



**Intérêt de l'utilisation de l'évaluation radiologique iRECIST pour l'évaluation du taux de contrôle de la maladie (DCR) chez des patients atteint d'un cancer colorectal métastatique dMMR et/ou MSI traités avec l'association nivolumab et ipilimumab**

**Etude GERCOR de phase II, C17-01**

**SYNOPSIS  
NIPICOL C17-01**

**Numéro EudraCT : 2017-002442-72**

<b>Promoteur:</b>	<b>GERCOR</b> <b>Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie</b> 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
<b>Contact Médical</b>	<b>Dr Marie-Line GARCIA</b> 184 rue du Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Tel.: +33 (0) 1 40 29 85 00 Fax: +33 (0) 1 40 29 85 08 Email : <a href="mailto:marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr">marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr</a>
<b>Investigateur Coordonnateur :</b>	<b>Pr Thierry ANDRE</b> Service d'oncologie médicale, Hôpital Saint-Antoine 184 rue Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Tel: +33 (0) 149282327 Fax: +33 (0) 149282954 Email: <a href="mailto:thierry.andre@aphp.fr">thierry.andre@aphp.fr</a>
<b>Evaluation Radiologique :</b>	<b>Pr Yves MENU</b> Service de radiologie, Hôpital Saint-Antoine 184 rue du Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Email: <a href="mailto:yves.menu@aphp.fr">yves.menu@aphp.fr</a>
<b>Méthodologie - Statistique :</b>	<b>Ph D. VERNEREY</b> Méthodologie et qualité de vie en oncologie (INSERM 1098) Université de Besançon, PCBio 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France Email: <a href="mailto:dvernerey@chu-besancon.fr">dvernerey@chu-besancon.fr</a>

**Synopsis / Date 22 Février 2018 (version 2.0)**



## SYNOPSIS

<b>NOM ETUDE</b>	<b>GERCOR Etude de phase II – Intérêt des critères iRECIST sur l'évaluation du DCR pour les patients mCRC MSI traités par nivolumab et ipilimumab: C17-01</b>
<b>NUMERO EUDRACT</b>	<b>2017-002442-72</b>
<b>TITRE</b>	<b>Intérêt de l'utilisation de l'évaluation radiologique iRECIST pour l'évaluation du taux de contrôle (DCR) de la maladie chez des patients atteint d'un cancer colorectal métastatique dMMR et/ou MSI traités avec l'association nivolumab et ipilimumab</b>
<b>SPONSOR</b>	GERCOR (Groupe coopérateur multidisciplinaire en Oncologie), 151 Rue du Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France
<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b>	Prof. Thierry André Service d'oncologie médicale, Hôpital Saint Antoine, Paris, France
<b>STUDY RATIONALE</b>	<p><b>Cancer colorectal</b></p> <p>Les patients atteints d'un cancer colorectal (mCRC) avec une tumeur déficient dMMR sont beaucoup plus sensibles au traitement par immunothérapie (Umar et al. 2004) que les patients avec une tumeur MMR (pMMR). Les résultats mis à jour de l'essai de phase II évaluant le pembrolizumab, un anticorps anti-PD1, ont montré une efficacité remarquable dans les tumeurs dMMR (Le et al., 2015)</p> <p>Les résultats de l'étude CHECKMATE142 ont confirmée l'inhibition du point de contrôle immunitaire en tant que stratégie thérapeutique décisive pour les patients ayant un cancer colorectal métastatique dMMR. (Overman et al., 2017). Cette étude de phase II a évalué nivolumab +/- ipilimumab chez des patients précédemment prétraités pour le cancer colorectal métastatique (mCRC). L'association Nivolumab plus ipilimumab a démontré des résultats encourageants avec des réponses durables chez les patients atteints de dMMR mCRC.</p> <p>54.1% des 74 patients traitées par nivolumab en monothérapie (3mg/kg) inclus dans l'étude CHECKMATE 142 ont été antérieurement fortement prétraités (<math>\geq 3</math> thérapies). Le taux de réponse globale (ORRs) était de 31.1% (d'après l'avis des investigateurs) et 27.0% (revue centralisée indépendante) avec 30% des patients en progression lors de la première évaluation. Pour les investigateurs, 69.8% des patients ont eu un contrôle de la maladie supérieur ou égal à 12 semaines. La durée médiane de contrôle de la maladie n'a pas encore été atteinte ; le taux de survie sans progression de 12 mois (PFS) était de 48,4%. La survie globale médiane (OS) n'a pas encore été atteinte ; La survie globale à 12 mois était de 73,8%. Les réponses évaluées ont été</p>

