

GCISAVE

MARINE GROSS-GOUPIL
MD, PHD, ONCOLOGUE MÉDICAL
CHU BORDEAUX






VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE
Paris 7^e

AVEC LE SOUTIEN DE

Etude GCISAVE

Gemcitabine Cisplatine plus Avelumab or Gemcitabine Cisplatine
in first-line Treatment of Patients
With locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder carcinoma

-  GETUG / AFU V07
-  Code promoteur : CHUBX 2016/33
-  N° Clinicaltrials : NCT03324282



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE
Paris 7^e

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU ASSOCIATION
FRANÇAISE
D'UROLOGIE

Rationnel

- Standard de première ligne des cancers urothéliaux localement avancés ou métastatiques de vessie « Fit » : association Gemcitabine + Cisplatine (1)
- Réponses objectives rapportées avec des anticorps monoclonaux anti- PD-1 ou PD-L1 en 2nde ligne et plus après échec de platine dont Avelumab (2)
- Avelumab : anticorps monoclonal humain IgG1 anti-PD-L1 ; rôle cytotoxique suggéré (via le un fragment Fc, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps)
- Combinaison chimiothérapie – IO : pas de toxicité croisée (3)

(1) Von der Maase, J Clin Oncol 2000

(2) Apolo, J Clin Oncol 2017

(3) Rizvi, J Clin Oncol 2016



GETUG /AFU V07

Phase II, ouverte, prospective *

Carcinome Urothélial métastatique / avancé

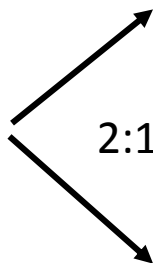
Karnofsky \geq 70%

1^{ère} ligne

Clairance de la créatinine calculée \geq 60 mL/min

maladie auto-immune active

Corticostéroïdes < 10 mg/jour




Gemcitabine 1000mg/m² J1 et J8 /3 sem
+ Cisplatine 70 mg/m² J1 /3 sem

N=30

Gemcitabine 1000mg/m² J1 et J8 /3 sem
+ Cisplatine 70 mg/m² J1 /3 sem
+ Avelumab 10 mg/Kg / 3 sem

N=60

 **Objectif principal efficacité** (inacceptable <40 ; acceptable > 60%-relecture centralisée)
et la **tolérance** (acceptable si < 30% gr 3-4, inacceptable si > 50%) , 6 cy (ou 18 sem)

Stratification : M+ viscérales / non
KPS \geq 80 vs <80

•12 centres en France, Durée d'inclusion : 24 mois, Durée de suivi : 18 mois
* Analyse intermédiaire dès 27 pts inclus dans le bras GC+Avelumab



VENDREDI 30 MARS 2018

MAISON DE L'AMÉRIQUE LATINE
Paris 7^e

AVEC LE SOUTIEN DE

AFU ASSOCIATION
FRANÇAISE
D'UROLOGIE

Récapitulatif du suivi

	Screening	Each cycle of GC ± avelumab			End of treatment ¹⁸	Safety follow-up	Follow-up ¹⁹
	d-21 to d-1	d1 (± 3 days for cycle ≥ 2)	d8 (± 3 days for cycle ≥ 2)	d15 (± 3 days for cycle ≥ 2)	21 days (± 2 days) after last injection of study treatment	30 days (± 3 days) after last injection of study treatment	3 months (± 7 days) up to additional 12 months
Signed informed consent ¹	X						
Review of eligibility	X						
Medical history ²	X						
Hepatitis B, C, HIV tests	X						
Concomitant medications ¹⁷	X	Continuous recording				X	X
Tumor assessment ¹⁴	X	Every 9 weeks ± 3 days					X
Physical exam - Karnofsky ³	X	X	X		X		X
Vital signs ⁴	X	X	X		X		X
Oxygen saturation	X	X					
Brain CT scan or MRI	X						
ECG ⁵	X	X			X		
Cardiac US ⁶	X						
Hematology ⁷	X	X	X		X	X	X
Serum biochemistry ⁸	X	X	X		X	X	X
Coagulation ⁹	X	X					X
Urinalysis ¹⁰	X	X					X
Free T3/T4/TSH	X	X			X		
Pregnancy test ¹¹	X	X			X		
Blood immunological capacities ¹²		X	X	X	X		X
Auto-antibodies ¹³	X	X			X		
Blood bio-banking ¹⁶	X	X			X		X
Adverse Events ¹⁵	X	Continuous recording				X	X
Tumor sample	X						
PFS/OS							X

