

PRODIGE 73 - UCGI 40 - LOGICAN

Résumé de protocole

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI

Code du protocole : UC-GIG-2023

Version (numéro & date) : V2.2 - 25 JUILLET 2023

Titre de l'essai : étude randomisée de phase II comparant l'association trifluridine/tipiracil plus oxaliplatin ± nivolumab à FOLFOX ± nivolumab chez des patients atteints d'adénocarcinome gastrique, œsophagien ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé, récurrent ou métastatique, inéligible pour un triplet de chimiothérapie

Phase (pour essais sur des produits expérimentaux) : II

Titre de l'essai pour les non-spécialistes : Oxaliplatine ± nivolumab en combinaison avec la trifluridine/tipiracil ou le 5-fluorouracile chez des patients fragiles atteints d'un cancer gastrique, œsophagien ou de la jonction gastro-œsophagienne avancé, en récidive ou métastatique

Titre abrégé : PRODIGE 73 – UCGI 40 - LOGICAN

Investigateur coordonnateur : Dr. Christelle de La Fouchardière

Nombre de centres : 23

Nombre de patients : 118

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

Nom : **UNICANCER**
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
(France)

Contact : **M. Nicolas DE SOUSA CARVALHO**
Chef de projet
R&D UNICANCER
Tél. : + 33 (0)1 71 93 67 09
Fax : + 33 (0)1 6 77 59 49 25
Email : n-de-sousa@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI

Indication :

Patients atteints d'adénocarcinome gastrique, œsophagien ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé, récurrent ou métastatique, inéligibles pour un triplet de chimiothérapie (par exemple DCF, EOX, ECX, EOF, ECF, TFOX).

Les patients inéligibles pour un triplet de chimiothérapie sont les patients présentant un ECOG-PS = 2 ou âgés de ≥ 70 ans + un critère de fragilité au score ADL ou IADL ou présentant une dénutrition définie par un taux d'albumine <30 g/l.

La raison d'inéligibilité à la trichimiothérapie sera collectée dans le CRF.

Description/plan de l'essai :

Essai randomisé, ouvert, comparatif, multicentrique, de phase II, comparant l'association trifluridine/tipiracil + oxaliplatin ± nivolumab au schéma FOLFOX ± nivolumab en traitement palliatif de première ligne

Justification de l'essai :

La chimiothérapie cytotoxique est la pierre angulaire du traitement des adénocarcinomes gastriques et de la jonction gastro-œsophagienne avancés/métastatique (aGA/GEJA). Le choix du traitement est guidé par l'indice fonctionnel du patient, l'expression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et les traitements antérieurs [4]. Le traitement recourt habituellement en première ligne à une fluoropyrimidine et un platine, occasionnellement combinés à un taxane, en cas d'indice fonctionnel adéquat (PS 0-1) [5].. L'intérêt de l'oxaliplatin, platine de troisième génération, a été démontré dans le traitement de l'aGA/GEJA, avec la même efficacité et moins de toxicité que le cisplatine [6,7]. L'association 5FU-oxaliplatin présente un profil de toxicité favorable, avec moins de nausée, de leucopénie, d'anémie, d'alopécie, de fatigue, de toxicité rénale et d'événements thrombo-emboliques qu'avec l'association 5FU-cisplatine [7]. Avec ce régime, la survie sans progression (PFS) de patients avec un cancer gastrique métastatique est comprise entre 4 et 7,5 mois environ et la survie globale (OS) médiane entre 8 et 13 mois [3].

Récemment, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires combinés à la chimiothérapie ont montré une supériorité par rapport à la chimiothérapie seule et ont modifié les standards de traitement de première ligne [8]. Nous nous concentrerons sur les résultats de l'essai clinique international de phase III CheckMate-649. Cette étude a comparé la chimiothérapie standard, XELOX ou FOLFOX (n=792) à la même chimiothérapie + nivolumab (n=789) ou à l'association nivolumab + ipilimumab (n=409), en première ligne métastatique pour les patients atteints d'adénocarcinomes gastriques, de la jonction ou œsophagiens HER2-négatifs avancés [9]. Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées entre les deux groupes. Les résultats ont montré une amélioration significative de la SSP et de la SG en faveur de l'association chimiothérapie + nivolumab, à la fois dans le CPS PD-L1 ≥ 5 (objectif principal) et dans la population globale. Dans la population PD-L1 CPS ≥ 5 , la SSP médiane était de 7,7 et 6,1 mois (HR = 0,69 ; CI 95% : 0,59-0,80) pour la chimiothérapie + nivolumab et la chimiothérapie respectivement. La SG médiane était de 14,4 mois contre 11,1 mois (HR = 0,70 ; IC95 : 0,60-0,81). En revanche, le sous-groupe de patients PD-L1 CPS <5 ne semble pas bénéficier du nivolumab (HR = 0,93 ; CI95 : 0,76-1,12 ; OS, HR = 0,94 ; IC95 : 0,78-1,13). Le nombre de patients plus âgés et/ou fragiles (>70 ans) traités par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires dans l'aGA/GEJA est trop faible pour tirer des conclusions définitives, mais il semble intéressant d'avoir des données spécifiques dans ce contexte. Parmi tous les patients traités, 462 (59 %) des 782 patients du groupe nivolumab plus chimiothérapie et 341 (44 %) des 767 patients du groupe chimiothérapie seule ont présenté des effets indésirables de grade 3-4 liés au traitement. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ($\geq 25\%$) étaient les nausées, les diarrhées et les neuropathies périphériques dans les deux groupes. Seize (2 %) décès dans le groupe nivolumab plus chimiothérapie et quatre (1 %) dans le groupe chimiothérapie seule ont été considérés comme liés au traitement. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Conséutivement, le 16 septembre 2021, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a adopté un avis positif recommandant son utilisation dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'adénocarcinome gastrique, gastro-intestinal ou œsophagien avancé ou métastatique HER2-négatif dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 5 associé à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de platine. Depuis le 10 mars 2023, Nivolumab bénéficie désormais d'un remboursement en France dans cette indication et associé à FOLFOX ou XELOX représente le traitement standard de première ligne pour les patients atteints d'adénocarcinome GEJ ou œsophagien avancé/métastatique HER2-négatif, avec un CPS-PD-L1 ≥ 5 . Bien que ces résultats représentent un progrès majeur pour les patients atteints d'un cancer gastro-œsophagien avancé, il reste des besoins cliniques non satisfaits dans cette maladie. L'un d'entre eux consiste à évaluer les traitements chez les patients dont l'âge et/ou le PS-ECOG et/ou l'état nutritionnel dans des essais cliniques spécifiques.

