



CLI-POS-01g v4.0 du 12.10.2023

**FFCD 2501 - ENGIC 04 - CHIMERA**

Trastuzumab-deruxtecan associé à la capécitabine et au bévacicumab pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique HER2 positif

Numéro EU n° 2024-519479-24-00

**COORDONATEUR FRANCE :**

**Dr Pascal ARTRU**

Hôpital Jean Mermoz

55 avenue Jean Mermoz

69008 LYON

Tel: 04.37.53.87.26

e-mail: dr.artru@wanadoo.fr

**COORDONATEUR PRINCIPAL (Italie):**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**COMITE DE PILOTAGE** [REDACTED] Pr Chiara Cremolini, Dr Elena Elez, Pr Dominik Paul Modest, Pr Julien Taieb, Dr Pascal Artru.

**PROMOTEUR :** [REDACTED]

**GESTIONNAIRE DE L'ETUDE EN FRANCE :**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Directrice Administrative et Technique:** [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Confidentiel**

Ce document est la propriété de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive et ne peut être transmis, reproduit, publié ou utilisé - en tout ou partie - sans l'autorisation expresse de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.

<b>Titre</b>	<b>FFCD 2105 - ENGIC 04 – CHIMERA : Trastuzumab-deruxtecan associé à la capécitabine et au bévacizumab pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique HER2 positif</b>
<b>Promoteur</b>	Fondazione GONO Onlus (ITALIE)
<b>Schéma</b>	Etude européenne, mono-bras, Phase II
<b>Objectifs</b>	<p><b>Objectif principal :</b> Évaluer l'activité du Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) associé à la capécitabine et au bévacizumab en termes de taux de réponse global.</p> <p>Le taux de réponse global sera mesuré selon une évaluation centrale indépendante en aveugle.</p> <p>Une analyse de sécurité sera réalisée lorsque les 6 premiers patients seront inclus dans l'étude.</p> <p>Après que ces 6 patients auront reçu 3 cycles de traitement, le recrutement sera suspendu. Un comité de surveillance indépendant examinera les données de sécurité (démographie, événements indésirables, événements indésirables graves, événements d'intérêt particulier, données biologiques pertinentes). Le comité émettra ensuite une recommandation quant à la poursuite de l'étude, à la nécessité d'un amendement au protocole, ou à un arrêt de l'étude. Le recrutement ne reprendra qu'en fonction de la décision du comité.</p> <p><b>Objectifs secondaires:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'efficacité de l'association T-DXd, capécitabine et bévacizumab en première ligne, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- survie sans progression (SSP). La SSP sera évaluée par l'investigateur et en relecture centralisée,</li> <li>- survie globale (SG)</li> </ul> </li> <li>• Évaluer la tolérance de l'association T-DXd, capécitabine et bévacizumab en première ligne, selon le critère suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sécurité du traitement (incidence des événements indésirables pendant le traitement et le suivi, évaluée selon les critères NCI CTCAE v5.0).</li> </ul> </li> <li>• Évaluer l'activité de l'association T-DXd, capécitabine et bévacizumab en première ligne, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de contrôle de la maladie par l'investigateur et en relecture centralisée,</li> <li>- Réduction tumorale précoce (ETS) par l'investigateur et en relecture centralisée,</li> <li>- Durée de réponse par l'investigateur et en relecture centralisée,</li> <li>- Profondeur de la réponse par l'investigateur et en relecture centralisée,</li> </ul> </li> <li>• Évaluer l'impact de l'association T-DXd, capécitabine et bévacizumab en première ligne sur la qualité de vie (QoL) des patients : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Questionnaires de qualité de vie pendant le traitement : EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 et EuroQol EQ-5D.</li> </ul> </li> <li>• Évaluer l'impact de l'association T-DXd, capécitabine et bévacizumab en première ligne sur les marqueurs tumoraux circulants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de CEA et CA19.9, et leur corrélation avec les critères d'activité et d'efficacité.</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'impact de l'association T-DXd, capécitabine et bévacicumab en première ligne selon le statut HER2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen centralisé du statut HER2 et de sa corrélation avec les tests locaux ainsi qu'avec les résultats d'efficacité et d'activité.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Objectifs ancillaires:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifier le sous-groupe de patients susceptible de tirer le plus grand bénéfice d'un traitement initial par T-DXd associé à la capécitabine et au bevacizumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilage génomique complet et RNA-seq des tissus tumoraux archivés pour explorer les mécanismes de résistance et évaluer l'impact pronostique du CNV HER2.</li> <li>- Évaluation longitudinale de la dynamique de l'ADNtc sous traitement et corrélation avec l'efficacité et l'activité du traitement ; évaluation des biomarqueurs basés sur l'ADNtc tels que ERBB2 ApCN (nombre de copies plasmatiques ajusté).</li> <li>- Évaluation des biomarqueurs circulants tels que HER2ECD.</li> <li>- Identification des signatures radiomiques et/ou radiopathomiques associées au bénéfice du traitement expérimental, en tirant parti des tomodensitométries de référence et des échantillons de tissus.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Critères d'inclusions</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq 18</math></li> <li>- Cancer colorectal HER2-positif métastatique ou localement avancé non résecable, éligibles à une chimiothérapie de première intention</li> <li>- Consentement éclairé écrit, avant toute intervention liée au protocole.</li> <li>- Respect de toutes les procédures et de tous les traitements de l'étude par le patient. Les patients inscrits à cet essai doivent être traités et suivis dans le centre participant.</li> <li>- Statut de performance ECOG <math>\leq 1</math>.</li> <li>- Espérance de vie <math>\geq 3</math> mois.</li> <li>- Avoir un adénocarcinome histologiquement prouvé du côlon ou du rectum, qui est initialement métastatique ou localement avancé non résecable.</li> <li>- Les patients doivent être disposés à fournir les blocs tumoraux fixés au formol et inclus en paraffine les plus récents (ou au moins 25 lames fraîchement sectionnées) pour les analyses translationnelles (échantillonné avant le premier traitement). Si le tissu d'archive n'est pas disponible pour le test HER2 ou à des fins exploratoires, une biopsie de base récemment obtenue d'une lésion tumorale accessible est requise avant le cycle 1, jour 1. La biopsie doit contenir suffisamment de tissu pour être analysée ; les types de biopsies suivants sont acceptables : résection, excision, punch (lésions cutanées uniquement) et biopsies à l'aiguille.</li> <li>- Présence d'une surexpression/amplification d'HER2 localement déterminée, définie par une IHC 3+ ou 2+/ISH amplifiée sur du tissu tumoral archivé ou récemment obtenu, conformément aux lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) pour le cancer gastrique/gastro-œsophagien.</li> <li>- Avoir un statut RAS et pMMR/MSS connu par un test local standard.</li> <li>- Avoir une maladie radiographiquement mesurable selon RECIST v1.1.</li> </ul>

