

Synopsis

STIMULI ETOP/IFCT 4-12 Numéro BMS : CA184-310

Etude de phase II ouverte et randomisée sur le traitement de consolidation par le nivolumab et l'ipilimumab après chimio-radiothérapie en cas de cancer du poumon à petites cellules de stade limité

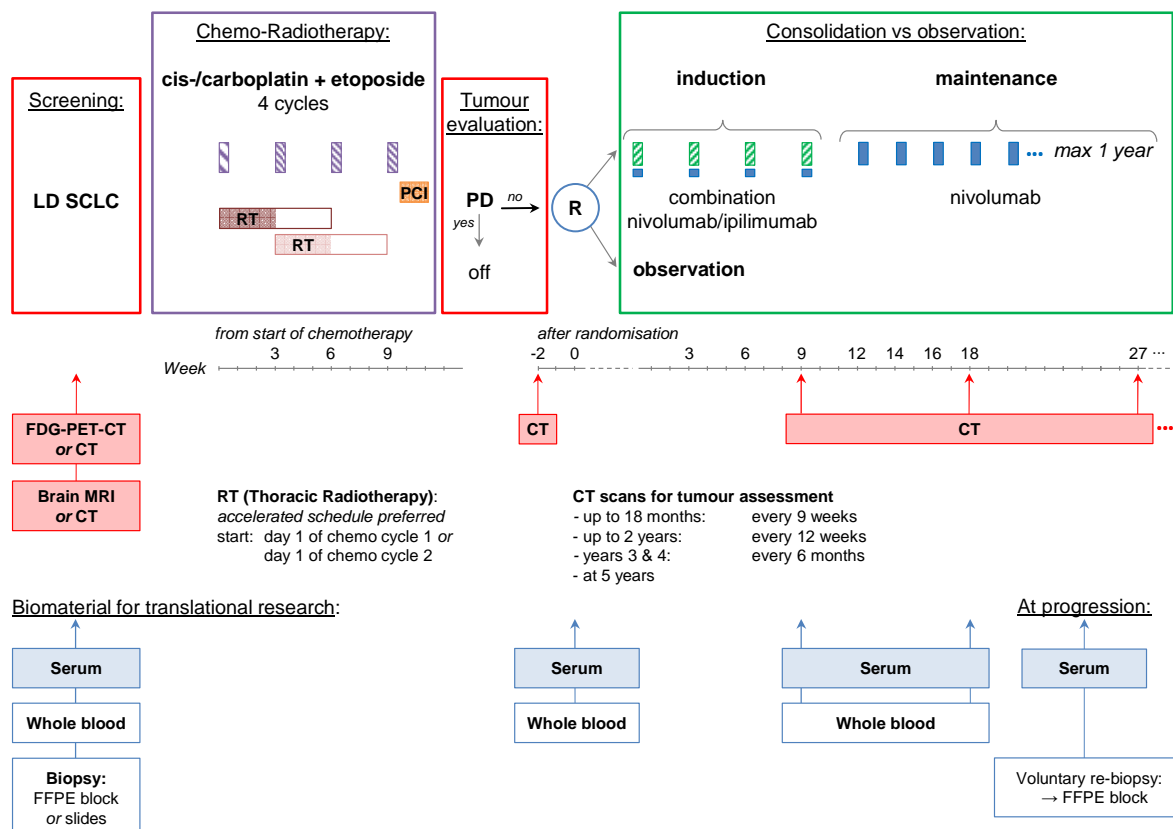
STIMULI: *Small cell lung carcinoma Trial with nivolumab and IpiliMUmab in Limited disease*

Promoteur : *European Thoracic Oncology Platform (ETOP)*

Entreprise pharmaceutique partenaire : Bristol-Myers Squibb

Population : SCLC de stade limité traité radicalement après une radiothérapie thoracique associée à une chimiothérapie et une irradiation crânienne prophylactique (ICP) concomitantes

