

SYNOPSIS

TITRE	Cohorte prospective nationale évaluant les facteurs prédictifs de <u>résistance à l'immunothérapie</u> chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique avec instabilité des microsatellites
PROMOTEUR	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
COORDONNATEUR NATIONAL	Aziz ZAANAN
CO-COORDONNATEURS	Romain COHEN (GERCOR) Christelle DE LA FOUCHARDIERE (UNICANCER-GI)
COMITE DE REDACTION	Romain Cohen, Clélia Coutzac, Jean-François Emile, Christelle de la Fouchardière, Vincent Hautefeuille, Melissa Kadi, Astrid Lièvre, Pierre Laurent-Puig, Jean-Marc Phelip, Julien Taieb, David Tougeron, Anthony Turpin, Aziz Zaanan
SCHEMA D'ETUDE	Etude de cohorte observationnelle multicentrique impliquant la personne humaine
OBJECTIFS	<p>Objectif principal : Identification des facteurs prédictifs de résistances à l'immunothérapie par pembrolizumab en première ligne de traitement du CCRm non résécable MSI.</p> <p>La résistance primaire sera définie comme la progression d'emblée de la maladie (lors du premier bilan d'évaluation, hors pseudo-progression).</p> <p>La résistance secondaire sera définie comme la progression survenant après un contrôle de la maladie.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale à 12, 24 et 36 mois - Taux de réponse objective évaluée par l'investigateur au premier et deuxième bilan d'évaluation - Meilleure réponse sous traitement - Taux de résection secondaire (R0 et R1) - Réponse histologique en cas de résection secondaire (critère TRG selon Rubbia-Brandt) - Toxicités selon le NCI-CTC v4.0 - Evolution des marqueurs tumoraux (ACE, CA19.9) - Qualité de vie (questionnaire QLQ - C30) - Traitements combinés et/ou ultérieurs <p><u>En relecture centralisée selon les critères RECIST 1.1 et iRECIST</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression à 12, 24 et 36 mois - Taux de réponse objective - Meilleure réponse sous traitement - Temps jusqu'à meilleure réponse

	<p>Objectifs translationnels : Identification des facteurs prédictifs de résistance à l'immunothérapie (caractéristiques clinico-biologiques, biomarqueurs plasmatiques ou tumoraux), primaires ou secondaires.</p>
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de plus de 18 ans - Adénocarcinome colorectal confirmé histologiquement avec métastase(s) non résecable(s) recevant une immunothérapie en première ligne de traitement par pembrolizumab - Tumeur avec instabilité microsatellitaire déterminée par immunohistochimie (perte d'expression de MLH1, MSH2, MSH6 et/ou PMS2) et/ou par biologie moléculaire (MSI-H sur l'analyse de microsatellite à partir de l'ADN tumoral selon la pratique courante du centre inclueur) (= indication du pembrolizumab selon le libellé de l'AMM).
CRITERES DE NON-INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints d'un autre cancer concomitant au moment du diagnostic nécessitant un traitement systémique ou influençant le pronostic selon l'équipe médicale. - Traitement antérieur par anti-PD1 ou anti-PDL1. - Traitement antérieur par chimiothérapie +/- thérapie ciblée pour le cancer colorectal métastatique MSI/dMMR - Contre-indication due à des raisons psychologiques ou socio-démographiques pouvant entraver le suivi (déficit cognitif, troubles psychiques incompatibles avec le recueil d'une non-opposition ou d'un consentement ; incapacité d'être suivi dans le même centre durant toute la période de suivi pour des raisons géographiques). - Les femmes enceintes et les personnes sous sauvegarde de justice - Patient faisant l'objet d'une mesure de protection (patient sous tutelle ou curatelle) - Opposition à la participation à l'étude.
POPULATION DE L'ETUDE	<p>Inclusion prospective des patients recevant une immunothérapie en première ligne de traitement par pembrolizumab (selon le libellé de l'AMM), pour un CCRm MSI non résecable.</p> <p>Peuvent également être inclus de façon rétrospective dans la cohorte, les patients ayant reçu le pembrolizumab dans la même indication dans un cadre compassionnel depuis février 2021.</p>
DONNEES EXHAUSTIVES RECUEILLIES	<ul style="list-style-type: none"> -<u>Les caractéristiques des patients</u> : âge, sexe, indice de performance OMS, poids, taille, % d'amaigrissement sur les 6 derniers mois, prise d'antibiotiques (type, date de début, date de fin) avant l'immunothérapie. -<u>Caractéristiques des tumeurs</u> : grade de la tumeur, site de la tumeur primitive, composante mucineuse, sites métastatiques, statut synchrone/métachrone des