observées indépendamment du taux d'expression de PDL1 (ORR :  $\geq 1\%$ , 30,0%,  $< 1\%$ , 31,0%) ou du statut BRAF et indifféremment chez les patients porteurs ou non d'un syndrome de Lynch. Des améliorations cliniquement significatives de l'état général, des symptômes et de la qualité de vie (QoL) ont été signalées. Des événements indésirables reliés au traitement de grade 3-4 ont eu lieu chez 20,3% des patients (Overman et al., 2017). Quatre-vingt-quatre patients dMMR/high (MSI-H) atteints de cancer colorectal métastatique qui ont progressé pendant ou après la première ligne de traitement ont reçu du nivolumab à 3 mg / kg + ipilimumab à 1 mg / kg toutes les 3 semaines (q3w)  $\times$  4 doses suivies de nivolumab 3 mg / kg toutes les 2 semaines (q2w) jusqu'à l'arrêt du traitement pour progression ou d'autres raisons. Parmi ces patients, 78.6% (84/66) avaient reçu antérieurement au moins 2 lignes de traitement. Au moment du gel de la base, 60.7% des patients étaient en cours de traitement et 39.3% patients avaient arrêté le traitement soit pour progression (17.9%) ou toxicité (13.1%). Le taux de réponse globale était de 54.8% avec 2 réponses complètes et un taux de contrôle de la maladie de 85.8%. Le temps moyen de réponse était de 2.76 mois, et 84.8% des réponses (39/46) étaient persistantes à 6 mois de traitement.

Les médianes pour le temps de réponse, (DOR), la PFS, et l'OS n'ont pas été atteints. Des effets indésirables reliés au traitement de grade 3-4 ont eu lieu pour 24 patients (29%). Les toxicités ayant entraîné un arrêt de traitement ont été une insuffisance rénale aiguë, une élévation de l'alanine aminotransferase (ALT), une myosite nécrosante, une sarcoïdose, une colite, une dyspnée et une thrombopénie. Aucun décès n'a été attribué au traitement. (ASCO 2017 N°3531 Andre et al. 2017) La PFS à 6 mois et à 9 mois est de 77% et 77%. Le taux de survie globale à 6 mois et 9 mois est de 89% et 88%.

Cependant, les données concernant les critères radiologiques (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [irRECIST] et Immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [iRECIST]) et les autres méthodes d'évaluation sont manquantes dans les études précédentes.

La sélection du schéma d'immunothérapie optimal avec un ou plusieurs traitements nécessite l'identification et la validation de biomarqueurs fiables. Grace aux données décrites ci-dessus, nous avons émis l'hypothèse dans une étude récente (Marisa et al., accepted in JNCI 2017) selon laquelle le niveau d'expression des gènes codant pour les points de contrôle immunitaires pourrait être hétérogène dans les tumeurs coliques primitives des patients MSI et pourrait constituer des biomarqueurs pronostiques pour la survie des patients atteints de ces tumeurs.

#### **Concernant l'évaluation radiologique (Objectif principal)**

Les critères d'évaluation des réponses pour les tumeurs solides sont actuellement basés sur les critères RECIST 1.1, qui sont bien corrélés avec la réponse clinique si la chimiothérapie cytotoxique est utilisée. Cependant, chez les patients traités par immunothérapie, ces critères sont moins précis,

comme cela a déjà été démontré dans le traitement du mélanome métastatique, mais pas encore dans d'autres tumeurs malignes. Chez les patients traités par nivolumab et ipilimumab pour des cancers colorectaux métastatiques MSI, différents modes de réponse ont été observés lorsque RECIST 1.1 n'a pas prédit l'efficacité du traitement. Par exemple, plusieurs patients ont présenté des critères de progression RECIST 1.1 après seulement quelques semaines de traitement sans manifestations cliniques ou biologiques de progression et ont ensuite présentés selon les critères RECIST 1.1 une maladie stable (SD) ou une réponse partielle (PR) lors d'une évaluation ultérieure, sans aucun changement de traitement.

Nous souhaitons explorer les examens scanographiques des patients traités avec nivolumab et ipilimumab afin de trouver des critères d'imagerie plus précis qui pourraient aider les oncologues à prendre des décisions optimales pour le traitement. Plus précisément, nous voudrions comparer les critères RECIST 1.1 à iRECIST (Litiere et al., 2017, Seymour et al., 2017).

