

## RÉSUMÉ

<b>Titre</b>	<b>PRODIGE 59 - (FFCD 1707) - DURIGAST</b> <b>Etude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab + trémélimumab en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique avancé</b>
<b>Promoteur</b>	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
<b>Méthodologie</b>	<b>Evaluation de la tolérance</b> puis - Phase II multicentrique – Randomisée – Non-comparative – centre ouvert
<b>Objectifs de l'étude</b>	<b>Evaluation de la tolérance :</b> Valider la bonne tolérance des combinaisons de traitement en 2 étapes : <ul style="list-style-type: none"><li>- 1ère étape : 5 patients traités avec FOLFIRI (irinotécan à 180 mg/m<sup>2</sup>) + durvalumab -</li><li>- 2ème étape : 6 patients randomisés entre FOLFIRI (irinotécan à 180 mg/m<sup>2</sup>) + durvalumab versus FOLFIRI (<b>irinotécan à 150 mg/m<sup>2</sup></b>) + durvalumab + trémélimumab (3 patients par bras)</li></ul> Les patients seront traités dans 5 centres experts dans l'utilisation des immunothérapies. Les inclusions seront arrêtées à chaque étape pour les analyses de tolérance.  <b>PHASE II :</b> <b>Objectif principal:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pourcentage de patients vivants et sans progression à 4 mois sous traitement de FOLFIRI plus durvalumab versus FOLFIRI plus durvalumab plus trémélimumab chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastrique ou gastro-oesophagienne à un stade avancé et qui ont progressé après une chimiothérapie de première ligne (selon l'échelle RECIST V1.1 évaluée par l'investigateur).</li></ul> <b>Objectifs secondaires:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pourcentage de patients vivants et sans progression à 4 mois selon la relecture centralisée - Survie globale (SG)</li><li>- Temps jusqu'à échec de la stratégie</li><li>- Profil de tolérance</li><li>- Qualité de vie (QoL)</li><li>- Le temps jusqu'à progression (TTP), survie sans progression (SSP médiane), le meilleur taux de réponse objective (TRO) et le taux de contrôle de la maladie (TCM) selon l'investigateur et la relecture centralisée (selon les critères RECIST V1.1 et iRECIST).</li><li>- Critères d'efficacité (SG, SSP, TTP, TCM, TRO) selon l'expression de PD-L1 et d'autres biomarqueurs (voir étude biologique).</li></ul>

<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge <math>\geq 18</math> ans.</li> <li>- Poids <math>&gt; 30</math> kg.</li> <li>- Adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG (type II ou III de Siewert) de stade avancé non résecable prouvé histologiquement.</li> <li>- Statut MSI/MSS connu ou tissu tumoral disponible (congelé ou inclus en paraffine, tumeurs primitives ou métastases) pour permettre la détermination du statut MSS/MSI. L'investigateur doit veiller à ce que les tissus tumoraux soient envoyés après la randomisation des patients.</li> <li>- Échec du traitement de première ligne à base de sel de platine avec ou sans trastuzumab, ou récurrence précoce après chirurgie avec chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante à base de sel de platine, ou progression pendant la chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante à base de sel de platine.</li> <li>- Éligible à un traitement de deuxième ligne par irinotécan et 5-FU. - Lésion mesurable ou non mesurable d'après les critères RECIST 1.1 - Indice de performance ECOG de 0-1.</li> <li>- Fonction organique adéquate : PNN <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, hémoglobine <math>\geq 9</math> g/dl, plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, ASAT/ALAT <math>\leq 3 \times</math> LSN (<math>\leq 5 \times</math> LSN en cas de métastase(s) hépatique(s)), GGT <math>\leq 3 \times</math> LSN (<math>\leq 5 \times</math> LSN en cas de métastase(s) hépatique(s)), bilirubine <math>\leq 1,5 \times</math> LSN, clairance de la créatinine <math>&gt; 40</math> ml/min (MDRD).</li> <li>- Preuve de la ménopause ou test de grossesse urinaire ou sérique négatif pour les patientes non ménopausées.</li> <li>- Les hommes et les femmes susceptibles de procréer acceptent d'utiliser deux méthodes de contraception médicalement efficace (une pour le patient et une pour le partenaire) pendant l'étude et dans les 6 mois suivant la dernière prise du traitement.</li> <li>- Capacité du patient de comprendre, signer et dater le formulaire de consentement éclairé lors de la visite de sélection avant la réalisation de toute procédure spécifique au protocole.</li> </ul>
-----------------------------	--

