

NEONIPIGA D18-02 - (dernière mise à jour : 28/01/2020)

<http://archimaid.fr/index.php?action=show&id=1029>

Informations générales

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

Traitement : Néoadjuvant / Adjuvant / Chirurgie

Type d'étude : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

Phase : II **Stade** : Localisé **Ligne(s)** : 1

Schéma : Schéma de l'étude:

1) Traitement néoadjuvant 12 semaines :

Nivolumab 240 mg(dose fixe) en intraveineux (IV) pendant 30minutes toutes les 2 semaines(6 cycles:C1,C2, C3, C4, C5 à C6) et Ipilimumab 1 mg/kg pendant 30 minutes toutes les 6 semaines(2 cycles à C1 et C4).

En cas de progression métastatique après C3 ou C6 pendant le traitement néoadjuvant, la gastrectomie ne sera pas réalisée, le patient sort de l'étude et la reprise d'un nouveau traitement est laissée à la discrétion de l'investigateur.

En cas de progression local ou loco-régionale et en l'absence de progression métastatique, le patient reste dans l'étude, et réalisera la gastrectomie et le curage ganglionnaire après C6.

2) Chirurgie: La chirurgie sera réalisée dans les 5 semaines \pm 1 semaine après le dernier traitement

3) Traitement adjuvant 9 mois :

Le traitement adjuvant devra être instauré dans un intervalle de 4 à 8 semaines maximum après la chirurgie. Le patient recevra 9 cycles de traitement adjuvant avec nivolumab en monothérapie à 480mg (dose fixe) en intraveineux pendant 30 minutes toutes les 4semaines.

Le traitement adjuvant sera administré sur décision de l'investigateur en fonction des résultats et de la tolérance du traitement néoadjuvant et de la capacité du patient à recevoir le traitement en ce qui concerne son état général postopératoire.

Les principaux critères de décision pour le traitement adjuvant à base de nivolumab sont :

- Absence de progression pendant le traitement néoadjuvant par le nivolumab et l'ipilimumab,
- Degré de régression tumorale selonMandard (TRG) 1, 2 ou 3
- Tolérance acceptable au traitement néoadjuvant,
- ECOG post-opératoire PS 0-1.

Si le nivolumab adjuvant n'est pas administré ou si le traitement adjuvant à base de nivolumab est interrompu, le patient sera en arrêt de traitement et la décision de l'investigateur devra être notifiée (après une réunion de consultation multidisciplinaire) quant à la nécessité de suivre ou non un autre traitement adjuvant, une chimiothérapie ou une radio-chimiothérapie.

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

Objectif principal:

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de réponse pathologique complète (cPRR) obtenue lors du traitement néoadjuvant par nivolumab en association à l'ipilimumab chez les patients atteints d'un cancer oeso-gastrique localisé MSI et / ou dMMR

Objectifs secondaires:

? Evaluer la survie sans maladie (DFS),

? Evaluer la survie globale (OS),

? Évaluer la toxicité du traitement (NCI CTCAE v5.0),

? Evaluer l'efficacité du nivolumab et de l'ipilimumab en fonction des biomarqueurs tumoraux sélectionnés :

o Statut des protéines du MMR [Lynch versus sporadique],

o Statut mutationnel du gène BRAF et / ou statut épigénétique du gène MLH1(hyperméthylé vs non hyperméthylé),

o Expression de PD-1 et PD-L1 (score combiné positif [CPS] en addition avec le score tumoral [TPS]), (?1% et ?5% vs absence d'expression)

o CD3 +, CD8 + et FOXP3 (expression versus pasd'expression),

- ? Pour évaluer si les expressions PD-L1, PD-L2, PD-1, (-4, TIM-3, LAG-3, GAL9, IDO) pourraient être prédictives de la réponse des patients à ces molécules,
- ? Bilan sanguin pour la recherche ADNtc, le statut MSI et les lymphocytes T CD4 +,
- ? Déterminer si la composition du microbiote intestinal est prédictive de la toxicité et de l'efficacité du traitement par le nivolumab et/ou l'ipilimumab.