Dans l'essai de phase III randomisé GO2, Hall *et al.* ont évalué l'efficacité et la tolérance de trois niveaux de dose différents d'un traitement par capécitabine-oxaliplatin chez des patients atteints de cancer gastro-œsophagien avancé, considérés comme non éligibles pour une chimiothérapie à une dose classique [10]. La randomisation a été réalisée suivant un ratio d'allocation de 1:1:1 pour le niveau de dose A (oxaliplatin 130 mg/m² j1, capécitabine 625 mg/m² bd j1-21, q21d), B (80 % des doses du niveau A) ou C (60 % des

doses du niveau A). L'utilité globale du traitement (OTU), un critère initialement exploré dans le contexte du cancer colorectal métastatique, a été utilisée pour évaluer l'équilibre entre l'efficacité (détérioration clinique) et la tolérance (acceptabilité des effets du traitement par le patient) telles que ressenties par le patient à 9 semaines. Cinq cent quatorze patients ont été randomisés entre 2014 et 2017 dans 61 centres au RU. Leur âge médian était de 76, 76 et 77 ans (groupes A, B et C, respectivement) et de 76 ans (51-96) pour la totalité de la cohorte. Les patients présentaient un PS-ECOG de 2 dans 31 % des cas et une fragilité sévère (définie comme une atteinte dans ≥3 domaines) dans 58 % des cas. Le site de tumeur primitif était l'œsophage dans 38 % des cas, la JGO dans 23 % des cas et l'estomac dans 37 % des cas. Il est à noter que 11 % des patients avaient une histologie squameuse. La non-infériorité pour la PFS a été confirmée pour le niveau B vs le niveau A (HR 1,09, IC 0,89-1,32) et pour le niveau C vs le niveau A (HR 1,10, IC 0,90-1,33). L'OS médiane correspondante était respectivement de 7,5 mois, 6,7 mois et 7,6 mois. L'utilité globale du traitement était en faveur des doses de chimiothérapie les plus faibles (niveau C), qui ont été associées au pourcentage le plus élevé de bons scores d'OTU et au pourcentage le plus faible de mauvais scores d'OTU. Analysé en fonction de l'âge, de la fragilité (aucune vs légère [atteinte dans 1-2 domaines] vs sévère) et du PS (0 vs ≥1-2) à l'état initial, le niveau C'est celui qui a produit le meilleur score d'OTU, même chez les patients les plus jeunes, les moins fragiles et avec le meilleur PS; aucun groupe n'a été identifié comme bénéficiant plus des niveaux de doses plus élevés.

Une autre mesure pour améliorer le résultat est d'essayer de trouver différentes options pour la chimiothérapie de première ligne. L'association trifluridine/tipiracil (Lonsurf®) est un agent actif par voie orale composé d'un analogue nucléosidique de la thymidine (trifluridine) et d'un inhibiteur de la TP (tipiracil). Ce médicament a été développé dans un premier temps contre le cancer colorectal métastatique (CRCm), pour lequel il est maintenant autorisé pour le traitement de troisième ligne des patients atteints de CRCm réfractaire [11 ;12]. Il a également été évalué en première intention et est actuellement utilisé chez les patients dont les antécédents cardiovasculaires contre-indiquent ou découragent l'utilisation des fluoropyrimidines [13]. Dans l'aGA/GEJA, l'efficacité et la sécurité de l'association trifluridine/tipiracil ont été évaluées dans un essai randomisé, en double aveugle, de phase III, chez des patients réfractaires aux traitements standard (étude TAGS, NCT02500043) [14]. L'association trifluridine/tipiracil avec les meilleurs soins de soutien (BSC) a été comparée à un placebo plus BSC chez 507 patients atteints d'un aGA/GEJA précédemment traités avec au moins 2 traitements (comprenant fluoropyrimidine, platine, taxane et/ou irinotécan, inhibiteur de l'HER2, pour une tumeur HER2+) et présentant un bon indice fonctionnel (PS-ECOG de 0 ou 1). Les facteurs de stratification étaient le PS-ECOG (0 vs 1), la région (Japon vs reste du monde) et l'utilisation antérieure de ramucirumab (oui vs non). L'étude a permis de démontrer une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de l'OS et de la PFS comparativement au placebo, avec une diminution de 31 % du risque de décès (HR, 0,69 ; IC 95 %, 0,56-0,85 ; P=0,0003) et une amélioration de 2,1 mois de l'OS médiane (5,7 vs 3,6 mois). La PFS médiane a augmenté de 1,5 à 2 mois avec un HR de 0,57 (0,47-0,70) (p<0,0001). Le profil de sécurité a été prévisible et gérable, confirmant celui précédemment observé chez des patients atteints de CRCm. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé chez des patients atteints d'aGA/GEJA. L'association trifluridine/tipiracil est à présent approuvée pour le traitement des carcinomes oesogastriques métastatique réfractaire suite aux résultats de cette étude de phase III TAGS.