Schéma : étude clinique internationale de phase II ouverte, randomisée et multicentrique comprenant deux groupes thérapeutiques et une analyse intermédiaire précoce de l'innocuité



Taille de l'échantillon : 260 patients randomisés selon l'amendement 1, environ 325 patients inclus dans la phase avec chimio-radiothérapie

Randomisation : stratification selon les facteurs suivants : radiothérapie deux fois par jour vs radiothérapie une fois par jour et TEP-scanner réalisé vs TEP-scanner non réalisé

Justification

Au moment du diagnostic, 30% des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (SCLC) présentent une maladie de stade limité, désormais appelé stade I-IIIB (selon l'*International Association for the Study of Lung Cancer* [IASLC]). Le pronostic en cas de SCLC de stade limité reste mauvais, avec une survie médiane de 16 à 24 mois avec les formes de traitement actuelles et une survie à long terme de seulement 15 à 25%.

L'association chimiothérapie plus radiothérapie thoracique constitue l'approche thérapeutique standard en cas de SCLC de stade limité, dans laquelle on utilise une association de composés à base de platine (cisplatine ou carboplatine) et d'étoposide comme protocole de base. La chimio-radiothérapie concomitante est supérieure à un traitement séquentiel, et une radiothérapie thoracique précoce débutant lors du premier ou deuxième cycle de chimiothérapie semble bénéfique. Il a été montré que la radiothérapie accélérée hyperfractionnée est plus efficace qu'une radiothérapie administrée sur une longue durée globale de traitement. Toutefois, la disponibilité et l'utilisation de manière routinière de la radiothérapie hyperfractionnée font toujours débat. Par conséquent, des protocoles de radiothérapie avec une administration accélérée deux fois par jour ou une administration une fois par jour seront acceptés dans cette étude. Le protocole choisi constituera un facteur de stratification pour la randomisation.

Différentes études menées chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) suggèrent qu'une infiltration accrue de la tumeur par des cellules immunitaires est associée à une meilleure survie. Au cours des dernières années, l'amélioration continue de l'identification de cibles antigéniques, l'adjonction d'immunoadjuvants et la production de systèmes d'administration plus efficaces ont permis d'obtenir des vaccins plus efficaces en mesure de déclencher une réponse immunitaire puissante, ce qui a permis le développement de l'immunothérapie en tant que traitement fondamentalement nouveau du NSCLC.

La réponse immunitaire adaptative est déclenchée par l'intermédiaire de lymphocytes T effecteurs, de cellules présentatrices d'antigène (CPA) et de signaux de costimulation médiés par les récepteurs des lymphocytes T tels que le récepteur CD28. L'interaction de ces signaux entraîne une activation et une prolifération clonale des lymphocytes T.

La prolifération des lymphocytes T est étroitement régulée afin de prévenir une auto-immunité. L'équilibre entre les signaux de costimulation médiés par CD28 et les signaux de coinhibition via les récepteurs de type « checkpoint immunitaire » (*immune checkpoint receptors*) est crucial pour la préservation de la tolérance du soi et la protection des tissus contre des lésions pendant la réponse immunitaire normale. Une fois activés, les lymphocytes T expriment l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T

(*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* ou CTLA-4) et la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1), deux checkpoints immunitaires.

Les lymphocytes T qui expriment CTLA-4 et PD-1 jouent un rôle essentiel dans la préservation de la tolérance du soi, mais sont également responsables de la non-réponse aux antigènes tumoraux. Les cellules cancéreuses échappent à la surveillance du système immunitaire en exprimant des checkpoints immunitaires. L'objectif des traitements inhibiteurs de checkpoints immunitaires n'est pas d'activer le système immunitaire pour qu'il attaque des cibles spécifiques sur les cellules tumorales, mais plutôt de supprimer les voies inhibitrices qui bloquent les réponses antitumorales efficaces des lymphocytes T.

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal qui se lie à CTLA-4 et inhibe les interactions avec les ligands B7-1 et B7-2.