Objectifs secondaires

- Evaluer l'**immunogénicité** (GC et GC + avelumab) , la **toxicité immunologique** pendant et après l'arrêt du traitement à 6 cycles (fin de traitement + 3, 6, 9 et 12 mois)

Lymphocyte number and ratio CD4+/CD8+ T lymphocyte/ CD45RA / CD3 / CD4 / CD8 / HLA-DR (activated T lymphocytes)
CD3/ CD4/ CD8/ CD45 RA / CD27 (lymphocyte maturation especially for reconstitution after nadir)
/CD3/CD4/CD45RA/CXCR5/CCR6/CXCR3/ICOS/PD1/CD8 (Lymphocyte subsets) / CD3/ Gamma delta/delta 2/CD45RA/CD16
/CD127/CD25/CD4/CD45RA/Foxp3 (T reg)
CD45RA/CD3 / CD4/CD8/PD1 /Interferon gamma-dependent chemokines CXCL9/CXCL10

- **durée de la réponse** chez les répondants du groupe GC+avelumab

- **survie sans progression** et la **survie globale à 18 mois** (GC+avelumab)

- Décrire l'efficacité de GC+avelumab (basée sur le taux de réponse après 6 cycles) : selon l'expression de PD-L1 au niveau de la tumeur ; selon le profil de l'infiltration des cellules immunitaires dans la tumeur et/ou autour de la tumeur (CD3+CD8+ T cells, CD4 + T cells, T reg as dendritic cells and macrophages)



Etapes – Financement / PHRC

- Soumission PHRC-K 2014 : limite : tolérance (obj I) > efficacité (obj II) ; stratification PDL1+
- 2nde soumission : 2015 : (tolérance + efficacité)/ limite: manque soutien industriel
- 3^{ème} soumission 2016 : soutien Pfizer / limite : stratification PDL1+
- Dernière soumission : sept 2017 / soutien Pfizer (drogues) (budget 493000 euros) ; Refus , motifs : financement industriel, en cours (NCT.), stratification PD-L1, suivi immunologique sanguin et tumoral à développer..
- 31/05/2015 : soumission CPP-ANSM
- Modification 1 : critère stratification (centre) ; Mise à jour partie gestion effets II
- Modification 2 : suppression bilans centralisés / CHU Bdx, faute financement





No Centre	Centres	Investigateur	Convention signature	Date MEP	Date activation	Date 1ière inclusion	Nombre de patients inclus
1	CHU Bordeaux	Pr Bayaud Alain		08/11/2018	08/11/2018		
2	Institut Claudius Regaud de Toulouse - Oncopole	Dr Chevreau Christine	13/02/2018	09/03/2018	09/03/2018		
3	Groupe Hospitalier Saint-Louis AP-HP - Paris	Pr Culine Stéphanie	29/01/2018	05/04/2018			
4	CHU Strasbourg	Dr Barthelemy Philippe	19/03/2018	08/01/2018	23/03/2018		
5	Centre Léon Bérard - Lyon	Dr Eléchoo Aude		Date de passage en comité interne 19/04/2018			
6	Institut Paoli Calmettes - Marseille	Dr Gravis Gwenaelle	08/03/2018	Convention signée, date à fixer			
7	Centre François Barlesse - Caen	Dr Cougao Elodie		En cours de signature après changement de PI			
8	Hôpital Européen Georges-Pompidou AP-HP - Paris	Pr Oudard Stéphane	29/01/2018	02/03/2018	02/03/2018		
9	ICO - René Gauducheau - Nantes	Dr Rolland Frédéric	11/12/2017	01/02/2018	01/02/2018	26/03/2018	1
10	Institut Bergonié - Bordeaux	Dr Roubaud Guilhem	25/01/2018	25/01/2018	30/01/2018	16/03/2018	1
11	CHU Besançon - Hôpital Jean Minjoz	Dr Thiery Vuillemin Antoine	23/01/2018	30 et 31/01/2018	30/01/2018	06/03/2018	2
12	Institut Gustave Roussy - Villejuif	Dr Lorient Yann	Convention non signée,				
					7 centres ouverts		4 patients inclus

Conclusions

- Etude de phase II combinaison (IO+chimiothérapie) en 1^{ère} ligne ; pas encore de données dans les carcinomes urothéliaux
- Points forts soulignés par reviewers PHRC :
 - intérêt projet (sauf 1...),
 - force et expertise des équipes (GETUG ++)
- Difficulté principale : financement
- A nos inclusions !

