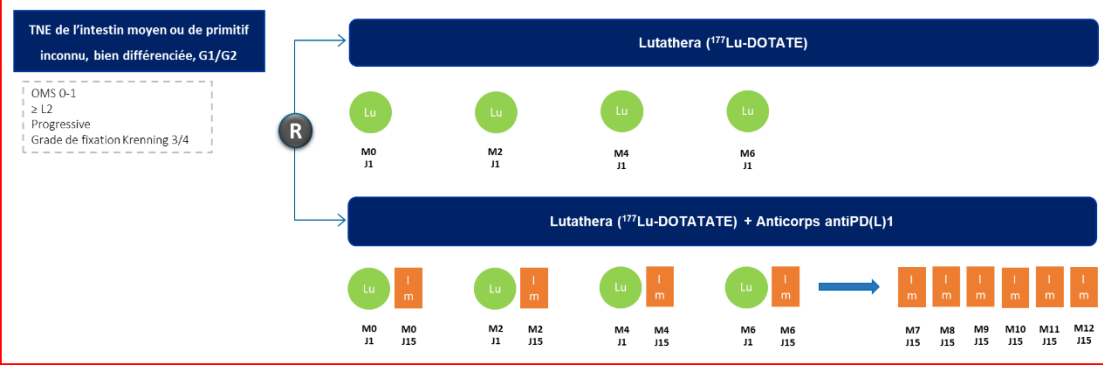


SYNOPSIS

Titre	<p>PRODIGE xx – FFCD xxxxxx – ILuMiNET (Immunotherapy and Lutecium-dotatate in Midgut NeuroEndocrine Tumors)</p> <p>ESSAI DE PHASE III RANDOMISE EVALUANT LE ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (LUTATHERA®) AVEC OU SANS ANTICOPRS ANTI-PD(L)1 AU DELA DE LA 2^{ème} LIGNE DE TRAITEMENT DES TUMEURS NEUROENDOCRINES G1/G2 DE L'INTESTION MOYEN OU DE PRIMITIF INCONNU PROGRESSIVES</p>
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Rédacteurs	Dr Vincent HAUTEFEUILLE – Pr Côme LEPAGE – Pr Pierre MICHEL – Mme Karine LE MALICOT
Schéma	Etude de phase III randomisée, ouverte, multicentrique intergroupe (FFCD – GTE)
Rationnel	<p>Les tumeurs neuroendocrines (TNE) du grêle sont des tumeurs lentement évolutives avec une survie globale au diagnostic de plusieurs années. Au stade métastatique non résecable, le traitement repose sur la chimioembolisation, ainsi que sur les analogues de la somatostatine (PROMID – Rinke D – J Clin Oncol 2009 ; CLARINET – Caplin M – N Eng J Med 2014). En deuxième ligne, la radiothérapie interne vectorisée (RIV) utilisant le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (émetteur β- couplé à un analogue des récepteurs de la somatostatine) a montré une amélioration de survie sans progression de 20 mois (28,4 vs 8 mois, NETTER-01 – Strosberg J – N Engl J Med 2017).</p> <p>Les inhibiteurs de checkpoint immunitaires (anticorps antiPD1 et antiPDL1) ont aussi une efficacité dans les TNE de l'intestin moyen, le pembrolizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines permettant un taux de contrôle de 72 % (Mehnert – KEYNOTE028 – ESMO 2017 – Abstr 4270). L'anticorps PRD001 (Novartis, Naing A – ASCO 2016 - Abstr 3060) est actuellement testé en phase I avec une dose optimale de 400 mg toutes les 4 semaines. Ces anticorps semblent, comme suggéré par les résultats préliminaires présentés dans le cancer colorectal (Le DT – N Engl J Med 2017), plus efficaces dans les tumeurs hypermutées et ayant une immunogénicité plus grande.</p> <p>Enfin, l'irradiation interne induite par le lutécium pourrait augmenter l'immunogénicité de ces tumeurs et l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaires.</p> <p>L'objectif de cette étude est donc d'étudier l'association de la RIV et de l'immunothérapie.</p>
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression (médiane) : évaluer la supériorité de l'association d'un anticorps antiPD(L)1 avec le Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) (Bras B) contre Lutathera® seul (Bras A), selon les critères RECIST1.1 (selon l'investigateur) <p>Objectifs secondaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression (médiane) en relecture centralisée selon les critères RECIST 1.1 • Survie sans progression selon les critères iRECIST (selon l'investigateur et en relecture centralisée) • Survie globale (médiane) • Evènements indésirables évalués selon le NCI-CTC v4.03, notamment les toxicités immunologique (irAE) et hématologiques tardives • Qualité de vie des patients évalués avec les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-GINET21 +/- Spitzer <p>Remarque : la tolérance de l'association anticorps antiPD(L)1 + Lutathera® sera évaluée tous les 30 patients et par l'évaluation des toxicités sévères de grade 3-5 > 20 %.</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 18 ans • OMS 0-1 • Tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen (grêle, appendice, colon droit) ou de primitif inconnu, non opérables avec au moins une cible mesurable selon les critères RECIST v1.1 • Bien à moyennement différenciées G1 ou G2 (Ki67<20%) • Progressives après une première ligne de traitement par analogues de la somatostatine à dose antitumorale

