

SYNOPSIS

Titre	<p style="text-align: center;">PRODIGE 54 – FFCD 1603 – SAMCO</p> <p style="text-align: center;">ETUDE DE PHASE II MULTICENTRIQUE RANDOMISEE COMPARANT L’EFFICACITE ET LA TOLERANCE DE L’AVELUMAB VERSUS UN TRAITEMENT STANDARD EN 2^{ème} LIGNE CHEZ LES PATIENTS AVEC CANCER COLORECTAL METASTATIQUE ET INSTABILITE MICROSATELLITAIRE (MSI)</p>
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Etude de phase II randomisée, comparative, ouverte, multicentrique
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal : Comparer entre les deux bras de traitement (bras A : chimiothérapie de 2^{ème} ligne, bras B : avélumab) la survie sans progression évaluée par l’investigateur selon les critères RECIST v1.1</p> <p>Objectifs secondaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps jusqu’à progression évalué par l’investigateur - Survie globale (médiane) - Temps jusqu’à meilleure réponse - Taux de réponse objective - Meilleure réponse sous traitement - Toxicités selon le NCI-CTC v4.0 - Taux de résection secondaire (R0 et R1) - Réponse histologique en cas de résection secondaire (critères TRG) - Evolution des marqueurs tumoraux (ACE) - Qualité de vie (QLQ C30) <p><u>En relecture centralisée selon les critères RECIST 1.1 et IRECIST :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps jusqu’à progression - Temps jusqu’à meilleure réponse - Taux de réponse objective - Meilleure réponse sous traitement - Profondeur de réponse (depth of response) - Fonte tumorale précoce (early tumor shrinkage) à 8 semaines - Survie sans progression
Critères d’inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé avec métastase(s) non résecable(s) - Tumeur MSI-H déterminée par immunohistochimie (perte d’expression de MLH1, MSH2, MSH6 et/ou PMS2) et par biologie moléculaire (MSI-H sur l’analyse de microsatellites à partir de l’ADN tumoral, selon la pratique courante du centre inclueur) - Au moins une cible mesurable (tumeur primitive ou métastase) selon les critères RECIST v1.1 - Statut mutationnel RAS et BRAF - Age \geq 18 ans - OMS \leq 2 - Espérance de vie \geq 3 mois - Patient en échec (progression ou toxicité inacceptable) d’une mono ou bichimiothérapie à base de fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) +/- irinotécan +/- oxaliplatine avec ou sans cétuximab, bévacizumab, panitumumab ou aflibercept (les patients en progression lors ou dans les 6 mois qui suivent l’arrêt d’une chimiothérapie adjuvante sont éligibles) - PNN \geq 1500 /mm³, plaquettes \geq 100 000/mm³, Hb \geq 9 g/dL - Bilirubinémie totale \leq 25 μmol/L, ASAT \leq 3x LSN, ALAT \leq 3 x LSN (patient avec métastase hépatique ASAT, ALAT $<$ 5xLSN), PAL $<$ 2.5 x LSN (patient avec métastase hépatique PAL $<$ 5 x LSN) , TP $>$ 60% - Clairance de la créatinine \geq 50 mL/min selon formule MDRD - Patient affilié à un régime de sécurité sociale - Information du patient et signature du consentement éclairé

	<ul style="list-style-type: none"> - Bloc tumoral disponible
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient éligible d'emblée à un traitement curatif (chirurgical ou/et percutané) après discussion en RCP - Patient ayant progressé sous FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI en 1^{ère} ligne - Métastase cérébrale - Traitement antérieur par anti-PD1 ou anti-PDL1 - Infection nécessitant une thérapie systémique - 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) - Traitement immunosuppresseur au long cours (les patients nécessitant une corticothérapie sont éligibles si ils sont administrés à la dose < ou = 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. - Patients transplantés (incluant les transplantations de cellules souches), séropositifs pour le VIH, ou autres syndromes d'immunodéficience - Infection active par le VHB ou le VHC - Hypersensibilité sévère connue aux anticorps monoclonaux (les réactions au cétuximab ne sont pas une contre-indication) ou antécédent de choc anaphylactique, ou d'asthme non contrôlé - Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans l'étude (oxaliplatine, irinotecan, leucovorine, 5-fluorouracile et thérapie ciblée choisie [bévacizumab, aflibercept, cétuximab ou panitumumab]). Pour vérifier les contre-indications, merci de vous référer aux versions actualisées des RCP présentées en annexe 8 du protocole. - Neuropathie sensitive périphérique avec gêne fonctionnelle - Persistance de toxicités liées à la chimiothérapie de 1^{ère} ligne de grade ≥ 2 (NCI-CTC v4.0) (excepté l'alopécie et la neuropathie séquellaire de l'oxaliplatine) - Vaccination dans les 4 semaines précédant le début du traitement - Intervalle QT/QTc > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes - $K^+ < \text{LIN}$, $Mg^{2+} < \text{LIN}$, $Ca^{2+} < \text{LIN}$ - 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 - Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire - Patient présentant une pneumopathie interstitielle, une fibrose pulmonaire ou toute autre insuffisance respiratoire sévère connue (VEMS < 50% de la théorique) - Antécédent de maladie inflammatoire digestive, d'occlusion ou de sub-occlusion non résolue sous traitement symptomatique - Antécédent de pathologies malignes dans les 5 dernières années à l'exception du carcinome cutané basocellulaire ou du carcinome <i>in situ</i> du col utérin correctement traités - 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 - 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 - Personnes privées de liberté ou sous tutelle - Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques - Tuberculose Active - Déficit complet ou partiel en DPD (Uracilmie ≥ 16 ng/ml)
Traitement de l'étude	<p>Bras A (bras de référence) : au choix de l'investigateur</p> <p><i>Chimiothérapie :</i> FOLFIRI (si le patient a été traité par FOLFOX en 1^{ère} ligne) ou FOLFOX (si le patient a été traité en 1^{ère} ligne par FOLFIRI) et au choix de l'investigateur si le patient a reçu une fluoropyrimidine seule.</p>