L'association trifluridine/tipiracil a été évaluée en combinaison avec l'irinotécan dans une étude de phase Ib [15]. Dans cette étude, les patients ont reçu au moins une ligne de traitement antérieur par fluoropyrimidine et sel de platine. L'étude a atteint son critère principal avec un taux de PFS à 6 mois de 40% (IC 95% 19.3-60.0). La survie globale n'était pas atteinte et le taux de contrôle de la maladie était de 75%.

L'association a également été évaluée en combinaison avec le ramucirumab (un anti-VEGFR2) dans une étude de phase 2 simple bras à deux cohortes. Les patients inclus présentaient un cancer gastrique ou un adénocarcinome de la jonction oesogastrique avancé non résécable. La cohorte A a inclus des patients précédemment traités par une première ligne de traitement sans ramucirumab et la cohorte B a inclus des patients précédemment traités par chimiothérapie et ramucirumab [16].

Il existe un certain nombre de données précliniques et cliniques précoces qui justifient l'utilisation du trifluridine/tipiracil en association avec d'autres agents anticancéreux et les premiers résultats sont encourageants. En particulier, il a été montré que l'oxaliplatin est un partenaire d'association prometteur pour l'association trifluridine/tipiracil [17,18]. Deux études de phase I de l'association trifluridine/tipiracil avec l'oxaliplatin ont été menées (NCT02848443) (NCT02848079). Une de ces études inclut une phase d'escalade de la dose avec un plan 3+3 pour déterminer la dose maximale tolérée (DMT) de l'association. Dans cette étude, l'association trifluridine/tipiracil a été administrée selon un calendrier de 14 jours (deux fois par jour pendant 5 jours, puis 9 jours de récupération à des doses de 25, 30 et 35 mg/m²) et l'oxaliplatin a été administré par voie intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de traitement, toutes les 2 semaines, à une dose de 85 mg/m². La DMT a été définie comme étant la dose planifiée maximale de 35 mg/m² de trifluridine/tipiracil deux fois par jour plus 85 mg/m² d'oxaliplatin. L'efficacité préliminaire était prometteuse, avec une réponse partielle non confirmée et sept cas de stabilisation du cancer rapportés [17]. L'association trifluridine/tipiracil est un bon candidat pour être utilisé comme traitement de fond combiné en lignes plus avancées de traitement du cancer gastrique métastatique. L'association DFT/IPT + oxaliplatin + nivolumab a également été évaluée dans une étude de phase I et a montré un profil de sécurité prévisible et gérable [19].

Nous proposons ensuite d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement par trifluridine/tipiracil + oxaliplatin ± nivolumab, en contexte de première ligne, en comparaison à FOLFOX ± nivolumab (comme groupe de contrôle) chez des patients atteints d'adénocarcinome gastrique/de la jonction gastro-œsophagienne/œsophagien non résécable, avancé ou métastatique. Le nivolumab sera utilisé dans cette étude car il est indiqué chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 avec un score CPS ≥5. Nous considérons que les patients jeunes, avec un PS de 0-1, seraient candidats à un triplet de chimiothérapie, donc nous avons choisi d'évaluer cette association trifluridine/tipiracil + oxaliplatin ± nivolumab chez des patients non éligibles à un triplet de chimiothérapie en raison de leur âge, de leur PS ECOG et/ou de leur statut nutritionnel. Dans les deux groupes, l'oxaliplatin sera stoppée après huit cycles et l'association trifluridine/tipiracil ou le 5FU ± nivolumab seront poursuivis jusqu'à progression de la tumeur.

Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la supériorité en termes de survie sans progression (SSP) de l'association trifluridine/tipiracil + oxaliplatin ± nivolumab sur le traitement FOLFOX ± nivolumab, en première ligne palliative, chez des patients atteints d'adénocarcinome gastrique, œsophagien ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé, récurrent ou métastatique, inéligibles pour un triplet de chimiothérapie.

Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de :

- L'efficacité des traitements, en termes de :
 - Taux de réponse objective (selon les critères RECIST 1.1) (TRO)
 - Survie globale (SG)
- La sécurité et la tolérance du traitement (NCI-CTCAE, version 5.0)
- Le temps jusqu'à détérioration du PS > 2
- L'effet des traitements sur la qualité de vie (QdV)

Etudes ancillaires :

Pour évaluer les valeurs pronostiques et prédictives de plusieurs biomarqueurs biologiques et radiologiques. Une corrélation avec l'ensemble de données gériatriques de base (G-CODE) et l'utilité globale du traitement (OTU) (index de Hall) sera aussi étudiée chez les patients de 70 ans et plus.

