

## SYNOPSIS

|   |  |
|---|--|
| <b>Titre</b>                                | <p style="text-align: center;"><b>ÉTUDE PRODIGE 90 - (FFCD 2204) - PREDIR-NEOREC</b></p> <p style="text-align: center;"><u><b>Dostarlimab néoadjuvant associé à une radiothérapie de courte durée dans le cadre d'une stratégie d'observation et d'attente pour les patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé présentant une instabilité des microsatellites ou un déficit de réparation des mésappariements : essai randomisé de phase II</b></u></p> <p style="text-align: center;"><b>PHRC K-2023-140</b></p> <p style="text-align: center;"><b>N°EU 2024-510772-20-00</b></p>  |
| <b>Promoteur</b>                            | Centre Hospitalier Universitaire de DIJON  |
| <b>Centre de randomisation et d'analyse</b> | Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)  |
| <b>Conception</b>                           | Étude randomisée de phase II, non comparative - multicentrique   |
| <b>Objectifs de l'étude</b>                 | <p><b>Objectif principal :</b> Taux d'échec de la stratégie de traitement (TSF) à 24 mois. Le TSF est défini comme le taux de patients n'ayant pas obtenu de réponse clinique complète (cCR) et ceux ayant obtenu une cCR mais présentant une récurrence locale ou métastatique ou une repousse locale dans les 2 ans.</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolérance (NCI-CTCAE v4.0 évaluant les effets indésirables liés au traitement et non liés au traitement (dostarlimab))</li> <li>• Taux de préservation des organes à 2 ans</li> <li>• Taux d'excision locale, d'excision totale du mésorectum ou de création d'une colostomie/iléostomie permanente à 2 ans.</li> <li>• Qualité (R0, complétude du mésorectum) et morbidité (selon les classifications de Clavien, Dindo et Quirke) de l'excision locale ou de l'excision totale du mésorectum ou de la colostomie/iléostomie permanente si nécessaire.</li> <li>• Survie sans maladie (SSM) à 6, 12, 24 et 36 mois</li> <li>• Survie globale (SG) à 6, 12, 24 et 36 mois</li> <li>• Changements du score de qualité de vie sur les échelles EORTC QLQ-C30 et QLQ-CR29 (à l'inclusion, à 3, 6, 12 et 24 mois)</li> <li>• Syndrome de résection antérieure LARS (à l'inclusion, à 3, 6, 12 et 24 mois)</li> <li>• Score d'incontinence de WEXNER (à l'inclusion, à 3, 6, 12 et 24 mois)</li> <li>• Echelle de la fonction sexuelle chez l'homme IIEF5, chez la femme FSFI (à l'inclusion, à 3, 6, 12 et 24 mois)</li> </ul> |