- Avoir une fonction hématologique, hépatique, rénale, cardiaque et de coagulation adéquate, telle que définie ci-dessous, obtenue  $\leq 7$  jours avant l'inscription (Cycle 1 Jour 1) :
  - o Numération absolue des neutrophiles (ANC)  $\geq 1500/\text{mm}^3$ . (L'administration de facteur stimulant les colonies de granulocytes n'est pas autorisée dans la semaine précédant le C1J1).
  - o Numération plaquettaire  $\geq 100000/\text{mm}^3$ . (La transfusion de plaquettes n'est pas autorisée dans la semaine précédant la C1J1)
  - o Hémoglobine  $\geq 9,0$  g/dL
  - o Bilirubine totale  $\leq 1,5$  x la limite supérieure de la normale (ULN) ou  $\leq 3$  x ULN en présence du syndrome de Gilbert documenté (hyperbilirubinémie non conjuguée) ou de métastases hépatiques à l'inclusion.
  - o Aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT)  $\leq 3$  x la ULN ( $\leq 5$  x ULN si il y a présence de métastases hépatiques).
  - o Albumine sérique  $\geq 2,5$  g/dL.
  - o Clairance de la créatinine  $\geq 60$  ml/min déterminée par Cockcroft-Gault (en utilisant le poids corporel réel).
  - o Fraction d'éjection du ventricule gauche  $\geq 50\%$  dans les 28 jours précédant l'inclusion.
  - o Ratio international normalisé ou temps de Prothrombine et temps de thromboplastine partielle ou temps de thromboplastine partielle activée  $\leq 1,5$  x ULN.
  