<b>Critère de noninclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Participation concomitante à une autre étude clinique, sauf s'il s'agit d'une étude observationnelle ou de la période de suivi d'une étude interventionnelle.</li> <li>- Prise de la dernière dose d'un traitement anticancéreux <math>\leq 2</math> semaines avant la première dose du médicament à l'étude.</li> <li>- Radiothérapie dans les 4 semaines précédant la première administration du traitement.</li> <li>- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)</li> <li>- Obstruction intestinale ou antécédent dans les 28 jours précédant la première dose du médicament à l'étude</li> <li>- Toute toxicité significative non résolue de grade <math>\geq 2</math> selon la classification NCI CTCAE v4.0 d'un traitement anticancéreux antérieur (excepté neuropathie et alopecie)</li> <li>- L'utilisation concomitante d'une hormonothérapie pour le traitement d'une maladie non liée au cancer est acceptable.</li> <li>- Intervention chirurgicale lourde (e.g. la cœlioscopie exploratoire n'est pas considérée comme une intervention chirurgicale majeure) dans les 28 jours précédant la première dose du traitement.</li> <li>- Antécédents d'allogreffe de moelle osseuse ou de greffe d'organe solide.</li> <li>- Troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs ou antérieurs documentés (les patients présentant une alopecie, un vitiligo, une hypo ou hyperthyroïdie contrôlée, ou toute maladie cutanée chronique ne nécessitant pas de traitement immunosuppresseur sont éligibles). Les patients n'ayant pas présenté de maladie active au cours des 5 dernières années peuvent être inclus.</li> <li>- Maladie intercurrente non contrôlée, y compris, notamment, infection en cours ou active, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, hypertension artérielle non contrôlée, angor instable, arythmie cardiaque, pneumopathie interstitielle, maladies gastrointestinales chroniques graves accompagnées de diarrhées, ou maladie psychiatrique/situation sociale pouvant constituer un obstacle au respect des exigences de l'étude, augmentant sensiblement le risque d'événements indésirables ou compromettant la capacité du patient à donner son consentement éclairé</li> <li>- Troubles cardiaques sévères dans les 6 mois.</li> </ul>
--------------------------------	---

- Dysfonction hépatique sévère
- Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumopathie d'origine médicamenteuse, de pneumopathie organisée ou signes de pneumonie active au TDM thoracique précédant l'inclusion.
- Antécédents de carcinomatose leptoméningée ou de métastase(s) cérébrale(s) symptomatiques ou non traitée(s). Les patients dont les métastases cérébrales ont été traitées peuvent participer à condition que les symptômes neurologiques développés en conséquence des métastases cérébrales ou de leur traitement soient résolus ou stables soit sans corticoïdes, soit avec une dose de corticoïdes  $\leq 10$  mg/jour de prednisone ou équivalent depuis au moins 14 jours avant le début du traitement.
- Test positif pour le VIH, hépatite B ou C active, ou tuberculose active.
- Déficit immunitaire primitif actif
- Utilisation d'un médicament immunosuppresseur actuelle ou dans les 14 jours précédant la première dose des médicaments à l'étude (à l'exception des corticoïdes intranasaux, inhalés, topiques ou injectables à usage local à dose physiologique ne dépassant pas 10 mg/jour de prednisone ou équivalent/corticoïdes en prémédication en prévention de réactions d'hypersensibilité).
- Administration d'un vaccin vivant atténué au cours des 30 jours précédant la première dose du traitement
- Allergie ou hypersensibilité connue à l'un des médicaments à l'étude ou à l'un de leurs excipients. Afin de vérifier toutes les contre-indications de chaque médicament, veuillezvous référer aux versions mises à jour des RCP présentées en Annexe 9.
- Utilisation concomitante du Millepertuis ou dans les 14 jours précédant la première administration du traitement à l'étude (l'utilisation du Millepertuis est proscrite pendant l'essai)
- Traitement avec de la sorudivine ou des analogues (brivudine)
- Traitement avec des phénytoïnes ou des analogues
- Traitement antérieur par irinotécan, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CLTA4 ou autre immunothérapie pour le traitement d'un cancer.
- Déficit connu en uridine diphosphate glucuronyltransferase (UGT1A1)
- Déficit partiel ou total en DPD (Uracilémie  $\geq 16$  ng/ml).
- Infection active nécessitant l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse lors du Jour 1 du Cycle 1.
- Autre cancer dans les 5 années précédant l'inclusion dans l'étude, à l'exception d'un cancer localisé *in situ*, ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde.
- Patiente enceinte ou allaitante.

