

## SYNOPSIS

<b>Titre</b>	<b>PRODIGE 111 – (FFCD 2405) – DOMZIGAST</b> <b>Etude de phase II randomisée évaluant FOLFIRI vs FOLFIRI plus Domvanalimab (anti-TIGIT) and Zimberelimab (anti-PD1) chez les patients avec un adénocarcinome avancé gastrique ou eso-gastrique ou de l'oesophage avec une progression durant ou après la chimiothérapie péri-opératoire</b>
<b>Promoteur</b>	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
<b>Schéma</b>	Phase II randomisée non-comparative multicentrique.
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><b>Objectif principal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de patients vivants sans progression à 6 mois traités par FOLFIRI plus Domvanalimab et Zimberelimab ou FOLFIRI pour un adénocarcinome avancé de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage qui progressent/récidivent (selon les critères RECIST 1.1 évalué par l'investigateur) durant ou après 12 mois de traitement péri-opératoire à base de sel de platine.</li> </ul> <p><b>Objectifs secondaires:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans progression (PFS)</li> <li>- Survie globale (OS)</li> <li>- Profil de tolérance</li> <li>- Qualité de vie (QoL): questionnaires QLQ-C30 version 3.0 et QLQ-STO22</li> <li>- Temps jusqu'à progression (TTP)</li> <li>- Taux de la meilleure réponse objective (BOR)</li> </ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>- Preuve histologique d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou oesophagien localement avancée, non résecable ou métastatique</li> <li>- Tumeur HER2 negative</li> <li>- Statut pMMR (immunohistochimie de 4 protéines MMR) et/ou MSS (PCR ou test NGS)</li> <li>- Score PD-L1 CPS connus (les patients sont éligibles quel que soit leur score CPS et le CPS doit être déterminé sur l'échantillon de tumeur le plus récent)</li> <li>- Disponibilité d'un échantillon de tumeur (avant et après le traitement péri-opératoire déjà prélevé ou nouvellement prélevé)</li> <li>- <b>Acceptation du patient à participer à toutes les études ancillaires</b></li> <li>- Progression durant ou dans les 12 mois qui suivent le traitement pré-opératoire, péri-opératoire ou post-opératoire à base de sel de platine (ex. FLOT, 5FU cisplatin ou FOLFOX) seul ou en combinaison avec de la radiothérapie</li> <li>- Eligible pour un traitement avec irinotecan et 5-FU</li> <li>- Au moins une lésion mesurable sur TDM ou IRM selon les critères RECIST 1.1</li> <li>- Statut ECOG de 0 ou 1</li> <li>- Fonction biologique adéquate définie selon les valeurs de laboratoire ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Neutrophile <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math></li> <li>o Plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math></li> <li>o Hémoglobine <math>\geq 9.0 \text{ g/dL}</math></li> <li>o Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) <math>\leq 3 \times</math> la limite supérieure de la normale (LSN) si pas de métastase hépatique ; <math>\leq 5 \times</math> LSN avec métastase(s) hépatique(s)</li> <li>o Phosphatase alkaline (PAL) <math>\leq 5 \times</math> LSN</li> <li>o Bilirubine totale <math>\leq 1.5 \times</math> LSN</li> <li>o Clairance de la créatinine <math>\geq 50 \text{ mL/min}</math> selon la formule MDRD</li> <li>o Albumine <math>&gt; 28\text{g/L}</math></li> </ul> </li> <li>- Les personnes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser deux méthodes de contraception médicalement acceptables - une pour elles-mêmes et une pour leur partenaire - pendant toute la durée du traitement et jusqu'à six mois suivant la prise de la dernière dose de traitement.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le patient est en mesure de comprendre, de signer et de dater le formulaire de consentement éclairé écrit lors de la visite de sélection avant toute procédure spécifique au protocole</li> <li>- Le patient est bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.</li> </ul>
