



**Association d'immunothérapie périopératoire
(Nivolumab et ipilimumab en per-opératoire et nivolumab en post-
opératoire) chez des patients atteints d'un adénocarcinome oeso-
gastrique localisé dMMR et/ou MSI
Etude GERCOR de phase II**

SYNOPSIS

NEONIPIGA D18-02

EudraCT Number : 2018-004712-22

Promoteur :	GERCOR 151 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75011 Paris, France Tel. : +33 (0) 1 40 29 85 00 Fax : +33 (0) 1 40 29 85 08
Contact Médical	Dr Marie-Line GARCIA GERCOR Email : marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr
Investigateur Coordonnateur :	Pr Thierry ANDRE Service d'oncologie médicale, Hôpital Saint-Antoine 184 rue Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Tel : +33 (0) 149282327 Fax : +33 (0) 149282954 Email : thierry.andre@aphp.fr
Pathologiste référent	Pr Magali Svrcek Department of Pathologie, Hospital Saint-Antoine 184 rue Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Email: magali.svrcek@aphp.fr
Méthodologie - Statistique :	Ph D. VERNEREY Méthodologie et qualité de vie en oncologie (INSERM 1098) Université de Besançon, PCBio 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France Email : dvernerey@chu-besancon.fr

SYNOPSIS / Date 03 juin 2019 (version 1.2)



SYNOPSIS

NOM DE L'ETUDE	GERCOR Etude de phase II – NEONIPIGA D18-02
NUMERO EUDRACT	2018-004712-22
TITRE	Association d'immunothérapie périopératoire (Nivolumab et ipilimumab en per-opératoire et nivolumab en post-opératoire) chez des patients atteints d'un adénocarcinome oeso-gastrique localisé dMMR et/ou MSI. Etude GERCOR de phase II.
PROMOTEUR	GERCOR 151 Rue du Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Prof. Thierry André Service d'oncologie médicale, Hôpital Saint Antoine, Paris, France
STUDY RATIONALE	<p>En France, l'incidence et la mortalité dues au cancer gastrique sont respectivement de 6 685 nouveaux cas et 4 362 décès. Chez les patients présentant un adénocarcinome œso-gastrique résecable, la chirurgie radicale est la seule option curative. Malgré l'évolution des stratégies thérapeutiques multimodales, le cancer œso-gastrique reste l'un des cancers les plus meurtriers, son taux de survie à 5 ans n'atteignant que 22%. Lorsque la maladie est localisée, la chimiothérapie périopératoire avec des agents cytotoxiques est la stratégie privilégiée, car elle augmente le taux de survie globale (OS). Cependant, dans les cancers oeso-gastriques avec instabilité des microsatellites (MSI) est un facteur pronostic favorable, la combinaison de chimiothérapie cytotoxique recommandée semble inefficace et même délétère dans 3 études et en particulier, comme le suggère l'analyse post-hoc de l'essai MAGIC. Dans cette étude, les patients atteints de tumeurs MSI traitées avec une chimiothérapie et chirurgie avaient un pronostic plus sombre que ceux avec une tumeur MSI traités avec la chirurgie seule. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur les patients atteints d'un adénocarcinome oeso-gastrique MSI/dMMR (mismatch repair) traités par FLOT (docétaxel, oxaliplatine et 5-fluorouracile [5-FU] / leucovorine [LV]).</p> <p>Les cancers œso-gastrique sont divisés en quatre sous-types moléculaires, le sous-type MSI représentant 5 à 20% de tous les cancers gastriques. Il est maintenant bien établi que le statut dMMR et le phénotype MSI sont les marqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie. Les inhibiteurs de <i>checkpoints</i> Immunitaires, dans les cancers métastatiques œso-gastriques, ont montré une activité clinique modeste. Le taux de réponse objective de 11% avec le nivolumab suggère que seul un petit groupe de patients bénéficie du traitement¹⁰.</p>

Dans le but d'identifier les déterminants de la réponse, Kim et al. ont effectué la caractérisation moléculaire des tissus et de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) de 61 patients atteints d'un cancer gastrique métastatique traités par le pembrolizumab dans le cadre d'un essai clinique prospectif de phase 2. Des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique présentant une tumeur MSI (n = 7) ont présenté une réponse spectaculaire au pembrolizumab (ORR de 85,7% ; n = 6: 3 réponses complètes et 3 réponses partielles).¹¹ Il existe d'autres données encourageantes dans une analyse de sous-groupe de patients atteints de tumeurs oeso-gastrique métastatique MSI/dMMR inclus dans une étude de phase II avec un taux de réponse objective (RO) de 57% traités par pembrolizumab. Dans une autre étude, chez cinq patients présentant un cancer oeso-gastrique métastatique MSI/dMMR réfractaire à la chimiothérapie standard, trois ont présenté une réponse complète (60%) et deux une maladie stable.

