

## SYNOPSIS DE L'ESSAI GCO-001 NIPINEC

<b>Code</b>	GCO-001 NIPINEC
<b>N° Eudract</b>	2017-003863-37
<b>Investigateur Coordinateur</b>	Pr Nicolas Girard Service d'Oncologie Médicale Institut Curie 26 rue d'Ulm 75248 PARIS CEDEX05
<b>Investigateur Coordinateur associé</b>	Pr Thomas Walter Service d'Oncologie Médicale HCL Hôpital Edouard Herriot 5 place d'Arsonval 69003 LYON
<b>Promoteur</b>	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
<b>Groupes participants</b>	<b>Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD)</b> 7 Boulevard Jeanne d'ARC – 21000 DIJON  <b>GERCOR</b> – Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie 151 Rue du Faubourg Saint-Antoine – 75011 PARIS
<b>Titre</b>	<b>Etude GCO étudiant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou de l'association nivolumab – ipilimumab chez les patients pré-traités présentant une tumeur neuroendocrine peu différencié de stade avancé pulmonaire réfractaire ou gastroentéropancréatique.</b>
<b>Rationnel</b>	<p>Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs épithéliales rares avec une différenciation neuroendocrine le plus souvent d'origine pulmonaire ou gastro-entéro-pancréatique. Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires constituent un groupe hétérogène de cancers provenant de cellules neuroendocrines de l'épithélium pulmonaire et bronchique et représentant 20% des cancers pulmonaires.</p> <p>Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés gastro-entéro-pancréatiques représentent un petit sous-groupe des tumeurs neuroendocrines (7 à 21 % des patients en fonction des études). Mais leur diagnostic est plus négatif avec une survie à 5 ans de moins de 20%.</p> <p>Depuis plusieurs années, des progrès ont été faits dans la compréhension de la biologie et dans le traitement des tumeurs neuroendocrines mais il n'existe actuellement pas de traitement standard en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne.</p> <p>Les résultats des études sur les inhibiteurs de checkpoint (anti PD-1, anti PD-L1, anti CTLA-4) dans les tumeurs solides ont démontré leur efficacité. Cette étude a donc pour objectif d'étudier l'efficacité du nivolumab (un anti PD-1) et de l'association nivolumab et ipilimumab (un anti CTLA-4) dans les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques et pulmonaires.</p>
<b>Objectifs</b>	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer l'efficacité du nivolumab ou de l'association nivolumab-ipilimumab dans les carcinomes neuroendocrines.</li> </ul> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer la tolérance du nivolumab ou de l'association nivolumab-ipilimumab.</li> <li>• Identifier des facteurs, incluant l'évaluation de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie, associés à l'efficacité du nivolumab ou de l'association nivolumab-ipilimumab</li> <li>• Evaluer la qualité de vie des patients traités par nivolumab ou l'association nivolumab-ipilimumab</li> </ul>

