

Etude de phase II randomisée non-comparative d'évaluation d'un traitement de Maintenance par OSE2101 seul ou en combinaison avec le nivolumab, ou par FOLFIRI après chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX chez des patients ayant un adénocarcinome du Pancréas localement avancé ou métastatique (Etude TEDOPaM D17-01 – PRODIGE 63)

RESUME DU PROTOCOLE
TEDOPaM D17-01
PRODIGE 63
Numéro EudraCT : 2017-004548-40

Promoteur

GERCOR

151 rue du Faubourg St Antoine
75011 PARIS – France

**Investigateur Principal/
coordinateur scientifique:**

Dr Cindy NEUZILLET

Département d'Oncologie Médicale
Institut Curie – site Saint Cloud
35, rue Dailly, 92210 Saint Cloud
Email: cindy.neuzillet@gmail.com

Co-coordonateurs scientifiques:

Dr Aurélien LAMBERT (UNICANCER)

Institut de cancérologie de Lorraine
6, avenue de Bourgogne
54519 Vandoeuvre les Nancy
Email : a.lambert@nancy.unicancer.fr

Dr Vincent HAUTEFEUILLE (FFCD)

Service d'hépatogastroentérologie
CHU Amiens Picardie
Chemin de Longpré, 80080 Amiens
Email : Hautefeuille.Vincent@chu-amiens.fr

Méthodologiste:

Dr Dewi VERNEREY

Unité de méthodologie et de qualité de vie en cancérologie
(INSERM UMR 1098), CHU Besançon
3 boulevard Fleming, 25030 Besançon
Email: dvernerey@chu-besancon.fr

Contact médical:

Dr Marie-Line GARCIA

Tel.: +33 (0)1 40 29 85 04
Fax: +33 (0)1 40 29 85 08
Email: marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr

Résumé du protocole version 1.1 du 15/10/2018

Synopsis

ETUDE N°	TEDOPAM D17-01 – PRODIGE 63
NUMERO EUDRACT	2017-004548-40
TITRE	Etude de phase II randomisée non comparative évaluant un traitement de Maintenance par OSE2101 seul ou en association avec le nivolumab, ou FOLFIRI après chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX chez des patients ayant un cancer du Pancréas localement avancé ou métastatique (Etude TEDOPaM).
PROMOTEUR	GERCOR
CONTEXTE	<p>La chimiothérapie par FOLFIRINOX (5FU, acide folinique, irinotécan et oxaliplatine) est le traitement de référence chez les patients atteints d'adénocarcinome pancréatique (ADKP) avancé en bon état général (Indice de performance (IP 0-1, bilirubine <1,5 fois la limite supérieure de la normale [N]). A ce jour, la question de savoir quand et comment la chimiothérapie par FOLFIRINOX peut être allégée après une période de contrôle de la maladie (c'est-à-dire en traitement de maintenance) n'est pas résolue. En pratique courante, l'oxaliplatine est généralement arrêté après 6-8 cycles en raison d'une neurotoxicité limitante, et la fluoropyrimidine est poursuivie, seule ou plus fréquemment en association avec l'irinotécan (schéma FOLFIRI), jusqu'à la progression de la maladie.</p> <p>Les immunothérapies ont ouvert de nouvelles opportunités dans le traitement du cancer. Cependant jusqu'à présent, les résultats obtenus avec ces stratégies dans l'ADKP ont été décevants, avec l'échec des monothérapies ciblant les <i>checkpoints</i> immunitaires (anticorps monoclonaux [mAc] anti-CTLA4 et anti-PD-1/PD-L1) dans les ADKP avancés pré-traités et en progression, alors que les vaccins monovalents ont montré un profil de tolérance favorable mais une activité limitée.</p>
RATIONNEL	<p>Selon le profil topographique des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL), les tumeurs sont classées en tumeurs infiltrées (<i>T-cell inflamed</i>) ou non infiltrées par les lymphocytes T (exclues ou désertiques) à l'examen histologique. Les données précliniques et cliniques suggèrent que seules les tumeurs infiltrées par les cellules T répondent à la monothérapie par inhibiteur de <i>checkpoint</i>. En revanche, les combinaisons thérapeutiques, visant à augmenter l'immunogénicité des tumeurs et à recruter et/ou activer les lymphocytes T effecteurs, sont nécessaires pour induire un effet anti-tumoral dans les tumeurs non infiltrées. Les ADKP appartiennent au groupe des tumeurs pauvres en infiltrats lymphocytaires et ont une faible expression de PD-L1, pouvant expliquer l'inefficacité des immunothérapies en monothérapie. En effet, les ADKP ont un microenvironnement tumoral spécifique hostile aux TIL en raison (i) d'un stroma fibreux dense qui</p>