La thérapie utilisant des inhibiteurs de check points immunitaires s'est révélée efficace dans diverses tumeurs MSI/dMMR. Dans le cancer colorectal métastatique (mCRC) MSI et/ou dMMR, l'association de nivolumab et d'ipilimumab a montré un ORR de 55% (IC à 95%, 45,2 à 63,8) et un taux de contrôle de la maladie (DCR) de 80% dans la première ligne, ou chez les patients prétraités, ORR de 60 et 55% (IC 95%, 45,2-63,8) et taux de contrôle de la maladie (DCR) de 84 et 80%, respectivement. Sept patients ont reçu un traitement préopératoire court (2 cycles à 15 jours d'intervalle) avec du nivolumab et de l'ipilimumab pour un cancer du côlon à un stade localisé MSI /dMMR. Cette combinaison a été bien supportée et a conduit à des réponses pathologiques majeures dans toutes les tumeurs de MSI/dMMR, avec quatre réponses pathologiques complètes et une réponse pathologique majeure (avec entre 1 et 2 tumeurs vitales résiduelles) .¹⁵ La combinaison de nivolumab plus ipilimumab a montré une efficacité prometteuse dans plusieurs types de tumeurs, entraînant des taux de réponse plus élevés en combinaison qu'en monothérapie. La combinaison de nivolumab-ipilimumab a été approuvée pour le traitement du mélanome avancé dans le monde et aux États-Unis pour le mCRC MSI / dMMR et le cancer du rein avancé. L'association de nivolumab à 3 mg/kg et d'ipilimumab à 1 mg/kg a montré une toxicité acceptable.

Le statut MSI/dMMR, dans l'adénocarcinome de l'estomac et de la jonction oeso-gastrique est un facteur pronostique favorable, lorsque les patients ne reçoivent pas de chimiothérapie néo-adjuvante, Les données disponibles sur la chimiothérapie périopératoire de ces patients MSI/dMMR suggèrent un rôle néfaste des médicaments

	<p>cytotoxiques. La forte immunogénicité et l'expression étendue des récepteurs des check points immunitaires rendent le sous-type de MSI/dMMR, très favorable à l'approche immunothérapeutique, par exemple, avec le ligand de mort antiprogrammé-1 (PD-L1) et des anticorps contre l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4). Sur la base des données ci-dessus, nous avons conçu cette étude de phase II pour évaluer le taux de réponse pathologique complète (cPRR) chez les patients atteints d'un adénocarcinome oesogastrique MSI/dMMR non métastatique traités par un traitement néoadjuvant associant le nivolumab et l'ipilimumab.</p>
--	--

<p>OBJECTIFS DE L'ETUDE</p>	<p>Objectif principal L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de réponse pathologique complète (cPRR) obtenue lors du traitement néoadjuvant par nivolumab en association à l'ipilimumab chez les patients atteints d'un cancer œso-gastrique localisé MSI et / ou dMMR.</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluer la survie sans maladie (DFS), ▪ Evaluer la survie globale (OS), ▪ Évaluer la toxicité du traitement (Critères communs de terminologie des événements indésirables du National Cancer Institute [NCI CTCAE] v5.0), ▪ Evaluer l'efficacité du nivolumab et de l'ipilimumab en fonction des biomarqueurs tumoraux sélectionnés : <ul style="list-style-type: none"> ○ Statut des protéines du MMR [Lynch versus sporadique], ○ Statut mutationnel du gène BRAF et / ou statut épigénétique du gène MLH1 (hyperméthylé vs non hyperméthylé), ○ Expression de PD-1 et PD-L1 (score combiné positif [CPS] en addition avec le score tumoral [TPS]), ($\geq 1\%$ et $\geq 5\%$ vs absence d'expression) ○ CD3 +, CD8 + et FOXP3 (expression versus pas d'expression), ▪ Pour évaluer si les expressions PD-L1, PD-L2, PD-1, (-4, TIM-3, LAG-3, GAL9, IDO) pourraient être prédictives de la réponse des patients à ces molécules, ▪ Bilan sanguin pour la recherche ADNtc, le statut MSI et les lymphocytes T CD4 +, ▪ Déterminer si la composition du microbiote intestinal est prédictive de la toxicité et de l'efficacité du traitement par le nivolumab et/ou l'ipilimumab.
<p>DESIGN</p>	<p>Etude nationale multicentrique de phase II, en ouvert.</p>
<p>NOMBRE DE PATIENTS</p>	<p>32 patients sont à inclure pour l'analyse finale.</p>
<p>DUREE DE L'ETUDE</p>	<p>Estimation de la moyenne mensuelle de recrutement : 2 patients/mois. Estimation de la période d'inclusion : 18 mois. Estimation de la durée totale de l'étude 5 ans.</p>

