

**Nivolumab et ipilimumab chez les patients atteints d'un
cancer colorectal métastatique dMMR et/ou MSI résistant aux
anti-PD1 en monothérapie :**

étude GERCOR de phase II, en ouvert (NIPIRESCUE)

RÉSUMÉ

NIPIRESCUE G-113

Numéro Eu CT : 2024-516313-20-00

Promoteur	GERCOR 151 Rue du Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France Tél. : +33 (0) 1 40 29 85 00 Fax : +33 (0) 1 40 29 85 08
Contact Médical	Dr Marie-Line GARCIA LARNICOL GERCOR Tél. : +33 (01) 40 29 85 04 Email : marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr
Investigateur	Dr Romain COHEN
Coordonnateur	Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France Tél. : +33 (01) 49 28 23 29 Email : romain.cohen@aphp.fr
Investigateurs Co- Coordonnateurs/	Prof Thierry ANDRÉ Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine Email : thierry.andre@aphp.fr
Coordinateur Scientifique/	Prof Christophe BORG Service d'oncologie médicale, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon Email : christophe.borg@efs.sante.fr
Comité de pilotage	Dr Anthony TURPIN (steering committee) Département d'oncologie médicale, Hôpital Huriez, Lille, France Email: Anthony.turpin@chu-lille.fr
	Dewi VERNEREY, PhD Méthodologie et Qualité de Vie en Oncologie (INSERM 1098), Université de Besançon, PCBio, 3 Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France Email : dvernerey@chu-besancon.fr

Résumé Version 3.0-29/11/2024

RÉSUMÉ

ETUDE N °	GERCOR phase II – NIPIRESCUE G-113
Numéro EU CT	2024-516313-20-00
TITRE	Nivolumab et ipilimumab chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dMMR et/ou MSI résistant aux anti-PD1 en monothérapie : essai ouvert de phase II (GERCOR NIPIRESCUE)
PROMOTEUR	GERCOR
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Romain COHEN Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France Email : roman.cohen@aphp.fr
INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ÉTUDE	<p>L'instabilité des microsatellites (MSI/dMMR) est observée dans environ 10 à 15 % des cancers colorectaux (CCR) localisés et 4 à 5 % des CCR métastatiques (CCRM). L'instabilité des microsatellites est causée par une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), résultant d'une mutation germinale des gènes MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 : syndrome héréditaire de prédisposition aux cancers, dit syndrome de Lynch) ou à une inactivation épigénétique de MLH1 (c'est-à-dire des cancers sporadiques, non héréditaire).</p> <p>Dans le CCR localisé, le MSI/dMMR est associé à un pronostic favorable, tandis que dans le CCRM, il contribue à un pronostic plus défavorable et une plus faible chimiosensibilité que dans les tumeurs microsatellites stables/MMR-proficiennes (MSS/pMMR).</p> <p>Dans une analyse poolée des essais CAIRO, CAIRO2, COIN et FOCUS, la survie médiane sans progression (SSP) lors de l'administration de chimiothérapie de première ligne était de 6,2 mois dans la population MSI/dMMR contre 7,6 mois dans le groupe MSS/pMMR. Dans une étude française multicentrique rétrospective portant sur 342 patients atteints de CCRM MSI/dMMR, la SSP médiane et la survie globale (SG) de la chimiothérapie de première ligne étaient de 6,0 et 26,3 mois. Pour la chimiothérapie de deuxième ligne, la SSP et la SG médianes étaient de 4,4 et 21,6 mois. Les CCR MSI/dMMR sont caractérisés par une charge mutationnelle tumorale élevée (iphénotype hypermuté), avec des néoantigènes hautement immunogènes résultant de mutations dues au décalage du cadre de lecture induit par la déficience MMR. Ces tumeurs sont associées à une régulation positive des points de contrôle</p>