- Avoir bénéficié d'une période d'élimination adéquate du traitement précédent avant le screening, définie comme suit :
  - o  $\geq 4$  semaines après une intervention chirurgicale majeure.
  - o  $\geq 4$  semaines après une radiothérapie, y compris une radiothérapie stéréotaxique palliative du thorax.
  - o  $\geq 3$  semaines après une chimiothérapie anticancéreuse [immunothérapie (thérapie non basée sur des anticorps)], une thérapie par rétinoïdes, une thérapie hormonale.
  - o  $\geq 4$  semaines après une thérapie anticancéreuse à base d'anticorps
  - o  $\geq 2$  semaines ou 5 demi-vies (la plus longue des deux) de thérapie à base d'agents ciblés et de petites molécules
  - o  $\geq 6$  semaines après nitrosurées ou de mitomycine C
  - o  $\geq 1$  semaine après TKIs approuvés pour le traitement de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (le traitement de base est le cancer du poumon à petites cellules). Cancer du poumon non à petites cellules (la tomодensitométrie de référence doit être effectuée après l'arrêt du TKI)
  - o  $> 2$  semaines après chloroquine/hydroxychloroquine
  - o  $\geq 2$  semaines après thérapie de reperfusion d'ascites concentrées et sans cellules (CART), dérivation péritonéale ou drainage d'ascites, d'épanchement pleural ou péricardique.
  
- Preuve de l'état post-ménopausique ou test de grossesse sérique négatif pour les femmes en âge de procréer qui sont sexuellement actives avec un partenaire masculin non stérilisé. Pour les femmes en âge de procréer, un résultat négatif à un test de grossesse sérique (le test doit avoir une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL) doit être

disponible lors de la visite de dépistage et un test de grossesse à la gonadotrophine chorionique humaine bêta ( $\beta$ -HCG) urinaire doit être effectué avant chaque administration du médicament expérimental. Les femmes en âge de procréer sont définies comme celles qui ne sont pas chirurgicalement stériles (c'est-à-dire qui n'ont pas subi de salpingectomie, d'ovariectomie bilatérale ou d'hystérectomie complète) ou qui ne sont pas ménopausées. Les femmes seront considérées comme ménopausées si elles ont été aménorrhéiques pendant 12 mois sans autre cause médicale.

- Les femmes en âge de procréer qui sont sexuellement actives avec un partenaire masculin non stérilisé doivent utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace. Elles doivent accepter de continuer à prendre de telles précautions pendant 7 mois après la dernière dose du produit expérimental. Toutes les méthodes de contraception ne sont pas hautement efficaces. Les patientes doivent s'abstenir d'allaiter pendant la durée de l'étude et pendant les 7 mois qui suivent la dernière dose du produit expérimental. L'abstinence sexuelle complète pendant la durée de l'étude et la période d'élimination du médicament est une méthode contraceptive acceptable si elle correspond au mode de vie habituel de la patiente (il faut tenir compte de la durée de l'essai clinique). Toutefois, l'abstinence périodique ou occasionnelle, la méthode du rythme et la méthode du retrait ne sont pas acceptables.
- Les participantes ne doivent pas donner ou récupérer pour leur propre usage des ovules à partir du moment de l'inscription et pendant toute la période de traitement de l'étude, et pendant au moins 7 mois après la dernière administration du médicament de l'étude. Elles doivent s'abstenir d'allaiter pendant toute cette période. La conservation des ovules peut être envisagée avant l'inscription à cette étude.
- Les patients masculins non stériles qui sont sexuellement actifs avec une partenaire féminine en âge de procréer doivent utiliser un préservatif avec spermicide depuis l'inclusion jusqu'à 4 mois après la dernière dose de produit expérimental pour le T-DXd et 6 mois pour la capecitabine et le bevacizumab. L'abstinence sexuelle complète pendant toute la durée de l'étude et de la période d'élimination du médicament est une méthode contraceptive acceptable si elle correspond au mode de vie habituel du patient (il faut tenir compte de la durée de l'essai clinique). Toutefois, l'abstinence périodique ou occasionnelle, la méthode du rythme et la méthode du retrait ne sont pas acceptables. Il est fortement recommandé aux partenaires féminines d'un patient masculin d'utiliser également au moins une méthode de contraception hautement efficace pendant toute cette période, en utilisant les méthodes recommandées par le protocole. En outre, les patients de sexe masculin doivent s'abstenir d'avoir un enfant, de congeler ou de donner du sperme à partir du moment de la randomisation, tout au long de l'étude et pendant 4 mois après la dernière dose de T-DXd et 6 mois pour la capecitabine et le bevacizumab. La conservation du sperme doit être envisagée avant la participation à cette étude.