<p>Traitement de l'étude</p>	<p><b><u>Evaluation de la tolérance :</u></b></p> <p><b><u>1<sup>ère</sup> étape : Administré à 5 patients</u></b>  <b>FOLFIRI plus durvalumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Durvalumab:</b> 1500 mg pendant 1h – perfusion en IV.</li> </ul> <p>Toutes les 4 semaines jusqu'à progression</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>FOLFIRI (1 cure toutes les 2 semaines, jusqu'à progression):</b></li> <li>- Irinotecan: 180 mg/m<sup>2</sup> pendant 2h – perfusion en IV,</li> <li>- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) pendant 2h – perfusion en IV,</li> <li>- 5-FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> pendant 10 min - bolus IV,</li> <li>- 5-FU continu : 2400 mg/m<sup>2</sup> pendant 46h – perfusion en IV</li> </ul> <p><b><u>2<sup>ème</sup> étape : Administré à 6 patients (3 patients par bras)</u></b>  <b>FOLFIRI plus durvalumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Durvalumab:</b> 1500 mg pendant 1h – perfusion en IV.</li> </ul> <p>Toutes les 4 semaines jusqu'à progression</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>FOLFIRI (1 cure toutes les 2 semaines, jusqu'à progression):</b></li> <li>- Irinotecan: 180 mg/m<sup>2</sup> pendant 2h – perfusion en IV,</li> <li>- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) pendant 2h – perfusion en IV,</li> <li>- 5-FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> pendant 10 min - bolus IV,</li> <li>- 5-FU continu : 2400 mg/m<sup>2</sup> pendant 46h – perfusion en IV.</li> </ul> <p><b>FOLFIRI plus durvalumab plus trémélimumab</b>  Traitement d'induction : 4 cycles (<i>i.e.</i> 1 cure toutes les 4 semaines)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Durvalumab:</b> 1500 mg pendant 1h – perfusion en IV - Toutes les 4 semaines</li> <li>- <b>Trémélimumab:</b> 75 mg pendant 1h – perfusion en IV - Toutes les 4 semaines (pour seulement 4 cycles).</li> <li>- <b>FOLFIRI (1 cure toutes les 2 semaines, jusqu'à progression) :</b></li> <li>- Irinotecan: <b>150 mg/m<sup>2</sup></b> pendant 2h – perfusion en IV,</li> <li>- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) pendant 2h – perfusion en IV,</li> <li>- 5-FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> pendant 10 min - bolus IV,</li> <li>- 5-FU continu : 2400 mg/m<sup>2</sup> pendant 46h – perfusion en IV.</li> </ul> <p>Le trémélimumab est administré pendant 4 cures (4 mois). Le patient continuera de recevoir FOLFIRI plus durvalumab par la suite. En cas de progression sous FOLFIRI plus durvalumab et si le contrôle de la maladie a été obtenu sous FOLFIRI + durvalumab + trémélimumab , le trémélimumab peut être réintroduit à la discrétion de l'investigateur.  Le patient doit avoir 2 semaines de « Wash-out » du traitement de première ligne avant de recevoir le traitement dans l'essai.  Le traitement sera répété toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie, toxicité inacceptable ou refus du patient.</p> <p>Tous les médicaments (irinotécan, acide folinique et 5-FU) à l'exception du durvalumab et du trémélimumab seront fournis dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché ou de leurs recommandations (Thésaurus National de Cancérologie Digestive (<a href="http://www.tncd.org">www.tncd.org</a>)) en France. Un suivi de pharmacovigilance sera mis en place au cours de l'étude.</p> <p><b><u>Phase II :</u></b>  <b><u>Bras A: FOLFIRI plus durvalumab</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durvalumab : 1 500 mg par perfusion IV de 1 heure</li> </ul> <p>Une cure toutes les 4 semaines jusqu'à progression</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>FOLFIRI (1 cure toutes les 2 semaines jusqu'à progression)</b></li> <li>- Irinotécan : 180 mg/m<sup>2</sup> par perfusion IV de 2 heures</li> <li>- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) par perfusion IV de 2 heures</li> <li>- 5-FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus IV de 10 minutes</li> <li>- 5-FU continu : 2 400 mg/m<sup>2</sup> par perfusion IV de 46 heures</li> </ul> <p><b><u>Bras B: FOLFIRI plus durvalumab plus trémélimumab</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Durvalumab :</b> 1 500 mg par perfusion IV de 1 heure - 1 cure toutes les 4 semaines</li> </ul>
------------------------------	---