	<p>constitue une barrière physique et génère une forte pression interstitielle et de l'hypoxie, et (ii) une inflammation et immunosuppression marquées à la fois aux niveaux local et systémique qui inhibent l'activité des lymphocytes T anti-tumoraux (macrophages M2 +++, cellules régulatrices T, MDSC).</p> <p>Dans leur ensemble, ces données justifient l'utilisation de combinaisons d'immunothérapies dans l'ADKP, associant des agents stimulant les cellules T (tels que les vaccins) avec d'autres agents pour surmonter l'immunosuppression locale et ainsi lever le verrou de la résistance à l'immunothérapie.</p> <p>Plusieurs molécules d'immunothérapie et de thérapie ciblée ont été proposées comme partenaires de combinaison thérapeutique avec les stratégies de type vaccin dans l'ADKP. Parmi eux, les mAc anti-PD-1 / PD-L1 offrent l'avantage d'avoir à la fois (i) un rationnel préclinique justifiant leur association avec un vaccin et (ii) des données cliniques déjà disponibles concernant leur profil de tolérance en monothérapie chez les patients atteints d'ADKP.</p>
<p>MOLECULES EXPERIMENTALES</p>	<p>OSE2101 est un vaccin composé de 10 peptides synthétiques avec une présentation antigénique restreinte aux patients exprimant l'HLA-A2 (9 peptides ciblant 5 antigènes tumoraux [HER2-Neu, ACE, P53, MAGE 2, MAGE 3], et 1 peptide épitope pan-DR [PADRE], stimulant la réponse des lymphocyte CD4+).</p> <p>Le Nivolumab est un mAc humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) dirigé contre le récepteur PD-1.</p>
<p>OBJECTIF</p>	<p>L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de OSE2101 seul ou en association avec le nivolumab suivi de la réintroduction de FOLFIRI à progression, versus FOLFIRI en traitement de maintenance chez les patients avec un ADKP avancé après un traitement d'induction par FOLFIRINOX.</p>
<p>OBJECTIFS DE L'ETUDE</p>	<p>Objectif principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la survie globale (SG) avec le traitement de maintenance par OSE2101 seul ou en association avec le nivolumab suivi du FOLFIRI en réintroduction à la progression, ou avec le FOLFIRI en traitement d'entretien chez des patients ayant un ADKP localement avancé ou métastatique, exprimant HLA-A2, et dont la maladie a été contrôlée (absence de progression selon RECIST v1.1) par 4 mois de chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la survie sans progression (SSP)