	<p>immunitaires (PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3, IDO etc.) qui protègent les cellules cancéreuses MSI du système immunitaire anti-tumoral. Il a été démontré que les patients atteints de CCRm MSI/dMMR sont beaucoup plus sensibles aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) que ceux atteints de tumeurs MSS/pMMR. L'étude de preuve de concept de phase II KEYNOTE-016 évaluant l'efficacité du pembrolizumab (anti-PD1) dans trois cohortes de patients chimiorésistants (CCRm MSI/dMMR, cancer non colorectal MSI/dMMR et CCR MSS/pMMR) a montré des taux de réponse objectives (ORR) respectifs de 40 %, 57 % et 0 %. L'efficacité des ICI a également été démontrée en tant que traitement de première ligne pour les patients nouvellement diagnostiqués avec un CCRm MSI/dMMR. Dans une troisième cohorte de l'essai CheckMate-142, 45 patients sans traitement antérieur pour le CCRm MSI/dMMR ont été traités par nivolumab plus ipilimumab. Après un suivi médian de 29 mois, le taux de réponse objective (ORR) était de 72 %, et les taux de SSP et de SG à 2 ans étaient respectivement de 57 % et 79 %. Surtout, l'essai de phase III KEYNOTE-177 a démontré la supériorité du pembrolizumab de première ligne sur la chimiothérapie standard avec une amélioration significative de la survie sans progression, amenant à l'autorisation européenne de mise sur le marché pour le pembrolizumab comme traitement de 1^e ligne pour les patients nouvellement diagnostiqués avec un CCRm MSI/dMMR. Néanmoins, environ 40 % à 50 % des CCRm MSI/dMMR présentent une résistance primaire à la monothérapie anti-PD1. Certains de ces cas de résistance primaire peuvent correspondre à des phénomènes de pseudoprogression, qui sont observés chez environ 10% des patients atteints de CCRm MSI/dMMR traités par anti-PD1 , ou correspondre à des erreurs diagnostiques du statut MSI avec des tumeurs MSS/pMMR diagnostiquées à tort comme étant MSI/dMMR. Restent alors environ 30 % de cas de résistance primaire non expliqués. L'association de deux ICIs semble diminuer la résistance aux anticorps anti-PD1. En effet, l'ajout d'ipilimumab (anti-CTLA4) au nivolumab (anti-PD1) semble améliorer les résultats cliniques des patients CCRm MSI/dMMR naïfs d'ICI, avec 12% de résistance primaire contre 31% avec nivolumab seul. En outre, certains rapports suggèrent que les combinaisons d'ICIs pourraient être efficaces pour les patients atteints de cancer MSI/dMMR résistant à un anti-PD(L)1.</p>
--	--

	<p>L'ipilimumab seul ou en association avec le nivolumab a été évalué comme traitement de rattrapage après échec des anti-PD(L)-1 chez les patients atteints de mélanome avancé. Dans une étude de cohorte rétrospective, ce traitement a conduit à un ORR de 13 % chez les patients traités par ipilimumab et de 31 % chez ceux traités par ipilimumab plus un traitement anti-PD1. L'étude de phase II SWOG S1616 (NCT03033576) évalue actuellement l'efficacité d'ipilimumab ± nivolumab chez des patients atteints de mélanome avancé réfractaire à un inhibiteur de PD-1. Dans une autre série rétrospective de 45 patients atteints d'un carcinome rénal métastatique qui ont reçu antérieurement un traitement anti-PD-1 et ont par la suite reçu de l'ipilimumab et du nivolumab, l'ORR était de 20 %. Une étude de phase II TITAN RCC sur le nivolumab en monothérapie avec des cycles de « boost » supplémentaires nivolumab/ipilimumab chez des patients atteints d'un carcinome rénal avancé a montré qu'environ 18 % des patients (sur 97 patients) qui n'ont pas répondu au nivolumab seul ont eu une réponse ultérieure, ou ont été « rattrapés », après l'administration « boost » de l'ipilimumab avec le nivolumab après la progression sous nivolumab seul. Dans l'ensemble, l'association de nivolumab et d'ipilimumab semble une stratégie intéressante pour surmonter la résistance des CCRm MSI/dMMR à la monothérapie anti-PD1.</p> <p>L'étude NIPIRESCUE a été conçue pour évaluer l'activité clinique du nivolumab et de l'ipilimumab chez les patients atteints de CCRm MSI/dMMR résistant à la monothérapie anti-PD1 et précédemment traités avec des traitements standard du CCRm.</p>
OBJECTIF	Evaluer l'activité clinique du nivolumab et de l'ipilimumab chez les patients atteints de CCRm MSI/dMMR résistant à la monothérapie anti-PD1 et préalablement traités avec de la fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine, de l'irinotécan et un inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou un inhibiteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).
PHASE CLINIQUE	Etude de phase II, ouverte, nationale, mono bras
MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX	Nivolumab Ipilimumab