# SYNOPSIS DE L'ESSAI GCO-001 NIPINEC

<p><b>Considérations statistiques</b></p>	<p>180 patients seront randomisés (90 par cohorte). Un taux de réponse égal ou inférieur à 5% est considéré comme inacceptable. Dans une première étape 41 patients seront randomisés dans chaque bras. Si deux patients ou moins sont en réponse, l'étude sera considérée comme futile et arrêtée. Si plus de deux patients sont en réponse, 40 patients supplémentaires seront randomisés dans chaque bras pour un total de 81 patients. L'étude sera considérée comme positive si 9 patients ou plus sont en réponse sur les 81 patients randomisés dans chaque bras. Un comité de surveillance sera constitué pour la surveillance générale de l'étude et de la tolérance du traitement.</p>
<p><b>Durée de l'étude</b></p>	<p>Période d'inclusion : 3 ans, période de suivi : 2 ans</p>
<p><b>Schéma</b></p>	
<p><b>Critères d'inclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Age <math>\geq</math> 18 ans.</li> <li>2. Performance Status OSM 0 à 2.</li> <li>3. Espérance de vie &gt; 12 semaines.</li> <li>4. Carcinome neuroendocrine (CNE) peu différencié : grande et petites cellules pour les CNE gastro-entéro-pancréatiques (classification OSM 2010) et grandes cellules uniquement pour les CNE pulmonaires (classification OMS 2015), indépendant du statut PD-L1 ; les tumeurs mixtes avec un CNE prédominant (&gt; 70%) sont éligibles.</li> <li>5. Progression tumorale après une ou deux lignes de traitement, incluant au moins une ligne de chimiothérapie à base de platine.</li> <li>6. Stade localement avancé non résécable ou métastatique.</li> <li>7. Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 pour les tumeurs solides.</li> <li>8. Fonctions biologiques adéquate : Clairance de la créatinine <math>\geq</math> 50 mL/min (formule de Cockcroft) ; neutrophiles <math>\geq</math> 1500/mm<sup>3</sup> ; plaquettes <math>\geq</math> 100 000/mm<sup>3</sup> ; Hémoglobine <math>\geq</math> 9 g/dL ; enzymes hépatiques &lt; 3 x LNS (Limite Normale Supérieure) avec bilirubine totale <math>\leq</math> 2 x LNS sauf pour les patients présentant un syndrome de Gilbert prouvé (<math>\leq</math> 5 x LNS) ou les patients présentant des métastases hépatiques qui doivent avoir une bilirubine totale à l'inclusion <math>\leq</math> 3,0 mg/dL.</li> <li>9. Les patients doivent avoir récupéré de toutes les toxicités associées aux traitements précédents, à un niveau de base acceptable à un grade 0 ou 1 du NCI CTCAE v4.0 excepté pour les toxicités ne présentant pas de risque comme l'alopécie ou le vitiligo.</li> <li>10. Matériel tumoral disponible pour la revue centralisée et pour la recherche translationnelle.</li> <li>11. Absence de maladie non stabilisée et de facteurs psychologiques, familiaux, sociologiques ou géographiques pouvant nuire à la compliance au protocole et au suivi.</li> <li>12. Avant l'inclusion, le consentement éclairé écrit doit avoir été recueilli selon les ICH/BPC et la législation nationale/locale.</li> <li>13. Les femmes en âge de procréer sexuellement actives avec un partenaire non stérile doivent utiliser une méthode de contraception efficace dans les 28 jours précédant la première dose de traitement et être d'accord pour continuer à l'utiliser pendant 6 mois après la dernière dose de traitement. L'arrêt de la contraception après les 6 mois devra être discuté avec un investigateur. L'abstinence périodique, la méthode Ogino et la méthode du retrait ne sont pas des méthodes de contraception adéquate. Elles ne pourront pas être données.</li> </ol>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI GCO-001 NIPINEC

	<p>d'ovocyte dans les 6 mois suivant la dernière dose de traitement. Les hommes recevant du nivolumab et qui sont sexuellement actifs avec une femme en âge de procréer, devront utiliser une contraception pendant une période de 31 semaines après la dernière injection de nivolumab</p>
<p><b>Critères de non-inclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient de moins de 18 ans.</li> <li>2. Tumeur neuroendocrine bien différenciée (CEN G1 et G1 selon la classification OMS 2010 des tumeurs digestives ou tumeur carcinoïde typique ou atypique selon la classification OMS 2015 des tumeurs pulmonaires).</li> <li>3. CEN pulmonaire à petites cellules</li> <li>4. Mutation activatrice connue de l'EGFR, réarrangement connu du gène ALK pour les CEN pulmonaires.</li> <li>5. Métastases cérébrales sauf si elles ont été traitées par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion et que le patient est asymptomatique.</li> <li>6. Patient présentant un antécédent récent d'autres cancers à l'exception des cancers de la peau non mélanome traités de façon adéquate et des cancers in situ traités de façon curative. Les patients présentant un antécédent de tumeur solide, y compris adénocarcinome, traitée de façon curative avec ou sans chimiothérapie et sans preuve de maladie dans les 2 ans précédant la randomisation peuvent être inclus.</li> <li>7. Antécédent d'immunodéficience primaire, de transplantation d'organe nécessitant un traitement immunosuppresseur, utilisation d'un traitement immunosuppresseur dans les 28 jours précédant la randomisation ou antécédent de toxicité sévère (grade 3 ou 4) à médiation immunitaire liée à un autre traitement d'immunothérapie.</li> <li>8. Patient présentant une maladie nécessitant un traitement systémique par corticothérapie (&gt; 10 mg par jour de prednisone ou équivalent) ou autres traitements immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la randomisation. Les corticoïdes intranasaux, inhalés ou topiques et les corticoïdes substitutifs de l'insuffisance surrénalienne à une dose ≤ 10mg/jour de prednisone ou équivalent sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.</li> <li>9. Vaccin vivant atténué administré dans les 30 jours précédant la randomisation.</li> <li>10. Antécédent connu de pneumopathie interstitielle ou signes de pneumopathie interstitielle au scanner</li> <li>11. Maladie auto-immune active connue ou suspectée incluant le lupus érythémateux ou la granulomatose de Wegener. Les patients présentant un diabète de type I ou une hypothyroïdie nécessitant uniquement un traitement hormonal substitutif ou une maladie cutanée (comme le vitiligo, le psoriasis ou l'alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique peuvent être inclus.</li> <li>12. Maladie active ou antécédent de pathologie inflammatoire du colon (diverticulite, colite, maladie de Crohn), syndrome du côlon irritable, maladie cœliaque ou autre pathologie chronique gastro-intestinale sérieuse associées à des diarrhées. La diverticulose est autorisée.</li> <li>13. Infection active ou non contrôlée ou maladie sévère qui ne permet au patient d'être pris en charge selon le protocole ce qui inclus mais n'est pas limité à : <ul style="list-style-type: none"> <li>· Antécédent de tuberculose active</li> <li>· Hépatite B ou C aiguë connue par évaluation sérologique. Les patients présentant des séquelles sérologiques d'hépatite (détection d'anticorps sériques) sans hépatite peuvent être inclus</li> <li>· Infection VIH</li> </ul> </li> <li>14. Administration concomitante d'un traitement anticancéreux (chimiothérapie, thérapie ciblée, médicament expérimentale...) autre que celui administré dans cette étude.</li> <li>15. Traitement antérieur par un anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 ou par un autre anticorps ou traitement ciblant la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies du checkpoint.</li> <li>16. Dernière dose de chimiothérapie ou de radiothérapie (à l'exception de la radiothérapie palliative) reçue moins de 3 semaines avant la randomisation.</li> </ol>

