

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1602 CHIVA2

Code	IFCT-1602 CHIVA2
N° Eudract	2016-003796-22
Investigateur Coordinateur	Dr Armelle LAVOLE Service de Pneumologie Hôpital Tenon 4 rue de la Chine 75970 PARIS Cedex 20
Investigateur Coordinateur	Pr Jacques CADRANEL (Hôpital Tenon, Paris)
Promoteur	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Coordination	M. Franck Morin (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière - 75009 PARIS
Titre	Immunothérapie par nivolumab après chimiothérapie antérieure chez des patients HIV + présentant un cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé
Objectifs	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité de l'anticorps anti PD-1 (nivolumab) <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tolérance : grade des événements indésirables • Impact sur le contrôle du VIH et de l'immunité, sur la réactivation possible d'autres infections chroniques associées et apparition potentielle d'une auto-immunité. • Durée de réponse • Taux de réponse en fonction de l'expression de PD-L1 • Survie sans progression • Survie globale • Qualité de vie (LCSS) <p><u>Objectifs exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance du VIH, du CMV, des lymphocytes T spécifiques à l'EBV dans les PMBC sous traitement anti PD-1 : quantification, polyfonctionnalité, expression des checkpoints immunitaires, capacité suppressive du VIH • Surveillance du réservoir HIV et de la réplication résiduelle du HIV, de l'EBV, de l'VHB, de l'VHC et HHV-8 par analyse ultrasensible de la charge virale • Surveillance l'activation, de l'épuisement, de la différenciation des lymphocytes T et de l'expression des checkpoint immunitaire par cytométrie de flux et par mesures plasmatiques ultrasensibles des cytokines et des chimiokines • Explorer le mutanome somatique tumoral par séquençage de l'ARN sur la biopsie en paraffine initiale ou sur une nouvelle biopsie fraîche en étudiant en parallèle du tissu sain avant le traitement dans l'optique de caractériser des néo-épitopes ; caractérisations approfondies des néo-épitopes des lymphocytes T dans les PBMC : polyfonctionnalité, expression des checkpoints immunitaire • Description des mutations génétiques cruciales pour la réponse à l'immunothérapie ou pour les effets indésirables de l'immunothérapie, en particulier les gènes MHC • Surveillance immunitaire des événements indésirables : phénotypage des lymphocytes T, mesures des cytokines et des chimiokines, dosage des anticorps • Description du microenvironnement tumoral du CBNPC avant l'exposition au nivolumab
Considérations statistiques	30 patients devront être inclus. Un taux de contrôle supérieur ou égal à 57% est considéré comme acceptable après l'immunothérapie. Un test de proportion binomial (comparé à une proportion théorique) avec une règle d'arrêt selon O'Brien et Fleming en deux étapes (arrêt de futilité) sera utilisé P0 = 30%, P1 = 57% avec une puissance de 90% et un risque α de 5%.