<p>CALENDRIER PREVISIONNEL</p>	<p>Début de l'étude (1ère inclusion) : 2T 2019</p> <p>Inclusion du dernier patient : 4T 2020</p> <p>Analyse finale : 2T 2021</p> <p>Fin d'étude (dernière visite de suivi du dernier patient) : 2T 2024</p>
<p>POPULATION DE L'ETUDE</p>	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <p><i>Pour être inclus, les patients doivent répondre aux critères de sélection suivants :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Note d'information-consentement datée et signée par le patient avec volonté et aptitude de se conformer aux requis du protocole 2. Age \geq18 ans, 3. Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique non métastatique prouvé histologiquement T2 à T4, Nx, M0 après tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (CT) et écho-endoscopie, 4. Patient en mesure de réaliser toutes les visites programmées, de se conformer au calendrier de prise du traitement, aux prises de sang, aux biopsies tumorales et autres exigences du protocole, 5. Résultat de l'expression de l'instabilité des microsatellites par immunohistochimie et / ou par réaction en chaîne par polymérase (PCR) <p>Le statut MMR et/ ou MSI pourra être déterminé selon la technique réalisée dans chaque centre : en immunohistochimie (IHC) avec deux (anti-MLH1 et anti-MSH2 ou anti-MSH6 and anti-PMS2) ou quatre anticorps (anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 et anti-PMS2) et / ou par réaction en chaîne par polymérase (PCR) (selon la technique PROMEGA : BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, and NR-27).</p> <p>En immunohistochimie, la perte de l'expression MLH1 (+/- PMS2), ou MSH2 (+/- MSH6) ou PMS2 seul est nécessaire pour l'inclusion (dMMR).</p> <p>Pour la PCR, la technique PCR pentaplex (BAT25, BAT26, NR21, NR24 et NR27) est recommandée. Seuls les patients présentant une instabilité \geq 2 marqueurs (MSI-H) seront inclus dans l'étude.</p> <p>L'accord du GERCOR sera obligatoire pour inclure un patient. Le GERCOR vérifiera le dossier de chaque patient pour confirmer le statut dMMR / MSI-H du patient avant l'inclusion (fax anonyme des résultats. La confirmation de l'inclusion d'un patient sera envoyée par email à l'investigateur dans les 24h).</p>

	<p>6. Indice de performance ECOG (PS) 0-1,</p> <p>7. Bilan hématologique : Neutrophiles (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$; Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$; Hémoglobine $\geq 9g/dL$,</p> <p>8. Fonction rénale adéquate : Créatinine sérique $< 120 \mu M$, clairance de la créatinine (MDRD) > 50 ml/min,</p> <p>9. Fonction hépatique adéquate : bilirubine sérique ≤ 1.5 x limite supérieure normale (LSN), phosphatase alcaline $< 5 \times LNS$, alanine aminotransferase (ALAT) et aspartame aminotransférase (ASAT) $\leq 3.0 \times LSN$,</p> <p>10. Pas de traitement antérieur pour le cancer oeso-gastrique</p> <p>11. Evaluation radiologique dans les 21 jours précédents le début du traitement selon RECIST 1.1 par scanner thoraco-abdomino-pelvien</p> <p>12. Pour les patientes en âge de procréer, test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l'étude,</p> <p>13. Les hommes et les femmes sont tenus d'utiliser une méthode de contraception fiable et adaptée pendant l'étude (le cas échéant). Dans le cadre de cette étude, les patientes en âge de procréer et les patients ayant des partenaires en âge de procréer doivent accepter de recourir à une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire avec un taux d'échec de contraception de 1% par an) pendant la période de traitement et pendant 5 mois pour les femmes et 7 mois pour les hommes après la dernière administration du traitement. Les hommes doivent s'abstenir de donner leur sperme pendant cette même période.</p> <p>Les méthodes contraceptives qui entraînent un faible taux d'échec lorsqu'elles sont utilisées de manière cohérente et correctement incluent des méthodes telles que la contraception hormonale combinée associée à l'inhibition de l'ovulation (par voie orale, intravaginale, transdermique), la contraception hormonale à base de progestatif associée à l'inhibition de l'ovulation (oral, injectable, implantable), certains dispositifs intra-utérins, les dispositifs libérant des hormones intra-utérines, l'abstinence sexuelle réelle (lorsque cela correspond au mode de vie préféré et habituel du patient), une obstruction tubulaire bilatérale ou une partenaire qui n'est pas en âge de procréer ou un partenaire qui a eu une vasectomie. Les femmes et les partenaires en âges de procréer utilisant un contraceptif hormonal doivent également utiliser une méthode de contraception, c'est-à-dire un préservatif ou des dispositifs utérins (diaphragme ou cape cervicale).</p> <p>Une femme est considérée comme en âge de procréer si elle est en période de pré-ménopause, n'a pas atteint un état ménopausique (> 12 mois continu d'aménorrhée sans cause identifiée autre que la</p>
--	---