Chaque patient devra remplir tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion.

Aucune exception à cette règle ne pourra être faite en aucune circonstance.

**Critères de non inclusion**

- Avoir déjà reçu un traitement anticancéreux systémique pour un CCR dans un contexte métastatique ou avoir participé à un essai clinique interventionnel pour un CCR dans un contexte métastatique. Les patients peuvent avoir reçu une fluoropyrimidine avec ou sans oxaliplatine pour le traitement du CCR en situation adjuvante ou néoadjuvante si le traitement a été achevé plus de 6 mois avant l'inscription.
- Les patients présentant une compression de la moelle épinière ou des métastases du système nerveux central cliniquement actives, définies comme non traitées et symptomatiques, ou nécessitant un traitement par corticostéroïdes ou anticonvulsivants pour contrôler les symptômes associés. Les sujets présentant des métastases cérébrales cliniquement inactives peuvent être inclus dans l'étude. Les sujets présentant des métastases cérébrales traitées qui ne sont plus symptomatiques et qui ne nécessitent pas de traitement par corticostéroïdes ou anticonvulsivants peuvent être inclus dans l'étude s'ils se sont remis de l'effet toxique aigu de la radiothérapie. Un minimum de 2 semaines doit s'être écoulé entre la fin de la radiothérapie du cerveau entier et l'inscription à l'étude.
- Avoir déjà été traité avec un agent anti-HER2 et/ou un inhibiteur de la topoisomérase I.
- Absence d'intégrité physique du tractus gastro-intestinal supérieur, syndrome de malabsorption ou incapacité à prendre des médicaments par voie orale.
- Abus de substances ou toute autre condition médicale telle que des conditions cardiaques ou psychologiques cliniquement significatives, qui pourraient, de l'avis de l'investigateur, interférer avec la participation du sujet à l'étude clinique ou avec l'évaluation des résultats de l'étude clinique.
- Patients ayant des antécédents médicaux d'infarctus du myocarde (IM) dans les 6 mois précédant l'inclusion, insuffisance cardiaque congestive symptomatique (classe II à IV de la New York Heart Association). Les sujets présentant des taux de troponine supérieurs à la limite supérieure normale lors de du screening (selon la définition du fabricant) et ne présentant aucun symptôme lié au myocarde doivent faire l'objet d'une consultation cardiologique avant l'inclusion afin d'exclure un infarctus du myocarde.
- Allongement de l'intervalle QT corrigé (QTcF) à  $> 470$  msec (femmes) ou  $> 450$  msec (hommes) sur la base de la moyenne de l'ECG de dépistage à 12 dérivations.
- Hypertension artérielle symptomatique ou non contrôlée, déterminée par l'investigateur.
- Avoir des antécédents de pneumopathie interstitielle (non infectieuse) ayant nécessité l'administration de stéroïdes, souffrir d'une pneumopathie interstitielle en cours ou lorsque l'imagerie ne permet pas d'exclure la possibilité d'une pneumopathie interstitielle lors de la sélection.
- Maladies intercurrentes cliniquement significatives spécifiques aux poumons, y compris, mais sans s'y limiter, tout trouble pulmonaire sous-jacent (par exemple, asthme sévère, bronchopneumopathie chronique obstructive sévère, maladie pulmonaire restrictive, épanchement pleural, etc.)
- Tout trouble auto-immun, du tissu conjonctif ou inflammatoire (par exemple, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, sarcoïdose, etc.) pour lequel une atteinte pulmonaire est documentée ou suspectée

au moment du dépistage. Les détails complets de la maladie doivent être enregistrés dans l'eCRF pour les patients inclus dans l'étude.