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	<p>Primaire : L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le taux de réponse objective (ORR) à 24 semaines (6 mois) selon les critères RECIST 1.1.</p> <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluer la sécurité et la tolérance, ▪ Evaluer le taux de contrôle de la maladie (DCR) à 12 et 24 semaines selon RECIST 1.1, ▪ Evaluer la durée de la réponse, ▪ Evaluer la survie sans progression (PFS ; selon RECIST 1.1), ▪ Evaluer la survie globale (OS). <p>Exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluer l'immunité de l'antigène spécifique des lymphocytes T CD4+ en tant que biomarqueur de l'immunothérapie dans le CCRm MSI/dMMR, ▪ Identifier les paramètres immunologiques et d'angiogenèse qui modulent les réponses spécifiques des cellules T CD4+ Th1, ▪ Analyser l'évolution de l'ADN tumoral circulant (ADNct) au cours du traitement, ▪ Confirmer de manière centralisée le statut MSI/dMMR à partir d'échantillons tumoraux d'archives, ▪ Identifier les biomarqueurs tumoraux circulants associés à l'activité clinique du nivolumab et de l'ipilimumab, ▪ Identifier les biomarqueurs tissulaires associés à l'activité clinique du nivolumab et de l'ipilimumab, biomarqueurs identifiés par l'analyse d'échantillons tumoraux d'archives et d'échantillons frais de biopsie réalisée à l'inclusion en utilisant notamment le séquençage de nouvelle génération (NGS) et le séquençage d'ARN « single-cell », ▪ Analyser l'association entre la composition du microbiote intestinal à l'inclusion et à 6 semaines et l'activité clinique du nivolumab et de l'ipilimumab de rattrapage.
CRITERIES D'EVALUATION DE L'ÉTUDE	<p>Primaire : Le critère d'évaluation principal est l'ORR à 24 semaines (6 mois) à compter du début du traitement évalué selon les critères RECIST 1.1.</p>

	<p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evènements indésirables (EIs) (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Event [NCI CTCAE] v 5.0), - Taux de contrôle de la maladie (DCR) à 24 semaines par RECIST 1.1, - Durée de réponse, - Survie sans progression (PFS) selon RECIST 1.1, - Survie globale (SG). <p>Exploratoires</p> <p>Voir paragraphe études exploratoires.</p>
NOMBRE DE PATIENTS	Un total de 30 patients inclus est nécessaire pour l'analyse finale.
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée d'inclusion estimée: 2 ans.</p> <p>Inclusion par mois: 2 patients.</p> <p>Durée totale estimée de l'étude: 5 ans.</p>
CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ÉTUDE	<p>Début prévu de l'étude : premier semestre 2022.</p> <p>Fin d'inclusion estimée : deuxième semestre 2025.</p> <p>Analyse intermédiaire estimée : Après l'inclusion des 13 premiers patients évaluables pour le critère d'évaluation principal : deuxième semestre 2024</p> <p>Date estimée pour l'analyse finale (la dernière visite d'étude du patient) : premier semestre 2027.</p> <p>Fin estimée de l'étude : deuxième trimestre 2027.</p>
POPULATION DE L'ÉTUDE	<p>Critères d'inclusion :</p> <p>Les patients doivent satisfaire à tous les critères suivants pour être inclus dans l'étude :</p>
CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION	<ol style="list-style-type: none"> 1. Formulaire de consentement éclairé du patient signé et daté et volonté de se conformer à toutes les procédures de l'étude et disponibilité pour la durée de l'étude, 2. Âge ≥ 18 ans, 3. Indice de performance ECOG (PS) 0,1, et 2 4. Adénocarcinome colorectal confirmé histologiquement, 5. Maladie métastatique documentée sans possibilité de résection chirurgicale complète,

	<p>6. Progression de la maladie selon les critères iRECIST (c'est-à-dire, iCPD : PD confirmée selon les critères iRECIST) au cours d'une monothérapie par anticorps monoclonal anti-PD1 ou moins de 6 mois après l'arrêt de l'anticorps monoclonal anti-PD1,</p> <p>7. Progression de la maladie pendant, après ou chez les patients intolérants ou contre-indiqués aux traitements standard approuvés pour la maladie métastatique, qui doit inclure au moins :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan, • Thérapie anti-EGFR si RAS sauvage, • Thérapie anti-VEGF <p>8. Au moins une lésion mesurable évaluée par scanner (CT-scan) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) selon RECIST v1.1 et possibilité pour le patient d'effectuer des évaluations régulières.</p> <p>9. Statut tumoral dMMR et/ou MSI défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perte d'expression de protéine MMR par immunohistochimie faite avec 4 anticorps (anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 et anti-PMS2), - et/ou \geq deux marqueurs instables par réaction en chaîne de la polymérase PCR pentaplex (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 et NR-27), <p>NB : en cas de perte isolée d'une protéine en IHC, obligation de confirmation du statut MSI par PCR selon la méthode Pentaplex.</p> <p>NB : si uniquement deux marqueurs instables en pentaplex, il est nécessaire d'obtenir une confirmation du statut MSI par comparaison au tissu sain,</p> <p>NB : L'accord du sponsor (GERCOR) est obligatoire pour inclure le patient (le dossier du patient sera vérifié pour confirmer le statut MSI/dMMR avant inclusion [un fax anonymisé] et la confirmation de l'inclusion du patient sera envoyée par courrier à l'investigateur dans les 24h),</p> <p>10. Pour tous les patients, une nouvelle biopsie doit être réalisée pour obtenir du tissu tumoral frais résistant à l'anti-PD1 avant le début du traitement à l'étude,</p> <p>11. Pour tous les patients, des blocs d'archives de tissus fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE) et/ou des lames FFPE non colorées (au moins 30 lames représentatives du tissu tumoral et non tumoral adjacent avant le traitement anti-PD1 (c.-à-d. de la tumeur primitive ou du site métastatique naïf d'immunothérapie) doivent être envoyés pour relecture centralisée,</p>
--	---

