

## SYNOPSIS

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Titre</b>                | <p style="text-align: center;"><b>FFCD 1703 - POCHI</b></p> <p><b>PEMBROLIZUMAB ASSOCIE AU XELOX BEVACIZUMAB CHEZ LES PATIENTS AVEC UN CANCER COLORECTAL METASTATIQUE MICROSATELLITE STABLE (MSS) ET UN FORT INFILTRAT IMMUNITAIRE : ETUDE PREUVE DE CONCEPT</b></p> <p><b>Phase II - non randomisée - multicentrique</b></p>  |
| <b>Promoteur</b>            | Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)  |
| <b>Schéma</b>               | Etude de phase II monobras, ouverte, multicentrique  |
| <b>Objectifs de l'étude</b> | <p><b>Objectif principal :</b><br/>         Evaluer l'efficacité du pembrolizumab associé au XELOX et au bévacizumab en 1ère ligne de traitement du cancer colorectal métastatique microsatellite stable (CCRm MSS) avec fort infiltrat immunitaire. L'efficacité sera déterminée par l'analyse du nombre de patients vivants et sans progression radiologique et/ou clinique à 10 mois (selon l'échelle RECIST 1.1 évaluée par l'investigateur).</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie globale (médiane)</li> <li>- Evènements indésirables évalués selon le NCI-CTC v4.0</li> <li>- Réponse histologique en cas de résection secondaire (critères TRG)</li> <li>- Taux de résection secondaire (R0 et R1)</li> <li>- Evolution des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19.9)</li> </ul> <p><b>Evalués selon l'investigateur et en relecture centralisée (selon le RECIST V1.1) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de patients vivants et sans progression radiologique à 10 mois (relecture centralisée)</li> <li>- Survie sans progression (médiane)</li> <li>- Temps jusqu'à progression radiologique</li> <li>- Temps jusqu'à réponse objective</li> <li>- Meilleure réponse sous traitement</li> <li>- Profondeur de réponse (depth of response)</li> <li>- Fonte tumorale précoce (early tumor shrinkage) à 9 semaines</li> </ul> <p><b>Evalués selon la relecture centralisée selon le iRECIST :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de patients vivants et sans progression radiologique à 10 mois</li> <li>- Survie sans progression (médiane)</li> <li>- Temps jusqu'à progression radiologique</li> <li>- Fonte tumorale précoce (early tumor shrinkage) à 9 semaines</li> </ul> <p>Les analyses exploratoires menés sur les objectifs principal et secondaires comprendront également une étude sur la valeur pronostique et prédictive selon des sous-groupes définis d'Immunoscore® et de score TuLIS avec les critères d'évaluation suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de patients vivants et sans progression à 10 mois</li> <li>- Survie sans progression</li> <li>- Survie globale</li> <li>- Meilleure réponse sous traitement</li> </ul> |
| <b>Critères d'inclusion</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>- Adénocarcinome colorectal métastatique MSS et pMMR (métastases métachrones ou synchrones), histologiquement prouvé</li> <li>- Les patients qui ont eu une chimiothérapie et/ou une radiothérapie adjuvante pour le traitement de la tumeur primitive ou de la maladie métastatique réséquée R0 peuvent être inclus s'ils récidivent plus de 6 mois après la fin de ce traitement</li> <li>- Forte réponse immunitaire définie par le score immunitaire obtenu sur la tumeur primitive (blocs tumoraux de la résection chirurgicale de tumeur primitive comportant au moins 2mm d'interface entre zone tumorale et non tumorale).</li> <li>- Tumeur non résecable avec au moins une cible métastatique mesurable selon les critères RECIST v1.1</li> </ul>   |

|   |  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- OMS <math>\leq 1</math></li> <li>- Absence de neuropathie sévère (<math>\geq</math> grade 2) (Chimio-induite ou non)</li> <li>- Espérance de vie <math>\geq 3</math> mois</li> <li>- Fonction hématologique adéquate : PNN <math>\geq 1500</math> /mm<sup>3</sup>, plaquettes <math>\geq 100\ 000</math>/mm<sup>3</sup>, Hb <math>&gt; 9</math> g/dL</li> <li>- Fonction hépatique adéquate : ASAT, ALAT <math>\leq 5 \times</math>LSN, bilirubine totale <math>\leq 2 \times</math>LSN, PAL <math>\leq 5 \times</math>LSN</li> <li>- Clairance de la créatinine <math>\geq 50</math> mL/min selon la formule MDRD</li> <li>- Proteinurie <math>&lt; 2+</math> (bandelette d'analyse d'urine) ou <math>\leq 1</math>g/24 heures</li> <li>- Patient affilié à un régime de sécurité sociale</li> <li>- Information du patient et signature du consentement éclairé</li> </ul>  |