- **Trémélimumab:** 75 mg par perfusion IV de 1 heure (1 cure toutes les 4 semaines seulement durant 4 cycles)
- **FOLFIRI (1 cure toutes les 2 semaines)**
- Irinotécan : 180 mg/m<sup>2</sup> par perfusion IV de 2 heures
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) par perfusion IV de 2 heures
- 5-FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus IV de 10 minutes
- 5-FU continu : 2 400 mg/m<sup>2</sup> par perfusion IV de 46 heures

	<p><u>Dans le bras B</u> : En plus du FOLFIRI plus durvalumab, le trémélimumab est administré pendant <u>seulement</u> 4 cures, le patient continuera ensuite de recevoir du FOLFIRI plus durvalumab. En cas de progression sous FOLFIRI plus durvalumab et si le contrôle de la maladie a été obtenu sous FOLFIRI + durvalumab + trémélimumab, le trémélimumab peut être réintroduit à la discrétion de l'investigateur.</p> <p>Le patient doit avoir 2 semaines de « Wash-out » du traitement de première ligne avant de recevoir le traitement dans l'essai.</p> <p>Le traitement sera répété toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie, toxicité inacceptable ou refus du patient.</p> <p>Tous les médicaments (irinotécan, acide folinique et 5-FU) à l'exception du durvalumab et du trémélimumab seront fournis dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché ou de leurs recommandations (Thésaurus National de Cancérologie Digestive (<a href="http://www.tncd.org">www.tncd.org</a>)) en France. Un suivi de pharmacovigilance sera mis en place au cours de l'étude.</p>
<b>Analyse de la tolérance</b>	<p><u>Pour les étapes d'évaluation de la tolérance, les patients seront traités dans 5 centres experts dans l'utilisation de traitements d'immunothérapie.</u></p> <p><u>1ère étape</u> : Afin de vérifier la bonne tolérance de l'association FOLFIRI plus durvalumab, 5 patients seront traités par FOLFIRI (irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup>) plus durvalumab (1500 mg) dans 5 centres experts. Les inclusions seront stoppées au 5<sup>ème</sup> patients inclus. Lorsque le 5<sup>ème</sup> patient aura reçu 2 cycles de traitement, l'analyse de sécurité sera effectuée avec toutes les données de tolérance disponibles à cette date. L'examen de ce rapport de sécurité sera effectué par un comité de surveillance indépendant (CSI). La décision du CSI ainsi que les données disponibles seront transmises à l'ANSM. Nous attendrons l'approbation de l'ANSM pour autoriser l'inclusion des patients pour l'étape suivante.</p> <p><u>2e étape</u> : 3 patients par groupe seront randomisés. Ils recevront soit du FOLFIRI (irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup>) plus durvalumab (1500 mg) ou FOLFIRI (<b>irinotécan 150 mg/m<sup>2</sup></b>) plus durvalumab (1500 mg) plus trémélimumab (75 mg). Ces 6 patients seront traités dans les 5 mêmes centres experts. Lorsque le 6<sup>ème</sup> patient aura reçu 2 cycles de traitement, l'analyse de la tolérance sera effectuée avec toutes les données de sécurité disponibles à cette date (pour les 11 patients inclus dans ces phases d'évaluation de la tolérance). L'examen de ce rapport de sécurité sera effectué par un comité de surveillance indépendant (CSI). La décision du CSI ainsi que les données disponibles seront transmises à l'ANSM. Nous attendrons l'approbation de l'ANSM pour ouvrir l'essai de phase II.</p>
<b>Randomisation</b>	<p>L'évaluation de la tolérance se fera pour la première étape sur 5 patients. Un simple processus d'enregistrement sera effectué pour cette première étape d'évaluation de la tolérance.</p> <p>Pour la deuxième étape d'évaluation de la tolérance (3 patients par groupe) et la phase II, le même processus de randomisation sera effectué comme décrit ci-après.</p> <p>La randomisation se fera en utilisant la technique de minimisation selon le ratio 1:1 et les facteurs suivants seront considérés pour la stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre</li> <li>- Durée de contrôle de la maladie avec la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne (pas de contrôle vs contrôle de la maladie &lt; 3 mois vs contrôle de la maladie ≥ 3 mois).</li> </ul>
<b>Calcul de la taille de l'échantillon</b>	<p>Les hypothèses cliniques sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- H<sub>0</sub> : Un taux de patients vivants et sans progression à 4 mois de 50% n'est pas acceptable.</li> <li>- H<sub>1</sub> : Un taux de patients vivants et sans progression à 4 mois de plus de 50% est acceptable. Un taux de 70% de patients vivants et sans progression à 4 mois est attendu.</li> </ul> <p>Avec un risque <math>\alpha</math> (unilatéral) de 5%, une puissance de 85% et selon la méthode binomiale-exacte, 44 patients évaluable sont nécessaires par bras (c'est-à-dire des patients randomisés et avec au moins une dose de produits pris). En supposant que 5% des patients seront non évaluable ou perdus de suivi, 47 patients seront inclus par bras (<b>94 patients au total</b>).</p> <p>En tenant compte de ces 11 patients inclus dans les phases d'évaluation de la tolérance, 105 patients seront inclus au total dans l'essai.</p>