	<p>12. Fonctions d'organes adéquates, définies par ²les résultats des tests de laboratoire suivants, obtenus dans les 7 jours précédent <u>l'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Statut hématologique adéquat : <ul style="list-style-type: none"> o Globules blancs/leucocytes > 2000/μL ; o Neutrophiles > 1500/μL ; o Plaquettes > 100 000/μL ; o Hémoglobine > 10,0 g/dL ; - Fonction rénale adéquate : <ul style="list-style-type: none"> o Taux de créatinine sérique < 120 μM ; o Clairance > 50 ml/min (Modification of the Diet in Renal Disease [MDRD] ou Cockcroft et Gault, - Fonction hépatique adéquate : <ul style="list-style-type: none"> o Bilirubine sérique \leq 1,5 x limite supérieure normale (LSN) ; o Phosphatase alcaline (ALP) \leq 3,0 x LSN ; o Alanine aminotransférase (ALT) \leq 3,0 x LSN ; o Aspartate aminotransférase (AST) \leq 3,0 x LSN ; - Bilan d'hémostase: <ul style="list-style-type: none"> o Temps de Quick (TP)/Rapport international normalisé (INR) et PT partiel activé (aPTT ou temps de céphaline activé) \leq 1,5 x LSN, sauf si les participants reçoivent un traitement anticoagulant et que leur INR est stable et dans la plage recommandée pour le niveau d'anticoagulation souhaité, <p>13. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sanguin négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement,</p> <p>14. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception efficace avant le début du traitement de l'étude et jusqu'à 5 mois après la dernière administration du traitement à l'étude.</p> <p>15. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou Protection Universelle Maladie (Protection Universelle Maladie [PUMa] incluse).</p> <p>Critère de non-inclusion</p> <p>Le patient sera non éligible à l'essai clinique si l'un des paramètres suivants est signalé :</p>
--	---

1. Métastases cérébrales connues ou métastases leptoméningées,
2. Persistance des toxicités liées aux traitements antérieurs (chimiothérapies ou thérapies anti-P1) grade > 1 (NCI CTCAE v 5.0 ; sauf dysthyroïdie, insuffisance des glandes surrénales, alopecie, fatigue ou neuropathie sensorielle périphérique induite par l'oxaliplatine qui peut être \geq grade 2),
3. Arrêt du traitement anti-PD1 en raison d'un événement indésirable (EI) lié au traitement de grade > 2 (NCI CTCAE v 5.0),
4. Traitement antérieur avec un anticorps anti-LAG-3, anti-CTLA-4, ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies de contrôle immunitaire, y compris une thérapie antérieure avec des vaccins anti-tumoraux ou d'autres agents antitumoraux immuno-stimulateurs, à l'exception des anticorps anti-PD1,
5. Thérapie antitumorale concomitante non planifiée (par exemple chimiothérapie, thérapie moléculaire ciblée, radiothérapie, immunothérapie),
6. Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude,
7. Patients recevant un médicament expérimental, un traitement biologique ou immunologique au cours des 21 jours précédant le traitement à l'étude,
8. Patients atteints d'une maladie auto-immune active, connue ou suspectée. Les patients atteints de diabète sucré de type I, d'hypothyroïdie nécessitant uniquement un traitement hormonal substitutif, de troubles cutanés (tels que le vitiligo, le psoriasis ou l'alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique ou d'affections qui ne devraient pas se reproduire en l'absence d'un déclencheur externe sont autorisés à être inclus,
9. Antécédents de pneumopathie interstitielle ou de pneumonie,
10. Patients présentant une affection nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes (>10 mg prednisone par jour ou équivalent) ou par d'autres médicaments immunosupresseurs dans les 14 jours suivant l'inclusion.