- Pneumectomie antérieure (complète).
- Epanchement pleural, ascite ou péricarde nécessitant un drainage, une dérivation péritonéale ou une thérapie de reperfusion d'ascite acellulaire et concentrée (CART).
- Présenter des toxicités non résolues résultant d'un traitement anticancéreux antérieur, définies comme des toxicités (autres que l'alopécie) non encore résolues à un grade  $\leq 1$  ou à la ligne de base. Les sujets peuvent être recrutés en cas de toxicité chronique stable de grade 2 (définie par l'absence d'aggravation à un grade  $> 2$  pendant au moins 3 mois avant le recrutement/cycle 1 jour 1 et prise en charge par un traitement standard) que l'investigateur juge liée à un traitement anticancéreux antérieur, telle que : neuropathie induite par la chimiothérapie et fatigue.
- Patients présentant une hypersensibilité connue au médicament à l'étude ou à ses excipients.
- Patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres anticorps monoclonaux.
- Les femmes enceintes ou allaitantes, ou les patientes qui envisagent une grossesse. Hommes sexuellement actifs ne souhaitant pas utiliser une contraception adéquate pendant toute la durée de l'étude.
- Malignité antérieure ou concomitante dans les 3 ans précédant le début de l'étude. Les exceptions sont le cancer de la peau sans mélanome résecqué de manière adéquate, les maladies in situ traitées de manière curative et les autres tumeurs solides qui ont été traitées de manière curative.
- Présence de l'un des polymorphismes suivants de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPYD), sur la base d'un test de laboratoire local : DPYD 2a (c.1905+1G>A) ; DPYD13 (c.1679 T>G) ; DPYD D949V (c.2846 A>T).
- Patients présentant un déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (uracilémie  $\geq 16$  ng/mL)
- Avoir des antécédents d'accident ischémique transitoire, d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'angor instable, de pose de stent cardiaque ou vasculaire, d'angioplastie ou de chirurgie cardiaque dans les 6 mois précédant l'inclusion (Cycle 1 Jour 1).
- Avoir des antécédents d'hémorragie importante (par exemple, hémorragie nécessitant une intervention médicale) dans les 6 mois précédant l'inclusion (jour 1 du cycle 1), à moins que la source de l'hémorragie n'ait été définitivement traitée.
- Avoir des antécédents de perforation gastro-intestinale dans les 12 mois précédant l'inclusion (Cycle 1 Jour 1).
- Intervention chirurgicale majeure ou lésion traumatique importante  $\leq 28$  jours avant l'inscription ( $\leq 56$  jours pour une hépatectomie, une thoracotomie ouverte ou une neurochirurgie majeure) ou anticipation de la nécessité d'une intervention chirurgicale majeure au cours de l'étude.
- Plaie, ulcère ou fracture osseuse grave ne cicatrisant pas.
- Transplantation d'organe antérieure, y compris transplantation allogénique de cellules souches.
- Antécédents connus d'infection par le VIH
- Infection active, y compris tuberculose, hépatite B, hépatite C. Les patients positifs pour les anticorps de l'hépatite C (HCV) ne sont éligibles que si la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) de l'ARN