Risques et bénéfices :

Bénéfices pour le /la participant(e) :

Aucun bénéfice individuel attendu.

Bénéfices pour la société :

L'intérêt de l'étude est de fournir des données sur une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de patients atteints d'adénocarcinome gastrique, œsophagien ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé, récurrent ou métastatique, inéligibles pour un triplet de chimiothérapie. Les résultats de l'étude pourraient améliorer la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Risques pour le /la participant(e) :

Les risques, pour les patients participants à l'étude, sont les risques liés à l'utilisation des traitements expérimentaux et aux procédures prévues dans le protocole (voir la section 1.4 du protocole).

La sécurité sera surveillée étroitement en continu. Un comité indépendant de surveillance des données étudiera régulièrement les données de sécurité. Une première réunion de ce comité est prévue 6 mois après le début de l'inclusion.

Centres participants :

L'étude prévoit 23 centres en France. Les centres choisis sont des centres anticancéreux ou des services d'oncologie médicale expérimentés dans des centres hospitaliers ou des centres hospitaliers universitaires.

Toutes ces structures sont adaptées pour traiter les patients cancéreux, et les investigateurs ainsi que le personnel clinique disposent du matériel requis pour assurer la sécurité des patients participants.

Les investigateurs participants sont expérimentés dans le traitement des cancers gastriques et dans la gestion des essais cliniques.

Diagnostic et critères d'inclusion :

1. Adénocarcinome non résécable de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction gastro-oesophagienne (JGO) localement avancé, récurrent ou métastatique, confirmé par histologie, inéligible à un traitement curatif .

2. Absence de dysphagie ou de difficulté à déglutir.

3. Pas de surexpression/amplification d'HER2 (IHC 0 ou 1+; si IHC 2+, l'HIS doit être négative). Score CPS PD-L1 connu (résultats en % avec le nom de la méthode utilisée). Les statuts microsatellites et MMR de la tumeur du patient (MSI/MSS, pMMR/dMMR) doivent également être connus au moment de la sélection du patient.

4. Au moins une lésion évaluables selon les critères RECIST 1.1 en dehors de toute zone précédemment irradiée.

5. Pas de chimiothérapie palliative antérieure.

6. Âge ≥ 18 ans.

7. Patient non éligible pour un triplet de chimiothérapie = ECOG-PS = 2 ou âgés de ≥ 70 ans + un critère de fragilité au score ADL ou IADL ou dénutrition définie par un taux d'albumine <30 g/l)

La raison d'inéligibilité à la trichimiothérapie sera collectée dans le CRF.

8. Fonction des organes suffisantes :

- ✓ Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- ✓ Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$
- ✓ Hémoglobine ≥ 9 g/L
- ✓ Bilirubine sérique < 2 fois la norme limite supérieure (NLS), jusqu'à 2.5 fois NLS en cas de métastases hépatiques (drainage biliaire autorisé)
- ✓ Transaminases < 5 fois NLS
- ✓ Clairance de la créatinine > 40 mL/min

9. Absence de déficience en dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD) (uracilémie < 16 ng/ml)

10. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif dans les 14 jours qui précèdent le début du traitement de l'étude

11. Les patients doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant la durée du traitement à l'étude et jusque 6 mois après l'arrêt du traitement à l'étude

12. Les patients doivent être affiliés au système de la Sécurité Sociale (ou à un système équivalent)

13. Le/la patient(e) doit avoir signé et daté un formulaire de consentement éclairé écrit avant toute procédure spécifique à l'essai. Si le patient est physiquement incapable de donner son consentement écrit, une personne de confiance de leur choix, indépendante de l'investigateur ou du promoteur, peut confirmer par écrit le consentement du patient.

14. Disponibilité de matériel tumoral archivé pour les études ancillaires.

Critères de non-inclusion :

1. Patient avec un statut de performance ECOG PS >2
2. Autre tumeur maligne présente ou antérieure au cours des 3 années précédentes (sauf carcinome à cellules squameuses cutané traité par chirurgie).
3. Chimiothérapie adjuvante ou radiochimiothérapie terminée depuis moins de 6 mois
4. Neuropathie périphérique de grade NCI ≥2 à la baseline
5. Patients avec allergie connue ou hypersensibilité sévère à d'un des médicaments à l'essai ou à l'un des excipients des médicaments à l'essai
6. Patients incapables de se conformer aux obligations de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou physiques, ou incapables de comprendre l'objectif et les procédures de l'étude.
7. Traitement antérieur par trifluridine/tipiracil
8. Infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
9. Infection active par le virus de l'hépatite B (VHB, définie par un test positif de détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B [HBsAg] avant l'inclusion) ou le virus de l'hépatite C (VHC).
10. Pneumopathie interstitielle.
11. Antécédent de pneumonie ayant nécessité un traitement par corticostéroïde systémique.
12. Infections actives.
13. Patiente enceinte ou allaitante
14. Participation à un autre essai clinique dans les 30 jours qui précèdent la randomisation
15. Personne privé de leur liberté, sous protection juridique ou sous tutelle
16. Maladie des artères coronaires significative ou histoire d'infarctus du myocarde dans les 12 derniers mois, ou haut risque d'arythmie non contrôlée (pour les hommes : QTc ≥450 msec, pour les femmes: QTc ≥470 msec)
17. Maladie auto-immune systémique active. Les patients souffrant d'un vitiligo, d'un diabète de type 1, d'un hypothyroïdisme d'origine auto-immune nécessitant uniquement une hormonothérapie de remplacement, d'un psoriasis ne nécessitant pas de traitement ou d'affections à faible risque de récurrence en l'absence d'un facteur déclenchant externe sont éligibles à l'étude.
18. Patient présentant une pathologie nécessitant une corticothérapie systémique (> 10 mg par jour de prednisone ou équivalent) ou un traitement immunosupresseur dans les 14 jours précédent la première administration du traitement à l'étude. Les stéroïdes topiques ou inhalés sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.
19. Antécédent antécédents de greffe d'organe, y compris d'allogreffe de cellules souches