Le nivolumab est un anticorps monoclonal qui cible PD-1. L'engagement de PD-1 par ses ligands naturels, PD-L1 et PD-L2, inhibe la prolifération et la survie des lymphocytes T, ainsi que la sécrétion de cytokines. Le nivolumab supprime cette interaction entre PD-1 et ses ligands.

Le nivolumab et l'ipilimumab, deux anticorps, ciblent non seulement des récepteurs de l'immunité cellulaire différents, mais régulent aussi des voies inhibitrices distinctes et ont ainsi des mécanismes d'action qui ne se chevauchent pas. Les traitements anti-CTLA-4 semblent conduire les lymphocytes T à l'intérieur des tumeurs, ce qui entraîne une augmentation du nombre de lymphocytes T intratumoraux et une augmentation concomitante du taux d'interféron- γ . Cela peut induire l'expression de PD-L1 dans le micro-environnement de la tumeur, puis une inhibition des réponses anti-tumorales des lymphocytes T, mais pourrait aussi accroître les probabilités d'obtention d'un bénéfice avec les traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1. Un traitement associé par un agent anti-CTLA-4 (ipilimumab, p. ex.) et un anti-PD-1 (nivolumab, p. ex.) ou des anticorps anti-PD-L1 devrait permettre la création d'un microenvironnement tumoral immunogène qui permettra ensuite l'obtention d'un bénéfice clinique pour le patient.

L'emploi du nivolumab en monothérapie a été homologué pour le traitement du mélanome avancé (par la FDA et l'EMA, ainsi qu'au Japon) et du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) de type épidermoïde déjà traité au préalable (par la FDA, avis favorable du CHMP). Au cours d'une étude sur le mélanome (CA209067), l'association nivolumab + ipilimumab a permis d'améliorer la PFS par rapport au nivolumab ou à l'ipilimumab utilisé en monothérapie.

Au cours d'une étude de phase I/II ouverte randomisée (CheckMate 032) visant à évaluer le nivolumab utilisé avec ou sans ipilimumab chez des patients atteints d'un SCLC en progression et sensible ou réfractaire à la chimiothérapie à base de platine qui avaient déjà été traités au préalable, une analyse intermédiaire a montré que le taux de réponse atteignait 33 % et le taux de stabilisation de la maladie 22 % chez les patients traités par l'association nivolumab + ipilimumab, alors que ces taux étaient respectivement de 18 % et 20 % chez les patients sous nivolumab seul.

Le nivolumab utilisé en monothérapie et le traitement par l'association nivolumab + ipilimumab ont été bien tolérés lors du traitement du SCLC et le profil d'innocuité relevé

n'était pas différent de celui du nivolumab utilisé avec ou sans ipilumab dans d'autres traitements contre le cancer.

L'association nivolumab + ipilimumab sera administrée à titre de traitement de consolidation après un traitement standard comprenant une chimio-radiothérapie et une irradiation crânienne prophylactique (ICP). ''''''

Objectifs et critères d'évaluation de l'étude

L'objectif principal est d'évaluer si les résultats obtenus en termes de survie sans progression et de survie globale sont ''meilleurs chez les patients traités par chimio-radiothérapie et irradiation crânienne prophylactique suivies d'un traitement de consolidation (nivolumab + ipilimumab) que chez les patients traités par chimio-radiothérapie et irradiation crânienne prophylactique sans traitement de consolidation'.

Critères d'évaluation principaux :

- survie globale
- survie sans progression selon les critères RECIST 1.1.