	<p>du HCV est négative. Les patients ayant une infection HBV passée ou résolue (définie par la présence d'anticorps anti-HBc et l'absence d'HBsAg) ne sont éligibles que s'ils répondent aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ négativité de l'HBsAg (depuis plus de 6 mois sans traitement antiviral).</li> <li>○ positivité des anticorps anti-HBc (IgG ou Ig totales).</li> <li>○ Absence de cirrhose ou de fibrose à l'imagerie ou à la biopsie.</li> <li>○ Absence de co-infection par le HCV et aucun antécédent de co-infection par le HCV.</li> <li>○ Accès à un expert local en HBV pendant et après l'étude</li> </ul> <p>Les patients répondant à tous les critères susmentionnés doivent être étroitement surveillés pour détecter toute réactivation du HBV.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réception d'un vaccin vivant atténué (les vaccins adénoviraux à ARNm et à réplication déficiente ne sont pas considérés comme des vaccins vivants atténués) dans les 30 jours précédant la première dose de trastuzumab deruxtecan. Remarque : les patients, s'ils sont recrutés, ne doivent pas recevoir de vaccin vivant pendant l'étude et jusqu'à 30 jours après la dernière dose d'IMP.</li> <li>- Tout état psychiatrique qui empêcherait de comprendre ou de donner un consentement éclairé et qui limiterait le respect des exigences de l'essai.</li> <li>- Utilisation de médicaments non autorisés</li> <li>- Patient sous protection judiciaire et patient légalement institutionnalisé ou sous tutelle ou incapable de donner son consentement.</li> </ul>
<p><b>Design</b></p>	<p>Les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ou localement avancé et non résecable seront éligibles pour un pré-dépistage dans l'étude, qui sera réalisé selon l'algorithme suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Évaluation locale de la surexpression/amplification de HER2 sur tissu tumoral d'archive. Plus précisément, une immunohistochimie (IHC) pour HER2 sera réalisée. Le statut HER2 sera considéré comme négatif si le score est de 0 ou 1+, positif si le score est de 3+, ou indéterminé si le score est de 2+. Dans les cas de score HER2 2+, une hybridation in situ (ISH) sera effectuée pour déterminer si le cas est positif (IHC 2+ et ISH amplifié) ou négatif (IHC 2+ et ISH non amplifié), conformément aux lignes directrices de la pratique clinique standard, en utilisant des tests IHC conformes CE-IVD. Le type de test local utilisé sera consigné dans le eCRF (formulaire électronique de recueil des données), et le statut HER2 sera évalué selon les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists (ASCO/CAP) pour les cancers gastriques/gastro-œsophagiens.</li> <li>2. Uniquement pour les cas HER2-positifs selon les échantillons tissulaires d'archive, un nouvel échantillon tumoral pourra être prélevé avant le début du traitement si le tissu d'archive s'avère insuffisant pour les objectifs exploratoires (environ 10 lames non colorées de 10 microns ou 20 lames non colorées de 5 microns avec au moins 20 % de cellularité).</li> </ol> <p>Afin d'atteindre l'objectif d'inclusion de 42 patients, environ 1400 patients seront présélectionnés pour la détection d'une positivité HER2, en considérant</p>

un taux de positivité HER2 estimé entre 2 et 3 %, comme rapporté dans la littérature<sup>1</sup>.

Les patients répondant à tous les critères d'éligibilité, ayant signé le consentement éclairé et ayant complété les évaluations de référence recevront le traitement expérimental.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à la progression radiologique de la maladie selon les critères RECIST version 1.1, l'apparition d'une toxicité inacceptable, un retrait du consentement ou la fin de l'étude, selon ce qui surviendra en premier.

Parallèlement, les événements indésirables seront systématiquement recueillis pour évaluer la tolérance au traitement.

**Traitement de l'étude**

Les patients inclus dans l'étude recevront un traitement de première intention associant :

- T-DXd à la dose de 5,4 mg/kg par voie intraveineuse au jour 1, toutes les 3 semaines,
- Capécitabine à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour par voie orale, du jour 1 au jour 14,
- Bévacicumab à la dose de 7,5 mg/kg par voie intraveineuse au jour 1, toutes les 3 semaines.

Temps, semaines -4 1 3 6 9 12

- T-DXd, intraveineux, 5.4 mg/kg, toutes les 3 semaines
- Bévacicumab, intraveineux, 7.5 mg/kg, toutes les 3 semaines
- Capécitabine, voie orale, 1000 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour(j1-j14), toutes les 3 semaines
- Analyse du matériel génétique à partir d'échantillons de tumeur déjà prélevés
- ☢ Examens radiologiques
- 🧪 Echantillons de sang et de plasma pour des études ancillaires

\* Fin de l'étude en cas de: Progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait du consentement

**Détermination du nombre de sujet**

L'étude de phase II adoptera un schéma de Fleming en un seul stade, basé sur le taux de réponse objective (ORR).  
En choisissant les paramètres suivants :

