

## **PRODIGE 54 – FFCD 1603 – SAMCO**

**Etude de phase II multicentrique randomisée comparant l'efficacité et la tolérance de l'Avélumab versus un traitement standard en 2ème ligne chez les patients avec un cancer colorectal métastatique et instabilité microsatellitaire (MSI)**

**Phase :** II

**Type d'essai :** Académique / Institutionnel

**Etat de l'essai :** Ouvert

### **Objectif principal**

---

Comparer entre les deux bras de traitement (bras A : chimiothérapie de 2ème ligne, bras B : avélumab) la survie sans progression en relecture centralisée.

### **Objectifs secondaires**

---

Temps jusqu'à progression (RECIST et iRECIST).  
Survie globale (médiane).  
Temps jusqu'à meilleure réponse (RECIST et iRECIST).  
Taux de réponse (RECIST et iRECIST).  
Meilleure réponse sous traitement (RECIST et iRECIST).  
Toxicités selon le NCI-CTC v4.0.  
Profondeur de réponse (depth of response).  
Fonte tumorale précoce (early tumor shrinkage) à 8 semaines.  
Taux de résection secondaire (R0 et R1).  
Réponse histologique en cas de résection secondaire (critères TRG).  
Evolution des marqueurs tumoraux (ACE).  
Qualité de vie (QLQ C30).

### **Résumé / Schéma de l'étude**

---

**Bras A (bras de référence)** : au choix de l'investigateur.

Chimiothérapie : FOLFIRI (si le patient a été traité par FOLFOX en 1ère ligne) ou FOLFOX (si le patient a été traité en 1ère ligne par FOLFIRI) et au choix de l'investigateur si le patient a reçu une fluoropyrimidine seule.

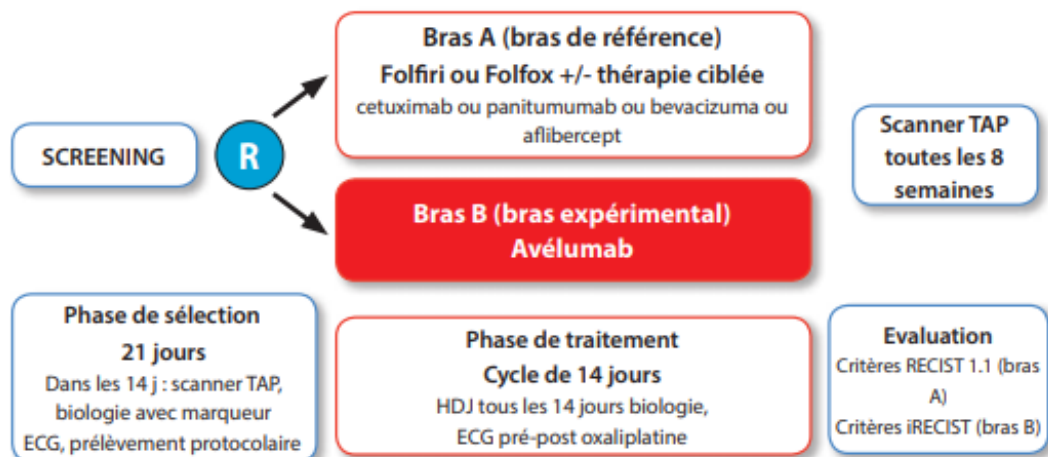
Thérapie ciblée au choix de l'investigateur.

La thérapie ciblée doit être faite dans le cadre de son AMM et choisie en fonction de la chimiothérapie associée.

Cétuximab : 500 mg/m<sup>2</sup> ou Panitumumab : 6 mg/Kg ou Bévacicumab : 5 mg/Kg ou Aflibercept : 4 mg/Kg.

1 cure tous les 14 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ou refus du patient.

**Bras B (bras expérimental)** : Avélumab : 10 mg/Kg. 1 cure tous les 14 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ou refus du patient.