| <p><b>Critères de non inclusion</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infection active nécessitant des antibiotiques par voie intraveineuse au moment du jour 1 du cycle 1</li> <li>- Métastases du système nerveux central actives ou non traitées</li> <li>- Autre cancer concomitant ou antécédent de cancer dans les 5 ans, à l'exception d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un carcinome cutané baso-cellulaire ou épidermoïde ou tout autre carcinome in situ, considérés comme guéris</li> <li>- Transplantation allogénique antérieure de moelle osseuse ou transplantation antérieure d'organe</li> <li>- Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie médicamenteuse, ou preuve d'une pneumopathie active sur le scanner thoracique pré-thérapeutique</li> <li>- Infection à VIH, hépatite B ou C active, tuberculose active</li> <li>- Cancer colorectal avec instabilité microsatellitaire (MSI et / ou dMMR)</li> <li>- Patient éligible à un traitement curatif (résection et / ou thermo-ablation selon l'avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire locale) et patient atteint d'une tumeur RAS non muté pour lequel l'utilisation d'un anti-EGFR est nécessaire (selon l'avis de l'investigateur ou de la réunion de concertation pluridisciplinaire locale) pour obtenir une réduction tumorale pouvant permettre une chirurgie secondaire</li> <li>- Patient avec uniquement des biopsies tumorales primitives disponibles ou uniquement un prélèvement des métastases (absence de résection chirurgicale de la tumeur primitive).</li> <li>- Traitement antérieur par anti-PD1 ou anti-PDL1 ou autre immunothérapie</li> <li>- Maladie auto-immune qui pourrait être aggravée lors du traitement par un agent immuno-stimulateur (les patients atteints de diabète type I, vitiligo, psoriasis, d'une hypo ou hyperthyroïdie ne nécessitant pas de traitement immunosuppresseur sont éligibles)</li> <li>- Traitement immunosuppresseur au long cours (les patients nécessitant une corticothérapie sont éligibles si administrés à la dose <math>\leq</math> à l'équivalent de 10 mg de prednisone par jour), l'administration de stéroïdes par une voie entraînant une exposition minimale systémique (cutanée, rectale, oculaire ou inhalation) est autorisée.</li> <li>- Hypersensibilité sévère connue aux anticorps monoclonaux, à l'un des produits utilisés ou à l'un des excipients des produits utilisés ou antécédent de choc anaphylactique, ou d'asthme non contrôlé</li> <li>- Vaccination (vaccin vivant) dans les 30 jours précédant le début du traitement</li> <li>- Déficit complet ou partiel en DPD (Uracilémie <math>\geq 16</math> ng/ml)</li> <li>- Intervalle QT/QTc <math>&gt; 450</math> msec pour les hommes et <math>&gt; 470</math> msec pour les femmes</li> <li>- Atteintes suivantes au cours des 6 mois précédant l'inclusion : infarctus du myocarde, angine de poitrine sévère/instable, pontage aorto-coronarien, insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA II, III ou IV, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire</li> <li>- Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, HTA</li> <li>- Antécédent de maladie inflammatoire digestive, d'occlusion ou de sub-occlusion non résolue sous traitement symptomatique</li> <li>- Ulcère peptique non guéri avant le début du traitement</li> <li>- Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale en cours de traitement ou dont le traitement s'est terminé moins de 4 semaines avant l'inclusion</li> <li>- Absence de contraception efficace chez les patients (homme ou/et femme) en âge de procréer, femme enceinte ou allaitante, femme en âge de procréer n'ayant pas réalisé de test de grossesse</li> <li>- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | - Traitement néoadjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie) de la tumeur primitive   |
