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".

GORTEC 2018-01 - NIVO POST OP

Essai de phase III randomisé évaluant l'ajout de nivolumab à l'association cisplatine-radiothérapie (traitement standard) dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN) localement avancé opéré, à risque élevé de récidive

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

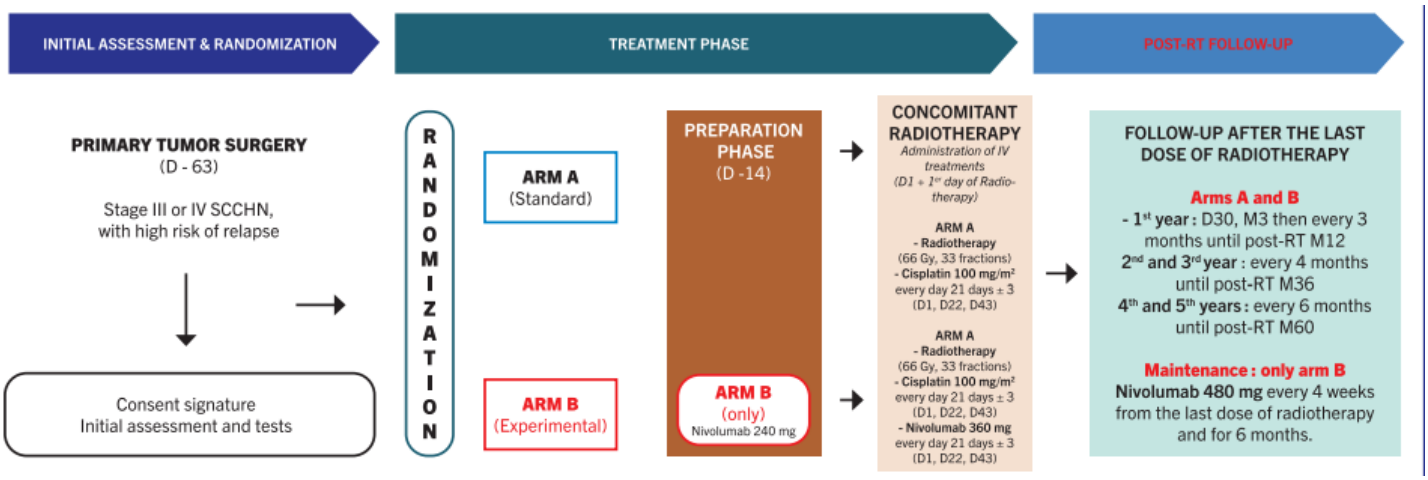
Objectif principal

Déterminer l'efficacité du nivolumab + cisplatine-RT par rapport au standard de soin cisplatine-RT seul, en utilisant la survie sans maladie (DFS) comme critère principal (temps entre la randomisation et la 1ère récidive ou le décès (quelle que soit la cause)).

Objectifs secondaires

Comparer la survie globale (OS), le contrôle loco-régional, les metastases à distance entre les 2 bras.
Evaluer la tolerance globale et le profil de toxicité du nivolumab en combinaison avec le cisplatine-RT comparé au traitement standard cisplatin-RT.
Evaluer la DFS en fonction de l'expression PDL-1.
Evaluer l'effet du nivolumab en combinaison avec le cisplatin-RT comparé au traitement standard cisplatine-RT sur la qualité de vie.
Evaluer des biomarqueurs prédictifs de sensibilité ou insensibilité au nivolumab liés à l'immunité (sur des échantillons tumoraux avant traitement, sang) et explorer les corrélations potentielles entre les résultats des traitements et l'environnement immunitaire.

Résumé / Schéma de l'étude



Radiotherapie (RT) :
La RT débutera 4 à 8 semaines (et pas plus de 9 semaines) après la chirurgie. Elle sera faite par RCMI (Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité), avec la technique du boost intégré. L'irradiation du CTV haut risque (ECE et/ou marges positives) se fera journalièrement 5 jours par semaine à une dose totale de 66 Gy en fraction de 2 Gy pendant 6.5 semaines (33 fractions). L'irradiation prophylactique des aires non cliniquement atteintes se fera à une dose totale de 52.8 Gy en 1.65 Gy/jour sur 6.5 semaines (33 fractions).