NB : font exception à ce critère :

- Les stéroïdes inhalés ou topiques et les doses de stéroïdes en cas de substitution surrénalienne >10 mg prednisone par jour ou équivalent sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active,

	<p>- Corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques strictement inférieures à 10 mg / jour de prednisone ou équivalent</p> <p>11. Autre tumeur maligne active au cours des 3 années précédentes, sauf :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cancers curables localement qui ont été apparemment guéris (par exemple, cancer épidermoïde de la peau, cancer de la vessie superficielle ou carcinome in situ de la prostate, du col de l'utérus ou du sein) ; - Cancer non colorectal lié au syndrome de Lynch en rémission complète depuis plus d'1 an ; <p>12. Hépatite B active (définie comme ayant un test positif à l'antigène de surface de l'hépatite B [AgHBs] avant la randomisation) infection par le virus (VHB) ou par le virus de l'hépatite C (VHC), ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les patients ayant déjà eu une infection par le VHB ou une infection par le VHB résolue (définis comme ayant un test HBsAg négatif et un test positif d'anticorps anti-hépatite B central) sont éligibles. Les patients positifs pour les anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si le test de réaction en chaîne par polymérase est négatif pour l'acide ribonucléique du VHC.</p> <p>13. Greffe de moëlle osseuse allogénique antérieure ou greffe d'organe solide antérieure,</p> <p>14. Tout trouble médical grave ou incontrôlé qui, de l'avis de l'investigateur, peut augmenter le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du médicament à l'étude, nuire à la capacité du participant de recevoir un protocole de thérapie ou interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude,</p> <p>15. Allergie/hypersensibilité connue à l'un des composants des agents de l'étude,</p> <p>16. Administration d'un vaccin vivant (atténué) dans les 28 jours suivant le début prévu du traitement à l'étude ou anticipation qu'un tel vaccin vivant atténué serait requis pendant la participation à l'étude,</p> <p>17. Patient sous régime de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde judiciaire) ou décision administrative ou incapable de donner son consentement,</p> <p>18. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude en raison de sa situation géographique, sociale ou maladie psychiatrique.</p>
--	---

TRAITEMENT DE L'ETUDE et SCHÉMA	<p>Les patients après inclusion recevront :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitements d'induction par nivolumab 240 mg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (4 perfusions de nivolumab et ipilimumab), ▪ Traitements d'entretien par nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines. <p>Le traitement peut être retardé ou reporté d'un maximum de 4 semaines à compter de la date théorique du traitement (c'est-à-dire 7 semaines à compter du dernier traitement pendant la phase d'induction ou 8 semaines pendant le traitement d'entretien). Si le traitement doit être reporté de plus de 4 semaines pour une raison quelconque, le promoteur (GERCOR) doit être contacté pour discuter de la reprise du traitement en fonction des raisons de l'interruption du traitement.</p> <p>Les participants seront autorisés à poursuivre le traitement au-delà de la PD initiale définie par RECIST 1.1 pour un cycle supplémentaire s'ils répondent aux critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1/ Bénéfice clinique évalué par l'investigateur, 2/ Tolérance satisfaisante du traitement à l'étude, 3/ Indice de performance stable, 4/ Le traitement au-delà de la progression ne retardera pas une prise en charge qui préviendrait l'apparition de complications graves liées de la progression de la maladie (par exemple : métastases du système nerveux central, compression médullaire). <p>Une évaluation tumorale avec un nouveau scanner sera réalisée à 4 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas de PD confirmée, le traitement sera arrêté. - En cas de PD non confirmée, le traitement sera poursuivi selon le calendrier du protocole.
--	--