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Critères d'inclusion</b></p>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge <math>\geq 18</math> ans</li> <li>• Adénocarcinome rectal histologiquement prouvé avec déficit de la réparation des mésappariements (dMMR)/instabilité des microsatellites élevée (MSI-H). Le statut tumoral (dMMR/MSI-H) doit être déterminé <u>par</u> IHC (immunohistochimie) <u>et</u> PCR (réaction en chaîne de la polymérase) ou NGS (séquençage de nouvelle génération).</li> <li>• Adénocarcinome rectal de stade II ou III et du tiers moyen ou inférieur (diagnostiqué sur la base de critères cliniques et IRM standard)</li> <li>• Statut de performance de l'OMS 0 ou 1</li> <li>• Fonction hépatique adéquate : AST et ALT <math>\leq 5 \times</math> LSN (limite supérieure normale), bilirubine totale <math>\leq 35 \mu\text{M/L}</math>, albumine <math>\geq 28 \text{ g/L}</math> et score de Child-Pugh A (si cirrhose associée).</li> <li>• Fonction hématologique adéquate (hémoglobine <math>&gt; 9 \text{ g/dl}</math>, plaquettes <math>&gt; 100 \text{ G/L}</math>, PNN <math>\geq 1,5 \text{ G/L}</math>) et fonction rénale adéquate (clairance de la créatinine <math>\geq 40\text{ml/min}</math> selon la formule MDRD).</li> <li>• Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception pendant l'essai et pendant au moins 4 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux. Les hommes ayant des relations sexuelles avec des femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux.</li> <li>• Capacité du patient à comprendre, signer et dater le formulaire de consentement éclairé avant toute procédure de dépistage spécifique à l'étude.</li> <li>• Patient affilié à un régime de sécurité sociale</li> </ul> |
| <p><b>Critères de non inclusion</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénocarcinome rectal de stade IV et/ou du tiers supérieur (à plus de 10 cm de la marge anale ou sus-péritonéal selon les critères cliniques et IRM standard)</li> <li>• Patient ayant déjà reçu une immunothérapie, une chimiothérapie ou une radiothérapie pour un cancer du rectum</li> <li>• Toxicités persistantes liées au traitement antérieur, de grade supérieur à 1</li> <li>• Patient présente une infection active nécessitant un traitement systémique dans la semaine précédant la première dose prévue du traitement à l'étude.</li> <li>• Contre-indication à la radiothérapie pelvienne</li> <li>• Hypersensibilité au dostarlimab ou à l'un de ses excipients</li> <li>• Allergie à l'un des composants des cellules ovariennes de hamster</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>chinois.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents de maladie auto-immune grave et active mettant en jeu le pronostic vital</li> <li>• Antécédents de maladie cardiaque non contrôlée ou symptomatique.</li> <li>• Maladie pulmonaire interstitielle</li> <li>• Métastases du système nerveux central non contrôlées ou méningite carcinomateuse</li> <li>• Patient ayant une présence documentée de l'Ag HBs [ou de l'Ag HBc] lors de la sélection ou dans les 3 mois précédant la première administration du traitement protocolaire.</li> <li>• Le patient a un résultat positif au test de dépistage des anticorps du VHC ou dans les 3 mois précédant la première administration du traitement protocolaire. NOTE : Les patients ayant un résultat positif au test de dépistage des anticorps anti-VHC en raison d'une maladie antérieure résolue ne peuvent être inclus que si un test de confirmation négatif de l'ARN du VHC est obtenu.</li> <li>• Le patient a un résultat positif au test ARN du VHC lors de la sélection ou dans les 3 mois précédant la première administration du traitement protocolaire. NOTE : Le test ARN du VHC est facultatif et les patients dont le test d'anticorps du VHC est négatif ne sont pas tenus de se soumettre également au test ARN du VHC.</li> <li>• Infection connue par le VIH</li> <li>• Vaccinations (vaccin vivant) dans les 14 jours précédant le début du traitement</li> <li>• Immunosuppression, y compris les sujets atteints d'affections nécessitant un traitement par corticostéroïdes systémiques (&gt;10 mg/jour d'équivalent prednisone)</li> <li>• Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique (vitiligo exclu) au cours des 2 dernières années ou traitement immunosuppresseur administré dans les 7 jours précédant la première administration du traitement.</li> <li>• Antécédents de transplantation d'organe</li> <li>• Femme enceinte ou allaitante</li> <li>• Patient ayant présenté l'une des situations suivantes lors d'une immunothérapie antérieure : tout EI lié à l'immunité (EI) de grade 3 ou plus, événements neurologiques graves liés à l'immunité de tout grade (par ex, syndrome myasthénique/myasthénie grave, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré ou myélite transverse), dermatite exfoliative de tout grade (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique ou réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]) ou myocardite de tout grade. Les anomalies de laboratoire non significatives sur le plan clinique ne sont pas exclusives.</li> </ul> |
|--|--|

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toute maladie évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, etc.</li> <li>• Autre cancer traité au cours des 5 dernières années, à l'exception du carcinome cervical <i>in situ</i> ou du carcinome basocellulaire/spinocellulaire ou d'un cancer du spectre du syndrome de Lynch considéré comme guéri au moment de l'inclusion.</li> <li>• Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant l'inclusion</li> <li>• Personnes privées de liberté, sous tutelle ou incapables de donner leur consentement</li> <li>• Toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique susceptible d'entraver le respect du protocole de l'étude ou du calendrier de suivi.</li> </ul> |
| <b>Traitement de l'étude</b>                       | <p><b>Bras radiothérapie plus dostarlimab :</b> radiothérapie de courte durée (5 grays × 5 jours) suivie d'une perfusion intraveineuse de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pendant 6 mois (9 cycles).</p> <p><b>Bras dostarlimab seul :</b> perfusion intraveineuse de 500 mg de dostarlimab toutes les 3 semaines pendant 6 mois (9 cycles).</p> <p>Pour chaque bras après le traitement de l'étude, le patient sera suivi par une évaluation radiologique, clinique et endoscopique.</p>   |
| <b>Randomisation</b>                               | <p><b>La randomisation (selon un ratio 1:1) des patients suivra la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centre investigateur</li> <li>• T1/T2 vs T3/T4</li> <li>• Marge de résection circonférentielle (CRM) : &lt; 2mm vs. &gt; 2mm</li> <li>• EMVI (Invasion vasculaire extra murale) à l'IRM : Non vs. Oui</li> </ul>   |
| <b>Détermination de la taille de l'échantillon</b> | <p>Il s'agit d'une étude de phase II Simon randomisée 1:1 non comparative à deux bras expérimentaux.</p> <p>Dans chaque bras expérimental, l'objectif est d'évaluer le taux d'échec de la stratégie de traitement à 2 ans de la date de randomisation. Si ce taux est nettement inférieur à 25 %, il est satisfaisant. L'objectif est de vérifier si les traitements expérimentaux peuvent amener le taux d'échec de la stratégie thérapeutique à 2 ans nettement en dessous de ce faible taux de 25%.</p> <p>Les hypothèses suivantes seront considérées dans chaque bras :</p> <p>H0 : taux d'échec de la stratégie à 2 ans de 25% (inintéressant de poursuivre les investigations) ;</p>   |