Cisplatine : 100 mg/m2 IV à J1, J22, J43/après une hyperhydration adequate selon le RCP du produit. Des modifications de dose du cisplatine seront faites en cas de neuropathie, aplasie médullaire, ototoxicité ou toxicité renale. Dans le cas où le cisplatine ne puissent être réadministré après le 1er ou 2nd cycle du fait d'une néphrotoxicité, du carboplatine AUC 5 toutes les 3 semaines pourra être administré.

Nivolumab (Bras B, expérimental):
- La 1ère injection aura lieu après la chirurgie : au minimum 2 semaines après la chirurgie, et 3 semaines avant le traitement par cisplatine-RT (LeadIn Phase), le nivolumab sera administré à la dose uniforme de 240 mg.
- Durant le traitement par cisplatine-RT, Le nivolumab sera administré à la dose uniforme de 360 mg toutes les 3 semaines à J1, J22 et J43.
- Maintenance : au minimum 3 semaines après la dernière fraction de RT : phase de maintenance, Le nivolumab sera administré mensuellement à la dose uniforme de 480 mg six fois au maximum (6 mois).

Critères d'inclusion

1. Age > 18 and < 75 ans.
2. Performance Status ECOG 0-1 (PS).
3. Consentement éclairé signé.
4. Enregistrement de l'intoxication alcoolique et tabagique.
5. Cavité orale, oropharynx, hypopharynx ou larynx.
6. Carcinome épidermoïde traité par chirurgie.
7. Stade pathologique III ou stade IV (American Joint Committee on Cancer 8th edition).
8. Récupération de la procédure chirurgicale permettant le traitement par cisplatine-RT.
9. RT planifiée dans les 4 à 8 semaines après chirurgie.
10. Patient/tumeur à risque élevé de rechute du fait d'au moins un des critères suivants :
    1. Rupture extra-capsulaire (ECE).
    2. Marges positives (R1 ou marges ≤ 1 mm).

3. Multiple engainements périnerveux (≥ 5 images).

4. Multiples ganglions positifs sans rupture capsulaire (≥ 4 ganglions).

11 Disponibilité d'échantillon de tissu tumoral (pièce opératoire) (pour recherche des expressions PD -L1, TILs et environnement immunitaire).

12 Pour les tumeurs de l'oropharynx, statut p16 connu (par méthode IHC).

13 Patient capable de recevoir 3 cycles de cisplatine 100 mg/m^2 selon les critères suivants :

1. Clairance calculée ou debit de filtration glomérulaire ≥ 60 mL/min par méthode CKD-EPI (méthodes Cockcroft & Gault ou MDRD autorisées).

2. Polynucléaires Neutrophiles ≥ 1 500/µL.

3. Plaquettes ≥ 100 000/µL.

4. Hémoglobine ≥ 10 g/dL.

5. SGOT (ASAT) et SGPT (ALAT) < 2 x LSN.

6. Bilirubine totale ≤ 1.5 mg/dL, albumine sérique > 35 g/L.

7. Neuropathie périphérique ≤ grade 1.

8. Absence de perte d'audition neurosensorielle (confirmée par audiogramme).

9. Fonction cardiaque compatible avec une hyperhydratation.

10. Pas d'administration concomitante de phénytoïne à visée prophylactique.

11. Pour les patients âgés de 71 à 74 ans, le PS devra être à 0 et les patients considérés non fragiles par une évaluation gériatrique.

Critères de non-inclusion

1 Tumeur du nasopharynx, des sinus, de la cavité nasale ou cancer de la thyroïde.

2 Atteinte ganglionnaire cervicale sans primitif connu.

3 Maladie métastatique (stage IVc).

4 Infection virale active (VIH, Hépatites B/C) ou patient séropositif pour le VIH.

5 Maladie autoimmune active.

6 Immunodéficience active ou thérapie immunosuppressive en cours.

7 Maladie active du SNC.

8 Maladie interstitielle pulmonaire.

9 Infection active.

10 Traitement antérieur ou actuel pour le cancer de la tête et du cou. Ceci inclut les traitements suivants : inhibiteurs de la tyrosine kinase, tout anticorps monoclonal, la chimiothérapie d'induction, radiothérapie, ou l'utilisation d'un traitement en cours d'investigation.