	<p>Figure. Schéma de l'étude</p> <p>INCLUSION</p> <p>TRAITEMENT Maximum 24 mois</p> <p>SUIVI</p> <p>MSI/dMMR CCRm Progression confirmée sous immunothérapie par anti-PD1 en monothérapie Résistance ou intolérance aux traitements standards du CCRm</p> <p>4 cycles (1 cycle = 3 semaines)</p> <p>NIVOLUMAB 240 mg/ 3 semaines</p> <p>IPILIMUMAB 1 mg/kg/ 3 semaines</p> <p>21 cycles (1 cycle = 4 semaines)</p> <p>NIVOLUMAB 480 mg/ 4 semaines</p> <p>3 ans depuis l'inclusion</p> <p>Progression ou Effet indésirable</p>
<p>ÉTUDES EXPLORATOIRES</p>	<p><u>Les études translationnelles sont obligatoires et comprendront pour tous les patients la collecte des scanners, échantillons sanguins, échantillons tumoraux et microbiote fécal selon les indications ci-dessous :</u></p> <p>1. Tomodensitométrie (Evaluation tumoral ; relecture centralisée) Scanners collectés au GERCOR : Baseline, et aux semaines 6, 12 et 24.</p> <p>2. Analyse du statut MSI/MMR par immunohistochimie (anti-MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) et PCR (panel pentaplex) (<u>Prof Magali Svrcek, Service de pathologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France</u>) Des échantillons de tissus tumoraux (tumeur FFPE d'archives et spécimen non tumoral adjacent) seront collectés à la baseline et envoyés pour être examinés de manière centralisée au service de pathologie de l'hôpital Saint-Antoine (Paris, France ; Prof Magali Svrcek).</p> <p>3. Analyse de l'ADNtc (<u>Pr Alex Duval, UMRS 938, Paris, France</u>) Un tube de sang cell-free DNA de 8 ml pour: - Déetecter le phénotype MSI tumoral par séquençage de nouvelle génération (NGS) avec un panel de marqueurs microsatellites qui ont été sélectionnés pour détecter de manière optimale le statut MSI sur biopsie liquide,</p>

- Étudier si l'ADNct (suivi longitudinal de l'ADNct) peut être utile pour prédire les résultats des patients atteints de CCRm MSI/dMMR traités par ICI.

Les prélèvements sanguins seront centralisés sur la plateforme de biosurveillance à Besançon (France). L'ADNtc sera analysé à l'UMRS 938 (Paris, France).

4. Analyse de biomarqueurs des tissus tumoraux naïfs d'immunothérapie

(Pr Alex Duval, UMRS 938, Paris, France)

Échantillons obligatoires de tumeurs et de tissu non tumoral adjacent avant l'exposition à la thérapie anti-PD1 :

- Identifier des marqueurs potentiels d'intérêt chez les patients atteints de cancer MSI/MMR traités par ICI.

Cette analyse se fera faite afin de :

- Valider avec une approche ciblée par NGS un biomarqueur potentiel spécifique identifié grâce à l'analyse des données d'exome des tumeurs MSI/dMMR traitées par ICI,
- Explorer de nouveaux biomarqueurs potentiels utilisant le séquençage de l'exome tumoral, le séquençage de l'ARN, l'immunochimie épigénomique et multiplexée,
- Explorer les corrélations potentielles avec les résultats cliniques (critères d'efficacité).

5. Immunomonitoring

(Prof Christophe Borg, UMR1098 INSERM/EFS, Besançon, France)

Sept tubes de sang (cellules mononucléées du sang périphérique [PBMC], plasma) seront collectés à la Baseline et aux semaines 3 et 6 :

- Identifier les paramètres immunologiques et d'angiogenèse qui modulent les réponses spécifiques des cellules T CD4+ Th1,

6. Analyse des biomarqueurs des tissus tumoraux résistants à l'immunothérapie

(Pr Alex Duval, UMRS 938, Paris, France)

Des biopsies effectuées sur des échantillons de tissu tumoral résistants aux anticorps anti-PD1 seront recueillies à la baseline pour :

- Identifier des biomarqueurs de résistance aux anti-PD1 en monothérapie,

- Identifier des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de l'association nivolumab plus ipilimumab dans les tumeurs MSI/dMMR résistantes aux anti-PD1.

Les échantillons de tumeurs obtenus lors de la biopsie et des lames FFPE correspondant au matériel d'archives seront étudiés à l'aide du séquençage de l'exome, du séquençage de l'ARN et du séquençage « single cell ».

7. Analyse du microbiote

(Laboratoire d'analyse du microbiote, Gut Microbiota and Immunity Lab ;
Pr Harry SOKOL ; INSERM U1157 / UMR CNRS 7203, Université Pierre
et Marie Curie, Paris, France)

L'analyse de la composition du microbiote intestinal à partir d'échantillons fécaux sera effectuée pour :

- Analyser si la composition du microbiote est prédictive de la toxicité et de l'efficacité du nivolumab et de l'ipilimumab.

8. Echantillon tumorale - Chirurgie

En cas de chirurgie sur la /les masse(s) tumorale(s) résiduelle(s) réalisée pendant l'étude : des échantillons de tissus tumoraux, si disponibles, seront sélectionnés par les pathologistes locaux et envoyés au Service d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Saint Antoine (Paris) afin d'être analysés rétrospectivement de manière centralisée (Pr SVRCEK). Les caractéristiques pathologiques selon la littérature et les connaissances scientifiques au moment de l'analyse seront évaluées.