Critère d'évaluation principal :

SSP définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et la date de progression (radiologique ou clinique) de la maladie ou le décès, toutes causes confondues, selon ce qui survient en premier. Les patients sans progression de la tumeur ou non décédés au moment de l'analyse seront censurés à la date de la dernière évaluation de leur tumeur.

Critère(s) secondaire(s) :

- Critères d'évaluation de l'efficacité :
 - TRO (selon les critères RECIST 1.1), défini comme le pourcentage de patients avec réponse complète (RC) ou réponse partielle (RP). Les patients arrêtant le traitement sans évaluation de la tumeur seront considérés comme non-répondeurs pour l'analyse
 - Survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues. Si un(e) patient(e) est en vie à la date butoir pour la base de données, il ou elle sera censuré(e) à la dernière date de suivi.
- Sécurité et tolérance du traitement (NCI-CTCAE, version 5.0), déterminées par l'incidence d'événements indésirables, d'événements indésirables liés au traitement, d'événements indésirables graves (EIG) et de décès.
- Temps jusqu'à détérioration du PS >2, défini comme le délai entre la randomisation du patient et la date à laquelle le PS est >2.
- Effet des traitements sur la qualité de vie (QdV) d'après le questionnaire QLQ-C30
- Les études ancillaires porteront sur :
 - Les caractéristiques pathologiques spécifiques et l'expression de biomarqueurs : statut des

microsatellites (MS), expression de PD1 et PDL1, TMB (charge mutationnelle), infiltration par lymphocytes CD8+, virus d'Epstein Barr (évalué par hybridation *in situ*), TP53, E-cadhéchine, HER3.

- ADN tumoral (ADNtc) circulant et sa valeur pour le pronostic et la surveillance du traitement (surveillance des taux d'ADN à différents moments pendant le traitement : ADNtc avant traitement puis tous les deux mois pendant la première année). Les altérations génétiques de plusieurs gènes seront aussi évaluées dans un test de SNG de l'ADNtc portant sur 73 gènes.
- Corrélation de l'ensemble de données gériatriques de base (G-CODE) (incluant évaluation sociale, autonomie fonctionnelle, mobilité, nutrition, cognition, humeur et analyse de la comorbidité) avec le critère d'évaluation (survie globale).
- Corrélation de différents scores pronostiques biologiques (scores pronostiques de Glasgow et de Glasgow modifié [GPS, mGPS], NLR [ratio neutrophiles/lymphocytes] avec les résultats pour les patients.

D) MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

Noms et administration des produits

Nom du médicament (INN)	Nom enregistré ⁽¹⁾	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Trifluridine/Tipiracil 15 mg/6,14 mg	Lonsurf®	Comprimé pelliculé	Voie orale	35 mg/m ² BID pendant 5 jours (J1=J15)
Trifluridine/Tipiracil 20mg/8,19 mg	Lonsurf®	Comprimé pelliculé	Voie orale	35 mg/m ² BID pendant 5 jours (J1=J15)
5FU	-	Concentré pour solution à perfuser	Voie intraveineuse (IV)	Perfusion continue de 46 heures de 5-FU 2 400 mg/m ² au J1, tous les 14 jours
5FU	-	Concentré pour solution à perfuser	Voie intraveineuse (IV)	5-FU 400 mg/m ² en bolus au J1, tous les 14 jours
Capécitabine	-	Comprimé pelliculé	Voie orale	1000 mg/m ² BID pendant 2 semaines, toutes les 3 semaines
Oxaliplatine 5 mg/ml	-	Concentré pour solution à perfuser	Voie intraveineuse (IV)	70-85 mg/m ² au J1, tous les 14 jours
Acide folinique	-	Solution pour injection ou perfusion	Voie intraveineuse (IV)	400 mg/m ² au J1, tous les 14 jours
Acide L-folinique	-	Solution pour injection ou perfusion	Voie intraveineuse (IV)	200 mg/m ² au J1, tous les 14 jours
Nivolumab	OPDIVO®	Concentré pour solution à perfuser	Voie intraveineuse (IV)	240 mg au J1, tous les 14 jours

(1) Quand il est possible d'utiliser n'importe quel médicament générique, indiquez seulement le nom INN.

Le choix du nom enregistré ou du nom de la marque utilisé pendant l'essai relève de la décision du centre d'investigation.