| <b>Traitement de l'étude</b>                                   | <p><b>Xelox bévacicumab plus pembrolizumab :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab: 200 mg en perfusion IV de 30 minutes, au jour 1 de chaque cycle</li> <li>- Bévacicumab: 7,5 mg / kg en perfusion IV de 60 minutes, au jour 1 de chaque cycle</li> <li>- Oxaliplatine: 130 mg / m<sup>2</sup> en perfusion IV de 2 heures, au jour 1 de chaque cycle</li> <li>- Capécitabine: 2000 mg / m<sup>2</sup> / jour, du jour 1 à 14 de chaque cycle</li> </ul> <p>Le traitement sera répété toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou le refus du patient.</p> <p>A l'exception du pembrolizumab, tous les médicaments (capécitabine, oxaliplatine et bévacicumab) seront administrés dans le cadre de leur AMM en France.</p> <p>Deux analyses de sécurité seront réalisées:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorsque 5 patients auront été traités 3 mois.</li> <li>• Lorsque 10 patients auront été traités 3 mois.</li> </ul>  |
| <b>Rationnel pour le calcul d'effectif</b>                     | <p>L'un des aspects spécifiques de cet essai repose sur la détermination de scores d'infiltration immunitaire requis au moment de l'inclusion. Deux scores différents (Immunoscore® décrit par Galon et al. et le score TuLIS décrit par Emile et al.) sont utilisés et les patients sont éligibles si l'un de ces deux scores est élevé. Environ 5% des patients auront une tumeur dMMR, 95 % sont pMMR et 14% des CCRm auront un fort infiltrat immun par des lymphocytes T CD3+ et/ou CD8+. Ainsi 393 patients devront être testés pour inclure 55 patients dans cet essai. Il y a environ 20 000 nouveaux CCRm par an en France et environ 10% sont inclus dans les essais thérapeutiques. Il n'y a pas d'essai concurrentiel chez les patients présentant un CCRm avec fort infiltrat immunitaire. Le solide rationnel scientifique pour l'utilisation d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire est un argument supplémentaire pour assurer un bon recrutement.</p>  |
| <b>Hypothèses et calcul de l'effectif</b>                      | <p>Les hypothèses cliniques pour la conception de l'étude sont les suivantes :</p> <p>H<sub>0</sub> : un taux de patients vivants et sans progression radiologique et/ou clinique à 10 mois de 50% ou moins est insuffisant.</p> <p>H<sub>1</sub> : un taux de patients vivants et sans progression radiologique et/ou clinique à 10 mois supérieur à 50% est attendu (efficacité du traitement) ; un taux de 70% est espéré.</p> <p>Avec un risque d'erreur <math>\alpha</math> (unilatéral) de 5% et une puissance de 85%, en utilisant la méthode binomiale exacte, 50 patients sont nécessaires. En tenant compte que 10% des patients ne seront pas évaluable ou perdus de vue à 10 mois, 55 patients devront être inclus.</p> <p>La conclusion de l'étude sera définie selon la règle ci-dessous sur les 50 premiers patients évaluable :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si 32 patients ou plus sont vivants et sans progression radiologique et/ou clinique à 10 mois, alors le traitement sera considéré comme efficace.</li> </ul> |
| <b>Analyse statistique</b>                                     | <p>Les analyses seront faites en intention de traiter modifiée (ITTm) sur tous les patients inclus, quelle que soit leur éligibilité et ayant reçu au moins une dose de traitement (quels que soient la dose et le traitement).</p>   |
| <b>Etude ancillaire</b>  | <p>L'étude ancillaire sur les prélèvements biologiques (sang et selles) et les échantillons de tumeur (primitif) comprendra au minimum l'analyse de biomarqueurs histologiques (autres scores immunitaires, immunohistochimie de PD-L1 et PD-L2), phénotypique (lymphocytes circulants et microbiote intestinal) et moléculaires (ADN tumoral circulant, charge mutationnelle, score immunitaire, expression et / ou amplification de PD-L1 et PD-L2) avec comme objectif principal la recherche de facteurs prédictifs et pronostiques de réponse au traitement par inhibiteurs du point de contrôle immunitaire. Nous chercherons à détecter une association entre le caractère hypermuté, la forte réponse immunitaire et la réponse clinique à l'anti-PD1 (pembrolizumab), comme décrit dans d'autres tumeurs.</p>  |
| <b>Nombre de patients</b>                                      | 55 patients   |
| <b>Durée d'inclusion et de participation de chaque patient</b> | <p>Rythme des inclusions théoriques : 2 patients par mois</p> <p>Nombre de centres théoriques : 25 centres</p> <p>Début théorique des inclusions : Q2 2020</p> <p>Fin théorique des inclusions : 28 mois après le début des inclusions, soit Q4 2022</p> <p>Date théorique de fin d'étude (analyse du critère principal et des critères secondaires): Q4 2023</p>   |