	<p>métastases, statut dMMR/MSI en biologie moléculaire et/ou immunohistochimie, statut RAS et BRAF, hyperméthylation de MLH1.</p> <p><u>-Paramètres biologiques</u> : marqueurs tumoraux (ACE, CA 19-9), score de Köhne (incluant les phosphatases alcalines et leucocytes), taux de LDH (lactate déshydrogénases), albumine, numération des lymphocytes, éosinophiles et des neutrophiles.</p> <p><u>-Type de traitement</u> : immunothérapie par pembrolizumab (date, posologie, cycle, durée, toxicité), chirurgie de la tumeur primitive et/ou des métastases (réponse histologique), autre technique de destruction des métastases (radiofréquence, radiothérapie, autres), traitement pseudo-adjuvant après chirurgie/destruction locale.</p> <p><u>Toxicité</u> selon le NCI-CTC v4.0</p> <p><u>-Résultats de l'immunothérapie</u> : taux de réponse objective et survie sans progression (selon les critères RECIST et iRECIST) ; pseudo-progression ; cause de décès et survie globale.</p> <p><u>Les imageries (scanners et/ou IRM)</u> : seront recueillies à l'inclusion, puis au premier et deuxième bilan d'évaluation, à la meilleure réponse et à progression pour tous les patients inclus. Une évaluation centralisée du RECIST et iRECIST sera organisée par la suite pour répondre aux critères secondaires de l'étude.</p> <p>Pour les cas de pseudo-progression suspectée, les imageries à la pseudo-progression et au contrôle (4 à 8 semaines) seront également collectées.</p> <p>Il sera possible de déposer les imageries sur la plateforme dédiée KEOSYS IMAGYS ou d'envoyer des CD au CRGA à la FFCD Faculté de Médecine, 7 Boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon Cedex, France.</p> <p>- Questionnaire de qualité de vie (QLQ-C30) à l'inclusion, à 6 semaines, puis tous les 3 mois jusqu'à progression radiologique.</p>
<p>ETUDES BIOLOGIQUES</p>	<p><u>Un recueil des échantillons tumoraux et sanguins sera organisé :</u></p> <p>Des échantillons tumoraux seront recueillis pour tous les patients et les échantillons sanguins uniquement pour les patients inclus de façon prospective.</p> <p>Le centre de ressources biologiques EPIGENETEC de l'université de Paris cité sera responsable des collections biologiques réalisées dans le cadre de cette cohorte.</p> <p><u>Pour les échantillons tumoraux :</u></p> <p>Analyse en IHC et en biologie moléculaire avec statut dMMR/MSI (en biologie moléculaire et immunohistochimie), panel NGS (incluant les gènes KRAS, NRAS, BRAF, PI3K, POLE, JAK1, beta2 microglobuline, et d'autres), anomalies de fusion (comme NRTK), charge mutationnelle de la tumeur (TMB), phénotype CIMP, hyperméthylation du promoteur du gène MLH1, sous-types moléculaires consensuels (CMS), infiltration lymphocytaire, score PDL1, immunoscore, signature moléculaire et tout autre</p>

	<p>biomarqueur pertinent identifié dans les années à venir au moment des analyses.</p> <p><u>Pour les échantillons plasmatiques :</u></p> <p><u>3 prélèvements plasmatiques seront réalisés</u> : au moment du diagnostic (=avant la première injection d'immunothérapie), le jour de la 2^{ème} injection (=3 ou 6 semaines après le début de traitement), et à progression de la maladie.</p> <p>Ces prélèvements serviront à étudier l'ADN tumoral circulant (ADNtc) et d'autres biomarqueurs plasmatiques pertinents à venir.</p>
ANALYSE STATISTIQUE	<p>Les variables quantitatives seront décrites selon médiane, l'intervalle interquartile, la moyenne, l'écart type, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives seront décrites en termes de fréquences et de pourcentages.</p> <p>La résistance sera évaluée par le taux de patients vivants et sans progression à la première évaluation radiologique (résistance primaire) et après un contrôle de la maladie (résistance secondaire). Les courbes de survie seront estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et décrites à l'aide de leurs médianes et de leurs intervalles de confiance à 95 %.</p> <p>Les facteurs prédictifs de résistances à l'immunothérapie seront étudiés chez les patients traités par pembrolizumab en première ligne de traitement, selon les critères RECIST v1.1 et/ou iRECIST.</p> <p>Les facteurs prédictifs de la résistance seront étudiés à l'aide d'une régression logistique multivariée. A partir d'un modèle complet (incluant l'ensemble des variables prédictives candidates et éventuellement des termes d'interaction) une procédure de sélection de modèle basée sur le critère AIC et utilisant une approche pas à pas descendante et ascendante permettra de sélectionner le meilleur modèle. La calibration de ce modèle sera évaluée suivant une approche à la fois numérique et graphique telle que proposée dans Harrell et al. (1996). Nous considérerons dans un second temps, la méthode des forêts aléatoires qui est une approche plus récente d'apprentissage statistique. Nous étudierons et comparerons les performances du modèle prédictif issu de cette approche à celles du modèle obtenu dans la première approche. Des analyses supplémentaires pourront être effectuées (comparaison des survies selon les caractéristiques médico-cliniques des patients).</p>
CALENDRIER	<p>Début des enregistrements : janvier 2024</p> <p>Fin théorique des inclusions : janvier 2026 (2 ans)</p> <p>Fin du suivi : septembre 2029 (3 ans)</p> <p>Analyse du critère principal et des critères secondaires : Q4 2029</p>