EVALUATIONS DURANT L'ETUDE	<p>Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consentement éclairé signé, ▪ Examen physique, analyses biologiques, ▪ Scanner TAP, <p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen physique, analyses biologiques, ▪ Scanner TAP, ▪ Biopsie tumorale fraîche avec cryoconservation par congélation viable (obligatoire) sur le site tumoral montrant une progression sous monothérapie anti-PD1 de préférence, ▪ Échantillons sanguins - plasma/cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) et ADNtc, ▪ Collecte de la tumeur archivée et de l'échantillon de tissu non tumoral adjacent, ▪ Échantillons de selles. <p>Période de traitement de l'étude</p> <p><u>Phase d'induction (cycle 1 à 4 toutes les 3 semaines)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen physique et analyses biologiques, ▪ Prélèvements sanguins (plasma/PBMC et ADNct prélevés aux semaines 3 et 6), ▪ Prélèvement fécal (à la semaine 6). <p><u>Phase d'entretien (cycle 5 jusqu'à la fin des traitements ou PD)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen physique et analyses biologiques. ▪ Tissu tumoral (provenant d'échantillons chirurgicaux si applicable), <p><u>Evaluation tumorale durant le traitement (à semaine 6, semaine 12 puis toutes les 12 semaines (à semaine 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 ; +/- 7 jours)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen physique et analyses de laboratoire, ▪ Évaluation tumorale (critères RECIST 1.1), ▪ Scanner TAP (revue centralisée) collecté au GERCOR aux semaines 6, 12 et 24.
-----------------------------------	--

	<p><u>Visite de fin de traitement dans les 28 jours suivants l'arrêt définitif du traitement (en cas de toxicité, PD ou après 2 ans de traitement)</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Examen physique et analyses biologiques,▪ Scanner TAP▪ Évaluation tumorale (critères RECIST 1.1),▪ Statut vital <p>Follow-up et fin d'étude (tous les 3 mois jusqu'à 3 ans après l'inclusion)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Examen physique et analyses de laboratoire,▪ Scanner TAP▪ Évaluation tumorale (critères RECIST 1.1)▪ Statut vital
--	--

ANALYSES STATISTIQUES	<p>En ce qui concerne l'objectif principal, il s'agit d'évaluer si le taux de patients présentant une réponse objective évaluée par RECIST 1.1 24 semaines après le début du traitement (P) est supérieur à un taux faible (5 %) qui ne serait pas satisfaisant. L'intention est d'évaluer si le traitement de l'étude peut amener le taux de patients avec une réponse objective évaluée à 24 semaines au-dessus du taux de 5%.</p> <p>L'étude a été élaborée pour tester les hypothèses suivantes :</p> <p>$H_0 : P \leq P_0$ versus $H_1 : P \geq P_1$ avec $P_1 = 20\%$ (attendu).</p> <p>Selon un plan de Fleming en deux étapes avec une erreur unilatérale de type I de 5 % et une puissance de 80 %, 27 patients doivent être recrutés pour l'analyse de l'objectif primaire (ORR) afin de vérifier les hypothèses précédentes.</p> <p>Dans ce cadre, le design repose sur les règles de décision suivantes appliquées aux 13 et 27 premiers patients évaluables pour les étapes 1 et 2, respectivement :</p> <p>Étape 1 (analyse intermédiaire) :</p> <p>Après le recrutement des 13 premiers patients évaluables pour le critère d'évaluation principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si aucun patient n'est identifié avec une réponse objective à 24 semaines (0%), le traitement pourra être déclaré inintéressant. Aucun patient supplémentaire ne sera inclus. - si 1 à 3 patients sont identifiés avec une réponse objective à 24 semaines, 14 patients supplémentaires seront inclus dans l'étude ; - si 4 ou plus de 4 patients sont identifiés avec une réponse objective à 24 semaines (30,8%), le traitement pourrait être déclaré positif pour son objectif principal à ce stade, nous envisagerons de poursuivre avec 14 patients supplémentaires. <p>Cette analyse intermédiaire précoce est prévue pour rechercher des données précoces d'efficacité ou de futilité et de sécurité.</p> <p>Étape 2 (analyse finale) :</p> <p>Après le recrutement des 27 premiers patients évaluables pour le critère d'évaluation principal :</p>
------------------------------	--