	<p>ménopause) et n'a pas subi de stérilisation chirurgicale (élimination des ovaires et/ou de l'utérus).</p> <p>14. Patients acceptant l'utilisation du matériel biologique issue de la tumeur primitive (biopsie archivée ou fraîches) lors d'une biopsie ou d'une chirurgie pour l'étude de l'expression de PDL-1 et des autres biomarqueurs,</p> <p>15. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou Protection Universelle Maladie (PUMA),</p> <p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <p><u>Patient non éligible à l'essai clinique si l'un des paramètres suivants est présent :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Thérapie anti-tumorale concomitante non planifiée (ex : chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie), 2. Traitement par tout autre médicament pour dans un essai clinique pris dans les 28 jours avant l'inclusion dans l'étude, 3. Chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude, 4. Autre maladie grave non maligne non contrôlée (incluant les infections actives) 5. Antécédent d'autre tumeur maligne, ou concomitante, sauf si : i/ carcinome in-situ du col utérin traité de façon adéquate, ii/ cancers squameux ou basocellulaires de la peau, iii/ cancer en rémission complète > 5ans, 6. Métastases (stade M) quel que soit la localisation 7. Femmes enceintes ou allaitant, 8. Infection connue au VIH, 9. Infection connue en cours par le virus de l'hépatite B (HBV, défini par la présence d'antigène positif [HBsAg] test avant la randomisation) ou par le virus de l'hépatite C virus (HCV), <p><i>Remarque : Les patients ayant une infection par le VHB ancienne ou une infection au VHB résolue (définis comme ayant un test HBsAg négatif et un anticorps positif contre l'anticorps anti-antigène de l'hépatite B) sont éligibles.</i></p> <p><i>Remarque : Les patients positifs pour l'anticorps contre le VHC ne sont éligibles que si le test de la réaction en chaîne par polymérase (PCR) est négatif pour l'acide ribonucléique du VHC (ARN).</i></p>
--	--

Patient non éligible à l'immunothérapie si l'un des paramètres suivants est présent :

10. Antécédents de maladies auto-immunes connues, y compris, mais sans s'y limiter, myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux systémique, arthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire de l'intestin, thrombose vasculaire associée au syndrome antiphospholipidique, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques, vascularite ou glomérulonéphrite

Remarque : les patients ayant une hypothyroïdie d'origine auto-immune nécessitant seulement une dose de traitement substitutif stable pourront être éligibles

Remarque : les patients ayant un diabète de type 1 contrôlé par insuline pourront être éligibles

11. Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique (incluant pneumonie), pneumopathie chimio-induite, pneumopathie organisée (i.e., bronchopathie obstructive,) ou pneumopathie active lors de l'imagerie de screening,

12. Administration d'un vaccin vivant atténué dans les quatre semaines précédant le début du traitement ou anticipation qu'un tel vaccin vivant atténué serait requis pendant le reste de l'étude,

13. Traitement antérieur par des agonistes CD137, des anticorps thérapeutiques anti-CTLA4, anti-PD-1 ou anti-PD-L1 ou des traitements ciblant ces voies,

14. Antécédent de greffe d'organe, y compris l'allogreffe de cellules souches.

15. Traitement avec des corticostéroïdes systémiques ou d'autres médicaments immunosuppresseurs systémiques (y compris, mais sans s'y limiter, les agents de prednisone, dexaméthasone, cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, thalidomide et anti-facteur de nécrose tumorale) dans les 2 semaines précédant le début du traitement de maintenance ou l'exigence de prise d'immunosuppresseur systémique pendant le reste de l'étude. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les doses de remplacement surrénaliennes supérieurs à 10 mg d'équivalents de prednisone quotidiens sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.