<b>Critère de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inclusion concomitante à un autre essai clinique, sauf s'il s'agit d'une étude observationnelle.</li> <li>- Pas de traitement antérieur par inhibiteur de point de contrôle immunitaire</li> <li>- Pas de traitement antérieur par Irinotécan</li> <li>- Radiothérapie dans les 4 semaines précédant la première dose de traitement</li> <li>- Hypersensibilité connue à l'un des produits d'investigation ou à au moins un excipient contenu dans la formulation des produits d'investigation.</li> <li>- Traitement par phénytoïne dans les 7 jours précédent la première dose de traitement</li> <li>- Inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de l'UGT1A1 et inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans les 7 jours précédent la première dose du traitement.</li> <li>- Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) défini par un taux d'uracile <math>\geq 16 \text{ ng/mL}</math></li> <li>- Déficit connu en Uridine Diphosphate Glucuronyltransférase (UGT1A1)</li> <li>- Traitement par sorivudine et autres analogues comme la brivudine (qui inhibe de manière irréversible l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase) dans les 4 semaines précédant la première dose de traitement.</li> <li>- Traitement par millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</li> <li>- Antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ou d'obstruction intestinale</li> <li>- Toute toxicité significative non résolue NCI CTCAE v5. 0 <math>\geq</math> grade 2 d'un traitement anticancéreux antérieur (à l'exception de la neuropathie et de l'alopécie)</li> <li>- Antécédents de traumatisme ou de chirurgie majeure dans les 28 jours précédent la randomisation (la pose d'un cathéter d'accès veineux central n'est pas considérée comme une intervention chirurgicale majeure)</li> <li>- Troubles auto-immuns ou inflammatoires graves actifs ou antérieurs documentés ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années (par exemple, avec utilisation d'agents modificateurs de la maladie, de corticostéroïdes ou de médicaments immunosuppresseurs), à l'exception du vitiligo ou de l'asthme/atopie ou de troubles inflammatoires résolus pendant l'enfance. Le traitement de substitution (p. ex. thyroxine, insuline ou corticothérapie physiologique de substitution en cas d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire) n'est pas considéré comme une forme de traitement systémique tel que mentionné ci-dessus.</li> <li>- Infections virales, bactériennes ou fongiques actives nécessitant un traitement parentéral dans les 14 jours précédent la randomisation. Un traitement antibiotique prophylactique (par exemple, pour prévenir une infection des voies urinaires) est autorisé</li> <li>- Vaccinations avec un vaccin vivant dans les 28 jours précédent le début du traitement</li> <li>- Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de maladie pulmonaire interstitielle (y compris antécédents de maladie pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie non infectieuse, pneumopathie non infectieuse, pneumopathie médicamenteuse, pneumonie organisatrice ou signes de pneumopathie active sur le scanner thoracique de dépistage)</li> <li>- Hépatite B ou C active et tuberculose active (chez les participants ayant des antécédents de VHB ou de VHC, les participants dont la charge virale est détectable seront exclus)</li> <li>- Immunodéficience connue ou infection par le VIH avec une charge virale du VIH <math>\geq 200 \text{ copies/mL}</math> ou un nombre de lymphocytes T CD4+ <math>&lt; 350 \text{ cellules}/\mu\text{L}</math> ou prise</li> </ul>