	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la durée du contrôle de la maladie (DCM) avec le traitement de maintenance par OSE2101 seul ou en association avec le nivolumab et réintroduction du FOLFIRI à progression, ou avec la maintenance par FOLFIRI jusqu'à progression - Evaluer le profil de tolérance - Evaluer le taux de réponse objective (RO) - Comparer les critères RECISTv1.1 aux critères iRECIST dans les bras recevant l'immunothérapie (Bras B et C) - Evaluer la qualité de vie (QdV) relative à la santé - Evaluer le Q-TWiST (<i>Quality-Adjusted Time Without Symptoms of Disease or Toxicity of Treatment</i>) - Explorer des marqueurs prédictifs de réponse (biologie, imagerie)
<p>CRITERES D'EVALUATION</p>	<p>Critère principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de SG à 12 mois <p>Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de SSP selon les critères RECIST v1.1 dans le bras FOLFIRI (Bras A) et les critères iRECIST dans les bras recevant l'immunothérapie (Bras B et C) par une relecture centralisée des scanners - Taux de patients avec un succès de la stratégie (taux de réussite de la stratégie, SSR) à 6 mois. Le taux de succès de la stratégie est dérivé de la DDC, qui est définie comme la SSP, ou, si le FOLFIRI est réintroduit et induit une réponse partielle ou une stabilité de la maladie, comme l'addition de la SSP initiale (SSP1) et de la SSP après réintroduction du FOLFIRI (PFS2) <p>Remarque : la décision d'arrêt du FOLFIRI sera prise par l'investigateur sr la base de l'évaluation local du scanner (critères RECIST v1.1) et des données cliniques et biologiques du patients. L'arrêt du traitement expérimental (OSE2101 et nivolumab) et les décisions de réintroduction du FOLFIRI seront prises par l'investigateur sur la base de l'évaluation locale du scanner et des données clinique et biologique du patient ; la progression de la maladie sur le scanner devra être confirmée par une nouvelle imagerie à 4 semaines pour confirmer la progression selon les critères iRECIST.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicités de tous grades et sévères (grade 3-5), selon la classification du <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0</i> - Réponse tumorale selon les critères RECIST v1.1 dans le bras FOLFIRIR (Bras A) et iRECIST dans les bras recevant l'immunothérapie (Bras

	<p>B et C) (relecture centralisée) ; une analyse comparative de la réponse tumorale selon ces deux critères d'évaluation sera réalisée dans les bras B et C</p> <ul style="list-style-type: none"> - QdV selon le questionnaire EORTC QLQ-C30 - Q-TWiST - Potentiels biomarqueurs prédictifs (sang et tumeur) (cf. recherche translationnelle)
<p>DESIGN DE L'ETUDE</p>	<p>Etude de phase II randomisée à 3 bras, non-comparative, en 2 étapes, en ouvert</p> <p>Les patients dont la maladie a été contrôlée (absence de progression) après 4 mois (8 cycles) de chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX ou FOLFIRINOX modifié seront randomisés selon 3 bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras A : maintenance par FOLFIRI (bras contrôle) - Bras B : maintenance par OSE2101 seul et réintroduction du FOLFIRI à progression ou toxicité limitante (bras expérimental) - Bras C : maintenance par OSE2101 plus nivolumab et réintroduction du FOLFIRI à progression ou toxicité limitante (bras expérimental) <p>Le traitement expérimental (OSE2101± nivolumab) sera administré pendant un maximum de 24 mois.</p> <p>Remarque : FOLFIRI sera réintroduit après résolution des toxicités dû à l'immunothérapie (à un grade 1 ou 0 ou celui de la Baseline) et dans un intervalle de temps minimum de 3 semaines après l'administration du dernier traitement expérimental.</p>
<p>POPULATION D'ETUDE</p> <p>Principaux critères d'inclusion:</p>	<p>Critères d'inclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Consentement daté et signé, patient volontaire et capable de respecter les contraintes liées au protocole 2. ADKP prouvé histologiquement ou cytologiquement 3. Age ≥ 18 ans 4. ECOG Indice de Performance (IP) 0-1 5. Phénotype HLA-A2 (génotypage par PCR) 6. Maladie avancée ou métastatique ou récurrence non accessible à une chirurgie à visée curative (antécédent de résection de la tumeur primitive autorisée) 7. Lésion mesurable ou évaluable (maladie radiologiquement détectable ne remplissant pas les critères RECIST pour une maladie mesurable) selon les critères RECIST v1.1 (scanner < 4 semaines) 8. Maladie stable ou en réponse selon les critères RECIST v1.1 après 4 mois (8 cycles) de chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX ou FOLFIRINOX modifié en première ligne