Le traitement du cancer métastatique avec l'immunothérapie est confronté à d'importants défis d'évaluation. Plusieurs rapports ont souligné l'écart entre la survie globale et PFS apparente. C'est ce qu'on appelle le phénomène de pseudo-progression, rapporté chez 5 à 15% de tous les patients traités principalement pour le mélanome, mais applicable à d'autres cancers à mesure que l'expérience augmente (Brahmer et al., 2010, Hodi et al., 2010).

Dans l'expérience locale de l'hôpital Saint-Antoine, quatre (10%) patients des 41 patients mCRC traités par immunothérapie (nivolumab ± ipilimumab, de l'étude CHECKMATE 142) ont connu une pseudo progression. Les évaluations radiologiques standard semblent insuffisamment adaptées pour cette situation, même dans les études conçues pour l'évaluation des traitements par immunothérapies. Dans une étude récente de 37 patients traités pour un mélanome métastatique, chaque réponse objectivée avec les évaluations radiologiques était liée à une augmentation de l'OS, il a été suggéré que "les nouveaux modes de réponse et les changements dans le traitement de la densité tumorale suggèrent des réponses anti-tumorales complexes à l'immunothérapie" (Khoja et al., 2016).

Les critères RECIST 1.1 définit correctement la réponse objective. Cependant, nous ne savons pas encore si la réponse objective morphologique est parallèle à la survie globale. En raison du phénomène pseudo-progression, les critères RECIST ne peuvent pas déterminer la PD avec une spécificité précise. L'axiome "une fois PD, toujours PD" ne s'applique pas aux critères de réponse liés à l'immunothérapie (irRC), proposés en 2007 pour l'évaluation du mélanome métastatique traité avec ipilimumab. (Wolchok et al., 2009) L'irRC inclus de nouvelles lésions dans l'évaluation plutôt que de les appeler progression comme dans RECIST 1.1. Malgré cette avance significative, il semble que ces critères ne soient pas en mesure de définir correctement les cas où les lésions cibles (y compris les cibles et les nouvelles lésions) augmentent de plus de 20%. Dans notre expérience (hôpital Saint-Antoine), deux patients avec une pseudo-progression auraient été considérés

comme PD selon irRC. IrRECIST (Parexel International). Les limites des deux méthodes sont similaires.

D'autres méthodes d'évaluation, comme les critères CHOI et mCHOI, initialement conçus pour l'évaluation des tumeurs stromales gastro-intestinales traitées (GIST), devraient également être évalués malgré certaines limitations telles que l'impossibilité d'inclure l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans les examens d'évaluation.

Certaines autres pistes sont actuellement explorées, comme l'évaluation du volume, plutôt que 1D, l'évaluation de la perfusion ou l'analyse d'histogramme. Cependant, ces opérations sont encore en cours et nécessitent des techniques spécifiques ou une réflexion ultérieure.

Deux systèmes, en cours de réalisation, sont intéressants car ils ne nécessitent pas de technique préalable et sont facilement disponibles sur chaque installation d'imagerie :

- L'imagerie pondérée par diffusion a été signalée comme un prédicteur pour la réponse ainsi que des critères de comparaison. La valeur Coefficient de diffusion apparente (ADC), explore la cellularité et l'importance du stroma dans la tumeur. Les valeurs d'ADC dans certaines tumeurs augmentent depuis la baseline à l'analyse de fin de traitement, ce qui pourrait être lié à un résultat positif. Les valeurs de base de l'ADC peuvent également être différentes entre les patients répondeurs et les non-répondeurs. L'IRM pondérée par diffusion (DWI MRI) peut être acquise sur presque toutes les machines à imagerie médicale en quelques minutes et ne nécessite pas d'injection de produit de contraste.

- L'analyse de la texture est le post-traitement des images CT montrant l'organisation interne du tissu tumoral. Cela dépasse l'analyse des profils d'atténuation avant et après le traitement, car certains paramètres traitant de l'organisation interne explorent en profondeur les changements globaux dans la structure de la tumeur. Bien qu'il y ait peu de preuves d'une précision de routine, ce système mérite une évaluation plus importante car les données sont obtenues chez tous les patients avec des temps spécifiques.