Critères d'évaluation secondaires :

- réponse objective déterminée selon les critères RECIST 1.1
- délai jusqu'à l'échec du traitement
- événements indésirables classés selon les CTCAE V4.0

Critères d'éligibilité principaux (voir section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** du protocole pour la liste complète)

Critères d'inclusion lors du recrutement :

- cancer du poumon à petites cellules histologiquement ou cytologiquement confirmé
- maladie limitée (LM) non traitée (à l'exception d'un cycle de chimiothérapie avant l'inclusion dans l'étude) définie par un stade I-IIIb selon la 7^e édition de la classification TNM (classification proposée par l'IASLC pour le SCLC). M0 attesté par
 - examen de tomographie par émission de positons (TEP) au FDG pour l'ensemble du corps avec scanner du thorax et de la partie supérieure de l'abdomen (y compris foie, reins et surrénales) avec produit de contraste OU scanner du thorax et de la partie supérieure de l'abdomen (y compris foie, reins et surrénales) avec produit de contraste et scintigraphie osseuse *ET*
 - 'IRM cérébral (ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste) dans un délai de 28 jours avant le début de la chimiothérapie
- patient âgé de ≥ 18 ans dans un délai de 28 jours avant le début du cycle 1
- indice de performance ECOG compris entre 0 et 1
- fonctions hématologique, rénale, hépatique et pulmonaire adéquates
- fonction pulmonaire : volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de 1,0 l ou $>40\%$ de la valeur théorique et $DL_{CO} >40\%$ de la valeur théorique

Critères d'exclusion lors du recrutement :

- caractéristiques histologiques mixtes (petites cellules / non à petites cellules)
- épanchements pleuraux ou péricardiques qui se sont avérés être malins

- antécédents documentés de maladie symptomatique à médiation immunitaire ou de maladie auto-immune sévère ayant nécessité un traitement immunosuppresseur systémique (par des stéroïdes, par exemple) prolongé (pendant plus de deux mois) tels que colite ulcéreuse et maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, sclérose systémique progressive (sclérodermie), lupus érythémateux disséminé ou vascularite auto-immune (granulomatose de Wegener, par exemple)
- syndrome paranéoplasique auto-immun nécessitant un traitement immunosuppresseur cocomitant
- maladie pulmonaire interstitielle ou fibrose pulmonaire
- femmes enceintes ou qui allaitent
- patients recevant simultanément un quelconque traitement anticancéreux systémique (à l'exception du premier cycle de chimiothérapie)
- infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C
- patients qui présentent ou ont présenté au cours des cinq années précédentes une quelconque affection maligne, A L'EXCEPTION d'un carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau, d'un carcinome *in situ* du col utérin ou de la vessie et d'un carcinome canalaire *in situ* du sein traités correctement
- radiothérapie thoracique précédente (avant l'inclusion)
- dose pulmonaire moyenne prévue >20 Gy ou V20 >35 %

Critères d'inclusion lors de la randomisation :

- chimio-radiothérapie achevée conformément au protocole : quatre cycles de chimiothérapie, 85% du volume cible prévisionnel (PTV) pour la radiothérapie thoracique et ICP obligatoire achevée
- absence de progression après la radio-chimiothérapie et l'ICP

Groupe expérimental

Phase d'induction

Début prévu dans un délai de six à huit semaines (42-56 jours) après le début du cycle 4 de chimiothérapie et pas plus tard que deux semaines (14 jours) après la date de randomisation

- Nivolumab à raison de 1 mg/kg administré par voie intraveineuse (i.v.) en 30 minutes, puis (le même jour)
- ipilimumab à raison de 3 mg/kg administré par voie i.v. en 90 minutes une fois toutes les trois semaines (+/- trois jours), quatre cycles

Phase d'entretien

Début prévu trois semaines (21 jours) après la dernière dose d'IMP de la phase d'induction

- Nivolumab à raison de 240 mg administrés par voie i.v. en 30 minutes, une fois toutes les deux semaines (+/- 2 jours), pendant au maximum 12 mois après le début de la phase d'entretien.

Groupe sous observation

Aucun traitement supplémentaire

Considérations statistiques

Il a été montré que la radiothérapie accélérée hyperfractionnée est plus efficace qu'une radiothérapie administrée sur une longue durée globale de traitement. Avec un fractionnement deux fois par jour (BID), les tissus normaux réagissant tardivement sont épargnés par rapport à la tumeur. Il en résulte une œsophagite aiguë plus temporaire.