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Organes digestifs

CIM10 - Localisation n°1 : **C15** - Tumeur maligne de l'oesophage

Spécialité n°2 : Organes digestifs

CIM10 - Localisation n°2 : **C16** - Tumeur maligne de l'estomac

Critères

Critères d'inclusion : 1.Note d'information-consentement datée et signée par le patient avec volonté et aptitude de se conformer aux requis du protocole

2.Age ≥ 18 ans,

3.Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique non métastatique prouvé histologiquement T2 à T4, Nx, M0 après tomographie thoraco-abdomino-pelvienne (CT) et écho-endoscopie,

4.Patient en mesure de réaliser toutes les visites programmées, de se conformer au calendrier de prise du traitement, aux prises de sang, aux biopsies tumorales et autres exigences du protocole,

5.Résultat de l'expression de l'instabilité des microsatellites par immunohistochimie et / ou par réaction en chaîne par polymérase (PCR).

Le statut MMR et/ ou MSI pourra être déterminé selon la technique réalisée dans chaque centre : en immunohistochimie (IHC) avec deux (anti-MLH1 et anti-MSH2 ou anti-MSH6 and anti-PMS2) ou quatre anticorps (anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 et anti-PMS2) et / ou par réaction en chaîne par polymérase (PCR) (selon la technique PROMEGA :BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, and NR-27).

En immunohistochimie, la perte de l'expression MLH1 (+/-PMS2), ou MSH2 (+/-MSH6) ou PMS2 seul est nécessaire pour l'inclusion (dMMR).

Pour la PCR, la technique PCR pentaplex (BAT25, BAT26, NR21, NR24 et NR27) est recommandée. Seuls les patients présentant une instabilité ≥ 2 marqueurs (MSI-H) seront inclus dans l'étude.

L'accord du GERCOR sera obligatoire pour inclure un patient. Le GERCOR vérifiera le dossier de chaque patient pour confirmer le statut dMMR / MSI-H du patient avant l'inclusion (fax anonyme des résultats. La confirmation de l'inclusion d'un patient sera envoyée par email à l'investigateur dans les 24h).

6.Indice de performance ECOG (PS) 0-1,

7.Bilan hématologique : Neutrophiles(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$; Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$; Hémoglobine $\geq 9g/dL$,

8.Fonction rénale adéquate : Créatinine sérique $< 120 \mu M$, clairance de la créatinine (MDRD) > 50 ml/min,

9.Fonction hépatique adéquate : bilirubine sérique $\leq 1.5 \times$ limite supérieure normale (LSN), phosphatase alcaline $< 5 \times$ LSN, alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) $\leq 3.0 \times$ LSN,

10.Pas de traitement antérieur pour le cancer oeso-gastrique

11.Evaluation radiologique dans les 21 jours précédents le début du traitement selon RECIST 1.1 par scanner thoraco-abdomino-pelvien

12.Pour les patientes en âge de procréer, test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l'étude,

13.Les hommes et les femmes sont tenus d'utiliser une méthode de contraception fiable et adaptée pendant l'étude (le cas échéant). Dans le cadre de cette étude, les patientes en âge de procréer et les patients ayant des partenaires en âge de procréer doivent accepter de recourir à une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire avec un taux d'échec de

contraception de 1% par an) pendant la période de traitement et pendant 5 mois pour les femmes et 7 mois pour les hommes après la dernière administration du traitement. Les hommes doivent s'abstenir de donner leur sperme pendant cette même période. Les méthodes contraceptives qui entraînent un faible taux d'échec lorsqu'elles sont utilisées de manière cohérente et correctement incluent des méthodes telles que la contraception hormonale combinée associée à l'inhibition de l'ovulation (par voie orale, intravaginale, transdermique), la contraception hormonale à base de progestatif associée à l'inhibition de l'ovulation (oral, injectable, implantable), certains dispositifs intra-utérins, les dispositifs libérant des hormones intra-utérines, l'abstinence sexuelle réelle (lorsque cela correspond au mode de vie préféré et habituel du patient), une obstruction tubulaire bilatérale ou un partenaire qui n'est pas en âge de procréer ou un partenaire qui a eu une vasectomie. Les femmes et les partenaires en âge de procréer utilisant un contraceptif hormonal doivent également utiliser une méthode de contraception, c'est-à-dire un préservatif ou des dispositifs utérins (diaphragme ou cape cervicale). Une femme est considérée comme en âge de procréer si elle est en période de pré-ménopause, n'a pas atteint un état ménopausique (>12 mois continu d'aménorrhée sans cause identifiée autre que la ménopause) et n'a pas subi de stérilisation chirurgicale (élimination des ovaires et/ou de l'utérus).