Remarque : Les patients qui ont reçu des médicaments immunosuppresseurs systémiques à faible dose (par exemple, une dose unique de dexaméthasone pour des nausées) peuvent être inclus dans l'étude après approbation par le médecin du GERCOR.

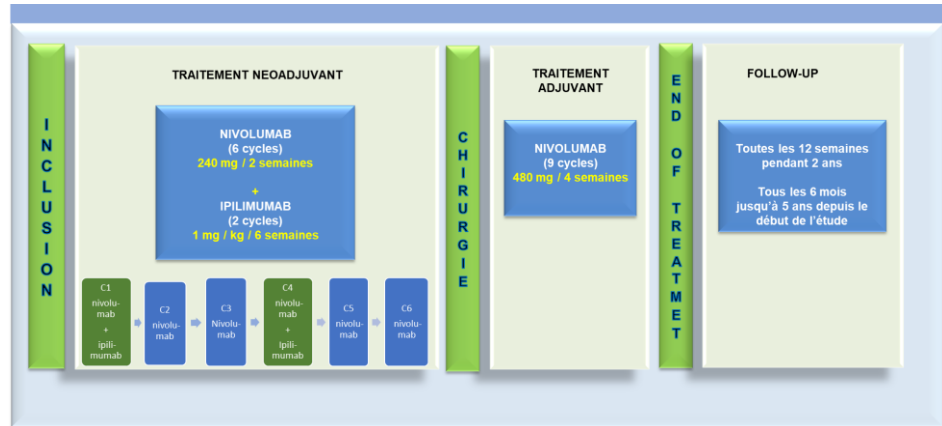
Les sujets sont autorisés à utiliser des corticostéroïdes topiques, oculaires, intra-articulaires, intranasaux et par inhalation (avec une

	<p><i>absorption systémique minimale). Les doses de stéroïdes de remplacement surrénalien, y compris les doses > 10 mg par jour de prednisone, sont autorisées. Un traitement court (de moins de 3 semaines) de corticostéroïdes pour la prophylaxie (par exemple, une allergie aux produits de contraste) ou pour le traitement d'affections non auto-immunes (par exemple, une réaction d'hypersensibilité de type retardée causée par un allergène de contact) est autorisé.</i></p>
--	--

<p>TRAITEMENT DE L'ETUDE</p>	<p><u>Traitement néoadjuvant 12 semaines :</u> Nivolumab 240 mg (dose fixe) en intraveineux (IV) pendant 30 minutes toutes les 2 semaines (6 cycles : C1, C2, C3, C4, C5 à C6) et Ipilimumab 1 mg/kg pendant 30 minutes toutes les 6 semaines (2 cycles à C1 et C4).</p> <p>En cas de progression métastatique après C3 ou C6 pendant le traitement néoadjuvant, la gastrectomie ne sera pas réalisée, le patient sort de l'étude et la reprise d'un nouveau traitement est laissé à la discrétion de l'investigateur.</p> <p>En cas de progression local ou loco-régionale et en l'absence de progression métastatique, le patient reste dans l'étude, et réalisera la gastrectomie et le curage ganglionnaire après C6.</p> <p><u>Chirurgie :</u> La chirurgie sera réalisée dans les 5 semaines \pm 1 semaine après le dernier traitement.</p> <p><u>Traitement adjuvant 9 mois :</u> Le traitement adjuvant devra être instauré dans un intervalle de 4 à 8 semaines maximum après la chirurgie. Le patient recevra 9 cycles de traitement adjuvant avec nivolumab en monothérapie à 480 mg (dose fixe) en intraveineux pendant 30 minutes toutes les 4 semaines.</p> <p>Le traitement adjuvant sera administré sur décision de l'investigateur en fonction des résultats et de la tolérance du traitement néoadjuvant et de la capacité du patient à recevoir le traitement en ce qui concerne son état général postopératoire.</p> <p>Les principaux critères de décision pour le traitement adjuvant à base de nivolumab sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de progression pendant le traitement néoadjuvant par le nivolumab et l'ipilimumab, • Degré de régression tumorale selon Mandard (TRG) 1, 2 ou 3 • Tolérance acceptable au traitement néoadjuvant, • ECOG post-opératoire PS 0-1. <p>Si le nivolumab adjuvant n'est pas administré ou si le traitement adjuvant à base de nivolumab est interrompu, le patient sera en arrêt de traitement et la décision de l'investigateur devra être notifiée (après une réunion de consultation multidisciplinaire) quant à la nécessité de suivre ou non un autre traitement adjuvant, une chimiothérapie ou une radio-</p>
-------------------------------------	---

chimiothérapie. Le patient restera en suivi dans le cadre de l'étude jusqu'à 5 ans après son inclusion.