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1602 CHIVA2

Durée de l'étude	Période d'inclusion : 42 mois, période de suivi : 1 an
Schéma	<pre> graph LR A["● NSCLC ● Stage IIIB or IV ● Previously treated ● ECOG PS 0, 1 or 2 ● Age ≥ 18 ans"] --> B[Inclusion] B --> C["Nivolumab 3 mg/kg IV Every 2 weeks Until disease progression or limiting toxicity"] </pre>
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Age \geq 18 ans. 2. VIH1 ou VIH2 quel que soit le taux de CD4. 3. Charge virale VIH < 200 copies / mL. 4. Cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIB-IV ou métastatique après une rechute après chirurgie histologiquement ou cytologiquement prouvé. 5. Récidive ou progression de la maladie pendant/après au moins une ligne de chimiothérapie à base de platine pour une maladie avancée ou métastatique. 6. Maladie mesurable scanner/IRM selon les critères RECIST 1.1. 7. Performance status 0, 1 ou 2. 8. Consentement éclairé signé. 9. Les patients doivent avoir une fonction organique adéquate : clairance de la créatinine > 40 ml/min (formule de Cockroft, MDRD ou CKD-Epi ou mesure de la clairance de la créatinine sur des urines collectées pendant 24h), neutrophiles > 1500/mm³; plaquettes > 100 000/mm³ ; hémoglobine > 9 g/dL; enzymes hépatiques < 3N avec une bilirubin totale \leq 1.5 \times LNS (La Normale Supérieure) sauf pour les patients présentant un syndrome de Gilbert documenté (\leq 5 \times LNS) ou des métastases hépatiques, ces patients doivent avoir une bilirubine totale à la baseline \leq 3.0 mg/dL. 10. Les patients doivent recevoir les soins et le traitement appropriés pour l'infection VIH ce qui inclue les antirétroviraux si cliniquement indiqué et ils doivent être suivi par un médecin ayant de l'expérience dans le suivi du VIH. En cas d'introduction récente d'un traitement antirétroviral et un taux de CD4 < 50 cellules/mL, l'inclusion sera possible si le patient a au moins 4 semaines de traitement avant l'inclusion afin d'éviter le syndrome de restauration immunitaire (IRIS). Tous les traitements antirétroviraux sont autorisés. 11. Les femmes en âge de procréer sexuellement active avec un partenaire non stérile doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace dans les 28 jours précédant la 1^{ère} dose de traitement expérimental et être d'accord pour continuer à l'utiliser pendant les 6 mois suivant la dose finale de traitement expérimental, l'arrêt de la contraception après cette date doit être discuté avec un médecin. L'abstinence périodique, la méthode du rythme et la méthode du retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptable. Elles doivent également s'abstenir de don d'ovocyte pendant les 6 mois suivant la fin du traitement. Les hommes recevant le nivolumab et sexuellement actif avec une femme en âge de procréer devront accepter d'utiliser une contraception pendant une période de 31 semaines après la dernière dose de nivolumab. 12. Les personnes privées de liberté sont éligibles car le bénéfice attendu (amélioration du taux de contrôle de la maladie) justifie les risques prévisibles (effets indésirables du nivolumab).
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cancer concomitant nécessitant une intervention active. 2. Patient présentant une mutation activatrice de l'EGFR ou un réarrangement ALK ou ROS1 et n'ayant pas été traité par la thérapie ciblée appropriée. 3. Infection active. 4. Antécédent d'événements immunologiques liés au VIH : pneumopathie interstitielle lymphoïde, uvéite non infectieuse, encéphalite et autres manifestations d'un syndrome d'infiltration lymphocytaire CD8, néphropathie liée au VIH. 5. Patients présentant une maladie auto-immune active, connue ou suspectée. Les patients