	<p>9. Echantillon tumoral archivé identifié et disponible pour analyse, ou nouveau prélèvement de biopsie d'une lésion tumorale</p> <p>10. Fonctions biologiques adéquates, définies comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none">- Aspartate aminotransferase (ASAT) et alanine aminotransferase (ALAT) < 3 x limite supérieure de la normale (N)- Bilirubine totale < 1,5 N- Taux de prothrombine > 70%- Albumine ≥ 28 g/L- Hémoglobine ≥ 10,0 g/dl- Globules blancs ≥ 3 000/μL- Neutrophiles ≥ 1 500/μL- Plaquettes ≥ 100 000/μL- Créatinine ≤ 1,5 N ou clairance de la créatinine > 50 mL/min (MDRD) <p>11. Espérance de vie ≥ 3 mois</p> <p>12. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 3 jours précédant le premier traitement jusqu'à 6 mois après la dernière dose de FOLFIRI et 90 jours après la dernière dose d'OSE2101. Les femmes en âge de procréer et les hommes qui sont sexuellement actifs avec des femmes en âge de procréer doivent recourir à une méthode fiable de contraception (taux de grossesse < 1% par an) ; les femmes en âge de procréer recevant du nivolumab devront recourir à une contraception pendant une période de 5 mois après la dernière administration du nivolumab. Les hommes recevant du nivolumab et qui sont sexuellement actifs avec des femmes en âge de procréer devront recourir à une méthode de contraception pendant une période de 7 mois après la dernière dose de nivolumab.</p> <p>13. Inscription dans un système national de soins de santé (PUMA inclus).</p> <p>Critères d'exclusion</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ictère obstructif (bilirubine > 1,5 N) et l'absence de drainage biliaire efficace2. Traitement par stéroïde systémique (dose journalière > 10 mg de prednisone ou équivalent), quel que soit la durée de cette corticothérapie3. Patient transplanté d'organe4. Infection active par l'VHB, VHC, ou le VIH
--	---

	<p>Remarque : Les patients avec un antécédent d'infection par le VHB guérie (définie par un test négatif pour l'AgHBs et un test positif pour les anticorps anti-HBc) sont incluables.</p> <p>Remarque : Les patients avec un test positif pour les anticorps anti-VHC sont éligibles seulement si la PCR pour l'ARN du VHC est négative.</p> <ol style="list-style-type: none">5. Diagnostic de toute autre tumeur maligne au cours des 5 dernières années, à l'exception des cancers basocellulaires ou des carcinomes épidermoïdes de la peau traités de façon adéquate, ou des carcinome <i>in situ</i> du col de l'utérus6. Toutes toxicités non résolues de Grade ≥ 2 (selon e CTCAE) d'un traitement anti-cancéreux antérieur à l'exception de la neuropathie, de l'alopécie et des valeurs de laboratoire définie dans les critères d'inclusion7. Traitement préalable par tout inhibiteur de <i>checkpoint</i> immunitaire, y compris les mAc anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 ou anti-CTLA-48. Métastases connues du système nerveux central et / ou méningite carcinomateuse ; les patients atteints de métastases cérébrales traitées précédemment peuvent participer à condition qu'ils soient stables (sans preuve de progression par imagerie pendant au moins 4 semaines avant la première dose de traitement et que les symptômes neurologiques soient redevenus normaux), ne présentent aucun signe de métastases cérébrales ou expansion, et n'utilisent pas de stéroïdes à une dose > 10 mg / jour de prednisone ou équivalent pendant au moins 14 jours avant le traitement d'essai9. Épanchement pleural massif incontrôlé ou ascite massive10. Antécédent de maladie auto-immune comprenant, mais sans être limité à : myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie intestinale inflammatoire, thrombose vasculaire associée au syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques , vascularite ou glomérulonéphrite, ayant nécessité un traitement systémique (c.-à-d. avec l'utilisation de corticostéroïdes ou de médicaments immunosuppresseurs) <p>Remarque : Les patients atteints de vitiligo, d'alopécie ou de toute affection cutanée chronique qui ne nécessite pas de traitement systémique font exception à ce critère</p> <p>Remarque : Les patients ayant un antécédent d'hypothyroïdie auto-immune contrôlée sous une dose stable de traitement substitutif peuvent être incluables.</p>
--	---