La valeur d'une radiothérapie BID administrée de manière précoce et en même temps que la chimiothérapie a été évaluée lors d'études de référence et d'une méta-analyse, qui constitueront nos données de référence. Après un suivi médian de plus de huit ans, la survie globale (OS) à deux ans était respectivement de 47% pour la radiothérapie BID et de 41% pour la radiothérapie administrée une fois par jour (QD). En se basant sur l'hypothèse qu'une moitié des patients inclus recevront une radiothérapie BID et l'autre moitié une radiothérapie QD, il est donc prévu que l'OS médiane soit de 20,7 mois dans le groupe sous observation. Selon les prévisions, la survie médiane sans progression (PFS) sera de 13,1 mois.

La PFS et l'OS constitueront deux critères d'évaluation principaux. Des *hazard ratios* de 0,70 pour l'OS et de 0,57 pour la PFS devraient être obtenus avec une puissance appropriée. Le niveau de signification unilatéral global de 0,05 pour le test du logrank sera réparti comme suit : 0,04 pour l'OS et 0,01 pour la PFS.

Il est nécessaire que l'étude dure 7,5 mois à partir de l'inclusion du premier patient dans l'étude pour observer les 212 décès requis. La principale analyse de la PFS sera réalisée lorsqu'on aura enregistré 178 événements de survie sans progression, ce qui est prévu à environ 45 mois. La puissance obtenue sera de 78 % pour l'OS à la fin de l'étude et de 80 % pour la PFS à 45 mois. Au total, 260 patients doivent faire l'objet d'une randomisation.

On s'attend à ce qu'après la phase de chimio-radiothérapie, environ 20 % des patients traités auront vu leur maladie progresser ou ne seront pas soumis à une ICP et ne pourront ainsi pas être randomisés. Approximativement 325 patients seront donc recrutés pour randomiser 260 patients selon l'amendement 1 au bout d'une période de recrutement d'une durée estimée de trois ans.

Durée totale de l'étude : 7,5 ans à partir de l'inclusion dans l'étude du premier patient

Recherche translationnelle

L'examen TEP au FDG réalisé avant la chimio-radiothérapie afin d'évaluer les antécédents d'avidité en FDG de la tumeur, des ganglions hilaires et médiastinaux (si impliqués dans la stadification) et des poumons est facultatif.

Le taux sérique de TNF α/β , d'interleukine 6 (IL-6) et d'anticorps circulants sera déterminé de manière centralisée chez chaque patient lors de l'inclusion dans l'étude, au moment de la randomisation, 9 et 18 semaines après la randomisation et au moment de la progression.

Une banque biologique sera créée avec des échantillons centralisés pour des recherches translationnelles.

Des échantillons de sang total, de cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) (dans certains centres) et de tissus fixés par le formol et inclus en paraffine (FFPE) lors du diagnostic seront recueillis chez les patients consentant à participer à la recherche translationnelle. Si aucun bloc FFPE ne peut être fourni, cinq à dix coupes d'une épaisseur minimale de 15-20 µm provenant du bloc tumoral ou cellulaire pourront être présentées à la place, avec, si possible, cinq coupes fraîches de 4-5 µm d'épaisseur. Le sang périphérique et les tumeurs seront utilisés pour établir le profil d'expression génique lié au système immunitaire et un séquençage en profondeur, et des analyses immunohistochimiques permettront de caractériser le microenvironnement des tumeurs. Un immunomonitoring avec sous-typage et quantification des cellules sanguines, y compris tri des cellules en fluorescence (FACS), sera mené à partir des PBMC (seulement dans certains centres sélectionnés).

Il sera demandé aux patients dont la maladie progresse de subir une biopsie sur une base volontaire.

La réalisation d'un examen TEP au FDG avant la chimio-radiothérapie afin d'évaluer les antécédents d'avidité en FDG de la tumeur, des ganglions hilaires et médiastinaux (si impliqués dans la stadification) et des poumons est facultative.