivent accepter d'utiliser le préservatif masculin pendant la durée de l'étude et jusqu'à au moins 7 mois après la dernière administration de traitement. Aussi, il est recommandé que leur partenaire féminine en âge de procréer utilise une méthode hautement efficace de contraception.

12 Les femmes qui allaitent doivent interrompre l'allaitement avant la première dose du médicament à l'étude et jusqu'à 5 mois après la dernière dose.

13 Information du patient et signature du formulaire de consentement avant toute procédure spécifique à l'étude. Le patient doit pouvoir et doit être enclin à coopérer au suivi des visites et procédures de l'étude.

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

Critères de non-inclusion

1 Récidive d'un carcinoma nasopharyngé, d'un carcinome à point de départ cutané ou glande salivaire, histologies autres que carcinome épidermoïde (comme mélanome muqueux).

2 Récidive ou deuxième localisation dans une zone non irradiée antérieurement, ou à une dose inférieure à 50 Gys.

3 Chirurgie mascroscopique incomplète (débulking non autorisé).

4 Récidive superficielle, non associée à une récidive ganglionnaire et sans signes de gravité histologique (envahissement des marges d'exérèse, envahissement péri nerveux).

5 Récidive ganglionnaire isolée, inférieure à 3 cm et sans rupture capsulaire.

6 Pathologies médicales sérieuses concomitantes telles que pathologie cardiaque instable broncho-pneumopathie sévère, atteinte hépatique grave. Liste non exhaustive, laissée à l'appréciation de chaque centre.

7 Sujets avec antécédents, ou chez qui est suspectée, une maladie auto-immune, en particulier colite, hépatite, néphrite, atteinte inflammatoire de la peau, du système nerveux, respiratoire, des yeux ou du système endocrine. Les sujets présentant un vitiligo, un diabète de type 1, hypothyroïdie ne nécessitant qu'une substitution hormonale,

psoriasis ne nécessitant pas un traitement systémique, sont autorisés.

8 Sujets qui doivent prendre une corticothérapie (> 10 mg de prednisone ou équivalent par jour) ou autre traitement immunosuppresseur durant les 14 jours précédant le début du traitement. Les stéroïdes inhalés ou topiques ou les doses substitutives > 10 mg d'équivalent prednisone par jour sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.

9 Patients avec une sérologie positive vis-à-vis de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBD sAg) ou porteurs de l'ARN du virus de l'hépatite C témoignant d'une infection active ou chronique.

10 Patients porteurs du virus HIV.

11 Antécédent de tumeur maligne au cours des 3 années précédentes sauf cancers traités localement et guéris, tels que mélanome basal ou squameux, cancer superficiel de la vessie ou carcinome in situ de la prostate, du col de l'utérus ou du sein.

12 Patients ayant déjà reçu un traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PDL-1, anti-PD-L2, anti-CD137, ou anti-CTLA-4, ou tout médicament ciblant la co-stimulation des cellules T ou autres points de contrôle immunitaire.

13 Si les patients ont reçu une chimiothérapie anti-cancéreuse, celle-ci doit avoir été arrêtée au moins 4 semaines avant le début du traitement. Une corticothérapie doit avoir été arrêtée au moins deux semaines avant le début du traitement. Toutes les toxicités attribuées à un traitement anticancéreux antérieur autre que l'alopécie et la fatigue doivent être revenues au grade 1 (NCI CTCAE version 4) ou stabilisées avant l'administration du médicament à l'étude. Les patients présentant des toxicités attribuées à un traitement anticancéreux antérieur systémique qui ne devraient pas se résoudre et peuvent entraîner des séquelles durables, comme la neuropathie après un traitement à base de platine, peuvent être inclus.

14 Utilisation de vaccin non oncologique contenant un virus vivant pour la prévention des maladies infectieuses dans les 4 semaines précédant l'étude. L'utilisation du vaccin inactivé contre la grippe saisonnière (Fluzone®) est autorisée.

15 Pathologie connue ou sous-jacente (par exemple une affection associée à une diarrhée ou une diverticulite aiguë) qui, de l'avis de l'investigateur, rendrait l'administration du médicament à l'étude dangereuse pour le patient ou pourrait compromettre l'interprétation de la toxicité ou des événements indésirables.

16 Patients traité par anticoagulants à dose efficace Les doses prophylactiques sont autorisées.

17 Infections graves actives en particulier si nécessitant un traitement antibiotique ou antimicrobien systémique.

18 Antécédents d'hypersensibilité aux anti-corps monoclonaux.

19 Antécédents d'allergie aux produits à l'étude.

20 Traitement avec un autre médicament expérimental ou participation à un autre essai clinique dans les 4 semaines avant le début du traitement à l'étude.

21 Femme enceinte ou allaitante.

22 Facteur psychologique, familial ou social incompatible avec le recueil du consentement éclairé et suivi régulier de l'étude.

23 Antécédent de greffe d'organe antérieure, y compris l'allogreffe de cellules souches.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Février 2018
Fin estimée des inclusions : Juillet 2022
Nombre de patients à inclure : 140

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Alexandre BOZEC
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Sébastien SALAS
Investigateur principal

> Hôpital Privé Clairval

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Cédric CHAMPETIER
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. François JANOT
Institut Gustave Roussy - CLCC Villejuif
Email : françois.janot@gustaveroussy.fr

Promoteur(s)

Institut Gustave Roussy - CLCC V illejuif

Dernière mise à jour le 03 novembre 2023