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".

NIPIRESCUE

Nivolumab et ipilimumab chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dMMR et/ou MSI résistant aux anti-PD1 en monothérapie : étude GERCOR de phase II, en ouvert

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Evaluer le taux de réponse objective (ORR) à 24 semaines (6 mois) selon les critères RECIST 1.1.

Objectifs secondaires

Evaluer la sécurité et la tolérance.
Evaluer le taux de contrôle de la maladie (DCR) à 12 et 24 semaines selon RECIST 1.1.
Evaluer la durée de la réponse.
Evaluer la survie sans progression (PFS ; selon RECIST 1.1).
Evaluer la survie globale (OS).

Résumé / Schéma de l'étude

Les patients recevront un traitement d'induction avec du nivolumab en IV et de l'ipilimumab en IV toutes les 3 semaines pendant 4 cures, puis un traitement d'entretien avec du nivolumab en IV toutes les 4 semaines.
Les patients seront suivi tous les 3 mois pendant 3 ans depuis l'inclusion.

Critères d'inclusion

1 Formulaire de consentement éclairé du patient signé et daté et volonté de se conformer à toutes les procédures de l'étude et disponibilité pour la durée de l'étude.

2 Âge ≥ 18 ans.

3 Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0, 1 et 2.

4 Adénocarcinome colorectal confirmé histologiquement.

5 Maladie métastatique documentée ne se prêtant pas à une résection chirurgicale complète.

6 Progression de la maladie selon les critères iRECIST (c'est-à-dire iCPD : PD confirmée par le système immunitaire) pendant une monothérapie avec un anticorps monoclonal anti-PD1 ou moins de 6 mois après l'arrêt du traitement par un anticorps monoclonal anti-PD1.

7 Progression de la maladie pendant, après ou chez les patients intolérants ou présentant des contre-indications aux thérapies standard approuvées pour la maladie métastatique, qui doivent inclure au moins : Fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan, Traitement anti-EGFR si RAS sauvage, Thérapie anti-VEGF.

8 Au moins une lésion mesurable évaluée par scanner ou imagerie par résonance magnétique (IRM) selon RECIST 1.1 et faisabilité d'évaluations radiologiques répétées.

9 Statut tumoral dMMR et/ou MSI défini par :

1. Perte d'expression de la protéine MMR par immunohistochimie avec quatre anticorps (anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 et anti-PMS2).

2. Et/ou ≥ deux marqueurs instables par réaction en chaîne par polymérase pentaplex (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 et NR-27), NB : En cas de perte d'expression d'une seule immunohistochimie de la protéine MMR, il est nécessaire de confirmer que la tumeur est MSI par PCR pentaplex. NB : En cas de deux marqueurs instables, une comparaison avec un tissu normal correspondant est nécessaire. NB : L'accord du Promoteur (GERCOR) est obligatoire pour inclure le patient (le dossier du patient sera vérifié pour confirmer le statut MSI/dMMR avant inclusion [un fax anonymisé] et la confirmation de l'attribution d'un patient sera envoyée par mail à l'Enquêteur dans les 24h).

10 Pour tous les patients, une nouvelle biopsie doit être réalisée pour obtenir du tissu tumoral frais résistant aux anti-PD1 avant le début du traitement à l'étude.

11 Pour tous les patients, des blocs de tissus FFPE (fixés au formol) et/ou des lames FFPE non colorées (minimum de 30 lames chargées positivement représentatives du tissu tumoral et non tumoral adjacent avant le traitement anti-PD1 (c'est-à-dire primaire ou métastatique) site naïf d'immunothérapie) doivent être soumis au laboratoire central.

12 Fonction hématologique et des organes cibles adéquate, définie par les résultats des tests de laboratoire suivants, obtenus dans les 7 jours précédant l'inclusion :

1. Statut hématologique adéquat :
    1. Globules blancs > 2000/µL
    2. Neutrophiles > 1 500/µL
    3. Plaquettes > 100 000/µL
    4. Hémoglobine > 10,0 g/dL
2. Fonction rénale adéquate :
    1. Taux de créatinine sérique < 120 µM
    2. Clairance > 50 ml/min
3. Fonction hépatique adéquate :
    1. Bilirubine sérique ≤ 1,5 x LSN
    2. Phosphatase alcaline (ALP) ≤ 3,0 x LSN
    3. Alanine aminotransférase (ALT) ≤ 3,0 x LSN
    4. Aspartate aminotransférase (AST) ≤ 3,0 x LSN
4. Hémostase : Temps de Quick (TP)/Rapport international normalisé (INR) et PT partiel activé (aPTT) ≤ 1,5 x LSN, sauf si les participants reçoivent un traitement anticoagulant et que leur INR est stable et dans la plage recommandée pour le niveau d'anticoagulation souhaité.