	<p>de médicaments pouvant interférer avec le métabolisme des médicaments de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédent la première dose des médicaments de l'étude (sauf : stéroïdes intranasaux, inhalés, topiques ou injection locale de stéroïdes - à dose physiologique ne dépassant pas 10 mg/jour de prednisone ou son équivalent - stéroïdes en prémédication pour des réactions d'hypersensibilité)</li> <li>- Antécédent de tumeur maligne active au cours des 2 dernières années, à l'exception des cancers localement curables qui ont été apparemment guéris, tels que le cancer de la peau basocellulaire ou squameuse, le cancer superficiel de la vessie, ou le carcinome in situ du col de l'utérus, du sein ou de la prostate</li> <li>- Métastases connues du système nerveux central (SNC) ou leptoméningées non traitées, métastases du système nerveux central (SNC) ou leptoméningées connues, non traitées, symptomatiques ou en progression active (les participants présentant des métastases cérébrales traitées qui sont cliniquement stables et ne nécessitent pas de traitement stéroïdien pendant au moins 14 jours avant la première dose de traitement de l'étude ne seront pas exclus)</li> <li>- Maladie cardiovaseulaire cliniquement significative, accident vasculaire cérébral dans les 3 mois précédent la randomisation, angor instable ou angor d'apparition récente dans les 3 mois précédent la randomisation, infarctus du myocarde dans les 6 mois précédent la randomisation, ou arythmie instable dans les 3 mois précédent la randomisation</li> <li>- Intervalle QTc &gt; 480 msec</li> <li>- Mauvais état nutritionnel (perte de poids de plus de 10% au cours du dernier mois)</li> <li>- Femme enceinte ou allaitante, femmes en âge de procréer n'ayant pas eu de test de grossesse négatif</li> <li>- Personne privée de liberté ou sous tutelle ou incapable de donner son consentement</li> <li>- Incapacité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques</li> </ul>
Traitement de l'étude	<p><b><u>Bras A (bras expérimental) : FOLFIRI plus Zimberelimab and Domvanalimab and FOLFIRI</u></b></p> <p><b>- IMMUNOTHERPAIE (toutes les 4 semaines, jusqu'à progression avec un maximum de 2 ans de traitement) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zimberelimab: 480 mg, (J1) en IV de 60 minutes (<math>\pm 5</math> minutes) suivi à au moins 30 minutes d'intervalle de après un intervalle de 30 minutes de</li> <li>- Domvanalimab: 1600 mg, à J1 en (+15 minutes) IV de 60 minutes (<math>\pm 5</math> minutes) suivi après un intervalle de 30 minutes de FOLFIRI</li> </ul> <p><b>- FOLFIRI (toutes les 2 semaines, jusqu'à progression) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Irinotecan: 180 mg/m<sup>2</sup> en IV de 90 min IV,</li> <li>- Acide Folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV de 2 heures,</li> <li>- 5-FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV bolus de 10 minutes,</li> <li>- 5-FU continu : 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 46 heures</li> </ul> <p><b><u>Bras B (bras contrôle) : FOLFIRI</u></b></p> <p>Toutes les 2 semaines jusqu'à progression</p> <p><b>- FOLFIRI (every 2 weeks (Q2W), until progression):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Irinotecan: 180 mg/m<sup>2</sup> en IV de 90 min IV,</li> <li>- Acide Folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV de 2 heures,</li> <li>- 5-FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV bolus de 10 minutes,</li> <li>- 5-FU continu : 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 46 heures</li> </ul> <p><b>Un traitement d'entretien (LV5FU2 dans le bras contrôle et LV5FU2 + Domvanalimab and Zimberelimab dans le bras expérimental) est autorisé en cas de contrôle de la maladie et après au moins 6 mois de traitement par FOLFIRI. L'interruption complète</b></p>

	<b>du traitement ou l'administration de Domvanalimab seul ou de Zimberelimab seul n'est pas autorisée. En cas de progression au cours du traitement d'entretien après au moins 4 mois d'arrêt de l'irinotécan, l'irinotécan peut être réintroduit et les patients DOIVENT rester inclus dans l'essai DOMZIGAST.</b>
<b>Analyse précoce de tolérance</b>	Afin de s'assurer de la bonne tolérance de l'association FOLFIRI plus Zimberelimab et Domvanalimab, une analyse de sécurité sera réalisée sur les 10 patients premiers patient traités avec cette combinaison de traitement. L'évaluation du rapport de tolérance sera réalisée par un comité indépendant de surveillance des données (IDMC). La décision de l'IDMC, ainsi que les données disponibles, seront soumises à l'Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).