14. Patients acceptant l'utilisation du matériel biologique issue de la tumeur primitive (biopsie archivée ou fraîches) lors d'une biopsie ou d'une chirurgie pour l'étude de l'expression de PDL-1 et des autres biomarqueurs,

15. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou Protection Universelle Maladie (PUMA),

Critères de non-inclusion : Patient non éligible à l'essai clinique si l'un des paramètres suivants est présent :

1. Thérapie anti-tumorale concomitante non planifiée (ex: chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie),
2. Traitement par tout autre médicament pour dans un essai clinique pris dans les 28 jours avant l'inclusion dans l'étude,
3. Chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude,
4. Autre maladie grave non maligne non contrôlée (incluant les infections actives)
5. Antécédent d'autre tumeur maligne, ou concomitante, sauf si : i/ carcinome in-situ du col utérin traité de façon adéquate, ii/ cancers squameux ou basocellulaires de la peau, iii/ cancer en rémission complète > 5ans,
6. Métastases (stade M) quel que soit la localisation
7. Femmes enceintes ou allaitant,
8. Infection connue au VIH,

9. Infection connue en cours par le virus de l'hépatite B (HBV, défini par la présence d'antigène positif [HBsAg] test avant la randomisation) ou par le virus de l'hépatite C virus (HCV),

Remarque : Les patients ayant une infection par le VHB ancienne ou une infection au VHB résolue (définis comme ayant un test HBsAg négatif et un anticorps positif contre l'anticorps anti-antigène de l'hépatite B) sont éligibles.

Remarque : Les patients positifs pour l'anticorps contre le VHC ne sont éligibles que si le test de la réaction en chaîne par polymérase (PCR) est négatif pour l'acide ribonucléique du VHC (ARN)

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

10. Antécédents de maladies auto-immunes connues, y compris, mais sans s'y limiter, myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux systémique, arthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire de l'intestin, thrombose vasculaire associée au syndrome antiphospholipidique, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques, vascularite ou glomérulonéphrite. Remarque : les patients ayant une hypothyroïdie d'origine auto-immune nécessitant seulement une dose de traitement substitutif stable pourront être éligibles. Remarque : les patients ayant un diabète de type 1 contrôlé par insuline pourront être éligibles

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

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

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

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

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

Remarque : Les patients qui ont reçu des médicaments immunosuppresseurs systémiques à faible dose (par exemple, une dose unique de dexaméthasone pour des nausées) peuvent être inclus dans l'étude après approbation par le médecin du GERCOR. Les sujets sont autorisés à utiliser des corticostéroïdes topiques, oculaires, intra-articulaires, intranasaux et par inhalation (avec

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

Informations promoteur

Nom du promoteur : GERCOR

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : 151 rue du Faubourg St Antoine - 75011 PARIS 11

Coordonnateur : Professeur Thierry ANDRE - *Mail :* - *Tél :*

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Adresse : 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE

Investigateur : Professeur Guillaume PIESSEN

TEC / ARC / IDE : Justine LEROOY - *Mail :* justine.lerooy@chru-lille.fr - *Tél :* Tel: 03 20 44 47 86 (ou 03 20 44 59 62) Fax: 03 20 44 59 14

Statut de l'essai : OUVERT

Liens utiles

GERCOR : <http://www.gercor.com/uploads/pdf/7e5bd08c98a118d76475539c9be51ed6b206ce37.pdf>

ClinicalTrials (anglais) :

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04006262?term=NEONPIGA&draw=2&rank=1&view=record>