Schéma de l'étude



8

Abréviations : q2w, toutes les deux semaines ; q4w, toutes les 4 semaines ; q6w, toutes les 6 semaines.

<p>CRITERES D'EVALAUTION</p>	<p>Critère principal : Le critère d'évaluation principal est le taux de réponse pathologique complet (cPRR). Chaque centre évaluera la réponse pathologique avec une revue centralisée en cas de cPRR et l'analyse se fera en intention de traiter (ITT). La cPRR sera définie comme la disparition complète de la tumeur dans le bas œsophage ou l'estomac (1/3 inférieur de l'œsophage au pylore) après l'analyse de la pièce opératoire.</p> <p>Critères secondaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluer la survie sans maladie (DFS), ▪ Evaluer la survie globale (OS) et la toxicité du traitement (NCI CTCAE v5.0), ▪ Evaluation en IHC des protéines MMR suivie d'une analyse du BRAF tumoral (mutation de lignée germinale) et / ou d'une analyse d'hyperméthylation du promoteur MLH1 (mutation somatique) lorsque la protéine MLH1 est absente (Lynch versus sporadique), ▪ Evaluation de l'expression des PD-1 et PD-L1 (CPS en ajout de TPS) (limite d'expression de PD-L1 [+] $\geq 1\%$ ou $\geq 5\%$), ▪ Evaluation de l'expression de CD3, CD8, FOXP3, ▪ Évaluation du rôle potentiel des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire : PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, GAL9 et IDO) en utilisant la technologie « nanostring » et en IHC comme marqueurs prédictifs de réponse des patients au traitement. ▪ Evolution de l'ADNtc pendant le traitement, statut MSI et cellules T CD4 + dans le sang ▪ Analyse du microbiote.
<p>CALENDRIER D'EVALUATION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visite de screening : au plus tard le jour -21, ▪ Visite d'éligibilité : au plus tard le jour -14, ▪ Début du traitement à l'étude : jour 1 ▪ Visites d'évaluation tumorale : toutes les 6 semaines jusqu'à 12 semaines puis tous les 3 mois (RECIST 1.1) pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans depuis l'inclusion. ▪ Visite de fin de stratégie. <p>Durée du suivi (par patient) : 5 ans maximum à compter de l'inclusion ou jusqu'à la progression ou le décès, selon ce qui se produit en premier.</p>

<p>RECHERCHE TRANSLATIONNELLE</p>	<p><i>Les études translationnelles sont obligatoires pour tous les patients.</i></p> <p>Echantillons biologiques à centraliser :</p> <p>1) Collection de tissus tumoraux inclus en paraffine (Hôpital Saint Antoine, Service d'anatomo-pathologie, Pr M. Svrcek, Paris),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsies systématiques de la tumeur primitive avant traitement au cours d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale, • Collection de tissu inclus dans la paraffine fixée au formol (FFPET) à partir d'échantillons chirurgicaux. <p>2) Prélèvement d'échantillons sanguins (CHRU Besançon, Pr Borg, Besançon, France et Hôpital Saint-Antoine - Pr Alex DUVAL Equipe INSERM "Instabilité des Microsatellites et Cancer" UMRS 938, France)</p> <p>3) Echantillons de selles (Pr Harry Sokol), INSERM U1157 / UMR CNRS 7203, Université Pierre et Marie Curie, 27 rue de Chaligny, 75012 Paris, France.</p> <p>Prélèvements tumoraux (Pr Magali Svrcek, Hôpital Antoine, Service d'anatomo-pathologie, Paris)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le bloc d'archive ou FFPET de la tumeur primitive obtenue au moment du diagnostic initial est obligatoire. Si le bloc tumoral n'est pas disponible, ≥ 10 lames coupées dans les 2 semaines suivant leur expédition et envoyées au laboratoire désigné seront acceptées. <p>Le statut MSI et/ou dMMR sera confirmée rétrospectivement dans le Département de pathologie, à l'hôpital Saint-Antoine ; (Confirmation centralisée du laboratoire).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Issue de la chirurgie, le spécimen soumis au pathologiste du centre ou le patient a été opéré doit inclure une lésion entièrement réséquée chirurgicalement et tous les ganglions lymphatiques réséqués. Les blocs représentatifs contenant la tumeur primitive, les lames présentant une réponse pathologique complète (cPRR) ainsi qu'un échantillon de tissu gastrique non tumoral (si disponible) seront ensuite choisis par les pathologistes du centre ou le patient a été opéré et seront envoyés pour la relecture centralisée (Pr M. Svrcek, Service d'anatomo-pathologie, Pr FLEJOU, Hôpital Saint Antoine, Paris). <p>Les caractéristiques anatomopathologiques de la régression</p>
--	---