Une nouvelle publication du comité RECIST sur un système d'évaluation adapté à l'immunothérapie a récemment été publiée (Seymour et al., 2017). Ce système, « iRECIST », changera la référence de PD et présentera deux nouveaux concepts:

- La notion de "PD non confirmée" (uPD) se réfère à n'importe quel cas, qui serait éligible à RECIST 1.1 PD. Si la PD est visible pour la première fois, le traitement se poursuit jusqu'à ce qu'une deuxième évaluation montre qu'il existe d'autres signes de PD (soit une augmentation sans équivoque des lésions non cibles, d'autres lésions supplémentaires, soit une augmentation de plus de 5 mm de la somme des diamètres des lésions précédemment décrites, et pas seulement les mêmes signes). Dans ce cas, le PD est confirmé (cPD).

	<p>- Dans le cas où la situation est stable ou PR ou CR après un "uPD» : le concept de "Réinitialisation" signifie que tout SD ou PR, ou CR (en référence à la baseline) après uPD supprime l'uPD. Cependant, si un PR est vu, il sera signalé comme "réponse partielle immunitaire" (iPR), ce qui signifie que ce PR suit une pseudo-progression.</p> <p>- PFS sera calculée à partir de la baseline jusqu'à la dernière "uPD" avant "cPD".</p> <p>Comme il y a peu de preuves du bénéfice de chaque approche et que la réponse à l'immunothérapie semble complexe, il est proposé d'acquérir des informations afin de comparer les différentes méthodes, y compris de nouveaux outils.</p> <p>Fondamentalement, l'évaluation CT de routine (abdomen thoracique et bassin obtenu au temps portal) permet une évaluation avec RECIST 1.1, CHOI, mCHOI, IRRC, IRRECIST, iRECIST, et aussi l'analyse de la texture. Notre étude pilote sur 41 patients inclus dans Checkmate 142 montre que iRECIST semble être le système le mieux adapté traduisant le résultat du patient. Cependant, nous avons besoin d'une étude prospective afin de confirmer cette hypothèse.</p> <p>L'inclusion de l'IRM DWI et l'analyse de la texture dans la possibilité d'évaluation est cependant discutable. Ces examens pourraient probablement être facilement acquis pendant le même séjour du patient, mais il nécessite une acceptation et une organisation locale. Ceux-ci peuvent être une proposition facultative pour certains centres dans cette étude, mais sont obligatoires pour les patients inclus à l'hôpital Saint-Antoine.</p>
<b>DESIGN</b>	Etude de phase II, menée en France, multicentrique, en ouvert.
<b>NOMBRE DE PATIENT</b>	57 patients sont à inclure pour l'analyse finale
<b>DUREE DE L'ETUDE</b> <b>DUREE DE PARTICIPATION PAR PATIENT</b>	Estimation de la moyenne mensuelle de recrutement : 5 patients La durée du traitement est de 12 mois. Estimation de la durée totale de l'étude 36 mois
<b>CALENDRIER PREVISIONNEL</b>	Début de l'étude (1 <sup>ère</sup> inclusion) : 4T 2017 Analyse finale : 4T 2019 Fin d'étude (dernière visite du dernier patient) : 4T 2018

<p><b>POPULATION DE L'ETUDE</b></p>	<p><b><u>Critères d'inclusion:</u></b></p> <p><i>Pour être inclus, les patients doivent répondre aux critères de sélection suivants:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Note d'information-consentement datée et signée par le patient avec volonté et aptitude à adhérer aux requis du protocole</li> <li>2. Pour les patientes en âge de procréer, test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l'étude,</li> <li>3. Les hommes et les femmes sont tenus d'utiliser une méthode de contraception fiable et adaptée pendant l'étude (le cas échéant):</li> </ol> <p>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 incluent correctement 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 (&gt;12 mois continu d'aménorrhée sans cause identifiée autre que la ménopause) et n'a pas subi de stérilisation chirurgicale (élimination des ovaires et/ou de l'utérus).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Adénocarcinome du colon et/ou du rectum histologiquement documenté,</li> <li>5. Patient en mesure de réaliser toutes les visites programmées, de se conformer au calendrier de prise du traitement, aux prises de sang, aux biopsies et autres exigences du protocole.</li> </ol>
-------------------------------------	---