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
|                                     | <p>H1 : un taux d'échec de la stratégie à 2 ans de 10% ou moins est attendu (justifie une investigation plus poussée).</p> <p>Un essai clinique de phase II à un seul bras en deux étapes (Simon, 1989) sera utilisé pour tester si la proportion de sujets répondant (P) justifie le passage à la phase suivante (<math>H_0 : P \leq 0,75</math> contre <math>H_1 : P \geq 0,9</math>).</p> <p>Pour le design Minimax, avec un taux d'erreur de type I de 0,1, une puissance de 80 % et un bon taux de réponse minimum au traitement de 0,9, le nombre total de sujets requis si l'étude se poursuit jusqu'à la deuxième phase est de 30. Au cours de la première phase, 10 sujets seront nécessaires, et 20 sujets supplémentaires au cours de la deuxième phase, si nécessaire.</p> <p>La taille d'échantillon attendue (moyenne) de ce plan est de 20,51, avec une probabilité d'arrêt après la première étape de 0,47441.</p> <p>Avec 10 sujets à la première étape, l'essai devrait être interrompu si 7 ou moins répondent au traitement.</p> <p>Si l'essai se poursuit jusqu'à la deuxième étape, l'efficacité du traitement est rejetée si 25 ou moins des 30 sujets au total répondent au traitement. Dans le cas contraire, si le nombre de sujets répondant au traitement est supérieur à 25, <math>H_0</math> est rejetée.</p> <p>Avec un taux attendu de 10% de patients non évaluables ou perdus de vue à 2 ans, il sera nécessaire de randomiser 34 patients par bras.</p> |
| <p><b>Analyses statistiques</b></p> | <p>Les analyses seront effectuées sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm). Toutes les statistiques seront effectuées par bras de traitement et sur l'ensemble de la population pour les caractéristiques de base.</p> <p>L'analyse primaire portera sur la population en intention de traiter modifiée, c'est-à-dire incluant tous les patients randomisés évaluables indépendamment de leur éligibilité, les patients atteints d'un adénocarcinome rectal MSI-H/dMMR confirmé et ayant reçu au moins une dose du traitement et de la radiothérapie alloués pour le bras concerné.</p> <p>La description des toxicités et des autres variables de base sera effectuée à l'aide des statistiques habituelles : pour les variables quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile et fourchette, et pour les variables qualitatives : fréquences et pourcentages.</p> <p>Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier.</p> <p>Les résultats seront rapportés en fonction du traitement randomisé.</p>  |

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
|                                     | <p>Les analyses de tolérance seront réalisées chez tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement réel. Si un patient randomisé dans le bras Radiothérapie plus Dostarlimab ne reçoit pas de radiothérapie, sa tolérance sera analysée dans le bras Dostarlimab.</p> <p>Une analyse complémentaire sera réalisée dans la population Per Protocol définie comme les patients atteints d'un adénocarcinome rectal MSI-H/dMMR confirmé, ayant reçu au moins une dose du traitement alloué, ne présentant pas d'écarts majeurs par rapport au protocole et ayant atteint au moins une évaluation de la maladie.</p>  |
| <b>Études ancillaires</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cet essai de phase II randomisé sera associé à un vaste programme translationnel visant à identifier les facteurs pronostiques et prédictifs potentiels pour une stratégie de préservation des organes dans le cancer du rectum MSI-H/dMMR.</li> <li>• Plan de recherche : pour tous les patients de l'étude (n=68) seront soumis à une collecte de tissus pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exome (sur la tumeur et le tissu normal),</li> <li>- 3'RNAseq,</li> <li>- Immunofluorescence HipleX</li> </ul> </li> </ul> <p>En outre, quarante-huit patients/échantillons seront testés pour la transcriptomique spatiale en supposant que 24 patients peuvent avoir une réponse incomplète et/ou une récurrence locale et/ou une récurrence métastatique et seront appariés avec 24 patients ayant une réponse complète et exempts de toute maladie à 2 ans.</p> <p>Collecte de sang pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADNtc</li> <li>- Dosage des cytokines</li> <li>- Protéomique</li> </ul> </p> <p>Collecte de selles pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Microbiote</li> </ul> </p> <p>Collecte des imageries :<br/>Étude radiomique basée sur l'IRM pelvienne</p> |
| <b>Nombre de sujets nécessaires</b> | 68 patients  |
| <b>Calendrier des études</b>        | <p>Taux d'inclusion théorique : 2-3 patients par mois</p> <p>Nombre de sites d'investigation : 20 centres actifs</p> <p>Début théorique des inclusions : T2-T3 2024</p> <p>Fin théorique des inclusions : T2-T3 2026</p> <p>Analyse et premières communications : T2 2028 (avec 3 ans de suivi pour le premier patient et 1 an pour le dernier patient)</p>  |