11 Traitement concomitant avec tout autre traitement anticancéreux systémique non spécifié dans le protocole.

12 Traitement concomitant avec un traitement interdit mentionné dans le protocole tel que les vaccins vivants. Les vaccins vivants administrés plus de 30 jours avant la randomisation sont autorisés.

13 Antécédent d'autre cancer dans les 3 dernières années (à l'exception des carcinomes in situ, carcinomes papillaires de la thyroïde, carcinomes cutanés basocellulaires, cancer de la prostate localisé Gleason 6 et les cancers du sein in situ).

14 Femme enceinte, allaitante, et patient(e) en âge de procréer refusant ou ne pouvant utiliser 2 méthodes de contraception efficaces comme définies dans le protocole pendant toute la durée de l'étude et au moins 6 mois après la dernière dose de cisplatine et 7 mois après la dernière dose de nivolumab.

15 Homme refusant ou ne pouvant utiliser une méthode de contraception pendant toute la durée de l'étude et au moins 6 mois après la dernière dose de cisplatine et 7 mois après la dernière dose de nivolumab.

16 Toute maladie significative qui pourrait, selon l'investigateur à la vue des résultats de l'interrogatoire médical, de l'examen physique et des examens du bilan d'inclusion, contre indiquer l'inclusion du patient dans l'étude.

17 Réaction connue d'hypersensibilité à l'un des traitements de l'étude.

18 Présence de facteurs d'ordre social, médical et/ou psychologique susceptibles de compromettre l'adhésion du patient au protocole et/ou au suivi et/ou à la signature du consentement.

19 Antécédent de transplantation d'organe, y compris greffe de cellules souches allogéniques.

20 Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (i.e., active) : accident vasculaire cérébral (< 6 mois de l'inclusion) ou, infarctus du myocarde (< 6 mois de l'inclusion) ou, angor instable ou, insuffisance cardiaque congestive (≥ Classe II de la classification NYHA New York Heart Association) ou, arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement médicamenteux.

21 Toxicité persistante liée à un traitement antérieur ou à des affections préexistantes (NCI CTCAE v. 5.0 Grade > 1); cependant, une alopécie, une neuropathie sensorielle de grade ≤ 2 ou tout toxicité de grade ≤ 2 ne constituant pas un risque pour la sécurité du patient selon l'investigateur, sont acceptables.

22 Autres affections sévères aiguës ou chroniques y compris la colite, la maladie inflammatoire de l'intestin, la pneumonie, la fibrose pulmonaire ou les affections psychiatriques (y compris une tentative ou un comportement suicidaire au cours de la dernière année); les anomalies biologiques qui pourraient s'aggraver du fait de la participation à l'étude ou à l'administration du traitement à l'étude ou qui pourraient interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude et, selon le jugement de l'investigateur, rendrait le patient inapproprié pour l'entrée dans cette étude.

23 Inclusion dans un autre essai clinique utilisant un traitement à l'étude pour le traitement du cancer dans les 28 jours précédant la première dose de traitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Octobre 2018
Fin estimée des inclusions : Décembre 2021
Nombre de patients à inclure : 484

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Pr. Joël GUIGAY
Investigateur principal

> Centre Azuréen de Cancérologie (CAC)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Antoine BRACCINI
Investigateur principal

> Hôpital Privé Clairval

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Cédric CHAMPETIER
Investigateur principal

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Sébastien SALAS

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

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Sophie NAHON
Investigateur principal

> Hôpital Saint-Joseph

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Cédric CHAMPETIER
Investigateur principal

> Sainte-Catherine Institut du Cancer Avignon - Provence (ICAP)

(84) VAUCLUSE

Dr. Marc ALFONSI
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Jean BOURHIS

Université de Lausanne
Email : jean.bourhis@chuv.ch

Promoteur(s)

GORTEC

Mr. Gabriel WAKSI
Chef de Projet
Email : gabriel.waksi@gortec.fr

Dernière mise à jour le 15 avril 2024