	<p>6. Résultat de l'expression de l'instabilité des microsatellites (par immunohistochimie et / ou par réaction en chaîne par polymérase (PCR))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le statut MMR et/ ou MSI pourra être déterminée en amont du screening selon la technique réalisée dans chaque centre : en immunohistochimie avec deux (anti-MLH1 et anti-MSH2) ou quatre anticorps (anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 et anti-PMS2) et / ou par réaction en chaîne par polymérase (PCR).</li> <li>- En immunohistochimie, la perte de l'expression MLH1 (+/- PMS2), ou MSH2 (+/- MSH6) ou PMS2 seul est nécessaire pour l'inclusion (dMMR).</li> <li>- Pour la PCR, la PCR pentaplex (BAT25, BAT26, NR21, NR24 et NR27) est recommandé. Les échantillons de tumeurs présentant une instabilité 0, 1 ou <math>\geq 2</math> marqueurs sont identifiés comme microsatellite stable, MSI-low et MSI-H, respectivement. Seuls les patients présentant une instabilité <math>\geq 2</math> marqueurs (MSI-H) seront inclus dans l'étude.</li> </ul> <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 immédiatement envoyée par email à l'investigateur.)</p> <p>7. Age <math>\geq 18</math> ans,</p> <p>8. Indice de performance ECOG (PS) 0-1,</p> <p>9. Progression pendant ou après traitement ou toxicités ou présentant des contre-indications aux thérapies standards approuvées pour la maladie métastatique qui doit inclure au moins :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Des fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotecan,</li> <li>▪ Traitement anti-EGFR si RAS et RAF sauvage et anti-VEGF</li> </ul> <p>10. Bilan hématologique : Neutrophiles (ANC) <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math>; Plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>; Hémoglobine <math>\geq 9g/dL</math>,</p> <p>11. Fonction rénale adéquate : Créatinine sérique <math>&lt; 150\mu M</math>,</p> <p>12. Fonction hépatique adéquate : bilirubine sérique <math>\leq 1.5</math> x limite supérieure normale (LSN), phosphatase alcaline <math>&lt; 5 \times LNS</math>, alanine aminotransferase (ALAT) et aspartame aminotransferase (ASAT) <math>\leq 3.0 \times LSN</math> (<math>\leq 5.0 \times LSN</math> pour les patients avec des métastases hépatiques)</p> <p>13. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale (y compris le dispositif PUMa – Protection universelle Maladie),</p>
--	---

	<p>14. Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1. Les patients avec des lésions qui ont précédemment été irradiées pourront être inclus si les lésions progressent clairement et qu'elles deviennent mesurables,</p> <p>15. Patients acceptant l'utilisation du matériel biologique issue de la tumeur ou de métastases lors d'une biopsie ou d'une chirurgie pour l'étude de l'expression de PDL-1 et des autres biomarqueurs,</p> <p>16. Au moins une lésion mesurable ou évaluable d'après un CT-scan ou IRM datant de moins de 28 jours avant le début du traitement.</p> <p>17. Pas de contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé pendant les scanners.</p> <p><b><u>Critères de non-inclusion :</u></b></p> <p>Non éligible à l'inclusion si le patient a un des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thérapie anti-tumorale concomitante non planifiée (ex : chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie),</li> <li>2. Toxicité non résolue de grade supérieur à 1 selon NCI-CTCAE v4.03, attribué à tous les traitements antérieurs,</li> <li>3. Traitement par tout autre médicament pour essai clinique pris dans les 28 jours avant l'inclusion dans l'étude,</li> <li>4. Chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude,</li> <li>5. Autre maladie grave non maligne non contrôlée (incluant les infections actives)</li> <li>6. 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 &gt; 5ans,</li> <li>7. Métastases cérébrales ou leptoméningées actives et/ou nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques (&gt; 10mg/jour de prednisone ou équivalent) dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement à l'étude. Les patients porteurs de métastases cérébrales stabilisées (<math>\geq</math> 8 semaines sans progression visible à l'IRM ou scanner si contre-indication après le traitement spécifique) seront éligibles en l'absence de signe de progression sur une IRM cérébrale de sélection et après avis du promoteur.</li> <li>8. Femmes enceintes ou allaitant,</li> <li>9. Infection connue au VIH,</li> </ol>
--	---