<b>Randomisation</b>	<b>La randomisation des patients (selon le ratio 2:1) suivra la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs suivants:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centre</li> <li>• Délai de progression (avant vs après les 6 mois de traitement péri-opératoire)</li> <li>• Stade (localement avancé non résécable vs métastatique)</li> <li>• PD-L1 CPS (&lt;5 versus ≥5)</li> </ul>
<b>Détermination du nombre de sujets nécessaire</b>	Les hypothèses cliniques sont: $H_0$ : 30% des patients vivants sans progression à 6 mois est insuffisant $H_1$ : un taux de patient vivant sans progression à 6 mois de plus de 30% est acceptable. Un taux de 47% à 6 mois est espéré. Alpha = 5% (unilatérale). Méthode binomiale exacte, puissance = 83%.  60 patients dans le bras expérimental est nécessaire. Avec un taux de patients non évaluables ou perdus de vue de 5%, a total de <b>95 patients</b> selon le <b>ratio 2:1</b> devront être randomisés: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 63 patients dans le bras expérimental (<b>FOLFIRI plus Zimberelimab and Domvanalimab</b>)</li> <li>- 32 patients dans le bras contrôle (<b>FOLFIRI</b>).</li> </ul> Les règles de décision ne s'appliquent qu'au bras expérimentale (sur 60 patients) : si ≤ 24 des 60 patients sont vivants et sans progression à 6 mois, le bras est déclaré inefficace.
<b>Analyse statistique</b>	Toutes les caractéristiques de base seront décrites pour l'ensemble de la population et par bras de traitement.  Le critère d'évaluation principal (taux de patients vivants sans progression à 6 mois) sera analysé sur la population en intention de traiter modifiée (patients ayant reçu au moins une dose de traitement).  La description des toxicités et des autres variables de base sera effectuée à l'aide des statistiques habituelles, pour les variables continues : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile et étendue, et pour les variables catégorielles : fréquences et pourcentages.  Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier pour les critères d'évaluation du temps écoulé avant l'événement. Un plan d'analyse statistique (PAS) détaillé sera rédigé avant le gel de la base de données.
<b>Etudes ancillaires</b>	<b>Les études ancillaires sont obligatoires. Pour tous les patients, un échantillon de tumeur sera demandé afin d'évaluer les biomarqueurs prédictifs et pronostiques de réponse au traitement.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sans (plasma) et échantillon de tumeur seront collectés pour tous les patients afin de définir des biomarqueurs prédictifs d'efficacité de traitement notamment :</b> réponse immunitaire (CD3, CD4, CD8 et FoxP3) et scores immunitaires (immunohistochemistry), ADN tumoral circulant (baseline and cinétique), charge mutationnelle tumorale (TMB), statut EBV (EBER probe), mutation <i>POLE</i> mutation et sous-groupe moléculaire gastrique. 2 tubes cell free DNA de sang seront collectés avant la 1ère cure de traitement, avant la 3ème cure de traitement et à progression (avant la 1ère cure du traitement ultérieur).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Des échantillons de selles seront collectés pour tous les patients afin d'analyser le microbiote (shotgun metagenomics).</b> Les échantillons de selles seront collectés avant la 1ère cure de traitement et à la première évaluation à 8 semaines.</li> <li>- <b>Tous les TDM seront collectés</b> jusqu'à progression et le 1er après progression pour les études radiologiques ancillaires. All CT-scan.</li> </ul>
<b>Nombre de patients nécessaire</b>	95 patients
<b>Calendrier de l'étude</b>	<p>Taux théorique d'inclusions : 10 patients par mois      Début théorique des inclusions : Q4 2025      Fin théorique des inclusions : Q4 2027      Fin de l'étude (Analyse des critères principal et secondaires) : Q4 2028      Durée totale de l'étude : 3 ans</p>