tumorale liée à l'immunothérapie, y compris l'infiltrat immunitaire (densités modérées à élevées de lymphocytes ayant infiltrés la tumeur, plasmocytes, agrégats lymphoïdes et macrophages), ainsi que les caractéristiques de cicatrisation / réparation des plaies (fibrose proliférative et néovascularisation immatures), seront évaluées, comme décrit précédemment.

Echantillons sanguins (Centre d'Investigation Clinique de Besançon CIC-B INSERM CPT506 CIT808, CHRU de Besançon, Hôpital Saint Jacques, 2 place Saint Jacques, 25030, Besançon, France and Equipe INSERM "Instabilité des Microsatellites et Cancer" UMRS 938 - Hôpital Saint-Antoine, Paris, France).

Les échantillons de sang seront prélevés à la baseline, à C3J1 et C6J1 du traitement néoadjuvant, à C1J1 du traitement adjuvant et lors de la visite de fin de traitement (28 jours après la dernière dose de nivolumab adjuvant). Les prélèvements seront effectués pour :

1. Analyser le statut MSI (dans le sang et l'ADN tumoral circulant [ADNtc]), Pr Alex DUVAL - Hôpital Saint-Antoine - Paris)
2. Quantifier les cellules T CD4 + spécifiques de l'antigène en tant que biomarqueur de l'immunothérapie anti-PD1 / PDL1 dans les tumeurs dMMR. (Pr Christophe BORG – CHRU Besançon)

Echantillons de selles (Pr Harry Sokol), INSERM U1157 / UMR CNRS 7203, Université Pierre et Marie Curie, 27 rue de Chaligny, 75012 Paris, France.

L'état d'activation du système immunitaire inné ou adaptatif pourrait être modifié en fonction du microbiote local conduisant à une activité différentielle du nivolumab et/ou de l'ipilimumab dans le cancer de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique.

L'ADN sera extrait des échantillons fécaux avant le début du traitement et pendant le traitement. Une approche de séquençage des gènes sera utilisée pour examiner les espèces microbiennes dans l'intestin afin de définir le microbiote en fonction de l'efficacité et de la toxicité. Les changements globaux dans le microbiote intestinal seront également caractérisés chez les sujets qui reçoivent le traitement individuellement.

Dans ce but, la composition du « microbiote fécal » sera analysée, un prélèvement de selles aura lieu avant le début du traitement (S0) et après 12 semaines de traitement (S12), cette analyse sera corrélée à la toxicité et l'efficacité du traitement.

<p>EVALUATIONS DURANT L'ETUDE</p>	<p>Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consentement éclairé et signé, ▪ Examen physique, bilan biologique dans les 14 jours précédant l'inclusion, ▪ TDM thoracique et abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste dans les 3 semaines précédents le début du traitement + écho-endoscopie. ▪ Echantillon tumoral (Compte rendu du statut dMMR/MSI-H disponible) ▪ Echantillons sanguins ▪ Echantillons selles <p>Traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen physique et bilan biologique, ▪ TDM thoracique de l'abdomen et du pelvis à l'inclusion, tous les 3 cycles (6 semaines) avant la chirurgie (soit après les cycles 3 et 6 de la bi-thérapie) et après la chirurgie toutes les 12 semaines (+/- 1 semaine). ▪ Echantillons sanguins (C3J1, C6J1 du traitement néoadjuvant, au C1J1 du traitement adjuvant et lors de visite de fin de traitement) ▪ Echantillons de selles (12 semaines) ▪ Echantillon tumoral issue de la chirurgie <p>Suivi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen physique, analyses biologiques et TDM thoraco-abdomino-pelvien tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans à compter de l'inclusion.
<p>ANALYSES STATISTIQUES</p>	<p>Le but de cet essai est de confirmer que l'association de nivolumab et d'ipilimumab conduit à une cPRR suffisamment élevée.</p> <p>L'essai utilise un design de Fleming avec les hypothèses suivantes : Un taux de réponse (RR) trop bas est fixé à 5% et un RR acceptable à 20%. Ainsi, les hypothèses statistiques sont $H_0 : r = 5\%$ et $H_1 : r = 20\%$, où r est la cPRR, Le taux d'erreur de type I α est fixé à 5%.</p>