	<p>10. 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> <p><i>Remarque : Les patients ayant une infection par le VHB par le passé 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> <p>Non éligible à un traitement par immunothérapie :</p> <p>11. 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</p> <p><i>Remarque : les patients ayant une hypothyroïdie d'origine auto-immune nécessitant seulement une hormonothérapie de remplacement pourront être éligibles</i></p> <p><i>Remarque : les patients ayant un diabète de type 1 contrôlé par insuline pourront être éligibles</i></p> <p>12. 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,</p> <p>13. 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,</p> <p>14. Traitement antérieur par des agonistes CD137, des anticorps thérapeutiques anti-CTLA4, anti-PD-1 ou anti-PD-L1 ou des agents de ciblage par voie,</p> <p>15. Traitement avec des agents immunostimulants systémiques (y compris, mais sans s'y limiter, les interférons ou l'interleukine-2) dans les quatre semaines ou cinq demi-vies du médicament, selon le cas le plus court, avant le début du traitement d'entretien.</p>
--	---

	<p>16. Antécédent de greffe d'organe antérieure, y compris l'allogreffe de cellules souches.</p> <p>17. 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 supérieures à 10 mg d'équivalents de prednisone quotidiens sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.</p> <p><i>Remarque : Les patients qui ont reçu des médicaments immunosuppresseurs systémiques aigus et à faible dose (par exemple, une dose unique de dexaméthasone pour des nausées) peuvent être inclus dans l'étude après discussion et approbation par le médecin du GERCOR.</i></p> <p>Remarque : les patients sont autorisés à utiliser des corticostéroïdes topique, oculaires, intra-articulaire, intra-nasaux et inhalatoires (avec une absorption systémique minimale). Les doses de stéroïdes de remplacement surrénalien, y compris les doses &gt; 10 mg par jour de prednisone sont autorisées. Une prise de corticostéroïdes en prophylaxie (moins de 3 semaines) (par exemple allergie au colorant de contraste) ou pour le traitement de conditions non auto-immunes (par exemple une réaction d'hypersensibilité de type retardé provoquée par un allergène de contact) est autorisé</p>
<p><b>TRAITEMENT DE L'ETUDE</b></p>	<p><u>Période d'induction</u> (12 semaines) :</p> <p>Nivolumab 3 mg/kg en intraveineux (IV) pendant 60 minutes et Ipilimumab 1 mg/kg pendant 90 minutes toutes les 3 semaines.</p> <p><u>Maintenance</u> (40 semaines) :</p> <p>Nivolumab en monothérapie IV pendant 60 minutes toutes les deux semaines jusqu'à progression selon iRECIST ou jusqu'à 12 mois si pas de progression.</p> <p><u>En cas de progression pendant la période de surveillance après les 12 mois de traitement, il sera possible de réintroduire le nivolumab à la même dose.</u></p>



<p><b>CRITERES D'EVALUATION</b></p>	<p><b>Critère principal :</b></p> <p>Comparaison du taux de contrôle de la maladie (DCR) à 12 semaines selon les critères RECIST et iRECIST (relecture centralisée).</p> <p>L'évaluation des critères RECIST et iRECIST sera effectuée dans chaque centre afin de choisir la thérapie optimale (évaluation par les investigateurs). Une évaluation centralisée selon les critères RECIST et iRECIST sera réalisée dans le service de radiologie de l'hôpital Saint Antoine par le Pr Yves MENU.</p> <p><b>Critères secondaires:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Survie sans progression (PFS) selon les critères iRECIST et PFS selon les critères RECIST1.1,</li> <li>▪ Taux de réponse objectif (ORR) selon les critères iRECIST et ORR selon les critères RECIST1.1,</li> <li>▪ Survie globale (OS) et évènements indésirables grave évalués selon le NCI-CTCAE version 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events),</li> <li>▪ L'inclusion de DWI MRI et de l'analyse de la texture dans l'évaluation est discutable. Ces examens pourraient probablement être faits facilement le même jour sous réserve de l'approbation et l'organisation locale de chaque centre. Optionnel pour les centres de l'étude en dehors de l'hôpital Saint-Antoine ou ces examens seront obligatoirement réalisés,</li> <li>▪ Syndrome de Lynch versus cancer sporadique (avec définition Lynch et sporadique, en immunohistochimie des protéines MMR, et en cas de perte d'expression de la protéine HMLH1, mutation de BRAF et statut de méthylation) ; et/ou en cas de mutation somatique connue,</li> <li>▪ BRAF muté versus BRAF sauvage,</li> <li>▪ Expression PD1 et PDL1 : Expression <math>\geq 1\%</math> et <math>5\%</math> versus pas d'expression,</li> <li>▪ CD3, CD8, FOXP3 : Expression versus pas d'expression,</li> <li>▪ Recherche de l'expression des checkpoints pouvant être prédictifs de la réponse au traitement par ces molécules (PD-L1, PD-L2, PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, GAL9, and IDO) dans les échantillons tumoraux en immunohistochimie.</li> </ul>
-------------------------------------	--