Schémas thérapeutiques

GROUPE A : Groupe expérimental (trifluridine/tipiracil + oxaliplatine ± nivolumab)

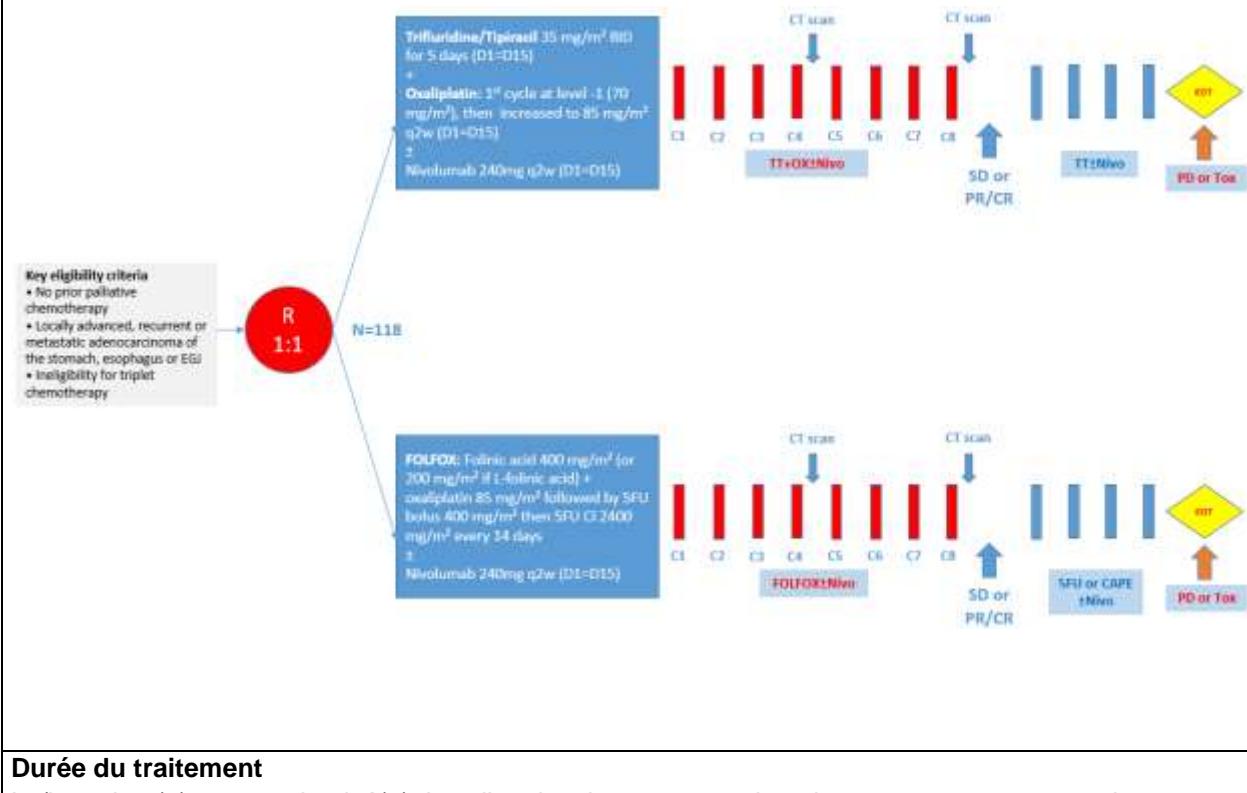
L'association trifluridine/tipiracil sera administrée selon un calendrier de 14 jours (deux fois par jour pendant 5 jours, suivis de 9 jours de récupération à des doses de 35 mg/m²) ± nivolumab 240 mg (durée de perfusion : 30 mins, tous les 14 jours) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable.

L'oxaliplatine sera administré par voie intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de traitement (durée de la perfusion : 2 heures), toutes les 2 semaines. Le premier cycle sera administré au niveau -1 (70 mg/m²), puis la dose sera portée à 85 mg/m² (si faisable) du cycle 2 au cycle 8 ou jusqu'à progression du cancer si elle a lieu avant. En cas de neuropathie limitant l'utilisation de l'oxaliplatine (voir section 5.5.3) et dans tous les cas après 8 cycles, l'oxaliplatine sera stoppée et l'association trifluridine/tipiracil ± nivolumab sera poursuivie seule jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable. Le nivolumab sera administré dans le cadre de son AMM pour une durée maximale de 2 ans.

GROUPE B : Groupe comparateur (FOLFOX ± nivolumab)

Acide folinique 400 mg/m² (ou 200 mg/m² pour l'acide L-folinique) + oxaliplatine 85 mg/m² (durée de la perfusion : 2 heures), suivis d'un bolus de 400 mg/m² de 5-FU puis 2 400 mg/m² de 5-FU en perfusion continue de 46 heures± nivolumab 240 mg (durée de perfusion : 30 mins Traitement répété tous les 14 jours. En cas de neuropathie limitant l'utilisation d'oxaliplatine (voir section 5.5.3) et dans tous les cas après 8 cycles, l'oxaliplatine sera stoppée et le 5-FU (schéma LV5FU2) ou la capécitabine (1 000 mg/m² BID pendant 2 semaines toutes les 3 semaines) avec ou sans nivolumab seront poursuivis seuls jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable. Le nivolumab sera administré dans le cadre de son AMM pour une durée maximale de 2 ans.