## SYNOPSIS DE L'ESSAI GCO-001 NIPINEC

	<p>17. Patients présentant des antécédents psychiatriques empêchant la compréhension de la lettre d'information patient.</p> <p>18. Personne privée de liberté ou placée sous l'autorité d'un tuteur.</p> <p>19. Refus de contraception efficace. Femmes enceintes ou allaitantes.</p> <p>20. Patient présentant une maladie sévère concomitante et/ou non contrôlée pouvant compromettre la participation à l'étude.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Examens à réaliser</b></p>	<p><u>Période de sélection</u> : examen clinique (antécédent, tabagisme, taille, poids, pouls, TA, PS, recueil des évènements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, PAL, bilirubine, albumine, urée, créatinine, lipase, amylase (si lipase &gt; 2,5N) glycémie à jeun, K, Cl, Na, Mg, Ca, LDH, CRP, TSH, T3, T4, INR, TCA, NSE, chromogranine A), scanner injecté thoracique et abdominal, IRM ou scanner injecté cérébral, PET scan recommandé, ECG, bandelette urinaire, test de grossesse si applicable, questionnaire QLQ-C30.</p> <p><u>Pendant le traitement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avant chaque cycle : examen clinique (poids, pouls, TA, PS, recueil des évènements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, PAL, bilirubine, albumine, urée, créatinine, lipase, amylase (si lipase &gt; 2,5N) glycémie à jeun, K, Cl, Na, Mg, Ca).</li> <li>• Toutes les 8 semaines : TSH (T3/T4 si TSH anormale), scanner injecté thoracique et abdominal, imagerie cérébrale similaire au bilan de sélection en cas de lésion cible.</li> <li>• Semaine 8, 16, 24, 48, 72, 96 : questionnaire QLQ-C30.</li> </ul> <p><u>Après la fin de traitement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans les 30 jours suivant la dernière injection : examen clinique (poids, pouls, TA, PS, recueil des évènements indésirables, traitements concomitants significatifs), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ALAT, ASAT, PAL, bilirubine, albumine, urée, créatinine, lipase, amylase (si lipase &gt; 2,5N) glycémie à jeun, K, Cl, Na, Mg, Ca)</li> <li>• Toutes les 12 semaines pour les patients n'ayant pas progressé : scanner injecté thoracique et abdominal.</li> </ul> <p><b>Le planning des évaluations radiologiques doit être maintenu indépendamment du traitement.</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>BIO-NIPINEC</b></p>	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> : récupération des coupes d'immunomarquage PD-L1 pour revue centralisée. Récupération de matériel tumoral</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> : 2 tubes secs + 2 tubes EDTA, au moment du bilan de sélection et 8 semaines après la randomisation. L'objectif de cette étude translationnelle est d'identifier des marqueurs pronostiques et prédictifs.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Lieux de recherche</b></p>	<p>Les patients seront recrutés et pris en charge dans les services hospitaliers des établissements de santé, dont le médecin responsable est membre ou participe à l'IFCT, à la FFCD ou au GERCOR.</p>