<p><b>CALENDRIER DES EVALUATIONS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Visite de pré-sélection : dans les 21 jours avant le début du traitement,</li> <li>▪ Visite d'éligibilité : dans les 14 jours avant le début du traitement,</li> <li>▪ Début du traitement de l'étude : Jour 1,</li> <li>▪ Visites d'évaluation tumorale : toutes les 6 semaines (RECIST 1.1) pendant les 24 premières semaines puis toutes les 12 semaines,</li> <li>▪ Visite de fin de traitement à 12 mois,</li> <li>▪ Suivi (par patient) : max 5 ans depuis la randomisation.</li> </ul>
<p><b>ETUDES TRANSLATIONNELLES</b></p>	<p><i>Les études translationnelles sont obligatoires pour tous les patients.</i></p> <p><b>Tissu tumoral</b></p> <p>Tissus tumoraux congelés ou frais fixés dans le formol et inclus dans la paraffine issue de la tumeur primaire et / ou des métastases obtenues au moment du diagnostic initial est obligatoire. Si le bloc de la tumeur n'est pas disponible, <math>\geq 10</math> lames extraites du bloc tumoral coupées dans les deux semaines précèdent l'expédition au laboratoire désigné seront acceptées comme alternative.</p> <p>La confirmation du statut MSI et/ou dMMR sera faite dans le Département de pathologie, à l'hôpital Saint-Antoine ; (Confirmation centralisée du laboratoire).</p> <p><b>Echantillons sanguins</b></p> <p>Echantillons de sang prélevés : à la baseline, 3 mois et 1 an.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La détection du statut MSI dans le sang de patients sans l'analyse tumorale et l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNc)</li> <li>2. Évaluation de l'immunité aux lymphocytes T CD4 spécifiques de l'antigène en tant que biomarqueur de l'immunothérapie anti-PD1 / PDL1 dans les tumeurs dMMR.</li> </ol> <p><b>Echantillons de selles</b></p> <p>Le cancer colorectal pourrait être associé avec le microbiote intestinale au travers de plusieurs mécanismes notamment la promotion de la maladie par induction d'une inflammation chronique ou le catabolisme de polyamines sur d'autres matières cancérigènes digestibles. De plus, l'état d'activation du système immunitaire inné ou adaptatif pourrait être modifiés en fonction du microbiote local conduisant à une activité différentielle du nivolumab et/ou de l'ipilimumab dans le cancer colorectal.</p>

	<p>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 dans des sujets individuels qui reçoivent le traitement.</p> <p>Dans ce but, la composition du « microbiote fécal » sera analysée, un prélèvement de selles aura lieu avant le début du traitement (W0) et après 12 semaines de traitement (W12), cette analyse sera corrélée à la toxicité et l'efficacité du traitement.</p>
<p><b>EVALUATION PENDANT L'ETUDE</b></p>	<p><b>Screening</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Examen physique, analyses biologiques dans la semaine précédant l'inclusion,</li> <li>▪ Scanner thoraco-abdomino-pelvien dans les 3 semaines précédant l'inclusion.</li> </ul> <p><b>Période de traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Examen physique et analyses biologiques,</li> <li>▪ Scanner thoraco-abdominopelvien toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines puis tous les 3 mois (<math>\pm</math> IRM à l'hôpital Saint Antoine, Paris),</li> <li>▪ Imagerie par résonance magnétique (IRM) à la baseline et à 3 mois dans certains centres (optionnel).</li> </ul> <p><b>Période de suivi</b></p> <p>Examen physique et analyses biologiques tous les 3 mois pendant 5 ans depuis la randomisation.</p>