	<p>Remarque : Les patients ayant un antécédent de diabète de type 1 contrôlé sous une dose stable d'insuline peuvent être éligibles.</p> <ol style="list-style-type: none">11. Signe de maladie pulmonaire interstitielle, toute pneumopathie inflammatoire active ou tuberculose active connue12. Infection active non contrôlée ou en cours ou affection respiratoire ou cardiaque non compensées, ou saignement13. Troubles psychiatriques ou toxicomanie connus pouvant interférer avec la participation du patient durant l'étude14. Injection de vaccin vivant dans les 30 jours précédents la première administration du traitement d'étude15. Antécédents ou preuves, d'une thérapie ou d'une anomalie de laboratoire susceptibles de fausser les résultats de l'essai, interfère avec la participation pendant toute la durée de l'essai, ou n'est pas dans l'intérêt du patient selon l'investigateur16. Allergie ou hypersensibilité connue ou soupçonnée au vaccin OSE2101 ou au nivolumab17. Traitement par radiothérapie à plus de 30% de la moelle osseuse ou avec un large champ de radiation dans les 4 semaines suivant la première dose du médicament à l'étude18. Intervention chirurgicale majeure (telle que définie par l'investigateur) dans les 28 jours précédant la première dose du produit expérimental <p>Remarque : La chirurgie locale des lésions isolées à des fins palliatives est acceptable.</p> <ol style="list-style-type: none">19. Traitement par tout autre médicament pour essais cliniques pris dans les 28 jours avant l'inclusion dans l'étude20. Intolérance antérieure ou toxicité grave avec du 5-FU ou irinotecan (y compris déficit en DPD et UGT1A1)21. Grossesse/allaitement22. Tutelle ou sauvegarde de justice.
--	--

<p>TRAITEMENTS</p>	<p>Bras contrôle = Bras A: FOLFIRI (IV; acide folinique 400 mg/m², irinotécan 180 mg/m², 5-FU bolus 400 mg/m² et IV continu 2400 mg/m²; toutes les 2 semaines; en cas d'antécédent de réduction de dose du 5FU ou de l'irinotécan, ces adaptations pourront être poursuivies, des ajustements de doses sont autorisés).</p> <p>Bras expérimentaux = Bras B et C:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras B: OSE2101 (injection sous cutanée à J1), 6 doses toutes les 3 semaines puis traitement toutes les 8 semaines pour le reste de la première année puis tous les 3 mois pendant la seconde année) en monothérapie, pour une durée maximum de 24 mois. En cas de progression, réintroduction du FOLFIRI. - Arm C: OSE2101 (injection sous cutanée à J2), 6 doses toutes les 3 semaines puis toutes les 8 semaines pour le reste de la première année puis tous les 3 mois pendant la seconde année plus nivolumab (360 mg IV à J1 toutes les 3 semaines pour 6 doses, puis 480 mg toutes les 4 semaines), pour une durée maximum de 24 mois. En cas de progression, réintroduction du FOLFIRI. <p>Remarque : la progression de la maladie à l'imagerie du scanner doit être confirmée par une nouvelle imagerie à 4 semaines afin de répondre aux critères iRECIST.</p> <p>La surveillance des toxicités sera renforcé dans ces 2 bras expérimentaux par la mise en place d'un monitoring semi-continu de la toxicité.</p> <p>Les patients seront évalués par scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté toutes les 8 semaines (± 1 semaines); une relecture centralisée des imagerie est prévue.</p>
<p>RECHERCHE TRANSLATIONNELLE</p>	<p>Cette étude comprendra des études translationnelles visant à améliorer les connaissances sur les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de l'OSE2101 et du nivolumab.</p> <p>Tumeur : biopsie initiale FFPE + nouvelle biopsie (optionnelle) à l'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ARN : signatures Nanostring cancer, stroma/fibroblastes, et cellules immunitaires - ADN : charge mutationnelle (Illumina TruSight NGS sequencing) - Immunohistochimie : CD8 (TIL : tumeur "immune inflamed" vs "non immune inflamed"), PD-1, PD-L1, FOXP3 (Treg), CD163 (macrophages) et CD66b (neutrophiles).