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1602 CHIVA2

	<p>présentant un vitiligo, un diabète de type I, une hypothyroïdie résiduelle due à une thyroïdite auto-immune nécessitant uniquement un traitement hormonal substitutif ou des troubles médicaux qui ne sont pas susceptibles de se répéter en l'absence d'un élément déclencheur externe sont éligibles.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Antécédent ou maladie inflammatoire de l'intestin active (par exemple : diverticulite, colite, maladie de Crohn, maladie cœliaque, ou autres troubles gastro-intestinaux chroniques associés à des diarrhées). NB : la diverticulose est autorisée. 7. Métastases cérébrales symptomatiques sauf si elles ont été traitées par radiothérapie cérébrale. Celle-ci doit être terminée au moins 15 jours avant le début du traitement. Patients présentant une méningite carcinomateuse. 8. Traitement antérieur par un anticorps anti-PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, anti CTLA-4 ou tout autre anticorps ou traitement ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies de checkpoint. 9. Dernière dose de chimiothérapie antérieure ou de radiothérapie (à l'exception de la radiothérapie palliative moins de 3 semaines avant inclusion). 10. Antécédent d'immunodéficience primaire, antécédent de transplantation d'organe requérant un traitement immunosuppresseur et l'utilisation d'agents immunosuppresseur dans les 28 jours précédant l'inclusion ou antécédent de toxicités sévères (grade 3 ou 4) à médiation immunitaire liée à un autre traitement d'immunothérapie. 11. Traitement systémique par corticostéroïdes (> 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ou autre traitement immunosuppresseur dans les 14 jours précédant l'inclusion. Les corticoïdes intranasaux, inhalés ou topiques et les corticoïdes substitutifs de l'insuffisance surrénalienne à une dose ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active. 12. Femmes enceintes ou allaitantes, hommes ou femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode de contraception efficace. 13. Majeur faisant l'objet d'une protection légale.
<p>Examens à réaliser</p>	<p><u>Période de sélection</u> : examen clinique (antécédent, taille, poids, pouls, TA, PS, recueil des évènements indésirables), hématologie (NFS plaquettes), biochimie (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine, albumine, créatinine, lipase, glycémie à jeun, potassium, chlorure, sodium, magnésium, calcium, phosphate, LDH, CRP, TSH + T3, T4 si anormal, INR, TCA), immunovirologie (sérologie EBV VHC/VHB, CMV, toxoplasme, TPHA-VRDL, HHV-8 quantiféron, CD4/CD8, charge virale VIH, charge virale VHC/VHB et HHV-8 en cas de co-infection, charges virales EBV, CMV), scanner injecté thoracique et abdominal et cérébral, PET scan (recommandé), autres imageries (par exemple scanner osseux...), ECG, test de grossesse si applicable, questionnaire de qualité de vie (LCSS).</p> <p><u>Période de traitement (avant chaque cycle)</u> : examen clinique (poids, pouls, TA, PS, recueil des évènements indésirables), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine, albumine, créatinine, lipase (et amylase si lipase anormale), glycémie à jeun, potassium, chlorure, sodium, calcium, TSH), immunovirologie (CD4/CD8, charge virale VIH)</p> <p><u>Cycle 2, 3, 9, 15, 27, 51, à la fin du traitement et en cas d'évènement indésirable lié à l'immunité</u> : immunovirologie (Ag HBs, charge virale EBV et charge virale VHC/VHB et HHV-8 en cas de co-infection).</p> <p><u>Cycle 2, 3, 5, 7 et 9</u> : questionnaire LCSS.</p> <p><u>Toutes les 8 semaines</u> : scanner du thorax et du haut de l'abdomen, autres imageries utilisées pour l'évaluation tumorale de baseline.</p> <p><u>Bilan de fin de traitement</u> : examen clinique (antécédent, taille, poids, pouls, TA, PS, recueil des évènements indésirables), hématologie (NFS, plaquettes), biochimie (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine, albumine, créatinine, lipase (et amylase si lipase anormale), glycémie à jeun, potassium, chlorure, sodium, calcium)</p>

SYNOPSIS DE L'ESSAI IFCT-1602 CHIVA2

BIO-IFCT-1602	<p><u>Prélèvements tissulaires</u> : Les prélèvements tissulaires ayant conduit au diagnostic anatomo-pathologique seront analysés. L'objectif est d'étudier l'expression de PD-L1 et d'autres biomarqueurs d'efficacité de l'immunothérapie.</p> <p><u>Prélèvements sanguins</u> : 6 tubes ACT + 2 tubes EDTA, au moment du bilan de sélection aux cycles 2, 3, 9, 15, 27, 51, à la fin du traitement et en cas d'évènement indésirable lié à l'immunité.</p> <p>L'objectif de cette étude translationnelle est d'étudier la présence et le nombre d'altérations détectées dans l'ADN tumoral circulant et de quantifier les altérations moléculaires corrélées à une efficacité du nivolumab. Dosage des anti PD1 et PD-L1, réplication résiduelle du VIH, chemokines, cytokines.</p>
----------------------	---