<p><b>ANALYSES STATISTIQUE</b></p>	<p><b>Objectif primaire :</b> DCR à 12 semaines selon les critères RECIST 1.1 et iRECIST.</p> <p>Le but de cette étude est de montrer que la DCR à 12 semaines, qui pourrait être d'environ 70% avec les critères RECIST1.1 (c'est-à-dire. 30% de progression), serait plus élevé avec les critères iRECIST –environ 85% (c.-à-d. environ 15% de progression).</p> <p><b>DETERMINATION DE L'ECHANTILLON</b></p> <p>L'objectif principal de cette étude de phase II, prospective, multicentrique, consiste à évaluer la DCR à 12 semaines selon les critères iRECIST chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une instabilité des microsatellites traités par nivolumab et ipilimumab.</p> <p>Selon le design d'une phase II (Fleming et al, 1982, A'Hern et al, 2001) avec un risque d'erreur de type I <math>\alpha</math> 5% et une puissance de 80%, 49 patients seront nécessaires pour répondre aux hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- H0 (nulle) : DCR à 12 semaines = 70% avec iRECIST (c.-à-d. pas de DCR de 30%, sans intérêt, il ne sera pas intéressant de poursuivre les investigations)</li> <li>- H1 (alternative) : un DCR à 12 semaines = 85% avec iRECIST (c.-à-d. pas de DCR de 15%;) (il sera intéressant de poursuivre vers une étude de phase III).</li> </ul> <p>. Si 39 patients ou moins ont avec une DCR à 12 mois de suivi sur les 49 patients inclus (80%), les critères iRECIST seront déclarés inintéressants.</p> <p>. Si 40 patients ou plus ont une DCR à 12 mois de suivi chez ces 49 patients (82%), iRECIST sera déclaré intéressant.</p> <p>Avec un taux attendu de 15% de patients non évaluables à 12 mois ou de retrait de consentement, il faudra inclure un total de 57 patients.</p> <p>Estimation de la durée moyenne de l'étude : 12 mois,</p> <p>Durée du suivi (depuis l'inclusion) : maximum de 5 ans depuis la randomisation,</p> <p>Inclusion par mois : 5 patients,</p> <p>Estimation de patients non évaluable pour l'objectif principale : 15%,</p> <p>Nombre de patient à inclure : 57.</p>
------------------------------------	--

## CALENDRIER DES VISITES

	Visite de screening	Visite d'éligibilité	Traitement d'induction Cycles C1-C4 Bithérapie Visite de traitement	Période de maintenance Ou ré-introduction Cycles C1-C20 Monothérapie	Toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines Visite de traitement	Toutes les 12 semaines après 24 semaines de Treatment Visit	Visite de fin de traitement	Visite de suivi (Max 5 ans depuis la randomisation)	Visite de fin d'étude
	Jour -21	Jour -14 à Jour 1	Jour 1 +/-2 jours	Jour 1 +/- 2 jours	6 semaines +/- 7 jours	12 semaines +/- 7 jours	28 jours après fin de traitement	Toutes les 12 semaines	Max 5 ans depuis la randomisation
<b>Consentement patient</b>	X								
<b>Critères de sélection</b>	X	X							
<b>Données démographiques/ Histoire médicale</b>	X								
<b>Examen physique</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Signes vitaux<sup>1</sup></b>	X	X	X	X	X	X	X		
<b>ECG</b>	X								
<b>Scanner<sup>5</sup></b>		X			X	X		X	
<b>IRM (hôpital St Antoine seulement)</b>		X			X à 6 et 12 semaines				
<b>Biochimie (bilirubine, ASAT, ALAT, etc.)<sup>3-4</sup></b>	X		X	X	X	X	X	X	
<b>Hématologie (GB, etc.)<sup>2</sup></b>	X		X	X	X	X	X	X	
<b>Autres<sup>6-7</sup></b>	X								
<b>Test de grossesse <math>\beta</math>-HCG</b>		X	X chaque mois	X chaque mois					
<b>MSI / (ADNe) (recherche translationnelle)</b>		X			X à 12 semaines	X à 1 an			
<b>CD4 T (recherche translationnelle)</b>		X			X à 12 semaines	X à 1 an			
<b>Analyse de selles</b>		X			X à 12 semaines				
<b>Evénements indésirables</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Traitements antérieurs et concomitants</b>	X	X	X				X		

- Y compris les signes vitaux (pression artérielle, pouls et température), symptômes à la base et un examen abdominal
- Hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes).
- Fonction rénale : clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault ou formule MDRD),
- Bilirubine totale, aspartate aminotransférase sérique (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), antigène carcino-embryonnaire (ACE), calcémie, hormone thyroïdienne (TSH), lipase,
- Scanner (ou IRM) de lésions mesurables et /ou évaluables dans les 21 jours avant l'inclusion.
- 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.
- PD1 et PDL1, CD3, CD8, FOXP3 : expression ou non expression ; L'expression immunologique (PD-L1, PD-L2, PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, GAL9, IDO) dans les échantillons de tumeurs et immunohistochimie qui pourrait prédire la réponse des patients à ces molécules.