<b>Analyse statistique (généralités)</b>	<p><b>Evaluation de la tolérance :</b> Une liste des caractéristiques descriptives des patients, des traitements et des données sur la tolérance seront fournis au CSI (ainsi qu'à l'ANSM) au moment des analyses, y compris la dose des traitements, les toxicités et les effets indésirables graves.</p> <p><b>Phase II :</b> Le critère d'évaluation principal sera analysé sur la population en intention de traiter modifiée (patients ayant reçu au moins une dose de traitement). Toutes les caractéristiques à l'inclusion seront décrites pour l'ensemble de la population et par groupe de traitement. La description des toxicités et des autres variables à l'inclusion se fera à l'aide des statistiques usuelles : pour les variables continues : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, minimum et maximum, et pour les variables catégorielles : fréquences et pourcentages.</p> <p>Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base de données.</p>
<b>Étude biologique</b>	<p><b>Seulement pour la phase II :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des échantillons de sang (plasma) et de tumeurs seront prélevés prospectivement chez tous les patients afin de permettre des projets de recherche translationnelle (Centre de Ressource Biologique EPIGENETEC, UMR-S 1138, Paris, France, dirigé par le Prof. Pierre Laurent-Puig) afin d'identifier les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du traitement incluant au moins (pour plus de détails voir "études ancillaires") : instabilité microsatellite (ADN tumoral et immunohistochimie), réponse immunitaire (y compris PD-L1 et PD-L2) et score immunitaire (immunohistochimie), ADN tumoral circulant (de base et cinétique), charge mutationnelle tumorale et sous-groupes moléculaires gastriques.</li> <li>- Des échantillons de selles seront également prélevés prospectivement chez tous les patients afin de permettre l'analyse du microbiote (ARNr 16S pour l'identification des bactéries composant le microbiote intestinal des patients).</li> </ul>
<b>Nombre de patients</b>	<p>Evaluation de la tolérance : 11 patients Etude de Phase II randomisée : 94 patients Total sur l'étude (évaluation de la tolérance + phase II) = 105 patients</p>
<b>Durée de l'inclusion et durée de la participation pour chaque patient.</b>	<p>Rythme théorique d'inclusion : 4 par mois Evaluation de la tolérance : 5 centres experts Durée de l'évaluation de la tolérance (11 premiers patients inclus) : 1<sup>er</sup> trimestre 2019 au 1<sup>er</sup> trimestre 2020 <b>Phase II :</b> Nombre de centres : 50 (environ 30 centres actifs) Début théorique des inclusions : 1<sup>er</sup> trimestre 2020 Fin théorique des inclusions : 1<sup>er</sup> trimestre 2022 Fin de l'essai (analyse principale et secondaire) : 2<sup>eme</sup> trimestre 2023</p>