	<p>Sang : prélèvements à baseline, M2, M4, puis tous les 4 mois jusqu'à 24 mois et à l'arrêt du traitement expérimental (bras B et C) et progression / fin de traitement (FOLFIRI) (sérum et plasma et PBMC).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Panel de cytokines (Luminex) dont IL-1, IL-6, IL-10, IFN, TNF et CCL-2/MCP-1 - Immunomonitoring des PBMC (FACS) : Treg, MDSC, lymphocyte T activation, lymphocyte B (10 anticorps pour chaque) - Réponse T spécifique des antigènes vaccinaux (ELISPO, fluorescent HLA peptide multimers T) - Analyse du TCR par immunoséquençage - Vésicules extracellulaires circulantes (VEC) : concentration et marqueurs spécifiques. <p>De plus, prélèvements sanguins pratiqués en routine permettront la surveillance de CRP (substitut pour IL6), LDH (substitut pour l'acide lactique), ratio neutrophiles/lymphocytes (Cancer Immunogram).</p>
<p>CONSIDERATIONS STATISTIQUES</p>	<p>Il s'agit d'une étude de phase II randomisée à 3 bras, non-comparative, en 2 étapes, avec un bras de référence (bras A) et deux bras expérimentaux (bras B et bras C).</p> <p>Dans les deux bras expérimentaux, les hypothèses suivantes seront considérées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - H0 (nulle) : taux de SG à 12 mois de 25% (inintéressant pour poursuivre des études ultérieures) - H1 (alternative) : taux de SG à 12 mois de 50% (justifie un examen plus poussé dans une étude comparative de phase III). <p>Selon un plan de Fleming en deux étapes avec un risque d'erreur de type I (α) unilatéral de 2,5% et une puissance ($1-\beta$) de 90%, 47 patients dans chaque bras expérimental seront nécessaires pour tester les hypothèses précédentes. Considérant que l'étude comprend deux bras expérimentaux (bras B et bras C), le risque d'erreur globale de type I unilatérale appliquée dans cette étude est de 5%.</p> <p><i>Etape 1 :</i></p> <p>Dans chaque bras, après le recrutement des 20 premiers patients avec un suivi de 12 mois après la randomisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si 4 patients ou moins sont vivants à 12 mois ($\leq 20,0\%$), le traitement pourra être déclaré inintéressant. Aucun autre patient supplémentaire ne sera inclus dans ce bras. • si 5 à 11 patients sont vivants à 12 mois, 27 patients supplémentaires seront recrutés dans le bras considéré ; • si 12 patients ou plus sont vivants à 12 mois ($\geq 60,0\%$), le traitement pourra être déclaré intéressant pour une évaluation ultérieure dans un essai de phase III ; et 27 patients supplémentaires seront inclus dans le bras

	<p>considéré.</p> <p>La probabilité de conclure à la futilité à la fin du stade 1 alors que $p = 50,0\%$ est $\beta_1 = 0,6\%$ dans chaque bras.</p> <p>La probabilité de conclure à l'efficacité à la fin du stade 1 alors que $p = 25,0\%$ est $\alpha_1 = 0,1\%$ dans chaque bras.</p> <p>Cette analyse intermédiaire est prévue pour détecter des signaux précoces d'efficacité et de toxicité.</p> <p><i>Étape 2 :</i></p> <p>Dans chaque bras, après le recrutement de 47 patients avec un suivi de 12 mois après la randomisation :</p> <ul style="list-style-type: none">• si 18 patients ou moins sont vivants à 12 mois ($\leq 38,3\%$), le traitement sera déclaré inintéressant,• si 19 patients ou plus sont vivants à 12 mois ($\geq 40,4\%$), le traitement sera considéré comme intéressant pour une évaluation ultérieure dans un essai de phase III. <p>La probabilité de conclure à l'inefficacité à la fin de l'étape 2 alors que $p = 50,0\%$ est $\beta_2 = 7,34\%$ dans chaque bras.</p> <p>La probabilité de conclure à l'efficacité à la fin de l'étape 2 alors que $p = 25,0\%$ est $\alpha_2 = 1,46\%$ dans chaque bras.</p> <p>Avec un taux attendu de patients non évaluables ou perdus de vue à 12 mois de 10%, il sera nécessaire d'inclure 52 patients dans chaque bras expérimental. En parallèle, 52 patients seront inclus dans le bras de référence FOLFIRI. Par conséquent, le nombre total de patients à inclure est de 156 patients ($N = 52 \times 3 = 156$).</p> <p>Parallèlement, étant donné que le profil d'innocuité d'OSE2101 avec ou sans nivolumab n'a pas été évalué à ce jour chez les patients atteints d'ADKP avancé, une surveillance semi-continue de la toxicité basée sur la méthode de Pocock sera effectuée (probabilité d'arrêt précoce : 0,05, taux de toxicité dose-limitante ciblée [DLT]: 0,20). Dans le bras B et le bras C, le recrutement des patients sera arrêté à la fin de l'étape 1 si 9 patients ou plus sur les 20 inclus avec un suivi de 4 mois présentent des toxicités limitantes.</p> <p>La randomisation 1: 1: 1 selon la méthode de minimisation sera stratifiée sur les paramètres suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- centre,- stade tumoral (localement avancé vs métastatique),- meilleure réponse à la chimiothérapie d'induction (maladie stable vs réponse objective).
--	---

