

NIRVANA - (dernière mise à jour : 21/10/2019)

ARCHIMAIIDindex.php?action=show&id=374

Informations générales

Titre de l'étude : Etude de phase 2 visant à évaluer l'efficacité du nivolumab en association à une radiothérapie hypofractionnée multisite chez des patients ayant un mélanome avancé et naïfs de traitement.

Traitement : Métastatique ou localement avancé / Radiothérapie

Type d'étude : Hors ciblage moléculaire

Phase : II **Stade** : Localement avancé à Métastatique **Ligne(s)** : 1

Schéma : L'étude comprend 5 étapes.

- Dans la première étape (screening), les patients sont sélectionnés et inclus à l'étude.
- Dans la deuxième étape (induction), les patients reçoivent du nivolumab en IV à J1 et J15, puis ils reçoivent une radiothérapie hypofractionnée multisite de 18 Gy, à raison 6 Gy par séances, 3 séances étalées sur 9 jours maximum et à démarrer dans les 3 jours après la dernière dose de nivolumab. Ensuite ils reçoivent du nivolumab en IV tous les 14 jours pendant 2 cures.
- Dans la troisième étape (maintenance), les patients reçoivent du nivolumab en IV tous les 14 jours.
- Dans la quatrième étape (rechallenging), les patients qui ont une progression de la maladie mais qui ont déjà présenté un bénéfice clinique au traitement de l'étude, et si une réirradiation est indiquée, continuent à recevoir du nivolumab en IV en association avec une radiothérapie hypofractionnée multisites de 3 séances de 6 Gy comme décrit pour les phases d'induction et de maintenance.
- Dans la cinquième étape, les patients sont suivis s'ils ont eu une progression de la maladie après l'étape d'induction ou après l'étape de maintenance et ils peuvent recevoir une deuxième ligne de traitement hors de l'étude.

Les patients peuvent participer à cette étude pendant un maximum de 24 mois. Les patients ont une visite de suivi 5 mois après la fin du traitement.

Objectif principal : Évaluer le taux de survie globale à un an.

Objectifs secondaires :

- Évaluer le profil de tolérance du traitement combiné : nivolumab et : radiothérapie, selon les critères CTCAE v 4.0.
- Étudier le taux de survie sans progression à 6 mois, 1 et 2 ans (jusqu'à la première progression).
- Étudier le taux de survie sans progression jusqu'à confirmation de la progression de la maladie malgré une nouvelle irradiation.
- Étudier le taux de survie globale à 2 ans.
- Étudier le contrôle de la maladie à 2 ans d'après les critères RECIST 1.1.
- Étudier le caractère prédictif d'autres biomarqueurs histologiques sur la survie sans progression, la survie sans progression globale et la survie globale à 2 ans : Rad51, MLH1, hMHS2, hMSH6, CD8 et l'infiltrat lymphocytaire tumoral.
- Étudier le caractère prédictif d'autres biomarqueurs circulants sur la survie sans progression, la survie sans progression globale et la survie globale à 2 ans : variations des taux de lymphocytes totaux, leucocytes totaux, éosinophiles, lymphocytes T reg naïfs, lymphocytes T reg actifs, lymphocytes T effecteurs/épuisés/revigorés, cellules myéloïdes suppressives, lymphocytes NK, NY-ESO-1, interféron gamma et la CRP.
- Évaluer l'évolution de la qualité de vie au cours de l'étude.
- Étudier le caractère prédictif du volume tumoral couvert par la radiothérapie sur la survenue d'une progression à la première évaluation.
- Évaluer le caractère prédictif de la sécrétion d'interféron gamma après stimulation des lymphocytes T circulants par un anticorps anti-CD3 avant et après le traitement par anti-PD-1 sur la réponse tumorale.
- Évaluer le caractère prédictif des taux résiduels de nivolumab sur la réponse tumorale.

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Peau

CIM10 - Localisation n°1 : C43 - Mélanome malin de la peau

Critères

Critères d'inclusion : - Age \geq 18 ans.

- Mélanome cutané de stade III (non résécable) ou de stade IV confirmé histologiquement (les mélanomes de primitif inconnu sont acceptés).
- Lésions mesurables par scanner selon les critères RECIST 1.1.
- Indication à un traitement par radiothérapie.
- Biopsie disponible pour déterminer le status de PD-L1.
- Absence de traitement systémique ou local (radiothérapie stéréotaxique ou symptomatique, thermodestruction par radiofréquence, cryothérapie, ...) avant l'inclusion pouvant interférer avec le résultat de la biopsie.
- Indice de performance \leq 1 (OMS).
- Fonction métabolique : lactate déshydrogénase
- Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion : - Métastases cérébrales symptomatiques ou non.

- Mélanome oculaire ou mélanome muqueux.
- Maladie auto-immune active.
- Neuropathie motrice auto-immune (comme un syndrome de Guillain Barré).
- Antécédent d'autre cancer (sauf les cancers cutanés non mélanomateux, les carcinomes in situ de la vessie, de l'estomac, du côlon, du col ou les dysplasies / carcinomes in situ du sein) sauf si une rémission complète a été observée au moins depuis 2 ans avant l'inclusion et sans qu'aucune autre thérapie ne soit en cours ou ne sera débutée pendant le protocole.
- Traitement concomitant par des corticostéroïdes ou autre traitement immunosuppresseur, sauf si ce traitement a été arrêté dans les 7 jours avant l'inclusion.
- Antécédent de traitement par anti-CTLA-4, anti-PD-1 ou anti-PD-L1, y compris en situation adjuvante.
- Antécédents médicaux sévères, non liés au mélanome, qui pourraient limiter la bonne compliance au protocole.
- Les patients ayant un vitiligo, un diabète de type I, une hypothyroïdie contrôlée par une substitution hormonale ou un psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique peuvent être inclus dans l'étude.
- Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.

Informations promoteur

Nom du promoteur : CHU de Nice

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : - 06000 NICE

Coordonnateur : - *Mail* : - *Tél* :

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Adresse : 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE

Investigateur : Professeur Laurent MORTIER

TEC / ARC / IDE : Benoît MINART - *Mail* : benoit.minart@chru-lille.fr - *Tél* : 03 20 44 64 15

Ouverture de l'essai : CLOS

Liens utiles

INCa (Français) : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-NIRVANA-etude-de-phase-2-visant-a-evaluer-l-efficacite-du-nivolumab-en-association-a-une-radiotherapie-hypofractionnee-multisite-chez-des-patients-ayant-un-melanome-avance-et-naifs-de-traitement>

ClinicalTrials.gov (anglais) : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799901>