	<p>Le taux d'erreur de type II β est fixé à 20%.</p> <p>Au total, il faut inclure 27 patients pour l'analyse de l'objectif principal (cPRR).</p> <p>En considérant un taux de 15% de patients non informatifs, nous devons inclure un total de 32 patients ($27 * 100/85$).</p> <p>Avec les hypothèses précédentes, le design comprend la règle de décision suivante concernant les 27 premiers patients évaluables :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si moins de trois réponses (11,1%) sont observées, le traitement sera déclaré insuffisamment actif, • Si au moins quatre réponses (14,8%) ou plus sont observées, le traitement sera déclaré actif et prometteur pour une évaluation ultérieure. <p>Estimation de la durée moyenne de l'étude : 18 mois,</p> <p>Durée du suivi (depuis l'inclusion) : maximum de 5 ans,</p> <p>Inclusion par mois : 2 patients,</p> <p>Estimation de patients non évaluable pour l'objectif principale : 5%,</p> <p>Nombre de patient à inclure : 32.</p>
--	--



CALENDRIER DES VISITES

	Screening	Visite d'éligibilité	Traitement néo-adjuvant Nivolumab (C1 à C6) + ipilimumab (C1 et C4)	Evaluation traitement néoadjuvant Après C3 et C6 (Toutes les 6 semaines les 12 premières semaines)	Chirurgie 5 semaines +/- 1 semaine après C6	Traitement adjuvant cycle 1-9 nivolumab monothérapie	Visite de fin de traitement 28 jours après le dernier cycle de traitement reçu ou après la chirurgie si traitement adjuvant récusé	Visite de suivi Tous les 3 mois pendant 2 ans puis toutes les 6 mois jusqu'à 5 ans depuis l'inclusion	Visite de fin d'étude
	Jour -21	Jour -14 à J1	Jour 1 +/-2 jours	6 semaines +/- 7jours		Jour 1 +/-2 jours		3 mois ou 6 mois +/- 7 jours	(max 5 ans)
Consentement éclairé	X								
Critères d'éligibilité	X	X							
Données démographiques/ ATCD	X								
Examen Clinique et signes vitaux¹	X	X	X	X		X	X	X	X
ECG	X								
Evaluation radiologique CT²		X		X		X après C3-C6-C9	X	X	X
Biochimie sanguine³⁻⁴		X	X	X		X	X	X	X
Hématologie⁵		X	X	X		X	X	X	X
Autres⁶	X					X			
β-HCG test de grossesse sanguin		X	X chaque mois	X chaque mois		X chaque mois	X		
Collection Evénements indésirables	X	X	X	X	X	X	X	X (Jusqu'à 100 jours après la dernière administration)	
Traitements concomittants	X	X	X						
Recherche translationnelle									
Echantillon tumoral⁷		X			X				
Echantillon sanguin		X	X à C3J1 et C6J1			X C1J1	X		
Echantillon fécal		X		X à 12 semaines					

Abbreviations: CT, scanner thoraco-abdo-pelvien; ECG, électrocardiogramme



1. Y compris les signes vitaux (pression artérielle, pouls et température), symptômes à la baseline et un examen abdominal
2. Scanner (ou IRM) de lésions mesurables et /ou évaluables dans les 21 jours avant l'inclusion.
3. Fonction rénale : clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault ou formule MDRD), Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate, urée sanguine
4. Bilirubine totale, aspartate aminotransferase sérique (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), antigène carcino-embryonnaire (ACE), CA19-9, calcémie, hormone thyroïdienne (TSH), avec T3 et T4 libre, glycémie à jeun, lipase, troponine pour le traitement par bithérapie uniquement
5. Hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes).
6. HIV, virus de l'hépatite B (HBV), virus hépatite C (HCV) : (antécédent d'hépatite B (HBV) ou hépatite B guérie (définie par AgHBs négatif et AchBs positif) sont éligibles. Patients positifs pour une hépatite C (HCV) sont éligibles seulement si La PCR est négative pour l'acide ribonucléique (ARN) du VHC.
7. Evaluation de l'expression immunologique (ADN ct, PD-L1, PD-L2, PD-1, CD3, CD8, FOXP3, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, GAL9, IDO) dans les échantillons de tumeurs et immunohistochimie pourrait prédire la réponse des patients à ces molécules.