DUREE DE L'ETUDE	Inclusions mensuelles attendues : 3-5 patients Durée d'inclusion estimée : 36 mois Durée de participation estimée : 16 mois Durée totale estimée de l'essai : 60 mois
-------------------------	--

CALENDRIER DE L'ETUDE

	Visite de Screening (Jour -21/-7)	Visite Inclusion (Jour -7/1)	Cycle 1 (Jour 1)	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle n	Visite de fin de traitement	28 jours après la visite de fin de traitement	Sortie d'étude ^f
Traitement de l'étude ^a			X	X	X	X	X	X	X	X			
Consentement patient		X											
Critère de sélection	X ^b												
Randomisation		X											
Compte rendu histologique	X												
Données démographiques/ histoire médicale	X												
Symptômes/signes	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	
Examen physique ^c	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	
Traitement concomitant	X		X-----X									X	
Evènements indésirables		X	X-----X									X	
Evaluation biologique ^d		X ^e		X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	
Test de grossesse		X ^f	(X) ^f	(X) ^f	(X) ^f	(X) ^f	(X) ^f	(X) ^f	(X) ^f	(X) ^f	(X) ^f	(X) ^f	
ECG		X ^g											

questionnaire EORTC-QLQ-C30		X	Toutes les 8 semaines ± 1 semaine						X		
CA19-9	X ^h		Toutes les 8 semaines ± 1 semaine						X		
Scanner thoraco-abdomino-pelvien	X ^h		Toutes les 8 semaines ± 1 semaine						X		
Etude translationnelle: échantillons de sang, optionnelle		X	M2, M4 puis toutes les 4 mois ± 1 semaine						X		
Recherche translationnelle: tumeur issue d'une biopsie, optionnelle		X									
<p>a: selon le bras de l'étude</p> <p>b: les patients doivent remplir l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion</p> <p>c: y compris le poids, la taille, l'IMC, PS, les signes vitaux (fréquence cardiaque et tension artérielle)</p> <p>d: Numération globulaire incluant NLR, CRP, LDH, ASAT, ALAT, PAL, Bilirubine, lipase, Ca, Mg, Na, L, Cl, taux d'urée sérique, créatinine, glycémie à jeun, albumine, TSH avec T4 libre et T3 libre.</p> <p>e: la biologie de la baseline doit être réalisé dans la semaine précédant la première dose du traitement</p> <p>f: chez les femmes en âge de procréer seulement, dans les 72 heures précédant la première dose de traitement, puis pour les cycles suivants dans les 72 heures précédant le traitement dans les bras expérimentaux</p> <p>g: ECG doit être effectué dans les 4 semaines avant la première dose de traitement</p> <p>h: CA19-9 et le scanner doivent être effectuées dans les 4 semaines précédant la première dose de traitement</p> <p>i: Total de 48 ml (biobanque)</p> <p>j: survie après le traitement sera recueilli lors des visites cliniques ou par téléphone tous les deux mois jusqu'à la date limite pour la mise à jour finale de l'OS</p>											