Diagramme de l'essai



Durée du traitement

Le/la patient(e) sera randomisé(e) dans l'un des deux groupes de traitement et recevra son traitement tous les 14 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable. L'oxaliplatine sera stoppée après 8 cycles ou plus tôt en cas de neuropathie dose-limitante. Le nivolumab sera administré pour une durée maximale de 2 ans.

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

Nombre de patients requis pour la sélection / l'inclusion :

118 patients randomisés (59 par groupe)

Analyse statistique :

Analyse statistique : étude randomisée comparative de phase II.

Justification la taille d'échantillon

L'étude a été calibrée pour détecter un rapport de risque (HR) pour l'effet du traitement de 0,65 selon l'hypothèse de risques proportionnels, se traduisant par une amélioration de la SSP médiane de 7,7 mois (groupe de contrôle) à 11,8 mois (groupe expérimental).

Avec une randomisation de 1:1, un total de 97 événements observés dans l'étude donnerait une puissance de 80 % pour montrer une SSP statistiquement significative à un niveau alpha unilatéral de 10 %. En tenant compte d'une durée de recrutement de 36 mois et d'un suivi de 24 mois pour le dernier patient inclus (durée totale estimée de l'étude : 60 mois), et en supposant un taux de sortie d'essai exponentiel commun de 1 %, 118 patients seront randomisés dans l'étude (59 patients par groupe) de sorte que la maturité des données des SSP soit d'environ 82 %.

Populations d'analyse

Population ITT : La population ITT est définie comme étant la totalité des patients randomisés dans l'essai.

Population per protocole : La population per protocole est un sous-groupe de la population ITT contenant tous les patients randomisés sans violation majeure du protocole ayant reçu au moins une dose des traitements à l'étude.

Ensemble d'analyse de la sécurité : L'ensemble d'analyse de la sécurité est défini comme la totalité des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, qu'ils aient été retirés prématurément ou non.

Les caractéristiques initiales et les critères d'évaluation de l'efficacité seront décrits pour la population ITT. La population de sécurité sera utilisée pour les analyses de la sécurité.

Méthodologie générale

Les variables qualitatives seront décrites par la fréquence et les distributions en pourcentage. Le nombre de données manquantes sera fourni mais ne sera pas pris en compte pour le calcul des proportions. Les données quantitatives seront décrites en utilisant le nombre d'observations, la moyenne, l'écart type, la médiane, les valeurs minimales et maximales. La date de randomisation servira de référence pour le calcul des durées, sauf indication contraire.

Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel SAS® version 9.4 ou ultérieure.

Stratification de la randomisation :

La randomisation sera réalisée selon une méthode par minimisation comme suit :

- PS 0-1 vs 2
- Âge <75 vs ≥75
- CPS <5 vs entre ≥5 et <10 vs ≥10

Calendrier

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue. L'analyse finale aura lieu après que le nombre d'événements requis (97 progressions ou décès) aura été notifié afin d'assurer la puissance statistique attendue et elle sera réalisée sur la base de données gelée après évaluation en aveugle.

Méthodes d'analyse

La SSP sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et décrite en termes de SSP médiane et de taux de SSP à un an, avec les IC 90 % unilatéraux associés (conformément au calcul de la taille de l'échantillon) pour les estimations.

La SG sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et décrite et décrite en termes de SG médiane et de taux de SG à 2 ans, avec les IC 95 % bilatéraux associés pour les estimations.

Les analyses de la SSP et de la SG seront complétées par un modèle de Cox afin de mesurer l'effet du traitement pendant le suivi (rapport des risques et intervalle de confiance 95 %).

La réponse globale sera évaluée selon les critères RECIST 1.1. Le pourcentage de répondeurs sera présenté avec son intervalle de confiance 95 %.

La sécurité sera évaluée en termes d'EI, d'EIG et de décès par toxicité. Les EI seront décrits conformément aux termes MedDRA et leur grade sera déterminé selon les critères CTCAE. Les statistiques descriptives seront fournies pour caractériser et évaluer la tolérance des patients au traitement.

L'analyse de la QdV sera réalisée suivant le manuel de notation QLQ-C30 fourni par l'EORTC. Les statistiques descriptives seront utilisées pour résumer les échelles notées à chaque moment d'évaluation planifié. La variation depuis l'état initial sera décrite.

F) ÉCHANTILLONS COLLECTÉS POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

TYPES D'ÉCHANTILLONS : Tissus tumoraux et échantillons sanguins

Quantités d'échantillons :

Les tissus tumoraux archivés disponibles seront collectés pour analyse (tissus congelés et/ou FFPE) à la baseline. Une biopsie facultative sera proposée aux patients pour collecter des tissus tumoraux lors de la progression du cancer.