## Critères d'inclusion

- 1 Adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé avec métastase(s) non résécable(s).
- 2 Tumeur MSI-H déterminée par immunohistochimie (perte d'expression de MLH1, MSH2, MSH6 et/ou PMS2) et/ou par biologie moléculaire (MSI-H sur l'analyse de microsatellites à partir de l'ADN tumoral, selon la pratique courante du centre inclueur).
- 3 Au moins une cible mesurable (tumeur primitive ou métastase) selon les critères RECIST v1.1.
- 4 Statut mutationnel RAS et BRAF.
- 5 Age  $\geq$  18 ans.
- 6 OMS  $\leq$  2.
- 7 Espérance de vie  $>$  3 mois.
- 8 Patient en échec (progression ou toxicité inacceptable) d'une mono ou bichimiothérapie à base de fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) +/- irinotécan +/- oxaliplatine avec ou sans kétuximab, bévacizumab, panitumumab ou aflibercept (les patients en progression lors ou dans les 6 mois qui suivent l'arrêt d'une chimiothérapie adjuvante sont éligibles).
- 9 PNN  $>$  1500 /mm<sup>3</sup>, plaquettes  $>$  100 000/mm<sup>3</sup>, Hb  $>$  9 g/dL.
- 10 Bilirubinémie totale  $<$  25  $\mu$ mol/L, ASAT  $<$  3 x LSN, ALAT  $<$  3 x LSN (patient avec métastase hépatique ASAT, ALAT  $<$  5x LSN), TP  $>$  60%.
- 11 Clairance de la créatinine  $>$  50 mL/min selon formule MDRD.
- 12 Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
- 13 Information du patient et signature du consentement éclairé.
- 14 Bloc tumoral disponible.

## Critères de non-inclusion

- 1 Patient éligible d'emblée à un traitement curatif (chirurgical ou/et percutané) après discussion en RCP.

- 2 Patient ayant progressé sous FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI en 1ère ligne.
- 3 Métastase cérébrale.
- 4 Traitement antérieur par anti-PD1 ou anti-PDL1.
- 5 Infection nécessitant une thérapie systémique.
- 6 Maladie auto-immune qui pourrait être aggravée lors du traitement par un agent immuno-stimulateur (les patients atteints de diabète type I, vitiligo, psoriasis, d'une hypo ou hyperthyroïdie ne nécessitant pas de traitement immunosuppresseur sont éligibles).
- 7 Traitement immunosuppresseur au long cours (les patients nécessitant une corticothérapie sont éligibles si ils sont administrés à la dose  $\leq$  à l'équivalent de 10 mg de prednisone par jour), l'administration de stéroïdes par une voie entraînant une exposition minimale systémique (cutanée, rectale, oculaire, ou inhalation) est autorisée.
- 8 Patients transplantés (incluant les transplantations de cellules souches), séropositifs pour le VIH, ou autres syndromes d'immunodéficience.
- 9 Infection active par le VHB ou le VHC.
- 10 Hypersensibilité sévère connue aux anticorps monoclonaux (les réactions au cétuximab ne sont pas une contre-indication) ou antécédent de choc anaphylactique, ou d'asthme non contrôlé.
- 11 Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans l'étude (oxaliplatine, irinotecan, leucovorine, 5-fluorouracile et thérapie ciblée choisie [bévacizumab, aflibercept, cétuximab ou panitumumab]). Pour vérifier les contre-indications, merci de vous référer aux versions actualisées des RCP présentées en annexe 8 du protocole.
- 12 Neuropathie sensitive périphérique avec gêne fonctionnelle.
- 13 Persistance de toxicités liées à la chimiothérapie de 1ère ligne de grade  $> 2$  (NCICTC v4.0) (excepté l'alopécie et la neuropathie séquellaire de l'oxaliplatine).
- 14 Vaccination dans les 4 semaines précédant le début du traitement.
- 15 Déficit connu en DPD.
- 16 Intervalle QT/QTc  $> 450$  msec pour les hommes et  $> 470$  msec pour les femmes.
- 17  $K^+ < LIN$ ,  $Mg^{2+} < LIN$ ,  $Ca^{2+} < LIN$ .
- 18 Atteintes suivantes au cours des 6 mois précédant l'inclusion : infarctus du myocarde, angine de poitrine sévère/instable, pontage aorto-coronarien, insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA II, III ou IV, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire.
- 19 Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire.
- 20 Patient présentant une pneumopathie interstitielle, une fibrose pulmonaire ou toute autre insuffisance respiratoire sévère connue (VEMS  $< 50\%$  de la théorie).
- 21 Antécédent de maladie inflammatoire digestive, d'occlusion ou de sub-occlusion non résolue sous traitement symptomatique.
- 22 Antécédent de pathologies malignes dans les 5 dernières années à l'exception du carcinome cutané basocellulaire ou du carcinome in situ du col utérin correctement traités.
- 23 Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale en cours de traitement ou dont le traitement s'est terminé moins de 4 semaines avant l'inclusion.
- 24 Absence de contraception efficace chez les patients (homme ou/et femme) en âge de procréer, femme enceinte ou allaitante, femme en âge de procréer n'ayant pas réalisé de test de grossesse.
- 25 Personnes privées de liberté ou sous tutelle.
- 26 Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.
- 27 Tuberculose active.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Décembre 2017