	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur fixant à une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan, scintigraphie au ⁶⁸Ga) avec un score de Krenning grade 3 ou 4 • Validation de l'indication en RCP RENATEN obligatoire • Relecture TENpath nécessaire (possible après inclusion) • Patient affilié à un régime de sécurité sociale • Information du patient et signature du consentement éclairé
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur neuroendocrine bien différenciées G3 ou carcinomes neuroendocrine peu différencié G3 • Insuffisance rénale chronique avec clairance de la créatinine < 30 mL/min • Insuffisance médullaire (Hb<9 g/dL – PNN < 1.5 G/L – Plaquettes < 75 G/L) • Transaminase >5N, Bilirubine totale > 3N • Syndrome carcinoïde non contrôlé ou cardiopathie carcinoïde non contrôlée • Insuffisance cardiaque non contrôlée • Autre cancer concomitant ou antécédent de cancer dans les 5 ans, à l'exception d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un carcinome cutané baso-cellulaire ou épidermoïde ou tout autre carcinome in situ, considérés comme guéris • Transplantation allogénique antérieure de moelle osseuse ou transplantation antérieure d'organe • Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie médicamenteuse, ou preuve d'une pneumopathie active sur le scanner thoracique pré-thérapeutique • Infection à VIH, hépatite B ou C active, tuberculose active • Traitement antérieur par anti-PD1 ou anti-PDL1 ou autre immunothérapie • 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) • Traitement immunosuppresseur au long cours (les patients nécessitant une corticothérapie sont éligibles si administrés à la dose ≤ 10 mg d'équivalent prednisone par jour), l'administration de stéroïdes par une voie entraînant une exposition minimale systémique (cutanée, rectale, oculaire ou inhalation) est autorisée. • Hypersensibilité sévère connue aux anticorps monoclonaux, à l'un des produits utilisés ou à l'un des excipients des produits utilisés ou antécédent de choc anaphylactique, ou d'asthme non contrôlé • Vaccination (vaccin vivant) dans les 30 jours précédant le début du traitement • Antécédent de maladie inflammatoire digestive, d'occlusion ou de sub-occlusion non résolue sous traitement symptomatique • 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 • Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques
Traitement de l'étude	<p>Randomisation selon le ratio 1:1</p> <p>Bras A (bras standard) : Lutathera : injection de 7.4 GBq par cycle toutes les 8 semaines pour 4 cycles</p> <p>Bras B (bras expérimental) : Lutathera : injection de 7.4 GBq par cycle toutes les 8 semaines pour 4 cycles Anticorps antiPD(L)1 : quatre injections tous les 2 mois à J15 du Lutathera pendant 6 mois puis une injection tous les mois pendant 6 mois soit un total de traitement 10 injections sur 12 mois ou Anticorps antiPD(L)1 : huit injections tous les mois à J15 et J45 du Lutathera pendant 6 mois puis une injection tous les mois pendant 6 mois soit un total de traitement 14 injection sur 12 mois</p>

	 <p>Une dose réduite de Lutathera à 3,7 GBq pourra être administrée en cas d'insuffisance rénale (Clcréat entre 30 et 50 mL/min) ou de toxicité hématologique significative.</p> <p>Les analogues de la somatostatine (octréotide ou lanréotide) peuvent être poursuivis, notamment en cas de syndrome sécrétant carcinoïde et seront administrés le lendemain du Lutathera. Les analogues seront poursuivis jusqu'à progression.</p> <p>Evaluation par un examen clinique, des marqueurs et un TDM TAP tous les 3 mois.</p>
Randomisation	<p>La randomisation (selon le ratio 1:1) des patients se fera selon la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centre - G1 vs G2 - Midgut vs primitif inconnu - Syndrome sécrétant carcinoïde (oui vs non)
Calcul de la taille de l'échantillon	<p>Les hypothèses concernant le critère de jugement principal sont :</p> <p>H_0 : Les médianes de SSP ne sont pas différentes entre les deux bras. H_1 : Une différence de 15 mois de la médiane de SSP est espérée (HR=0,65) : passage de 28 mois dans le bras A (Lutathera) à 43 mois dans le bras B (Lutathera+ Anticorps antiPD(L)1).</p> <p>En considérant un risque α unilatéral de 5 % et une puissance de 80 %, 133 évènements (progression radiologique ou clinique ou décès) sont nécessaires pour démontrer cette différence. Avec une période de recrutement de 36 mois, un suivi de 5 ans et en prenant compte de 5 % de patients perdus de vue, il est nécessaire d'inclure 180 patients au total (90 patients/bras).</p>
Analyse statistique	<p>Les analyses seront faites en intention de traiter (ITT) sur tous les patients randomisés, quels que soient leur éligibilité et le traitement reçu.</p> <p>Toutes les caractéristiques à l'inclusion seront décrites pour l'ensemble de la population et par groupe de traitement. La description des toxicités et des autres variables à l'inclusion se fera à l'aide des statistiques usuelles: pour les variables continues : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, minimum et maximum, et pour les variables catégorielles: fréquences et pourcentages.</p> <p>Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base de données.</p>
Etude ancillaire	<p>- A définir</p>
Nombre de patients	<p>180 patients</p>
Durée d'inclusion et de participation de chaque patient	<p>Rythme des inclusions théoriques : 5 patients par mois théorique Nombre de centres : 23 centres Début théorique des inclusions : Fin théorique des inclusions : 36 mois après le début des inclusions, soit Fin de l'étude : 5 ans de suivi pour le dernier patient inclus soit</p>