Des échantillons sanguins seront prélevés pour le test de l'ADNtc : Les échantillons sanguins seront prélevés à baseline, avant les traitements expérimentaux puis tous les deux mois pendant la première année suivant la randomisation ou jusqu'à progression de la maladie si elle intervient plus tôt. 30 ml de sang (5 tubes EDTA de 6 ml) seront prélevés à chaque point de prélèvement (total : 210 ml de sang par patient)

G) DURÉE DE L'ESSAI

Période d'inclusion : 36 mois

Période du traitement de l'essai : 12 mois

Suivi : 12 mois

Délai avant évaluation du critère principal : environ 48 mois

Durée globale de l'essai (incluant le suivi) : 60 mois

H) CALENDRIER DES VISITES ET DES ACTIVITÉS (CDA)

	Baseline	Visites pendant le traitement à l'étude	Visite de fin de traitement (FDT)	Visites de suivi
	Dans les 14 jours précédant le premier traitement à l'étude. L'imagerie peut être faite dans les 28 jours précédant le premier traitement à l'étude	Jour 1 de chaque cycle (retard ≤3 jours autorisé)	35 jours (±5 jours) après la dernière injection du traitement à l'étude	Toutes les 8 semaines après la FDT. Toutes les 12 semaines après progression du cancer
Signature du consentement	X			
Critères d'éligibilité	X			
Randomisation	X			
Diagnostic et traitements anticancéreux antérieurs	X			
Démographie, antécédents médicaux et signes et symptômes	X			
Médicaments antérieurs et concomitants	X	X	X	
Examen clinique (examen physique, PS) + signes vitaux ¹	X	X	X	X ⁵
Évaluation des scores pronostiques de Glasgow et de Glasgow modifié ⁶	X			
Événements indésirables		X	X	X
Electrocardiogramme (ECG) ¹⁰	X	X		
Sérologie (VIH, hépatite B/C)	X			
Test de grossesse urinaire ou sanguin (pour toutes les femmes en âge de procréer)	X	X ¹¹	X	X ¹¹
Numération formule sanguine ²	X	X	X	
Évaluation du ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR)	X			
Facteurs de coagulation ³	X			
Biochimie sérique ⁴	X ⁷	X	X	
Fonction de la thyroïde	X	Tous les 2 cycles	X	
Uracilémie	X			
Biomarqueurs tumoraux (toutes les 8 semaines à partir du J1C5 jusqu'à progression du cancer) - CEA et CA19-9	X	toutes les 8 semaines à partir du J1C5 jusqu'à progression du cancer	X	X
TDM - CT-Scan (thorax, abdomen, pelvis) (toutes les 8 semaines de J1C5 jusqu'à la progression du cancer)	X	toutes les 8 semaines à partir du J1C5 jusqu'à progression du cancer	X	X
Evaluation tumorale (RECIST v1.1) (toutes les 8 semaines de J1C5 jusqu'à la progression du cancer)	X	toutes les 8 semaines à partir du J1C5 jusqu'à progression du cancer	X	X

Questionnaire de QdV (QLQ-C30) (toutes les 8 semaines de J1C5 jusqu'à la progression du cancer)	X	toutes les 8 semaines à partir du J1C5 jusqu'à progression du cancer	X	X
Évaluation G-CODE (seulement pour les patients ≥70 ans) ⁸	X	X	X	X
Préparation et expédition du matériel tumoral archivé	X			
Procédures optionnelles pour les patients ayant consenti à la recherche translationnelle				
Échantillons de sang pour test de l'ADNtc (5 tubes EDTA de 6 ml à chaque point de prélèvement)	X ⁹	toutes les 8 semaines à partir de J1C5 pendant la première année suivant la randomisation ou jusqu'à progression du cancer si elle survient plus tôt		
Biopsie facultative de la tumeur		lors de la progression du cancer, avant toute initiation d'un nouveau traitement anticancéreux		

1) Signes vitaux : taille, poids, pression artérielle, pouls, température corporelle. Taille seulement à baseline.

2) NFS : hémoglobine, nombre de GR, GB et formule différentielle (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes, lymphocytes), plaquettes

3) Facteurs de coagulation : temps de thromboplastine partielle (PTT), fibrine, ratio prothrombine, vitesse de sédimentation

4) Biochimie sérique : Na, Ca, P, Mg, K, Cl, HCO3-, créatinine, urée, clairance de la créatinine, protéine totale, albumine, glucose, lipase, phosphatase alcaline, bilirubine totale et conjuguée, ASAT, ALAT, LDH, γGT

5) Pendant les visites de suivi : seulement examen physique et évaluation du PS (les signes vitaux ne sont pas à faire)

6) Méthode de calcul des scores pronostiques de Glasgow et de Glasgow modifié : voir annexe 8 du protocole

7) À baseline, en plus des paramètres indiqués au point 4), les biochimies sériques doivent inclure aussi la protéine C réactive (CRP) pour permettre le calcul des scores pronostiques de Glasgow et de Glasgow modifié

8) L'évaluation G-CODE aura lieu à baseline, tous les 4 cycles pendant le traitement, lors de la visite de fin de traitement (FDT) et lors de la première visite de suivi (3 mois après la visite de FDT). Pour la méthode d'évaluation G-CODE, consulter l'annexe 9 du protocole

9) S'il n'est pas possible de prélever les échantillons de sang pendant la visite de baseline, les échantillons peuvent être prélevés le jour 1 du cycle 1 avant tout traitement expérimental.

10) L'ECG au jour 1 sera réalisé avant et à la fin de la perfusion d'oxaliplatin dans les deux bras de traitement

11) Un test de grossesse devra être réalisé tous les mois pendant la période de traitement pour les femmes en âge de procréer. Pour les patients recevant du nivolumab, le test sera effectué lors des deux premiers suivis.

12) TSH, T3 libre (ou T3 totale pour les sites où la T3 libre n'est pas effectuée) et T4 libre