13 Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours précédant le

début du traitement à l'étude.

14 Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 5 mois par la suite.

15 Inscription à un système national de santé (Protection Universelle Maladie [PUMa] incluse).

Critères de non-inclusion

1 Métastases cérébrales connues ou métastases leptoméningées.

2 Persistance des toxicités liées aux traitements antérieurs (chimiothérapies ou thérapies anti-P1) grade > 1 (NCI CTCAE v 5.0 ; sauf dysthyroïdie, insuffisance des glandes surrénales, alopécie, fatigue ou neuropathie sensorielle périphérique induite par l'oxaliplatine qui peut être ≥ grade 2).

3 Arrêt du traitement anti-PD1 en raison d'un événement indésirable (EI) lié au traitement de grade > 2 (NCI CTCAE v 5.0).

4 Traitement antérieur avec un anticorps anti-LAG-3, anti-CTLA-4, ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies de contrôle immunitaire, y compris une thérapie antérieure avec des vaccins anti-tumoraux ou d'autres agents antitumoraux immuno-stimulateurs, à l'exception des anticorps anti-PD1.

5 Thérapie antitumorale concomitante non planifiée (par exemple chimiothérapie, thérapie moléculaire ciblée, radiothérapie, immunothérapie).

6 Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude.

7 Patients recevant un médicament expérimental, un traitement biologique ou immunologique au cours des 21 jours précédant le traitement à l'étude.

8 Patients atteints d'une maladie auto-immune active, connue ou suspectée. Les patients atteints de diabète sucré de type I, d'hypothyroïdie nécessitant uniquement un traitement hormonal substitutif, de troubles cutanés (tels que le vitiligo, le psoriasis ou l'alopécie) ne nécessitant pas de traitement systémique ou d'affections qui ne devraient pas se reproduire en l'absence d'un déclencheur externe sont autorisés à être inclus. Antécédents de pneumopathie interstitielle ou de pneumonie.

9 Patients présentant une affection nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes (>10 mg prednisone par jour ou équivalent) ou par d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours suivant l'inclusion. NB : Exceptions à ce critère :

1. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les doses de stéroïdes de remplacement surrénaliens > 10 mg par jour de prednisone ou équivalent sont autorisées en l'absence de maladie auto-immune active.

2. Corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques n'excédant pas strictement 10 mg/jour de prednisone ou son équivalent.

10 Antécédents de tumeur maligne active au cours des 3 années précédentes, sauf :

1. Cancers curables localement qui ont apparemment été guéris (par exemple, cancer épidermoïde de la peau, cancer superficiel de la vessie ou carcinome in situ de la prostate, du col de l'utérus ou du sein), Cancer non colorectal lié au syndrome de Lynch en rémission complète depuis > 1 an.

2. Hépatite B active (définie comme un test positif à l'antigène de surface de l'hépatite B [AgHBs] avant la randomisation) (VHB) ou virus de l'hépatite C (VHC) , ou infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les patients ayant une infection antérieure par le VHB ou une infection résolue par le VHB (définie comme ayant un test AgHBs négatif et un test d'anticorps antigène de base de l'hépatite B positif) sont éligibles. Les patients positifs aux anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si le test de réaction en chaîne par polymérase est négatif pour l'acide ribonucléique du VHC.

11 Transplantation allogénique antérieure de moelle osseuse ou transplantation antérieure d'organe solide.

12 Tout trouble médical grave ou incontrôlé qui, de l'avis de l'enquêteur, peut augmenter le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du médicament à l'étude, altérer la capacité du participant à recevoir protocole thérapeutique, ou interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude.

13 Allergie/hypersensibilité connue à l'un des composants des agents à l'étude.

14 Administration d'un vaccin vivant (atténué) dans les 28 jours suivant le début prévu du traitement à l'étude en cas de besoin connu de ce vaccin en cours de traitement.

15 Patient sous un régime de protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde judiciaire) ou décision administrative ou incapable de donner son consentement.

16 Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude pour des raisons géographiques, sociales, ou une maladie psychiatrique.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Octobre 2023
Fin estimée des inclusions : Septembre 2027
Nombre de patients à inclure : 30

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Ludovic LEVESQUE
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Romain COHEN
Hôpital Saint Antoine - AP-HP

Promoteur(s)

GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group

Dernière mise à jour le 11 mars 2024