H<sub>0</sub> (ORR sous l'hypothèse nulle) = 0,40, correspondant au taux de réponse attendu avec une chimiothérapie doublette associée au bévacizumab,

	<p><math>H_1</math> (ORR sous l'hypothèse alternative) = 0,60, et en considérant une erreur bêta de 0,2 et une erreur alpha unilatérale de 0,05, un total de 42 patients sera inclus.</p> <p>L'hypothèse nulle sera rejetée et le traitement expérimental sera jugé prometteur si au moins 23 patients présentent une réponse confirmée selon les critères RECIST.</p> <p>Un taux de réponse de 40 % a été choisi comme hypothèse nulle, sur la base des essais pivots utilisant une chimiothérapie doublette plus bévacicumab chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique (mCRC) non sélectionnés selon le statut mutationnel RAS.</p>
<p><b>Analyses statistiques</b></p>	<p>Toutes les analyses des critères de jugement de l'étude seront réalisées sur l'ensemble de la population traitée, qui comprendra tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.</p> <p>La sécurité et la tolérabilité seront évaluées en termes d'EI (y compris les EIG), de décès, de données de laboratoire, de signes vitaux, d'ECG et d'exposition, qui seront collectées pour tous les patients inclus dans l'essai et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les données provenant de tous les cycles de traitement seront regroupées pour la présentation des données de sécurité.</p> <p>Des statistiques descriptives seront utilisées pour toutes les variables, selon leur pertinence. Les variables continues seront résumées par le nombre d'observations, la moyenne, l'écart type, la médiane, le minimum et le maximum. Les variables catégorielles seront résumées par les effectifs et les pourcentages pour chaque catégorie.</p> <p>La valeur de référence (baseline) sera définie comme la dernière évaluation de la variable considérée avant l'administration de la première dose de traitement. La valeur de référence (baseline) sera définie comme la dernière évaluation de la variable considérée avant l'administration de la première dose de traitement.</p> <p>Toutes les données collectées seront listées. Les données d'efficacité et d'activité seront résumées et analysées selon le principe de l'intention de traiter (ITT), tandis que la sécurité et la tolérabilité seront évaluées pour tous les patients inclus dans l'essai et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.</p> <p>L'analyse statistique du critère de jugement principal sera réalisée en utilisant un intervalle de confiance (IC) de 90 % et une valeur p unilatérale.</p> <p>La stratégie pour la gestion des valeurs manquantes est la suivante : pour les données manquantes dans l'analyse principale, notamment les décès survenus avant la première réévaluation radiologique, ceux-ci seront considérés comme des échecs. Pour les données manquantes relatives aux PRO (données rapportées par les patients), une modélisation mixte avec contrastes et une imputation multiple suivie d'un test t de Student à deux échantillons seront effectuées.</p>
<p><b>Etude Ancillaire</b></p>	<p>La collecte d'échantillons de sang et de plasma (PBMC optionnelle) pour des analyses translationnelles sera réalisée à l'inclusion, avant chaque cycle de traitement (toutes les 9 semaines) et à la fin de l'étude.</p>

	<p>Le bloc de biopsie du patient sera récupéré à l'inclusion(obligatoire)</p> <p>Un laboratoire central coordonnera la collecte des échantillons de tissus pour les tests liés à la recherche. Les évaluations seront réalisées par le promoteur au Département de Pathologie de la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori</p> <p>Les échantillons de tissus tumoraux, ainsi que les échantillons de sang et de plasma, seront collectés et envoyés au laboratoire désigné pour l'essai, où ils seront traités. Ils seront stockés au Département d'Oncologie Médicale de la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, sous la responsabilité du Dr Filippo Pietrantonio.</p>
<b>Nombre de patients nécessaire</b>	Afin d'atteindre l'objectif d'inclusion de 42 patients, environ 1400 patients seront présélectionnés pour la recherche d'une positivité HER2, en considérant un taux de positivité HER2 de 2 à 3 %, tel que rapporté dans la littérature.
<b>Calendrier de l'étude</b>	<p>Début théorique des inclusions: Septembre 2025</p> <p>Fin théorique des inclusions: Septembre 2027</p>