	<p>- Si trois (11,1 %) ou moins de trois patients présentant une réponse objective à 24 semaines sont observés, le traitement sera déclaré insuffisamment actif,</p> <p>- Si au moins quatre (14,8 %) patients présentant une réponse objective à 24 semaines sont observés, le traitement sera déclaré actif et prometteur pour une évaluation ultérieure.</p> <p>En considérant un taux de 10% pour les patients non évaluables, nous devons inclure un total de 30 patients (27*100/90).</p>
--	---

CALENDRIER DES PROCEDURES DE L'ETUDE

	INCLUSION		TRAITEMENT			FOLLOW-UP		
	Screening	Inclusion	Induction Cycles 1-4 1 cycle = 3 semaines	Maintenance Cycle 5 à la fin du traitement (21 cycles) 1 cycle = 4 semaines	Evaluation	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite fin étude
	J-21 à J-7	J -7 à J1	J1 ± 3 jours	J1 ± 3 jours	A semaine 6, 12 puis toutes les 12 semaines ± 7 jours	28 jours ±3 jours après le dernier traitement	Toutes les 12 semaines pendant 3 ans depuis l'inclusion	A 3 ans depuis l'inclusion
<i>Traitements de l'étude</i>								
Nivolumab 240 mg/ 3 semaines (induction)			X					
Nivolumab 480 mg/ 4 semaines (maintenance)				X				
Ipilimumab 1 mg/kg q3w (induction)			X					
Consentement éclairé	X							
Critères d'éligibilité	X							
Status MSI/MMR	X							
Données démographiques et histoire médicale ^a (tension artérielle, pouls et température) et les symptômes	X							
Examen physique, poids, taille, signes vitaux (tension artérielle, pouls, et température), et symptômes	X		X	X	X	X	X	X
ECOG PS	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X							
Evaluation tumorale (revue centralisée de baseline, semaines 6,12, 24)		X ^c RECIST 1.1			X RECIST 1.1		X RECIST 1.1	X RECIST 1.1
Evénements indésirables (NCI CTCAE v5.0)	X	X	X	X	X	X	X jusqu'à 100 jours après la dernière dose reçue	
Traitements concomitants	X		X	X	X	X		
Sérologies HBV / HCV / HIV		X						
Examens biologiques (biochimie ¹ , hématologie ² , analyses urinaires ³)		X	X	X	X	X	X	X
TSH, free T3 and T4		X		X ^b	X	X	X	X
Test sanguin de grossesse	X	X	X					
ACE et CA19-9	X				X		X	X
Troponine	X	X						
Statut vital					X		X	X
Analyses translationnelles obligatoires								
Biopsie tumorale fraîche avec cryoconservation par congélation		X						
Echantillon sanguin - plasma/PBMC et ADNtc		X	X A semaine 3, 6					
Echantillon tumoral et non tumoral d'archive antérieur à l'immunothérapie		X						
Echantillon de selles		X	X A semaine 6					

^a incluant diagnostic, précédents traitements reçus, date de début du traitement anti-PD1, date de dernière injection, date de scanner à Baseline sous anti-PD1 monothérapie, et date du scanner confirmant la progression sous anti-PD1, et événements immuns reliés sous anti-PD1 monothérapie,

^b seulement à l'administration du nivolumab seul (tous les 28 jours),

Abréviations: ECOG PS, état de la performance du groupe d'oncologie coopérative de l'Est; PD, progression de la maladie; ECG, électrocardiogramme; PK, pharmacocinétique; PD, pharmacodynamique; RECIST, Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides; VHB, virus de l'hépatite B; HBC, virus de l'hépatite C; VIH, virus de l'immunodéficience humaine; MSI, instabilité des microsatellites; MMR, réparation des incompatibilités; CT, tomodensitométrie; NCI CTCAE, Critères de terminologie communs du NCI pour les événements indésirables; TSH, hormone stimulant la thyroïde; CEA, antigène carcinoembryonnaire; CA19-9, antigène glucidique 19-9; ADNc, ADN tumoral circulant; PBMC, cellule mononucléée du sang périphérique.

¹Biochimie: Ca, Mg, Na, K, Cl, bicarbonate, Créatinine, glucose, bilirubine totale, aspartate aminotransférase sérique (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatase alcaline (ALP), clairance de la créatinine (formule Cockcroft et Gault ou MDRD); la lactate déshydrogénase (LDH), protéine totale, l'albumine et le phosphate, CRP, Temps de Quick (temps de prothrombine ; TP); INR, ratio normalisé international; aPTT, (PT partiel activé).

²Hématologie: hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes),

³analyse des urines: hémoglobine / érythrocytes / sang, protéines / albumine et glucose.