	<p>Oxaliplatine : 85 mg/m² en IV sur 2 heures OU Irinotécan : 180 mg/m² en IV sur 1 heure 30 plus</p> <p>Acide folinique : 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si Acide L folinique) en IV 2 heures</p> <p>5FU bolus : 400 mg/m² en IV en bolus de 10 minutes</p> <p>5FU continu : 2400 mg/m² en IV sur 46 heures</p> <p><i>+/- thérapie ciblée au choix de l'investigateur. La thérapie ciblée doit être faite dans le cadre de son AMM et choisie en fonction de la chimiothérapie associée.</i></p> <p>Cétuximab : 500 mg/m² ou Panitumumab : 6 mg/Kg ou Bévacicumab : 5 mg/Kg ou Aflibercept : 4 mg/Kg</p> <p>1 cure tous les 14 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ou refus du patient</p> <p>Bras B (bras expérimental) Avélumab : 10 mg/Kg</p> <p>1 cure tous les 14 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ou refus du patient</p>
Randomisation	<p>La randomisation (1 :1) des patients se fera selon la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs de stratifications suivants :</p> <p>Centre OMS : 0-1 vs 2 Statut BRAF : non muté vs muté Age : < 70 ans vs ≥ 70 ans</p>
Calcul de la taille de l'échantillon	<p>Les hypothèses pour le calcul du nombre de sujets sont :</p> <p>H₀ : La médiane de survie sans progression n'est pas différente entre les 2 bras. H₁ : La médiane de survie sans progression est différente entre les 2 bras. Une amélioration de 5 mois est espérée en faveur du bras B (Avelumab) (passage de 7 à 12 mois, HR=0.58)</p> <p>En utilisant un design fixe selon la méthode de Schoenfeld et en considérant un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 80%, 106 évènements (progressions ou décès) sont nécessaires pour démontrer cette différence.</p> <p>Avec un taux de recrutement estimé à 3 patients par mois, une durée de suivi pour chaque patient de 24 mois, et un pourcentage de perdus de vue ou non évaluables de 15%, 132 patients devront être randomisés.</p>
Analyse statistique	<p>L'analyse du critère principal et des critères secondaires d'efficacité sera réalisée en intention de traiter modifiée (ITTm), auprès de l'ensemble des patients randomisés avec un colorectal métastatique de statut MSI validé par immunohistochimie et biologie moléculaire, quels que soient leurs critères d'éligibilité et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude.</p> <p>Une analyse per-protocole (PP) du critère principal sera également effectuée : la population per-protocole est définie comme l'ensemble des patients randomisés avec un cancer colorectal métastatique de statut MSI validé par immunohistochimie et biologie moléculaire remplissant les critères d'éligibilité de l'étude, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une évaluation tumorale.</p> <p>Les critères de tolérance seront analysés selon la population ITT et ITTm.</p>
Etude ancillaire	<p>Etude ancillaire sur prélèvement biologique (sang) et échantillon de tumeur (primitif et/ou métastase(s)) pour rechercher les facteurs prédictifs de réponse au traitement et pronostiques. Cette étude inclut au minimum la détermination d'un immunoscore au niveau du tissu tumoral ainsi que des analyses somatiques tumorales. L'objectif principal est de générer des hypothèses permettant de déterminer de futurs biomarqueurs prédictifs de la réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, notamment taux d'ADNtc, IHC sur la tumeur (PD-L1, PD-1, PD-L2, CD8, CD4, CD3, FoxP3), charge mutationnelle et statut hyperméthylé.</p> <p>Etude ancillaire microbiote (prélèvement de selles) avec pour objectif d'étudier la relation entre la composition du microbiote intestinale (avant traitement et en cours de traitement) et la réponse antitumorale à l'avelumab ou à la chimiothérapie. Les résultats de cette étude pourrait permettre d'ouvrir de nouvelles perspectives concernant la manipulation du microbiote intestinale (par exemple : transplantation fécale ou complémentation microbiote), avec possibilité d'améliorer l'identification des répondeurs aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire et également d'augmenter leur efficacité et tolérance.</p>
Nombre de patients	132 patients

Durée d'inclusion et de participation de chaque patient	Rythme des inclusions théoriques: 3 patients par mois Nombre de centres théorique: 50 centres Début théorique des inclusions: Q3 2017 Fin théorique des inclusions: 39 mois après le début des inclusions, soit Q4 2020 Date théorique de fin d'étude: Q4 2024
----------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------