Fin estimée des inclusions : Décembre 2020

Nombre de patients à inclure : 118

## **Informations complémentaires**

---

Etude ancillaire sur prélèvement biologique (sang) et échantillon de tumeur (primitif et/ou métastase(s)) pour rechercher les facteurs prédictifs de réponse au traitement et pronostiques. Cette étude inclut au minimum la détermination d'un immunoscore au niveau du tissu tumoral ainsi que des analyses somatiques tumorales. L'objectif principal est de générer des hypothèses permettant de déterminer de futurs biomarqueurs prédictifs de la réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, notamment taux d'ADNtc, IHC sur la tumeur (PD-L1, PD-1, PD-L2, CD8, CD4, CD3, FoxP3), charge mutationnelle et statut hyperméthylé.

## **Etablissement(s) participant(s)**

---

### **> Centre Antoine Lacassagne (CAL)**

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Eric FRANCOIS  
Investigateur principal

### **> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Laétitia DAHAN  
Investigateur principal

### **> Hôpital Européen**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Yves RINALDI  
Investigateur principal

### **> Centre Hospitalier du Pays d'Aix - Centre Hospitalier Intercommunal Aix-Pertuis**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Sophie NAHON  
Investigateur principal

**> Hôpital Saint-Joseph**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Hervé PERRIER  
Investigateur principal

**> Clinique du Cap d'Or**

(83) VAR

Dr. Mounira EL DEMERY  
Investigateur principal

**> Hôpital Privé Toulon-Hyères Sainte-Marguerite**

(83) VAR

Dr. Philippe BERNARD  
Investigateur principal

**> Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon La Seyne-sur-mer (CHITS) - Hôpital Sainte Musse**

(83) VAR

Dr. Camille SIBERTIN-BLANC  
Investigateur principal

**> Institut Sainte-Catherine (ISC)**

(84) VAUCLUSE

Dr. Clémence Toullec  
Investigateur principal

## > **Centre Hospitalier d'Avignon Henri Duffaut**

(84) VAUCLUSE

Dr. Thibault BROTELLE  
Investigateur principal

### **Coordonnateur(s)**

---

Pr. Julien TAIEB  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
**Téléphone** : 01 56 09 50 42  
**Email** : [julien.taieb@egp.aphp.fr](mailto:julien.taieb@egp.aphp.fr)

### **Promoteur(s)**

---

#### **Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)**

Mr. Jérémie BEZ  
Chef de Projet  
**Téléphone** : 03 80 39 34 83  
**Email** : [jeremie.bez@u-bourgogne.fr](mailto:jeremie.bez@u-bourgogne.fr)

*Dernière mise à jour le 02 juin 2020*

---

< PRÉCÉDENT

^  
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >