

Portfolio des études

FFCD



2022

Résumés des études en cours



Portfolio des études

**FFCD**



2022

Résumés des études en cours

Ce document réunit  
toutes les études promues  
et/ou coordonnées par  
la Fédération Francophone  
de Cancérologie Digestive  
(FFCD) en 2022.

Direction de l'ouvrage : Cécile Girault  
Contenus : Marie Moreau  
Éditions : Agence Concept Éditions  
Création graphique et composition : Nord Compo  
Impression : Médiapost  
© FFCD 2022

# SOMMAIRE

## ESOPHAGE

PRODIGE 62 – FFCD 1701 – OESIRI .....	1
---------------------------------------	---

## ESTOMAC

PRODIGE 55 – SOCRATE .....	5
PRODIGE 51 – FFCD 1601 – GASTFOX.....	9

## PANCREAS

PRODIGE 61 – FFCD 1702 – FUNGEMAX.....	13
--	----

## INTESTIN GRÊLE

PRODIGE 33 – BALLAD .....	17
---------------------------	----

## CÔLON

PRODIGE 50 – ASPIK.....	21
PRODIGE 34 – ADAGE .....	25
PRODIGE 70 – FFCD 1802 – CIRCULATE.....	29

## COLORECTAL

PRODIGE 71 – FFCD 1710 – BEVAMAINT .....	33
FFCD 1709 – SIRTICI 01.....	37
FFCD 1703 – POCHI.....	43
PRODIGE 49 – FFCD 1501 – OSCAR.....	47
FFCD 1605 – OPTIPRIME .....	53
FFCD 2006 – NEORAF.....	59
PRODIGE – S – DONEPEZOX.....	63

## TUMEURS NEUROENDOCRINES

PRODIGE 69 – FOLFIRINEC .....	71
PRODIGE 41 – BEVANEC .....	75

## COHORTES

CLACICC : corrélation entre la détection de l'ADN circulant et le délai de récurrence des patients traités pour un cancer colorectal non métastatique.....	81
POLE : cohorte nationale prospective multicentrique tumeurs avec mutation somatique de pole.....	87
ANABASE : étude de description de la prise en charge et de survie des patients porteurs d'un cancer du canal anal .....	89
AMPULLOME : étude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vaterien dégénère.....	91



# PRODIGE 62 – FFCD 1701 – OESIRI

NAL-IRI/LV5FU versus paclitaxel en deuxième ligne  
de traitement chez les patients atteints de carcinome  
de l'œsophage épidermoïde métastatique

Étude de phase II multicentrique, randomisée, non comparative

## Promoteur

Fédération Francophone de Cancérologie  
Digestive (FFCD)

## Plan

Essai de phase II multicentrique, randomisé,  
non comparatif, mené en ouvert

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

- Évaluer le taux de patients vivants à 9 mois

### Objectifs secondaires :

- Survie sans progression (SSP) (clinique et/ou radiologique)
- Survie globale (SG)
- Taux de meilleure réponse sous traitement selon les critères RECIST 1.1 (selon l'investigateur et en relecture centralisée)
- Toxicités (NCI CTC 4.0)
- Qualité de vie (questionnaires QLQ-C30 et OES18 de l'EORTC)

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Carcinome épidermoïde de l'œsophage métastatique prouvé histologiquement
- Patient en échec de traitement de 1<sup>re</sup> ligne à base d'oxaliplatine ou de cisplatine. Les patients présentant une maladie résécable traitée par chirurgie ou chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base d'oxaliplatine ou de cisplatine (avec ou sans radiothérapie) peuvent être inclus si une récurrence est survenue moins de 6 mois après la fin du traitement
- Âge  $\geq 18$  ans
- Maladie non résécable, mesurable ou non mesurable selon les critères RECIST 1.1
- Statut de performance OMS  $\leq 2$
- PNN  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$  (sans utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques), plaquettes  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ , hémoglobine  $\geq 9$  g/dl (les transfusions sanguines sont autorisées pour les patients ayant des taux d'hémoglobine inférieurs à 9 g/dl)
- Bilirubine totale  $\leq 2 \times$  LNS (le drainage biliaire est autorisé en cas d'obstruction biliaire) ; albumine  $\geq 25$  g/L ; ASAT  $\leq 2,5 \times$  LNS, et ALAT  $\leq 2,5 \times$  LNS ( $\leq 5 \times$  LNS si métastases hépatiques)
- Clairance de la créatinine  $\geq 50$  ml/min selon la formule MDRD
- ECG normal ou ECG sans aucun résultat cliniquement significatif
- Patient capable de comprendre et de signer un consentement éclairé (ou ayant un représentant légal capable de le faire)
- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif dans les 7 jours précédant l'inclusion
- Les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes (ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer) doivent s'engager à utiliser des moyens de contraception efficaces tout au long de l'étude et au cours des 6 mois suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude
- Patient affilié à la Sécurité sociale
- Suivi régulier possible

**CRITÈRES DE NON INCLUSION**

- Métastases cérébrales sauf si elles sont asymptomatiques ou stables sous corticothérapie pendant deux semaines. La radiothérapie est nécessaire avant l'inclusion s'il y a des symptômes
- Troubles gastro-intestinaux cliniquement significatifs, incluant les affections hépatiques, hémorragiques, inflammatoires, obstructives ou une diarrhée > grade 1
- Antécédent de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin non contrôlé
- Maladie de Gilbert connue (UGT1A1\*28 homozygote)
- Pneumopathie interstitielle
- Association avec traitement par millepertuis
- Antécédent d'opération de Whipple
- Indice de masse corporel < 18,5 kg/m<sup>2</sup>
- Association avec la Sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD comme la brivudine
- Antécédents de cancer évolutif ou en rémission datant de moins de 3 ans (les patients ayant présenté un cancer in situ ou un cancer basocellulaire ou épidermoïde de la peau au cours des 3 dernières années sont éligibles).
- Événements thromboemboliques artériels sévères (infarctus du myocarde, angor instable, AVC) moins de 3 mois avant l'inclusion.
- Insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III ou IV, arythmie ventriculaire ou pression artérielle non contrôlée.
- Neuropathie significative ≥ grade 2 selon les critères NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v.4.0.
- Hypersensibilité ou allergie connue à un composant des médicaments utilisés dans l'étude.
- Déficit en DPD partiel ou complet (dihydropyrimidine déshydrogénase) (défini par une uracilémie ≥ 16 ng/ml)
- Traitement expérimental administré au cours des 4 semaines précédant le premier jour de la chimiothérapie programmée dans cette étude
- Vaccination par des vaccins vivants atténués pendant l'étude ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement
- Utilisation de puissants inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, ou présence de quelconques autres contre-indications à l'irinotecan
- Patient sous tutelle ou/et privé de liberté
- Femme enceinte ou allaitante

**TRAITEMENT À L'ÉTUDE**

**Bras A (bras expérimental) : Nal IRI plus LV5FU (J1 = J29)**

**Nal-IRI** : 70 mg/m<sup>2</sup> IV (4,3 mg/ml de base d'irinotecan libre) sur 90 minutes

Suivi de l'acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> IV sur 30 minutes **ou** **acide L-folinique** : 200 mg/m<sup>2</sup> sur 30 minutes

Puis **5FU** 2 400 mg/m<sup>2</sup> sur 46 heures à J1 et J14

**Bras B (bras contrôle) : PACLITAXEL (J1 = J29)**

**Paclitaxel** : 80 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8 et J15

**RANDOMISATION**

Les patients seront randomisés selon un ratio 1:1 en utilisant la technique de minimisation. La randomisation sera stratifiée en fonction des facteurs suivants :

- Centre
- Statut de performance OMS : 0/1 versus 2

## CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

**Les hypothèses cliniques de l'étude sont les suivantes :**

$H_0$  : un pourcentage de patients vivants à 9 mois de 40 % n'est pas intéressant.  $H_1$  : un pourcentage de patients vivants à 9 mois de 60 % est attendu.

Avec un risque  $\alpha$  unilatéral de 5 % et une puissance de 85 %, en utilisant la méthode binomiale exacte, il convient de randomiser 50 patients par bras.

En tenant compte d'un taux de patients perdus de vue de 5 %, 53 patients seront randomisés par bras (pour un total de 106 patients).

Le Bras B est le bras contrôle. La conclusion de l'étude reposera uniquement sur le Bras A (bras expérimental), selon la règle suivante :

**Sur 50 patients évaluable, si 27 patients ou plus sont vivants 9 mois après la randomisation, alors le traitement sera considéré comme efficace.**

## ANALYSE STATISTIQUE

Les caractéristiques à l'inclusion seront décrites au moyen de statistiques descriptives habituelles : pourcentages pour les variables qualitatives et moyenne (+/- écart type), médiane (intervalle interquartile et étendue) pour les variables quantitatives. Les résultats seront présentés par bras de traitement et pour l'ensemble de la population.

Les résultats concernant les critères d'efficacité et de tolérance seront présentés par bras de traitement.

Le critère principal de jugement sera analysé sur la population ITTm, constituée de tous les patients évaluable randomisés (i.e. non perdus de vue à 9 mois et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude). Pour le critère de jugement principal, un intervalle de confiance unilatéral à 95 % sera calculé. Les critères de survie (SG et SSP) seront analysés par la méthode de Kaplan-Meier. Toutes les toxicités seront décrites par classe de systèmes d'organes et terme préférentiel et par bras de traitement.

Un plan d'analyse statistique sera rédigé avant le gel de la base de données.

## ÉTUDE ANCILLAIRE

Une analyse de l'ADN tumoral circulant (utilisant les mutations génétiques, notamment de TP53, et des analyses de méthylation de l'ADN) sera réalisée avant le traitement de 1<sup>re</sup> cure et à J28, afin de rechercher les facteurs prédictifs de réponse au traitement (diminution de l'ADN libre).

L'analyse des mêmes biomarqueurs sera réalisée sur un échantillon de tissu tumoral (ou 10 lames) fixé et inclus en paraffine. L'échantillon sanguin et tissulaire seront envoyés au centre de ressources biologiques de la FFCD (EPIGENETEC) à Paris.

## NOMBRE DE PATIENTS

106 patients

## DURÉE DE RECRUTEMENT ET DURÉE DE PARTICIPATION DE CHAQUE PATIENT

Rythme théorique de recrutement : 3 par mois

Nombre de centres : 50

Début théorique du recrutement : octobre 2018

Fin théorique du recrutement : prolongation de la durée de recrutement fin prévue octobre 2022  
avis favorable du CPP obtenu = MSA 8

Fin de l'essai (analyse des critères principal et secondaires de jugement) : fin de l'essai octobre 2022



# PRODIGE 55 – SOCRATE

SecOnde ligne de Chimiothérapie avec RA mucirumab +/- pacliTaxel  
chez le sujet âgE avec un cancer avancé de l'estomac  
ou de la jonction oeso-gastrique

EudraCT n° 2017-001683-37



## Promoteur

Fédération Francophone de Cancérologie  
Digestive (FFCD)

## Schéma

Étude de Phase II randomisée  
non-comparative, ouverte, multicentrique

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal (co-critère) :

- Taux de patients vivants à 6 mois
- Qualité de vie à 4 mois évaluée sur les 3 dimensions cibles suivantes du questionnaire EORTC QLQ-ELD14 : mobilité, fardeau de la maladie et inquiétudes face au futur

### Objectifs secondaires :

- Autres dimensions de la qualité de vie à 4 mois (questionnaire EORTC QLQ-C30 et autres dimensions du questionnaire QLQ-ELD14)
- Temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie relative à la santé (EORTC QLQ-C30 et QLQ-ELD14)
- Temps jusqu'à dégradation de l'autonomie (4-IADL)
- Survie globale
- Toxicité (NCI CTC 4.0)
- Dose intensité pour chaque produit
- Temps jusqu'à échec du traitement (temps entre la randomisation et la progression de la maladie, l'interruption du traitement ou le décès)
- Survie sans progression (clinique et/ou radiologique) selon l'investigateur et selon la relecture centralisée
- Meilleure réponse tumorale (si maladie mesurable) durant le traitement selon l'investigateur et en relecture centralisée
- Identifier des facteurs gériatriques pronostiques et prédictifs de l'efficacité et de la tolérance du traitement
- Identifier des facteurs nutritionnels pronostiques et prédictifs de la tolérance du traitement

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique, métastatique ou localement évolué, non résecable, histologiquement prouvé, quel que soit le statut HER2
- Patient  $\geq 70$  ans
- OMS  $< 2$
- Espérance de vie estimée  $> 3$  mois
- Maladie mesurable ou non mesurable selon les critères RECIST 1.1
- Progression documentée lors d'une première ligne de chimiothérapie ou dans les 4 mois après le dernier cycle administré pour la maladie métastatique ou localement évoluée, ayant compris une fluoropyrimidine et un sel de platine ou de l'irinotécan (avec ou sans anthracycline) ou dans les 6 mois suivant la dernière dose de traitement adjuvant comprenant une fluoropyrimidine et un sel de platine (un traitement par immunothérapie est autorisé)
- Fonctions hématologique, rénale et hépatique adéquates :
  - PNN  $\geq 1\ 500 / \text{mm}^3$ , plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , hémoglobine  $\geq 9 \text{ g/dl}$

- créatininémie  $\leq 1,5$  x LNS et clairance de la créatinine (MDRD)  $\geq 40$  ml/min
- bilirubine totale  $\leq 1,5$  x LNS, ASAT et ALAT  $\leq 3$  x LNS ( $\leq 5$  x LNS en présence de métastases hépatiques)
- taux de prothrombine INR  $\leq 1,5$  (ou INR  $\leq 3$  pour les patients sous AVK) ; et ratio [TCA patient]/[TCA témoins]  $\leq 1,5$
- protéinurie sur bandelette  $\leq 1+$  ou protéinurie des 24 heures  $< 1$  g au total
- EORTC QLQ-C30 + QLQ-ELD-14, complété, faxé au CRGA
- Questionnaire gériatrique IADL complété, faxé au CRGA
- Consentement éclairé signé

### CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Métastase cérébrale connue
- Traitement antérieur par taxanes
- Traitement antérieur par un antiangiogénique
- Neuropathie de grade  $\geq 2$  (NCI-CTCAE 4.0)
- Occlusion ou sub-occlusion intestinale non résolue ou maladie inflammatoire intestinale (Crohn, recto-colite hémorragique,...) ou résection digestive étendue associée à une diarrhée chronique
- Perforation digestive et/ou fistule dans les 6 mois précédant la randomisation
- Saignement digestif datant de moins de 3 mois de grade  $\geq 3$  (NCI-CTCAE 4.0)
- Prise chronique d'antiplaquetaires (incluant l'aspirine, mais une prise journalière  $\leq 325$  mg/jour est acceptée), d'anti inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, naproxen), de dipyridamole ou clopidogrel ou agents similaires
- Tout événement thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire,...) dans les 6 mois précédant la randomisation
- Antécédent d'embolie pulmonaire ayant mis en jeu le pronostic vital dans les 6 mois précédant la randomisation
- Thrombose veineuse profonde, ou embolie pulmonaire, ou toute autre thrombose significative (thrombose de la veine porte ou thrombose sur cathéter ou thrombose veineuse superficielle ne sont pas considérées comme significatives) dans les 3 mois précédant le début du traitement protocolaire
- Insuffisance cardiaque congestive non compensée ou arythmie non contrôlée
- Hypertension artérielle non contrôlée ( $\geq 140/90$  mm Hg  $>$  à 4 semaines) en dépit d'un traitement antihypertenseur correctement observé
- Cirrhose Child-Pugh B ou C ; ou cirrhose (quel que soit le stade) avec antécédent d'encéphalopathie hépatique, ou ascite cliniquement significative (qui requière des diurétiques ou des ponctions) résultant d'une cirrhose.
- Plaie sérieuse ou non cicatrisée ou ulcère peptique ou fracture dans les 28 jours précédant la randomisation
- Radiothérapie ou chirurgie majeure dans les 28 jours précédant le début du traitement protocolaire, ou chirurgie mineure/pose de chambre implantable dans les 7 jours précédant le début du traitement protocolaire
- Allergie connue au paclitaxel ou au ramucirumab
- Autre cancer concomitant ou antécédents de cancer dans les 5 ans, à l'exception d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde ou tout autre carcinome in situ, considéré comme guéri
- Absence de contraception efficace chez les patients (homme et/ou femme) en âge de procréer, et/ou leurs partenaires, jusqu'à au moins 6 mois après la fin du traitement par le paclitaxel
- Personne sous tutelle, sous curatelle, et sauvegarde de justice ou personne privée de liberté
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

## TRAITEMENT DE L'ÉTUDE

### **Bras A (bras expérimental) : Ramucirumab (J1 = J28)**

Ramucirumab IV 8 mg/kg à J1 et J15

### **Bras B (bras contrôle) : Ramucirumab plus Paclitaxel (J1 = J28)**

Ramucirumab IV 8 mg/kg à J1 et J15

Paclitaxel IV 80 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8 et J15

## RANDOMISATION

**La randomisation (selon le ratio 1 :1) des patients se fera selon la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs suivants :**

- Centre
- Score 4-IADL :  $\leq 7$  ou = 8
- Type histologique : ADCI (+ de 50 % de cellules indépendantes) vs non ADCI

## CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

L'étude a un co-critère de jugement principal avec un ajustement du risque alpha selon la méthode de Bonferroni. Le risque alpha est réparti de la façon suivante : 2 % pour la survie globale et 3 % pour le critère sur la qualité de vie (1 % pour chacune des 3 dimensions). L'essai sera jugé positif si la conclusion sur la survie globale à 6 mois est positive et/ou si la conclusion sur la qualité de vie relative à la santé est positive.

## ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses seront effectuées en intention de traiter, c'est à dire que les données des patients seront analysées en fonction du traitement attribué à la randomisation et quels que soient les critères d'inclusion et de non inclusion.

Un plan d'analyse statistique (PAS) sera rédigé avant le gel de la base de données pour l'analyse intermédiaire sur la SG et pour l'analyse finale de l'essai.

## ETUDES ANCILLAIRES

- Analyse de l'ADN tumoral circulant avant et pendant le traitement permettant d'identifier des marqueurs prédictifs ou pronostiques de la réponse au traitement
- Analyse de la pharmacocinétique du ramucirumab pour la prédiction de la réponse et de la tolérance de ce traitement
- Facteurs scannographiques précoces de réponse au traitement

## NOMBRE DE PATIENTS

112 patients

## DURÉE D'INCLUSION ET DE PARTICIPATION DE CHAQUE PATIENT

Rythme des inclusions théoriques : 2 patients par mois

Nombre de centres : 99 centres déclarés

Début théorique des inclusions : septembre 2018

Fin théorique des inclusions : 54 mois (4,5 ans) après le début des inclusions, soit janvier 2024

Fin d'étude (analyse du critère principal et secondaire) : juillet 2025



# PRODIGE 51 – FFCD 1601 – GASTFOX

Essai de phase III randomisé évaluant le folfox avec ou sans docétaxel (tfox) en 1<sup>re</sup> ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes œso-gastriques localement avancés ou métastatiques

## Promoteur

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

## Schéma

Étude de Phase III randomisée, ouverte, multicentrique

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude de phase III est de comparer la survie sans progression (radiologique et/ou clinique) entre les deux bras FOLFOX (Bras A) et TFOX (Bras B) de traitement.

### Objectifs secondaires :

- Survie globale
- Taux de réponse objective
- Index thérapeutique
- Toxicités (événements indésirables) selon le NCI CTC v4.0
- Qualité de vie (questionnaire EORTC QLQ-C30 + STO- 22)

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique (tout Siewert), histologiquement prouvé (sur tumeur primitive ou lésion métastatique)
- HER2 négatif (le statut HER2 positif est défini par un test IHC positif à 3+ ou IHC à 2+ avec FISH positif)
- Maladie métastatique ou non résecable (localement avancée)
- Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 (au moins une lésion mesurable)
- Pas d'acte chirurgical majeur dans les 4 semaines précédant la randomisation
- Patient éligible pour une 1<sup>re</sup> ligne de chimiothérapie à base de 5FU, d'acide folinique et d'oxaliplatine (FOLFOX) sans ou avec docétaxel (TFOX)
- OMS : 0-1
- Âge  $\geq$  18 ans
- IMC  $>$  18
- Espérance de vie  $\geq$  à 3 mois
- PNN  $\geq$  1 500/mm<sup>3</sup>, plaquettes  $\geq$  100 000/mm<sup>3</sup>, hémoglobine  $\geq$  10 g/dL
- ASAT (SGOT), ALAT (SGPT)  $\leq$  3,5 fois la LSN, PAL  $\leq$  6 fois la LSN
- Bilirubine  $\leq$  1,5 fois la LSN,
- Clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft and Gault  $\geq$  50 mL/min
- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif ( $\beta$  HCG) avant le début du traitement
- Les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes (ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer) doivent s'engager à utiliser un moyen de contraception efficace, sans interruption et pendant toute la durée du traitement et les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose de traitement
- Patient affilié au régime de sécurité sociale
- Information du patient et signature du consentement éclairé

**CRITÈRES DE NON INCLUSION**

- Présence de métastases cérébrales ou méningées
- Présence de neuropathie  $\geq$  grade 2 selon NCIC-CTC 4.0
- Patient présentant un déficit complet ou partiel en DPD, défini par une Uracilémie  $> 16$  ng/ml
- Intervalle QT/QTc  $> 450$  msec pour les hommes et  $> 470$  msec pour les femmes
- $K^+ < LIN$ ,  $Mg^{2+} < LIN$ ,  $Ca^{2+} < LIN$
- Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans l'étude
- Chimiothérapie ou radio-chimiothérapie en situation adjuvante terminée depuis moins de 12 mois
- Chimiothérapie antérieure par oxaliplatine (exceptée pour la chimiothérapie adjuvante)
- Chimiothérapie antérieure par docetaxel
- Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, cardiaque
- Patients VIH+
- Radiothérapie dans les 4 semaines précédant la randomisation
- Autre cancer concomitant ou antécédents de cancer dans les 5 ans, à l'exception d'un carcinome *in situ* du col de l'utérus ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde, considéré comme guéri
- Patient inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale
- Femme enceinte ou allaitante
- Personnes privées de liberté ou sous tutelle
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

**TRAITEMENT DE L'ÉTUDE****Bras A (bras de référence) : FOLFOX**

Une cure tous les 14 jours :

Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV sur 2 heures

Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 2 heures

5FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV en bolus de 10 minutes

5FU continu : 2 400 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 46 heures

**Bras B (bras expérimental) : TFOX**

Une cure tous les 14 jours :

Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV sur 2 heures

Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 2 heures

Docétaxel : 50 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 1 heure

5FU continu : 2 400 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 46 heures

Dans les deux bras, les cures seront répétées jusqu'à progression, toxicité inacceptable, refus du patient ou décision de l'investigateur.

**RANDOMISATION**

La randomisation (1:1) des patients se fera selon la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs de stratification suivants :

- Centre
- OMS : 0 vs 1
- Chimiothérapie ou radio-chimiothérapie adjuvante : oui vs non
- Stade de la tumeur : localement avancée vs métastatique
- Localisation de la tumeur : estomac vs JOG
- Type pathologique : adénocarcinomes à cellules indépendantes (ADCI) vs non ADCI

## CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Les hypothèses concernant le critère de jugement principal sont :

$H_0$  : Les médianes de SSP ne sont pas différentes entre les deux bras.

$H_1$  : Une différence de 2 mois de la médiane de SSP est espérée (HR = 0,733, passage de 5,5 mois dans le bras A (FOLFOX) à 7,5 mois dans le bras B (TFOX)).

En considérant un risque  $\alpha$  bilatéral de 5 % et une puissance de 90 %, 454 évènements (progression radiologique ou clinique ou décès) sont nécessaires pour démontrer cette différence.

Avec un suivi de 24 mois, un taux de recrutement de 11 patients par mois et en prenant compte 10 % de patients perdus de vue, il est nécessaire d'inclure **506 patients au total** (253 patients/bras).

Une analyse intermédiaire est prévue à 50 % des évènements soit 227 évènements (progression radiologique ou clinique ou décès). L'analyse intermédiaire est planifiée pour mettre en évidence précocement l'efficacité (rejet de  $H_0$ ) ou la futilité (accepter  $H_0$ ). Les p-values seront calculées avec la fonction d'O'Brien – Fleming selon le nombre réel d'évènements.

## ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses seront faites en intention de traiter (ITT) sur tous les patients randomisés, quels que soient leur éligibilité et le traitement reçu.

## ÉTUDE ANCILLAIRE

Une étude biologique évaluera :

- Les polymorphismes génétiques constitutionnels pouvant influencer l'efficacité et la tolérance des molécules de chimiothérapie (UGT1A1, ERCC1, MTHFR, DPD, TS...).
- La recherche de biomarqueurs immuno-histochimiques (coupe de paraffine) prédictifs de réponse aux traitements
- La corrélation entre la concentration d'ADN tumoral circulant et la réponse au traitement ainsi que le pronostic de la maladie. Détermination des facteurs de résistance à la maladie.

## NOMBRE DE PATIENTS

506 patients

## DURÉE D'INCLUSION ET DE PARTICIPATION DE CHAQUE PATIENT

Rythme des inclusions théoriques : 11 patients par mois théorique

Nombre de centres : 40 centres

Début théorique des inclusions : septembre 2018

Fin théorique des inclusions : 46 mois après le début des inclusions, soit janvier 2024

Fin de l'étude : 2 ans de suivi pour le dernier patient inclus soit juillet 2025



# PRODIGE 61 – FFCD 1702 – FUNGEMAX

Étude de Phase II randomisée visant à comparer 5-FU/LV+Nal-IRI, gemcitabine+Nab-paclitaxel ou un schéma thérapeutique séquentiel de 2 mois avec 5-FU/LV+Nal-IRI, suivi de deux mois sous gemcitabine+Nab-paclitaxel, en cas de cancer du pancréas métastatique

EudraCT n° 2017-004309-41



## Promoteur

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

## Méthodologie

Étude de Phase II multicentrique, ouverte, randomisée, comparative

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

Comparer la survie sans progression à 6 mois dans les bras expérimentaux (bras A : Nal-IRI + 5-FU/LV et Nab-Paclitaxel + Gemcitabine, alternativement ; bras B : Nal-IRI + 5-FU/LV) à celle du bras de référence (bras C : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine) conformément aux critères RECIST 1.1 (selon l'investigateur).

### Objectifs secondaires :

- Survie sans progression 6 mois (selon la relecture centralisée)
- Meilleure réponse objective
- Profondeur de réponse
- Fonte tumorale précoce
- Survie sans progression (selon l'investigateur et selon la relecture centralisée)
- Survie globale
- Temps jusqu'à échec thérapeutique
- Tolérance
- Qualité de vie (Questionnaire EORTC QLQ-C30)
- Surveillance des marqueurs CA 19-9 et de l'ACE

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Adénocarcinome pancréatique histologiquement ou cytologiquement prouvé (sur lésion primitive ou métastatique)
- Maladie métastatique à distance
- Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1
- Âge :  $\geq 18$  ans et  $\leq 75$  ans
- Espérance de vie  $> 12$  semaines
- Indice de performance (OMS)  $< 2$
- Patient en première ligne de traitement : la chimiothérapie adjuvante avec gemcitabine +/- capécitabine est autorisée si elle a pris fin au moins 12 mois avant l'inclusion et la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante avec FOLFIRINOX est autorisée si elle a pris fin au moins 12 mois avant l'inclusion
- Douleur bien contrôlée avant l'inclusion du patient
- PNN  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$  (sans utiliser de facteurs de croissance hématopoïétiques) ; Plaquettes  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  ; hémoglobine  $\geq 9$  g/dl (les transfusions sont permises pour les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl)
- Fonction hépatique satisfaisante : ASAT et ALAT  $\leq 2,5$  x LSN ( $\leq 5$  x LSN si des métastases hépatiques) ; bilirubine totale sérique  $\leq 1,5$  x LSN. Drainage biliaire autorisé en cas d'obstruction biliaire

- Taux d'albumine  $\geq 3,0$  g/dl
- Fonction rénale normale (clairance MDRD de la créatinine  $\geq 50$  ml/min)
- ECG normal ou ECG sans résultats cliniquement significatifs
- Patient capable de comprendre et de signer un consentement éclairé
- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif au moment de l'inclusion
- Les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes (ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer) doivent s'engager à utiliser des moyens de contraception efficaces tout au long de l'étude et au cours des 3 mois suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude
- Patient affilié à la Sécurité sociale
- Suivi régulier possible

### CRITÈRE DE NON-INCLUSION

- Métastases cérébrales non contrôlées, métastases méningées ou osseuses connues (TDM systématique inutile)
- Radiothérapie antérieure (sauf s'il persiste au moins une cible mesurable en dehors de la zone irradiée)
- Trouble gastro-intestinal cliniquement significatif, y compris les troubles hépatiques, les saignements, l'inflammation, l'occlusion ou la diarrhée > Grade 1
- Antécédents de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
- Autres types de tumeurs pancréatiques, en particulier tumeurs endocrines ou à cellules acineuses
- Maladie de Gilbert
- Présence de neuropathie > grade 1 selon le NCI-CTC
- Antécédents de cancer au cours des 5 dernières années ; les patients présentant des antécédents de cancer *in situ* ou de carcinome basocellulaire ou épidermoïde, considéré comme guéri, sont éligibles
- Événements de type thromboembolique artérielle grave (infarctus du myocarde, angor instable, AVC) datant de moins de 6 mois avant l'inclusion
- Insuffisance cardiaque congestive de Classe III ou IV selon la classification du NYHA, arythmie ventriculaire ou tension artérielle non contrôlée
- Tout autre problème médical ou social qui, selon l'investigateur, pourrait être susceptible d'entraver la capacité du patient à signer le consentement éclairé, coopérer et participer à l'étude, interférer dans l'interprétation des résultats
- Hypersensibilité connue à l'un des médicaments / composants du traitement, ou à l'irinotécan non liposomal
- Utilisation d'inducteurs / inhibiteurs du CYP3A4 / UGT1A1
- Utilisation d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP2C8, ou présence de toute autre contre-indication à l'administration de Nab-paclitaxel ou de gemcitabine
- Déficit complet ou partiel en DPD (Uracilémie  $\geq 16$  ng/ml)
- Présence d'une pneumopathie interstitielle
- Les femmes enceintes ou en phase d'allaitement

### TRAITEMENT À L'ÉTUDE

#### **Bras A (bras expérimental) : Alternance tous les 2 mois Nal-IRI + 5-FU/LV et Nab-Paclitaxel + Gemcitabine**

- **Nal-IRI** à 70 mg/m<sup>2</sup> (4,3 mg/m<sup>2</sup> de base anhydre libre d'irinotécan) IV pendant 90 minutes, suivi par 400 mg/m<sup>2</sup> IV de leucovorine (ou Elvorine à 200 mg/m<sup>2</sup>) pendant 30 minutes puis par 2 400 mg/m<sup>2</sup> IV de 5-FU pendant 46 heures, toutes les 2 semaines.

Selon les recommandations de la Commission de la Transparence, une recherche systématique du polymorphisme de UGT1A1\*28 avant l'instauration du traitement par Nal-IRI est recommandée.

- **Nab-Paclitaxel + Gemcitabine** (6 injections, une cure ; 3 semaines sur 4 ; soit environs 2 mois par cycle)

Jour 1 (J1) : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine à une dose de :

- Gemcitabine : 1 000 mg/m<sup>2</sup> dans 500 ml de solution saline en perfusion pendant 30 min.

- Nab-Paclitaxel : 125 mg/m<sup>2</sup>.

Ce traitement est administré à J1, J8, J15, et à J29, J36, J43.

Cette séquence thérapeutique (Nal-IRI + 5-FU/LV suivi de Nab-Paclitaxel + Gemcitabine) sera répétée jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable sous les 2 traitements. Pour chaque traitement, la réponse ou la progression sera censurée. En cas de progression, toxicité limitante avec l'un des deux traitements, il est recommandé (sauf contre-indication ou refus) de poursuivre l'autre traitement jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou refus du patient.

Des évaluations cliniques, biologiques et morphologiques seront réalisées tous les 2 mois.

### **Bras B (bras expérimental) : Nal-IRI + 5-FU/LV**

- **Nal-IRI** à 70 mg/m<sup>2</sup> (4,3 mg/m<sup>2</sup> de base anhydre libre d'irinotécan) IV pendant 90 minutes, suivi par 400 mg/m<sup>2</sup> IV de leucovorine (ou Elvorine à 200 mg/m<sup>2</sup>) pendant 30 minutes puis par 2 400 mg/m<sup>2</sup> IV de 5-FU pendant 46 heures, toutes les 2 semaines.

Selon les recommandations de la Commission de la Transparence, une recherche systématique du polymorphisme de UGT1A1\*28 avant l'instauration du traitement par Nal-IRI est recommandée.

Ce traitement sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie (clinique et/ou radiologique), apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'au refus du patient ; et une évaluation sera réalisée tous les 2 mois.

## TRAITEMENT À L'ÉTUDE

### **Bras C (bras de référence) : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine**

- **Nab-Paclitaxel + Gemcitabine** (6 injections, une injection trois semaines sur quatre ; soit environ 2 mois par cycle)

Jour 1 (J1) : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine à une dose de :

- Gemcitabine : 1 000 mg/m<sup>2</sup> dans 500 ml de solution saline en perfusion, pendant 30 min).

- Nab-Paclitaxel : 125 mg/m<sup>2</sup>.

Ce traitement est administré à J1, J8, J15, et à J29, J36, J43.

Ce traitement sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie (clinique et/ou radiologique), apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'au refus du patient ; et une évaluation sera réalisée tous les 2 mois.

## RANDOMISATION

La randomisation (1:1 : 1) des patients sera réalisée selon la technique de minimisation et sera stratifiée en fonction des facteurs de stratification suivants :

- Centre

- OMS = 0 vs.1

- Nombre de sites métastatiques = 1 vs. > 1

## CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Les hypothèses utilisées pour calculer le nombre de sujets nécessaires sont les suivantes :

- H0 : Le taux de patients vivants et sans progression à 6 mois, n'est pas différent entre les bras.

- H1 : Le taux de patients vivants et sans progression à 6 mois, dans les bras expérimentaux, est différent du taux du bras standard (**même hypothèse pour les 2 bras expérimentaux**).

Nous nous attendons à une différence de 15 % à 6 mois en faveur des bras expérimentaux versus le bras standard (de 30 à 45 %) : HR = 0,55.

En considérant un risque  $\alpha$  bilatéral de 10 % et une puissance de 80 %, il sera nécessaire d'observer 182 événements (progression ou décès), (estimation selon la méthode Schoenfeld).

Si l'on tient compte d'un recrutement sur 2 ans, d'un suivi du patient sur 3 ans, et d'un pourcentage de patients perdus de vue de 5 %, il faudra randomiser 192 patients (au total 96 patients dans chaque bras comparé, soit **288 patients = 96 patients\*3 bras**).

## ANALYSE STATISTIQUE (GÉNÉRALITÉS)

Les caractéristiques à l'inclusion seront décrites à l'aide de statistiques descriptives, sous forme de pourcentages (avec un IC à 95 %) pour les variables catégorielles et ordinales, de moyennes (avec écart type) et de médianes (avec intervalle interquartile et Min-Max) pour les variables continues. Les résultats seront présentés par bras de traitement et pour la population globale.

Les comparaisons par bras seront réalisées, pour les variables quantitatives, à l'aide du test de Student ou de Wilcoxon (selon la distribution des variables) ; et, pour les variables qualitatives, à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup> ou d'un test exact de Fisher.

Pour l'analyse du critère principal, une méthode de test hiérarchiques sera appliquée pour démontrer la différence entre les bras expérimentaux et le bras standard.

Les critères de survie sans progression et le temps jusqu'à progression (SG) seront mesurés à partir de la date de randomisation et seront estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les durées et taux médians à différents moments devront être décrits, ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 %. Les comparaisons des bras thérapeutiques seront réalisées à l'aide du test du Log-Rank.

Les toxicités, les doses reçues seront décrites par bras.

Un plan d'analyse statistique (PAS) plus détaillé sera rédigé avant la clôture de la base de données.

## ÉTUDE ANCILLAIRE

Dans l'optique de futurs projets translationnels, du sang et des tissus seront recueillis dans un cadre prospectif au centre de ressources biologiques de la FFCD (CRB EPIGENETEC). Avant le traitement, au moins une analyse de l'ADN constitutionnel et de l'ADN tumoral circulant, sera réalisée pour déceler d'éventuels facteurs prédictifs.

## NOMBRE DE PATIENTS

288 patients

## DURÉE DE LA PHASE D'INCLUSION ET DURÉE DE LA PARTICIPATION POUR CHAQUE PATIENT

Rythme d'inclusion théorique : 10 patients par mois

Nombre de centres : 40 centres

Début théorique des inclusions : 3<sup>e</sup> trimestre 2018

Fin théorique des inclusions : 4<sup>e</sup> trimestre 2021

Fin de l'essai (analyse des critères principaux et secondaires) : 4<sup>e</sup> trimestre 2024

## PRODIGE 33 – BALLAD

Étude de phase III visant à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle

### Promoteur

CHU de Dijon

### Schéma

L'étude BALLAD GLOBAL a été développée en collaboration avec différentes organisations, c'est une étude internationale. Il y a un accord pour mettre en commun les bases de données de ces études afin d'atteindre

le nombre total de patients spécifié dans le protocole de BALLAD GLOBAL. BALLAD-Royaume-Uni est l'étude initiale et BALLAD-France est l'une des études parallèles, avec les mêmes caractéristiques et objectifs.

**L'étude BALLAD France est une étude nationale ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique.**

### OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

La population de l'étude sera divisée en deux groupes (groupe 1 et groupe 2) selon le choix de l'investigateur, après une évaluation multidisciplinaire, avec deux randomisations indépendantes.

Groupe 1 : bénéfice incertain de la chimiothérapie adjuvante

Groupe 2 : bénéfice certain de la chimiothérapie adjuvante

#### Objectifs principaux :

- Évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante versus l'observation après résection d'un adénocarcinome de l'intestin grêle (AIG) de stade I-III.
- Évaluation de l'efficacité du traitement adjuvant par fluoropyrimidine en monothérapie *versus* fluoropyrimidine plus oxaliplatine après résection d'un AIG de stade I-III.

#### Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires de l'étude seront : la survie globale, la toxicité de la chimiothérapie, le rapport coût-efficacité des alternatives thérapeutiques, la qualité de vie et la réalisation d'une collection biologique.

### CRITÈRES D'INCLUSION

1. Adénocarcinome de l'intestin grêle de stade I, II ou III, complètement réséqué (R0)
2. Absence de maladie résiduelle ou métastatique visible par TDM/IRM TAP
3. Patient devant être inscrit et randomisé dans les 12 semaines suivant la chirurgie, et pouvant débuter la chimiothérapie dans les 14 semaines suivant la chirurgie
4. ECOG  $\leq$  1
5. Âge  $\geq$  18 ans
6. Bilan biologique : neutrophiles  $\geq$  2 000/mm<sup>3</sup> ; plaquettes  $\geq$  100 000/mm<sup>3</sup> ; hémoglobine  $\geq$  9 g/dL (une transfusion préalable est possible) et bilirubinémie  $\leq$  1,5 x la limite supérieure de la normale (LSN).
7. ASAT et ALAT  $\leq$  2,5 x LSN
8. Clairance de la créatinine  $>$  50 mL/min (calculée par la formule de Cockcroft Gault)
9. Les femmes en âge de procréer (les femmes post-ménopausées doivent être aménorrhéiques depuis au moins 12 mois pour être considérées comme n'étant pas en âge de procréer) doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement et au moins 4 mois après l'arrêt du traitement ; pour les patients de sexe masculin une méthode de contraception sera utilisée pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement
10. Consentement éclairé daté et signé avant l'inclusion

## CRITÈRES DE NON-INCLUSION :

1. Tumeur de l'intestin grêle avec une histologie non adénocarcinome, incluant, mais non exclusivement, les lymphomes, les GIST, les carcinoïdes ou autres tumeurs neuroendocrines, les carcinomes épidermoïdes, les mélanomes et les sarcomes
2. Chimio(radio)thérapie néo-adjuvante pour l'AIG
3. Maladie cardiovasculaire cliniquement significative : active ou délai < 12 mois depuis l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, l'angor instable, l'insuffisance cardiaque congestive de grade NYHA II ou plus, l'arythmie cardiaque grave requérant un traitement, ou l'hypertension non contrôlée
4. Antécédents de cancer, excepté le carcinome in situ du col utérin traité ou le carcinome basocellulaire ou spinocellulaire de la peau, sauf si traité à visée curative et considéré guéri depuis au moins 3 ans
5. Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) partiel ou complet (défini par une uracilémie  $\geq 16$  ng/ml)
6. Maladie cœliaque connue non traitée (possibilité d'inclusion si contrôlé par un régime), maladie inflammatoire chronique de l'intestin non traitée, ou autre cause de malabsorption ou d'occlusion intestinale
7. Neuropathie périphérique grade  $\geq 2$
8. Femme enceinte/allaitante
9. Administration de tout autre médicament expérimental dans les 28 jours précédant le premier cycle du traitement de l'étude
11. Incapacité de respecter les visites programmées, les schémas thérapeutiques, les examens biologiques et toutes autres procédures de l'étude
12. Hypersensibilité connue aux sels de platine
13. Patient avec une infection active, cliniquement significative, ou avec toute autre condition médicale grave pour laquelle la chimiothérapie est contre-indiquée
14. Patient avec carence en vitamine B12 non traitée ne doit pas recevoir une chimiothérapie contenant l'acide folinique. Cependant, ce patient peut être éligible à une chimiothérapie à base de capécitabine
15. Patient ayant une déficience auditive neurosensorielle, cliniquement significative, ne doit pas recevoir de l'oxaliplatine. Cependant, ce patient peut être randomisé dans le groupe 1 pour être attribué soit à l'observation seule, soit à la monothérapie de fluoropyrimidine

## STRATIFICATION

Les patients seront stratifiés en fonction des critères suivants :

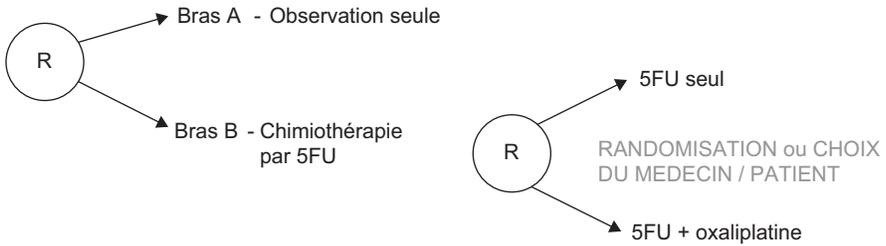
- Pays
- Stade tumoral
- Localisation de la tumeur
- Choix de la fluoropyrimidine (5-FU/AF ou capécitabine)
- Pour les patients du groupe 1, choix de l'oxaliplatine (s'ils sont assignés à recevoir la chimiothérapie adjuvante) :
  - Non-administration d'oxaliplatine
  - Administration d'oxaliplatine
  - Randomisation du patient pour recevoir ou non l'oxaliplatine

Tous les patients devront être randomisés avant l'initiation du traitement de l'étude.

## TRAITEMENT

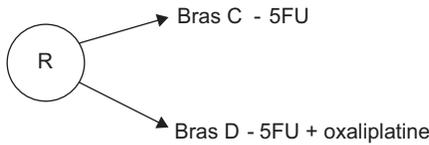
Les patients du groupe 1, pour lesquels le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est incertain, seront randomisés entre l'observation (bras A) versus chimiothérapie (bras B). La chimiothérapie consistera en 12 cycles (ou 8 cycles si capécitabine) de fluoropyrimidine avec ou sans oxaliplatine ; ces patients pourront être randomisés pour recevoir l'oxaliplatine ou non comme les patients du groupe 2 ci-dessous. Le choix de la fluoropyrimidine devra être spécifié avant la randomisation.

GROUPE 1



Les patients du groupe 2, pour lesquels le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est certain, seront randomisés pour recevoir 12 cycles (ou 8 cycles si capécitabine) de chimiothérapie par fluoropyrimidine avec (bras D) ou sans oxaliplatine (bras C). Le choix de la fluoropyrimidine devra être précisé avant la randomisation.

GROUPE 2



NOMBRE DE PATIENTS ET ANALYSES STATISTIQUES

Patients ayant un AIG de stade I, II ou III. Le tableau ci-dessous présente le nombre de patients requis pour les questions sur le traitement adjuvant et sur l'oxaliplatine, en supposant un recrutement sur 5 ans.

	Puissance de 80 %	Puissance de 90 %
Question Adjuvant (Groupe 1)	300	455
Question Oxaliplatine (Groupe 2)	280	425
<b>Total</b>	<b>580</b>	<b>880</b>

En supposant qu'aucun patient du groupe « chimiothérapie » pour la question du traitement adjuvant ne participe à la randomisation de la question liée à l'oxaliplatine, la taille d'échantillon totale pour l'étude varie de 580 (puissance de 80 %) à 880 patients (puissance de 90 %). En supposant que 100 % des patients du groupe « chimiothérapie » pour la question du traitement adjuvant participent à la randomisation de la question liée à l'oxaliplatine, la taille d'échantillon varie de 430 (puissance de 80 %) à 655 (puissance de 90 %) patients.

Ces chiffres représentent l'objectif global de la collaboration BALLAD GLOBAL ; il est attendu que BALLAD France y apportera une contribution de 100 patients.

RECHERCHE TRANSLATIONNELLE BIOLOGIQUE

La recherche translationnelle biologique est une partie intégrante de l'étude BALLAD. Elle renforcera significativement l'impact potentiel et l'applicabilité clinique des résultats.

Les projets de recherche prévus incluront notamment la détermination de nouveaux marqueurs pronostiques et prédictifs, ainsi que la détermination de marqueurs pharmacogénétiques de la toxicité du 5-FU/capécitabine et de l'oxaliplatine, en particulier les diarrhées et la neurotoxicité de haut grade.



# PRODIGE 50 – ASPIK

Étude prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K.  
Étude française PRODIGE 50- ASPIK

EudraCT 2016-002209-20

Version et date V 4 15/02/2021

## Investigateur principal Coordinateur

Pr. P. Michel, CHU Rouen (pierre.michel@chu-rouen.fr)

## Co coordinateurs

UNICANCER: Dr V. BOIGE (valerie.boige@gustaveroussy.fr)  
GERCOR: Pr T. ANDRÉ (Thierry.Andre@sat.aphp.fr)

## Promoteur

CHU hôpitaux de Rouen, France

## Gestion

FFCD

## Groupes Coopérateurs

FFCD, UNICANCER, GERCOR (PRODIGE)

## Comité de rédaction

thomas.aparicio@avc.aphp.fr,  
jean-baptiste.bachet@apr.aphp.fr,  
laetitia.dahan@ap-hm.fr, guimbaud.r@chu-toulouse.fr, come.lepage@u-bourgogne.fr, Sylvain.manfredi@chu-dijon.fr, david.tougeron@chu-poitiers.fr, julien.taieb@egp.aphp.fr,  
Karine.le-malicot@u-bourgogne.fr, selses.j@chu-toulouse.fr, frederic.di-fiore@chu-rouen.fr

## Protection légale

Le schéma de l'étude a été enregistré à l'institut national de la propriété industrielle sous le numéro (INPI): 533492 16 03 15

## RATIONNEL

Quatre études rétrospectives ont été récemment publiées sur l'efficacité de l'aspirine chez les patients opérés d'un cancer du côlon. Deux de ces études suggèrent un effet très significatif d'une faible dose quotidienne d'aspirine (100 mg/j) chez les patients opérés d'un adénocarcinome avec mutation PI3K. L'aspirine agirait comme une thérapie ciblée en diminuant le risque de récurrence de cancer (N Engl J Med 2012; 367: 1596-1506, J Clin Oncol 2013; 31: 4297-305). Les deux autres études rétrospectives ne confirment pas l'effet bénéfique de l'aspirine (JAMA Intern Med 2014; 174: 732-9, Acta Oncol 2015; 54: 487-92). Ces quatre études rétrospectives apportent un niveau de preuve insuffisant pour démontrer un bénéfice réel de l'aspirine dans cette population particulière. La méta-analyse récente sur 3 de ces études suggère un effet bénéfique de l'aspirine avec une diminution du risque de décès de 16 %, HR = 0,84 ; 95 % IC 0,75-0,94). Chez les consommateurs d'aspirine avec une tumeur mutée pour PI3K, le HR est estimé à 0,58 (95 % IC 0,37 -0,90). (Gut 2015;64:1419-25). **Toutes ces publications recommandent la réalisation d'une étude prospective randomisée de validation** (Clin Cancer Res 2014; 20: 1087-1094).

## OBJECTIF PRINCIPAL

Évaluer l'efficacité de l'aspirine sur la survie sans maladie à 3 ans après chirurgie curative d'un adénocarcinome du côlon avec une mutation PI3K.

## OBJECTIFS SECONDAIRES

- La survie globale à 5 ans
- La survie sans maladie à 5 ans (pour évaluer un éventuel effet suspensif de l'aspirine).

- Les événements indésirables graves grade 3 et 4 selon la classification du NCI-CTC (version 4.0)
- La compliance par la collecte des coffrets d'aspirine à chaque visite
- Analyses de sous-groupes sur mutations KRAS et BRAF pour la survie sans maladie et la survie globale.

## DESIGN

Étude randomisée prospective en double aveugle de phase III

Screening en 2 étapes:

1. screening des patients opérés d'un adénocarcinome du côlon stade III ou II à haut risque (cf infra) ET non consommateur d'aspirine en préopératoire (critères cf infra) : consentement pour l'étude moléculaire de la tumeur colique
2. Recherche d'une mutation de PI3K sur exon 9 ou 20 et inclusion pour les patients présentant la mutation PI3K

Une randomisation sera réalisée selon un ratio 1 : 1 ; aspirine 100 mg/j (1 comprimé) *versus* placebo (1 comprimé) par jour pendant 3 ans. Le traitement doit débiter dans les 90 jours post-opératoires.

Après l'intervention chirurgicale la décision de chimiothérapie postopératoire sera prise en réunion de concertation pluridisciplinaire selon les recommandations du thésaurus national.

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Âge  $\geq$  18 ans
- Adénocarcinome du côlon de stade III (N+, M0)
- Adénocarcinome Stade II à haut risque MSS :
  - a. T4bN0 ou T4aN0 tumeur pénétrant la surface du péritoine viscéral
  - b. T3N0 avec moins de 12 ganglions examinés
  - c. T3N0 sur au moins 12 ganglions examinés MAIS au moins deux des critères suivants :
    - i. envahissement lymphatique
    - ii. invasion péri-nerveuse
    - iii. invasion veineuse ;
  - d. T3N0 sur au moins 12 ganglions examinés MAIS au moins un des critères suivants :
    - i. diagnostic sur syndrome occlusif ou sur une perforation ;
    - ii. tumeur peu différenciée
- Mutation *PI3K*, exon 9 ou 20 (tumeur)
- Statut mutationnel RAS connu
- Résection R0
- OMS 0-2
- Tomodensitométrie thoracique et abdominale datant de moins de 12 semaines.
- Consentement écrit signé

## CRITÈRES D'EXCLUSION

- Traitement anticoagulants et/ou anti agrégants incluant le clopidogrel
- Consommation d'aspirine régulière (plus de 3 prises par semaine pendant au moins 3 mois pendant la dernière année)
- Contre-indication à l'aspirine : allergie à l'aspirine, antécédent d'ulcère gastroduodénal
- Suivi impossible pour des raisons psychologiques, sociales ou géographiques
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- Femme enceinte ou allaitante
- Cancer du rectum
- Forme héréditaire (i.e. syndrome de Lynch)
- Antécédent d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens

- Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise incluant hémorragie digestive, antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique et thrombocytopénique
- Insuffisance cardiaque non contrôlée

### RANDOMISATION/STRATIFICATION

La randomisation des patients se fera au ratio 1 :1 selon la technique de minimisation selon les **facteurs de stratification** suivants:

- Centre
- Stade II *versus* III
- Mutation *RAS* présence *versus* absence
- Chimiothérapie : avec oxaliplatine (FOLFOX-XELOX) *versus* sans oxaliplatine (5FU seul ou pas de chimiothérapie)

### CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Survie sans maladie à 3 ans définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récurrence (locale ou à distance) ou 2<sup>nd</sup> cancer colorectal ou décès quelle qu'en soit la cause ; peu importe quel événement se produit en premier.

### CRITÈRES SECONDAIRES

- Survie sans maladie à 5 ans
- Survie globale à 5 ans
- Compliance à l'aspirine (comptabilité des comprimés)
- Hémorragie sévère grade 3-4 (hospitalisation) selon la classification NCI-CTC grade 4.0
- Évènement indésirable selon la classification NCI-CTC version 4.0
- Les événements indésirables graves seront également décrits.
- Analyse de sous-groupe selon le statut mutationnel (KRAS et BRAF) pour la survie sans progression et la survie globale

### CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRES

L'objectif est de démontrer une réduction de 44 % du risque de récurrence à 3 ans.

- Le taux de récurrence du groupe contrôle (placebo) est estimé à 28 %. Cette estimation est fondée sur les données des études récentes de traitement adjuvant. Dans l'étude IDEA, l'estimation du taux de survie sans récurrence à 3 ans est de 72 %.
- Le taux de récurrence attendu du groupe aspirine est de 17 %. Cette estimation est fondée sur les données de la méta-analyse de données publiées démontrant une diminution du risque de décès de 42 % (HR 0,58). Une hypothèse d'une survie sans récurrence à 3 ans de 83 % dans le groupe aspirine semble réaliste.

$H_0$  : absence de différence de survie sans maladie à 3 ans

$H_1$  : différence de survie sans maladie à 3 ans en faveur du groupe aspirine (72 % groupe Placebo *versus* 83 % groupe Aspirine); HR = 0,56

Avec une puissance de 80 % et un risque d'erreur alpha bilatéral de 5 %, **94 événements sont nécessaires** (méthode de Schoenfeld)

Avec un taux d'inclusion de 5 patients par mois, le temps d'inclusion prévu est de 24 mois. Le suivi est de 60 mois (36 mois de traitement + 24 mois de suivi). Le taux de perdu de vue estimé est de 10 %, il est donc nécessaire de randomiser **264 patients**. Une mutation PI3K est présente dans 15 % des adénocarcinomes coliques, le pourcentage de la population en âge de présenter un cancer du côlon qui consomme de l'aspirine est estimé à 20 %. Le nombre de patients à enregistrer et à screener après chirurgie d'un adénocarcinome du côlon stade III ou II à haut risque est de **2 200**.

## MÉTHODES STATISTIQUES

Tous les patients randomisés seront inclus dans l'analyse en intention de traiter. Les données initiales seront décrites sur la population globale et par groupe de traitement.

La description des toxicités et des données à l'inclusion sera réalisée en utilisant les statistiques descriptives usuelles : pour les données quantitatives : moyennes, les déviations standards, les intervalles inter-quartiles, et pour les données qualitatives : fréquences et les pourcentages.

Les données de survie seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier et les deux groupes seront comparés en utilisant le test du log-rank. Un modèle de Cox sera utilisé (non ajusté et ajusté sur les facteurs de stratification, excepté le centre).

Les comparaisons entre les deux groupes se feront pour les variables quantitatives grâce au test t de Student, ou test de Wilcoxon selon la distribution de la variable, et pour les variables qualitatives grâce au test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fischer

## SUIVI

Sur une période de 5 ans

Selon les recommandations nationales du thesaurus

Un scanner thoracique et abdominal et une coloscopie à 3 ans (soin courant)

Levée d'aveugle

La levée d'aveugle est demandée par l'investigateur en cas de justification médicale :

- indication d'un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant
- hémorragie sévère
- allergie sans cause évidente

## ÉTUDES TRANSLATIONNELLES

Pour les patients randomisés dans ASPIK : Compliance à l'aspirine (dosage de TxB2 sanguin)

### 1. Cohorte

Les patients non randomisés dans l'étude PRODIGE 50- ASPIK auront la possibilité d'être suivi dans le cadre d'une cohorte

### 2. Biologie (tous les patients)

- a. Tous les 6 mois pendant 3 ans prélèvement d'un échantillon de sang de 2x 10 ml pour dosage de l'ADN circulant (total et tumoral)
- b. Étude sur la tumeur de l'expression de la Cox2 et du HLA en immunohistochimie

## DURÉE DE L'ÉTUDE

Inclusion: 4 ans (48 mois)

Traitement: 3 ans (36 mois)

Surveillance: 2 ans (24 mois)

Durée globale: 9 ans

## PRODIGE 34 – ADAGE

Étude de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus essai intergroupe :  
FFCD, GERCOR, GERICO, UNICANCER-GI

### Promoteur

FFCD

### Schéma

Essai de phase III, multicentrique, prospectif

## OBJECTIFS

La population âgée de l'étude sera dichotomisée en deux groupes (groupe 1 et groupe 2) selon le choix de l'investigateur, après une évaluation multidisciplinaire, impliquant des paramètres gériatriques, avec deux randomisations indépendantes.

### Objectif principal

Comparer la survie sans récurrence (SSR) à 3 ans de 2 stratégies thérapeutiques dans chaque groupe de patients âgés de 70 ans ou plus, après résection d'un cancer du côlon ou du haut rectum de stade III.

Groupe 1 (aptes à recevoir une bi-chimiothérapie) : on attend une amélioration de 7 % de la SSR dans le bras avec oxaliplatine comparé au bras avec 5FU ou capécitabine

Groupe 2 (inaptes à recevoir une bi-chimiothérapie) : on attend une amélioration de 15 % de la SSR dans le bras avec chimiothérapie (5FU ou capécitabine) comparé au bras avec observation seule.

### Objectifs secondaires :

Dose intensité, tolérance (NCI CTC 4.0), temps jusqu'à récurrence, survie globale, temps jusqu'à dégradation de l'autonomie, temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie.

### Évaluation exploratoire

Recherche de facteurs pronostiques issus de l'évaluation gériatrique, évalués selon le critère de jugement principal.

## POPULATION

### Critères d'inclusion :

- Age  $\geq$  70 ans
- Patient jugé apte à recevoir une chimiothérapie par la RCP
- Score de Lee détaillé, faxé au CRGA
- Adénocarcinome colique de stade III ou du haut rectum
- Résection R0 de la tumeur primitive
- Début de la chimiothérapie adjuvante possible dans les 12 semaines après la chirurgie
- Absence de chimiothérapie antérieure pour le cancer colique
- Auto-questionnaire gériatrique « patient » complété, faxé au CRGA
- Questionnaire gériatrique « équipe » complété, faxé au CRGA
- Contraception efficace pour les patients hommes, pendant tout le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par oxaliplatine
- Consentement(s) éclairé(s) signé(s)

**Critères de non-inclusion :**

- Autre tumeur maligne évolutive (cancer non stabilisé depuis moins de 2 ans)
- Cancer rectal (localisé à moins de 10 cm de la marge anale en endoscopie ou sous-péritonéal)
- PNN < 2 000/mm<sup>3</sup> pour le groupe 1 et PNN < 1 500/mm<sup>3</sup> pour le groupe 2 et, plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup> ou hémoglobine < 9 g/dL
- Neuropathie pour les patients du groupe 1
- Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) partiel ou complet (défini par une uracilémie ≥ 16 ng/ml)
- Patient présentant une insuffisance hépatique sévère
- Toute contre-indication aux médicaments utilisés dans l'étude (se référer aux versions actualisées des RCP des produits utilisés, en Annexe 8)
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.

**STRATIFICATION**

La randomisation sera effectuée en utilisant une technique de minimisation et de stratification en fonction des paramètres suivants :

- Centre
- Sexe
- Stade IIIA ou IIIB vs stade IIIC
- Présence d'occlusion et/ou perforation vs absence d'occlusion et/ou perforation
- IADL (normal vs anormal)

L'IADL sera considéré comme normal si tous les critères applicables sont « je fais seul ».

La randomisation dans les groupes 1 et 2 sera indépendante.

**TRAITEMENT**

**Groupe 1** : Patients jugés aptes à recevoir la bi-chimiothérapie en RCP

**Bras A** : monothérapie de fluoropyrimidine (LV5FU2 simplifié ou capécitabine) ; 12 cures de LV5FU2 ou 8 de capécitabine

**Bras B** : FOLFOX 4 simplifié (ou XELOX) ; 12 cures de FOLFOX ou 8 de XELOX

**Groupe 2** : Patients jugés inaptes à recevoir la bi-chimiothérapie en RCP

**Bras C** : observation

**Bras D** : monothérapie par fluoropyrimidine (LV5FU2 simplifié ou capécitabine) ; 12 cures de LV5FU2 ou 8 de capécitabine

**Choix de la chimiothérapie** : Les schémas utilisant la capécitabine ou l'oxaliplatine ne sont pas recommandés si la clairance de la créatinine, calculée selon Cockcroft et Gault, est < 30 mL/min. Dans ce cas, le patient ne peut pas être inclus dans le groupe 1 ; il peut être inclus dans le groupe 2 seulement s'il reçoit du 5FU en perfusion.

Nous recommandons de ne pas traiter par capécitabine les patients avec des antécédents de cardiopathie. Attention : en cas d'utilisation de celle-ci, chez ces patients, il faudra réaliser un ECG au Tmax, environ 1,5 h après la première prise de capécitabine.

**NOMBRE DE PATIENTS ET ANALYSES STATISTIQUES**

L'effectif est calculé séparément dans chaque groupe.

Les hypothèses concernant le critère de jugement principal sont :

**Groupe 1** : Patients jugés aptes à recevoir une bi-CT

**H<sub>0</sub>** : Absence de différence entre les 2 bras pour la SSR

**H<sub>1</sub>** : Augmentation de 7 % de la SSR à 3 ans (de 65 % à 72 %) : HR=0,76

Avec un risque  $\alpha$  bilatéral de 5 % (puissance de 80 %), il est nécessaire d'observer 418 événements. Avec une durée d'inclusion de 60 mois et en prenant en compte 10 % de patients perdus de vue, le nombre total de patients à inclure est de 756 (**378 dans le bras A et 378 dans le bras B**).

**Groupe 2 : Patients jugés inaptes à recevoir une bi-CT**

**$H_0$  : Absence de différence entre les 2 bras pour la SSR**

**$H_1$  : Amélioration de 15 % de la SSR à 3 ans (de 40 % à 55 %) : HR=0,65**

Avec un risque  $\alpha$  bilatéral de 5 % (puissance de 80 %), il est nécessaire d'observer 170 événements. Avec une durée d'inclusion de 60 mois et en prenant en compte 10 % de patients perdus de vue, le nombre total de patients à inclure est de **226 (113 dans le bras C et 113 dans le bras D)**.

**Nombre total de patients à inclure dans l'étude : 982**

L'analyse principale sera faite en intention de traiter (ITT), auprès de l'ensemble des patients randomisés, et ce, quels que soient leur éligibilité et le traitement reçu. La population per protocole est définie comme la population ITT sans déviation majeure du protocole et ayant reçu au moins une dose de traitement.

L'analyse de tolérance sera réalisée chez tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude.

### ÉTUDE ANCILLAIRE BIOLOGIQUE

Dans le cadre de cette étude, une étude ancillaire biologique sur le prélèvement tumoral (réalisé au moment de la chirurgie avant inclusion dans cette étude).

Cette étude biologique a pour objectif de rechercher sur ce prélèvement des facteurs prédictifs et pronostics. Il y aura notamment :

- une évaluation de la valeur pronostique et prédictive de l'instabilité microsatellitaire et de la mutation tumorale V600E de *BRAF*.
- une évaluation de la valeur pronostique des mutations de *PI3K* tumorale chez les patients traités par aspirine/ acide acétyl-salicylique en prise quotidienne et continue.

**CALENDRIER DES EXAMENS ET DU SUIVI**

	AVANT TRAITEMENT		PENDANT TRAITEMENT		APRÈS ARRÊT DU TRAITEMENT	
	Avant la randomisation	Avant chaque cure	Tous les 3 mois	Consultation de fin de traitement	Tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans	Tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 2 ans
<b>Consentement éclairé clinique et biologique</b>	X					
<b>EXAMEN CLINIQUE</b>						
Antécédents médicaux, poids, taille, surface corporelle	X	X	X	X	X	X
ECG	X					
État général ECOG	X	X	X	X	X	X
Score de Lee	X					
Évaluation des toxicités NCI-CTC V4.0		X	X	X		
<b>BILAN BIOLOGIQUE</b>						
Bilan biologique	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>				
Marqueur ACE + déficit en DPD (avant randomisation) <sup>7</sup>	X		X		X	X
<b>EXAMENS MORPHOLOGIQUES</b>						
Coloscopie complète <sup>3</sup>	X					
TDM thoraco-abdomino-pelvienne ou TDM thoracique et IRM abdomino-pelvienne ou échographie abdominale + radiographie du thorax	X <sup>4</sup>					X <sup>5</sup>
<b>QUESTIONNAIRES</b> gériatrique « équipe » et auto-questionnaire « patient » (dont IADL)	X		X <sup>6</sup>			X <sup>6</sup>
<b>ETUDES BIOLOGIQUES ANCILLAIRES</b>						
Blocs de tumeur, fixés en paraffine	X					

<sup>1</sup> : Bilan biologique complet : NFS-plaquettes, ionogramme sanguin (Na, K), créatininémie, albuminémie, ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine totale et conjuguée, INR équilibré si patients sous AVK

<sup>2</sup> : Bilan biologique avant chaque cure de chimiothérapie : NFS – plaquettes, créatininémie si capécitabine ou oxaliplatine et ASAT, ALAT si traitement par capécitabine

<sup>3</sup> : Si une coloscopie complète n'a pas été faite avant l'intervention chirurgicale, cet examen devra être programmé dans les 6 mois après la chirurgie

<sup>4</sup> : L'évaluation tumorale du bilan d'inclusion peut avoir eu lieu jusqu'à 8 semaines avant la randomisation

<sup>5</sup> : La première évaluation tumorale à 6 mois après la randomisation peut se faire avant la fin du traitement, s'il y a eu des reports de cures. En cas de récurrence de la maladie l'évaluation tumorale et les questionnaires ne seront plus poursuivis dans le cadre de l'étude

<sup>6</sup> : Les questionnaires gériatriques et de qualité de vie doivent être complétés à M3, M6 puis tous les 6 mois, jusqu'à récurrence.

<sup>7</sup> Déficit en DPD suivant les recommandations de l'INCa et de l'HAS

# PRODIGE 70 – FFCD 1802 – CIRCULATE

Décision de traitement adjuvant des cancers coliques de stade II  
basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant

PHRC-K 2018

EudraCT no. 2019-000935-15



## Coordonnateurs

Pr Julien Taïeb (*coordonnateur scientifique*  
– FFCD)  
Pr Côme Lepage (*coordonnateur*  
*administratif* – FFCD)  
Pr Thierry André (*co-coordonnateur*  
– GERCOR)  
Dr Leonor Benhaim (*co-coordonnateur*  
– UNICANCER)

## Promoteur

CHU Dijon

## Gestion

Fédération Francophone de Cancérologie  
Digestive (FFCD)

## Schéma

Étude de Phase III randomisée comparative,  
multicentrique

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

L'objectif principal de l'étude est d'améliorer la Survie Sans Maladie de patients positifs au dépistage centralisé de l'ADNtc (ADNtc +), par l'administration d'une chimiothérapie adjuvante (FOLFOX6m). Le critère d'évaluation principal visé sera d'améliorer de 25 % à 42,5 % la Survie Sans Maladie (DFS « Disease Free Survival ») à 3 ans grâce à une chimiothérapie adjuvante.

### Objectifs secondaires :

- Améliorer le temps jusqu'à récurrence (TTR « Time To Recurrence ») des patients ADNtc + par une chimiothérapie adjuvante versus sans chimiothérapie
- Améliorer la Survie Globale (SG) des patients ADNtc + par une chimiothérapie adjuvante versus sans chimiothérapie
- Comparer la DFS et la SG entre patients ADNtc + et patients ADNtc –, sans traitement adjuvant
- Estimer les toxicités selon la classification du NCI-CTC (version 4.0), chez les patients ADNtc ayant reçu ou non un traitement adjuvant (afin d'analyser la tolérance du traitement dans cette population)
- Améliorer le taux de réussite du pronostic du cancer du côlon de stade II en testant la valeur ajoutée de l'ADNtc aux valeurs pronostiques classiques.
- Identifier les facteurs biologiques prédictifs de l'efficacité du traitement adjuvant dans le cancer du côlon de stade II chez des patients ADNtc +.

## CRITÈRES D'INCLUSION

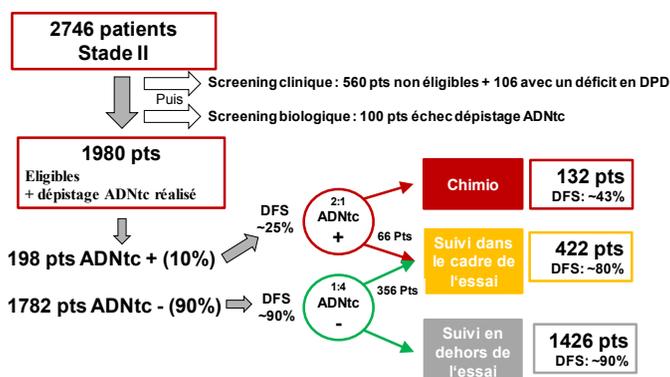
- Consentement éclairé signé, obtenu préalablement à toute procédure spécifique à l'étude
- Age  $\geq 18$  ans et  $\leq 75$  ans
- Adénocarcinome de stade II du côlon ou du haut rectum histologiquement confirmé (sont exclus les cancers du bas et moyen rectum, mais sont éligibles les tumeurs avec une localisation par endoscopie  $\geq 12$  cm de la marge anal et/ou au-dessus de la ligne de réflexion péritonéale lors de la chirurgie), sans évidence macroscopique ou microscopique de maladie résiduelle après une chirurgie avec intention curative. Le compte-rendu anatomopathologique ayant appuyé le diagnostic devra être faxé au CRGA après randomisation du patient dans le bras « Chimiothérapie » ou « Suivi dans le cadre de l'étude »)
- Au moins 12 ganglions analysés
- Les patients avec un statut MSI+ peuvent être inclus
- Tous les patients dont la décision d'une chimiothérapie adjuvante n'a pas été retenue en réunion pluridisciplinaire (RCP)

- Absence de maladie métastatique détectée par CT-Scan et/ou par IRM hépatique, dans les 3 mois précédant la randomisation
- Randomisation planifiée dans les 7 semaines après résection curative de type R0,
- Statut OMS < 2
- Absence de chimiothérapie antérieure pour traiter le cancer colorectal
- Absence d'irradiation abdominale ou pelvienne antérieure pour traiter le cancer colorectal
- Espérance de vie  $\geq 5$  ans
- Fonction hématologique adéquate : neutrophiles  $\geq 1\,500$  /mm<sup>3</sup>, numération plaquettaire  $\geq 100\,000$  /mm<sup>3</sup>, hémoglobine  $\geq 9$  g/dL ( $\geq 5,6$  mmol/L)
- Bilirubine totale  $\leq 1,5$  x LSN (Limite Supérieure de la Normale)
- ASAT et ALAT  $\leq 2,5$  x LSN
- Phosphatase alcaline  $\leq 2,5$  x LSN
- Créatinine sérique  $\leq 120$   $\mu$ mol/L ou clairance de la créatinine  $\geq 50$  mL/min selon la formule MDRD (« Modification of the Diet in Renal Disease »)
- Antigène carcino-embryonnaire (ACE)  $\leq 1,5$  x LSN après résection (pendant la période de screening clinique)
- Test de grossesse négatif à l'enregistrement (pour les femmes en âge de procréer)
- Patient affilié à un système de sécurité sociale.

### CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Tumeurs T4b,
- Neuropathie périphérique de grade > 1 (selon NCI-CTC v4.0),
- Présence de facteurs de comorbidité pouvant influencer la survie des patients à 5 ans, y compris les maladies cardiovasculaires cliniquement pertinentes,
- Infarctus du myocarde au cours de la dernière année et/ou cardiopathie ischémique instable,
- Participation à une autre étude interventionnelle pour la thérapie postopératoire,
- Déficit partiel ou complet en *DPD*,
- Incapacité légale ou tout état physique, psychologique, social ou géographique susceptible d'entraver la capacité du patient à signer le consentement éclairé et/ou à coopérer et participer à l'étude,
- Antécédent médicaux de cancer, ou cancer concomitant, à l'exception du cancer in-situ du col de l'utérus et des cancers cutanés (basocellulaire ou spinocellulaire) traités et contrôlés, ou de cancer en rémission complète depuis au moins 5 ans,
- Absence de contraception efficace chez les patients en âge de procréer, les femmes enceintes ou allaitantes. Les femmes en âge de procréer s'engagent à utiliser une méthode contraceptive pendant le traitement à l'essai et au moins 4 mois après l'arrêt de l'oxaliplatine et 30 jours après l'arrêt du 5-fluorouracile. Les hommes s'engagent à utiliser une méthode contraceptive pendant le traitement à l'essai et au moins 6 mois après l'arrêt de l'oxaliplatine et 3 mois après l'arrêt du 5-fluorouracile.

### SCHÉMA DE L'ÉTUDE



**« Suivi en dehors de l'essai » :**

Pour la majorité des patients randomisés dans l'étude (patients ADNtc -), aucune donnée de suivi ne sera collectée après randomisation. Les patients randomisés dans ce bras, à faible risque de récidive, seront suivis à la discrétion de l'investigateur, selon les recommandations du TNCD.

**Bras expérimental « Chimiothérapie » :**

Les 198 patients ADNtc + auront une plus forte probabilité de recevoir une chimiothérapie : 132 patients ADNtc + recevront une chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX6 modifié (5FU, acide folinique et oxaliplatine), toutes les 2 semaines avec un total de 12 cycles prévus (24 semaines).

**Bras contrôle « Suivi dans le cadre de l'essai » :**

Ce bras regroupe des patients ADNtc + (66 patients) et des patients ADNtc - (356 patients), qui seront suivis dans le cadre de l'étude, selon les pratiques habituelles de prise en charge de ces patients (pas de chimiothérapie adjuvante).

Les patients randomisés dans le bras expérimental et dans le bras contrôle seront suivis durant 36 mois au minimum à partir de la date de randomisation, selon les recommandations du TNCD.

### CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

$H_0$  : Pas de différence entre les 2 bras de traitement chez les patients ADNtc +.

$H_1$  : Améliorer la Survie sans maladie à 3 ans chez les patients ADNtc + de 25 % à 42,5 % en utilisant une chimiothérapie adjuvante (HR :0,61).

Avec un risque  $\alpha$  bilatéral de 5 %, une puissance de 80 %, en utilisant un design séquentiel (méthode de O'Brien and Fleming) avec 2 analyses intermédiaires, 152 événements sont requis. En considérant une période de recrutement de 4 ans, une période de suivi de 3 ans et un taux de patients perdus de vue de 2 %, 198 patients ayant un ADNtc positif doivent être randomisés (132 patients ADNtc + dans le bras « chimiothérapie » et 66 patients ADNtc + dans le bras « Suivi dans le cadre du protocole »). Les analyses intermédiaires sont planifiées pour efficacité et futilité. La première est planifiée à 33 % des événements (50 événements) et la seconde à 60 % des événements (91 événements).

### ANALYSE STATISTIQUE

Un plan d'analyse statistique sera rédigé avant le gel de la base.

Population en intention de traiter (ITT) : Tous les patients randomisés quelque-soit leur éligibilité et quelque-soit le traitement reçu. Les patients seront analysés dans le traitement alloué lors de la randomisation.

Population en Intention de traiter modifiée (mITT) : Patients ITT ADNtc + qui ont pris au moins une dose de produit (quelque-soit la dose et quelque-soit le traitement).

Toutes les statistiques seront faites par bras de traitement pour les patients ADNtc + ou selon le statut ADNtc et pour les caractéristiques à l'inclusion, les statistiques seront fournies sur la population globale.

Toutes les données quantitatives seront décrites en utilisant les statistiques usuelles : moyenne, écart-type, médiane, intervalle inter-quartile, minimum et maximum. Ces variables pourront être catégorisées selon des cut-off cliniques connus dans la littérature. Les comparaisons entre les 2 bras de traitement seront faites en utilisant un test de Student ou de Wilcoxon (selon la nature de la variable utilisée) ou un test Chi2 ou le test de Fischer-Exact pour des variables qualitatives (Taux de réponse).

Les variables qualitatives seront décrites avec des fréquences et des pourcentages.

Les analyses (sur le critère principal et les critères secondaires) seront faites sur la population mITT à l'exception des analyses comparant les patients ADNtc + et patients ADNtc - suivis dans le protocole.

Les analyses de survie des critères d'efficacité (SSM, TTR et SG) seront faites en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (Kaplan and Meier, 1958). Les temps médians et les taux à différents points avec leur intervalle de confiance (95 %) seront présentés. Les comparaisons se feront en utilisant le test du log-Rank.

Les Hazard ratios seront calculés en utilisant le modèle de Cox (Cox, 1984). La proportionnalité (méthode des résidus de Schoenfeld) et les hypothèses de linéarité (résidus de Martingale) seront vérifiés.

Les toxicités seront décrites selon le système organe (SOC) et le terme préféré (PT) par bras de traitement pour les patients ADNtc + et selon la classification NCI-CTCAE version 4.0.

## ETUDES ANCILLAIRES

**Sur les échantillons tumoraux** (étude proposée aux patients randomisés et suivis dans le cadre de l'étude) :

- Analyse des principales mutations somatiques (KRAS, NRAS, BRAF, TP53, PIK3CA...),
- Caractérisation de profils moléculaires par mesure de l'expression de gènes,
- Caractérisation du phénotype méthylateur (CIMP) dans le cancer colorectal,
- Caractérisation des défauts de réparation de l'ADN corrigeant les erreurs d'appariement,
- Établissement de profils de méthylation de l'ADN comme biomarqueurs au service d'une médecine de précision.

**Sur les échantillons sanguins** (étude proposée aux patients randomisés dans le bras « Chimiothérapie ») :

- Analyse de la négativation du niveau d'ADNtc après administration d'une chimiothérapie adjuvante, comme facteur pronostique de la DFS et de la SG.

## NOMBRE DE PATIENTS

- Patients screenés : 2 746
- Patients randomisés : 1 980
  - **Suivi dans le cadre de l'essai : 554**
  - Suivi en dehors de l'étude : 1 426

## CALENDRIER DE L'ÉTUDE

Rythme théorique des inclusions : 57 patients screenés / mois → devrait correspondre à 12 patients randomisés et suivis dans le cadre de l'étude / mois.

Nombre de centres : 100

Date théorique de 1<sup>re</sup> inclusion : 4<sup>e</sup> trimestre 2019

Date théorique de fin des inclusion : 4<sup>e</sup> trimestre 2023

Durée de suivi des patients : de 7 ans pour le 1<sup>er</sup> patient randomisé, à 3 ans pour le dernier patient

# PRODIGE 71 – FFCD 1710 – BEVAMAIN

Essai de phase III comparant le traitement d'entretien par fluoropyrimidine + bevacizumab *versus* fluoropyrimidine après chimiothérapie d'induction pour un cancer colorectal métastatique.

PHRC-K 2018

## Promoteur

CHU Dijon

## Opérationnel et traitement des données

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

## Méthodologie

Étude de phase III multicentrique, randomisée, comparative, à centres ouverts

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Étude de phase III :

#### Critère principal :

- Temps jusqu'à échec du traitement (TTF)

#### Critères secondaires :

- Toxicité selon NCI-CTC v4.0
- Qualité de vie (selon QLQ-C30)
- Survie sans progression 1 (SSP1) – selon l'investigateur et selon la relecture centralisée (RECIST V1.1)
- Survie sans progression 2 (SSP2)
- Survie globale (SG)

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Adénocarcinome colorectal métastatique histologiquement prouvé avant la chimiothérapie d'induction
- Lésion mesurable ou non mesurable avant la chimiothérapie d'induction selon les critères RECIST 1.1
- Maladie métastatique, non résécable selon la pratique du centre après chimiothérapie d'induction
- Indice de performance ECOG  $\leq 2$
- Contrôle de la maladie (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable) après 4 à 6 mois d'une bichimiothérapie (fluoropyrimidine + irinotécan ou oxaliplatine) ou d'une trichimiothérapie (fluoropyrimidine + irinotécan + oxaliplatine) d'induction en première ligne +/- (cétuximab, panitumumab, bévacizumab, ou chimiothérapie IAH)
- Espérance de vie  $> 3$  mois
- Âge  $\geq 18$  ans
- Pas d'intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines avant la randomisation.
- Bilirubinémie totale  $< 25 \mu\text{mol/L}$ , ASAT  $< 3 \times \text{LSN}$ , ALAT  $< 3 \times \text{LSN}$  (patient avec métastase hépatique ASAT, ALAT  $< 5 \times \text{LSN}$ ), PAL  $< 2,5 \times \text{LSN}$  (patient avec métastase hépatique PAL  $< 5 \times \text{LSN}$ ), TP  $> 60 \%$
- Neutrophiles  $> 1\,500/\text{mm}^3$ , plaquettes  $> 100\,000/\text{mm}^3$ , hémoglobine  $\geq 9 \text{ g/dL}$
- Clairance de la créatinine  $> 30 \text{ ml/min}$  (MDRD) – si la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 ml/min, voir les RCP pour les adaptations de doses
- Protéinurie  $< 2+$  (bandelette urinaire) (si  $\geq 2+$ , alors la protéinurie des 24 h doit  $\leq 1 \text{ g}$ )
- Patient est capable de comprendre, de signer et de dater le consentement éclairé

- Preuve de la ménopause ou test de grossesse urinaire ou sérique négatif pour les femmes non ménopausées
- Méthode de contraception médicalement efficace pour les patients en âge de procréer, hommes ou femmes
- Patient affilié à un système de sécurité sociale
- Les patients peuvent être inclus si la récurrence est survenue au moins 12 mois après la chirurgie de métastase(s) et au moins 6 mois après la fin d'une chimiothérapie péri-opératoire pour métastase(s)

### CRITÈRES DE NON-INCLUSION

- Infarctus du myocarde, coronaropathie grave ou dysfonction cardiaque grave dans les 6 mois précédant l'inclusion
- Suivi impossible
- Patients réévalués de l'ensemble de leurs métastases (R0/R1) après une chimiothérapie d'induction
- Syndrome Mains-Pieds > 1 avant la chimiothérapie d'entretien
- Métastase cérébrale ou métastase leptoméningée connue
- Autre tumeur maligne concomitante ou antérieure, excepté : carcinome *in situ* traité et en rémission complète pendant plus de 3 ans.
- Hypertension non contrôlée (définie comme une tension artérielle systolique > 140 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique > 90 mmHg), ou antécédents d'hypertension ou d'encéphalopathie hypertensive.
- Patiente enceinte ou allaitante
- Traitement par sorivudine ou analogues (brivudine)
- Traitement par phénytoïne ou analogues
- Déficit complet et partiel en DPD (Uracilémie  $\geq 16$  ng/ml)
- Ulcère gastro-duodénal non guéri
- Toute contre-indications au traitement par bévacizumab ou fluoropyrimidine
- Fistule ou perforation gastro-intestinale
- Antécédent ou de saignement gastro-intestinal actif
- Accident thrombo-embolique veineux datant de moins de 3 mois
- Insuffisance hépatique sévère
- Accident thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire) survenu sous traitement antiangiogénique
- Persistance de symptômes cliniquement significatif après un accident thromboembolique malgré un traitement anticoagulant

### TRAITEMENT DE L'ÉTUDE

#### Bras A (Bras de référence) :

Option 1 : Capécitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour (soit 2 500 mg/m<sup>2</sup>/j) (J1 à J14, J1 = J22)

Chez les patients fragiles, à la discrétion de l'investigateur, la dose de capécitabine administrée peut être réduite à 1 000 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour (2 000 mg/m<sup>2</sup>/j).

**Ou**

Option 2 : Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour (soit 1 250 mg/m<sup>2</sup>/j) (J1 à J21, J1 = J22)

**Ou**

Option 3 : LV5FU2 simplifié (acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou Elvorine 200 mg/m<sup>2</sup>) en IV pendant 2 h suivi d'un bolus en IV de 5-FU à 400 mg/m<sup>2</sup> pendant 10 min et du 5-FU continu à 2 400 mg/m<sup>2</sup> pendant 46 h en IV). (J1 = J15).

#### Bras B (Bras expérimental) :

Option 1 : Capécitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (soit 2 500 mg/m<sup>2</sup>/j) (J1 à J14, J1 = J22) + J1 bevacizumab 7,5 mg/kg IV (J1 = J21). Voir les RCP pour le temps de perfusion du bévacizumab.

Chez les patients fragiles, à la discrétion de l'investigateur, la dose de capécitabine peut être réduite à 1 000 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour (2 000 mg/m<sup>2</sup>/j).

**Ou**

Option 2 : Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour (soit 1 250 mg/m<sup>2</sup>/j) (J1 à J21, J1 = J22) + J1 bevacizumab 7,5 mg/kg IV, (J1 = J22). Voir les RCP pour le temps de perfusion du bevacizumab.

**Ou**

Option 3 : LV5FU2 simplifié (acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou Elvordine 200 mg/m<sup>2</sup>) en IV pendant 2 h suivi d'un bolus en IV de 5-FU à 400 mg/m<sup>2</sup> pendant 10 min et du 5-FU continu à 2 400 mg/m<sup>2</sup> pendant 46 h en IV). (J1 = J15).+ J1 bevacizumab 5 mg/kg IV (J1 = J15). Voir les RCP pour le temps de perfusion du bévacizumab.

## RANDOMISATION

La randomisation se fera en utilisant la technique de minimisation selon un ratio 1:1.

Les facteurs de stratifications sont :

- Centre
- Réponse complète/réponse partielle vs stabilisation après chimiothérapie d'induction
- Indice de performance ECOG 0-1 vs 2
- LV5FU2 simplifié Vs capécitabine 2 500 mg/m<sup>2</sup>/j (ou 2 000 mg/m<sup>2</sup>/j) J1 à J14 Vs capécitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup>/j
- Résection de la tumeur primitive (oui vs non)

## CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Les hypothèses sont les suivantes :

$H_0$  : Le délai médian jusqu'à échec du traitement (TTF) n'est pas différent entre les deux bras.

$H_1$  : Une différence de 2 mois est attendue en faveur du bras B (fluoropyrimidine + bevacizumab) avec un TTF médian de 8 mois contre 6 mois dans le bras A (fluoropyrimidine seule). HR = 0,75.

Avec un risque  $\alpha$  (bilatéral) de 5 %, une puissance de 80 %, et selon la méthode Schoenfeld, 379 événements sont nécessaires pour montrer cette différence. Avec un suivi de 36 mois, un taux de recrutement de 12 patients par mois et en tenant compte de 5 % de patients perdus de vue, il est nécessaire d'inclure 400 patients (**200 patients par bras**).

## ANALYSES STATISTIQUES (GÉNÉRALITÉS)

Tous les patients randomisés seront analysés en intention de traiter (ITT). Toutes les caractéristiques à l'inclusion seront décrites sur 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 quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, pour les variables qualitatives : fréquences et pourcentages. Les analyses de survie seront réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les deux bras seront comparés à l'aide du test du log-rank. Les HR seront calculés à l'aide de modèles de Cox (non ajustés ou ajustés sur des variables de stratification). Les comparaisons entre les deux bras seront effectuées à l'aide du test t de Student, ou du test de Wilcoxon (selon la distribution des variables) pour les variables quantitatives, et du test Chi<sup>2</sup>, ou de Fischer Exact pour les variables qualitatives. Les patients seront suivis régulièrement jusqu'à la fin de l'étude.

## JUSTIFICATION DE L'ESSAI

Le pronostic des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) a été considérablement amélioré par l'utilisation de plusieurs médicaments de chimiothérapie.

En traitement d'induction, la combinaison fluoropyrimidine + bévécizumab a démontré une amélioration de la SSP comparativement à la fluoropyrimidine seule. Néanmoins, le traitement combiné a induit une toxicité accrue dans plusieurs études. La durée de la chimiothérapie de première intention a donc été remise en question en raison de la toxicité pendant de longues périodes ayant un impact négatif sur la qualité de vie des patients. C'est pourquoi une stratégie avec un traitement d'entretien a émergé. Les objectifs du traitement d'entretien sont de : contrôler la progression de la tumeur, éviter la toxicité et maintenir la qualité de vie (QoL).

Actuellement, la fluoropyrimidine seule ou la fluoropyrimidine associée au bévécizumab sont des options de traitement d'entretien, mais, à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve de supériorité de l'association fluoropyrimidine + bevacizumab par rapport à la fluoropyrimidine seule après traitement d'induction. L'objectif principal de l'étude PRODIGE 71 est de comparer les deux stratégies de maintenance.

### ÉTUDE ANCILLAIRE

Le sang (plasma) sera prélevé chez tous les patients afin de réaliser des projets de recherche translationnelle (Centre de Ressource Biologique EPIGENETEC, UMR-S 1147, Paris, France, dirigé par le Professeur Pierre Laurent-Puig) sur l'identification de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du traitement (pour plus de détails voir « études ancillaires ») incluant au moins la détection de ADNtc (de base et en cinétique), et la collecte de blocs tumoraux.

### NOMBRE DE PATIENTS

400 patients

### DURÉE DE L'INCLUSION ET DURÉE DE LA PARTICIPATION POUR CHAQUE PATIENT.

Étude de phase III:

Nombre de centres : 70 (environ 50 centres actifs)

Rythme d'inclusion : 12 par mois

Début théorique des inclusions : 4<sup>e</sup> trimestre 2019

Fin théorique des inclusions : 2<sup>e</sup> trimestre 2022

Analyse du critère principal : 3<sup>e</sup> trimestre 2023

## FFCD 1709 – SIRTICI 01

Étude de phase II prospective, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie interne vectorisée (SIRT), associée au XELOX, bévacicumab et atézolizumab (inhibiteur de point de contrôle immunitaire) chez des patients atteints d'un cancer colorectal, avec métastases hépatiques prédominantes

### Promoteur

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

### Plan

Étude de phase II multicentrique, ouverte, en 2 étapes, monobras

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

- Évaluer la survie sans progression à 9 mois (d'après les critères RECIST 1.1) selon l'investigateur.

### Objectifs secondaires :

- Tolérance (classification NCI-CTCAE v 4.0)
- Médiane de survie sans progression (selon les critères RECIST 1.1 et iRECIST)
- Survie sans progression hépatique (critères RECIST 1.1 et iRECIST)
- Survie sans progression extra-hépatique (critères RECIST 1.1 et iRECIST)
- Survie globale
- Taux de meilleure réponse globale (critères RECIST 1.1 et iRECIST)
- Taux de réponse aux semaines 9, 18 et 27 (lésions cibles hépatiques et non hépatiques)
- Régression tumorale précoce
- Profondeur de la réponse tumorale
- Taux de résection secondaire
- Délai écoulé avant l'échec de la stratégie thérapeutique
- Analyses des biomarqueurs (études ancillaires)

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Âge  $\geq 18$  ans
- Cancer colorectal métastatique de statut pMMR et/ou MSS, prouvé histologiquement
- Maladie à dominance hépatique avec jusqu'à 6 lésions extra-hépatiques (seules les lésions péritonéales ne sont pas autorisées) si asymptomatiques et sans dysfonctionnement d'organes
- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1
- Maladie considérée comme initialement non résecable d'après la RCP locale et éligible à la radioembolisation selon l'avis du radiologue
- Volume tumoral  $< 50\%$  du volume total du foie
- Pas de traitement oncologique antérieur pour la maladie métastatique (chimiothérapie, radiothérapie ou médicament expérimental). Les patients peuvent avoir reçu une chimiothérapie adjuvante ou une radio-chimiothérapie (néo) adjuvante pelvienne (tumeur du rectum), mais la dernière dose de chimiothérapie/radiothérapie doit avoir été administrée au moins 6 mois avant l'entrée dans cette étude. Une radiothérapie antalgique d'une métastase est autorisée sauf sur les lésions hépatiques et doit être terminée au moins 14 jours avant l'inclusion.
- Statut OMS  $\leq 1$
- Espérance de vie estimée  $\geq 3$  mois
- Fonction hématologique adéquate : neutrophiles  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ , numération plaquettaire  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ , hémoglobine  $> 9\text{ g/dL}$  ( $5,6\text{ mmol/L}$ )
- Fonction hépatique adéquate : ASAT et ALAT  $\leq 5 \times \text{LSN}$ , bilirubine totale  $\leq 2 \times \text{LSN}$ , phosphatase alcaline  $\leq 5 \times \text{LSN}$

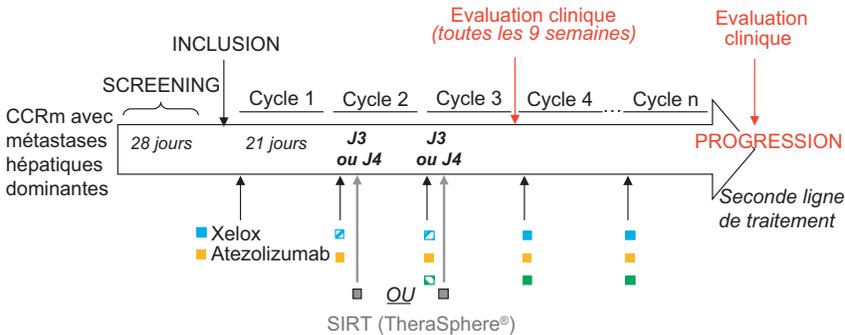
- Fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine  $\geq 50$  mL/min selon la formule MDRD
- Patient affilié à un régime de la sécurité sociale
- Information détaillée sur le protocole fournie au patient et signature du formulaire de consentement éclairé par le patient et l'investigateur

### CRITÈRES DE NON-INCLUSION

- Infection active nécessitant toujours l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse le premier jour prévu d'administration du traitement protocolaire
- Métastase au niveau du système nerveux central, symptomatique ou non traitée
- Autre cancer dans les 5 années précédant l'inclusion dans l'étude, à l'exception d'un cancer localisé *in situ*, ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde
- Carcinose péritonéale confirmée (lésions détectables à la TDM et/ou à l'IRM)
- Maladie auto-immune active ou maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- Antécédent d'allogreffe de moelle osseuse ou de greffe d'organe solide
- Antécédent de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumopathie d'origine médicamenteuse ou de signes de pneumopathie active à la TDM thoracique d'inclusion et toute insuffisance respiratoire chronique sévère qui selon l'investigateur ne permettrait pas de recevoir la SIRT en toute sécurité
- Test positif pour le VIH ou autres syndromes d'immunodéficience
- Insuffisance hépatique chronique sévère qui selon l'investigateur ne permettrait pas de recevoir la SIRT en toute sécurité
- Hépatite B ou C active.
  1. Si le patient a une hépatite B, il doit répondre aux critères suivants selon le type d'infection pour être incluible : porteur inactif/asymptomatique, hépatite B chronique ou active avec ADN du VHB  $< 500$  UI/mL (ou  $2\ 500$  copies/mL) à la sélection. Les patients présentant un taux détectable d'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) ou un taux détectable d'ADN du VHB doivent être pris en charge conformément aux recommandations thérapeutiques. Les patients recevant des antiviraux à la sélection doivent être traités depuis  $> 2$  semaines lors de l'inclusion et continuer leur traitement pendant l'étude.
  2. Pour les patients avec une hépatite C, pour être incluibles : les patients présentant un taux détectable d'ARN du VHC doivent rester sous traitement antiviral efficace continu pendant l'étude.
- Tuberculose active
- Patient présentant une contre-indication à l'angiographie et au cathétérisme hépatique sélectif telle qu'une diathèse hémorragique ou une coagulopathie à risque hémorragique grave qui ne peut pas être corrigée par un traitement standard par agents hémostatiques.
- Les patients sous traitement anticoagulant autre qu'une HBPM ne peuvent pas être inclus (AVK et NACO par exemple). Un relais de ces anticoagulants vers une HBPM avant l'inclusion est autorisé. De plus, les HBPM doivent pouvoir être arrêtées 24 heures avant les actes invasifs selon les recommandations habituelles (avant le *work-up* et la SIRT)
- Présence significative d'ascite, de cirrhose, d'hypertension portale ou d'envahissement tumoral ou de thrombose du tronc porte à l'évaluation clinique ou radiologique
- Radiothérapie antérieure au niveau de la région abdominale haute (foie ou vaisseaux hépatiques dans le champ d'irradiation)
- Tumeur primitive en place et symptomatique
- Traitement immunosuppresseur au long cours (les patients nécessitant une corticothérapie sont éligibles s'ils reçoivent une dose équivalente à 10 mg maximum de prednisone par jour, et l'administration de corticoïdes est autorisée par une voie entraînant une exposition systémique minimale (cutanée, rectale, articulaire, oculaire ou inhalation)
- Déficit partiel ou complet en DPD
- Hypersensibilité connue à l'un des composants du bévacizumab, aux produits des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés et toutes autres contre-indications à l'utilisation des médicaments expérimentaux, notamment les patients qui présentent une neuropathie sensitive périphérique avec gêne fonctionnelle (cf RCP de l'oxaliplatine) ou encore en cas de traitement récent ou concomitant par la brivudine (RCP capécitabine).
- Intervalle QT/QTc  $> 450$  msec pour les hommes et  $> 470$  msec pour les femmes à l'ECG
- $K^+ < \text{LIN}$ ,  $Mg^{2+} < \text{LIN}$ ,  $Ca^{2+} < \text{LIN}$
- Allergie aux produits de contraste ne permettant pas de réaliser la radioembolisation

- Hypertension artérielle non contrôlée (pression artérielle systolique >140 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique > 90 mm Hg)
- Maladie cardiovasculaire cliniquement significative (ex : accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde moins de 6 mois avant le début du traitement à l'étude, angor instable, insuffisance cardiaque congestive de grade NYHA (classification fonctionnelle de la *New York Heart Association*) 2 ou plus, ou arythmie cardiaque grave non contrôlée par le traitement médicamenteux ou susceptible d'interférer avec le traitement à l'étude)
- Maladie vasculaire significative (ex : anévrisme aortique nécessitant une chirurgie ou thrombose artérielle) dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude
- Maladie thrombo-embolique veineuse dans les 3 mois précédents le début du traitement protocolaire
- Intervention chirurgicale (y compris biopsie chirurgicale, résection chirurgicale, ou toute autre chirurgie lourde) ou lésion traumatique significative dans les 28 jours précédant le début du traitement à l'étude, ou prévision d'une intervention chirurgicale lourde au cours de l'étude.
- Antécédent de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale, d'abcès intra-abdominal ou d'hémorragie gastro-intestinale active dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude
- Plaie délabrante non cicatrisée, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée
- Protéinurie sur bandelette  $\geq 2+$  ou protéinurie des 24 heures < 1 g au total
- Absence de contraception efficace chez les patients (hommes et/ou femmes) susceptibles de procréer, femme enceinte ou allaitante, et femmes susceptibles de procréer n'ayant pas fait de test de grossesse. Les femmes susceptibles de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception pendant le traitement à l'étude et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement par oxaliplatine, 5 mois après la dernière dose d'atézolizumab et 6 mois après l'arrêt du traitement par bévacizumab. Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement et au moins jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par oxaliplatine.
- Personne privée de liberté ou sous tutelle
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques

PLAN DE L'ÉTUDE



- **XELOX** (oxaliplatine : 130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV de 2h au jour 1; capécitabine : 2000 mg/m<sup>2</sup>/j, Jour 1 à 14)
- ▣ **XELOX** (oxaliplatine : 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV de 2h au jour 1; capecitabine : 2000 mg/m<sup>2</sup>/j, Jour 1 à 14)
- **Atezolizumab** : 1200 mg en perfusion IV de 60 minutes au jour 1
- **SIRT (TeraSphere®)** : 3 ou 4 jours après le début du cycle 2 ou 3; 120 ± 10% Gy
- **Un traitement prophylactique par GCS-F est recommandé à chaque cycle de chimiothérapie jusqu'à l'administration de SIRT**
- **Bevacizumab** : 7.5 mg/kg en perfusion IV de plus de 60 min au jour 1 de chaque cycle suivant l'administration de SIRT
- ▣ **Bevacizumab** : 7.5 mg/kg en perfusion IV de plus de 60 min au jour 1 du Cycle 3, si l'administration de SIRT a été réalisée au Cycle 2

## CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Hypothèses cliniques :

**H<sub>0</sub> : Une proportion de 50 % des patients vivants et sans progression à 9 mois n'est pas acceptable.**

**H<sub>1</sub> : Une proportion de 70 % des patients vivants et sans progression à 9 mois est attendue.**

Avec un risque alpha (en situation unilatérale) de 5 %, une puissance de 85 % et conformément au plan de Simon à 2 étapes minimax, 44 patients évaluable sont nécessaires. En supposant que 20 % des patients seront non évaluables ou perdus de vue, 52 patients seront inclus.

Un patient est évaluable s'il a reçu une SIRT. Un patient non évaluable sera remplacé par un nouveau patient afin d'inclure 44 patients évaluables (plus de 52 patients seront inclus si nous n'avons pas 44 patients évaluables après l'inclusion de 52 patients).

Une analyse intermédiaire est prévue afin d'évaluer l'efficacité de l'association chimiothérapie, SIRT et ICI. Les inclusions seront arrêtées à la première étape jusqu'à ce que les résultats d'efficacité de cette étape soient disponibles. Au moment de l'analyse intermédiaire, une revue complète des toxicités et des événements indésirables graves sera réalisée afin de contrôler la sécurité d'emploi de la stratégie. Un DSMB (*Data and Safety Monitoring Board*, comité de surveillance et de suivi des données) examinera les résultats d'efficacité et de tolérance.

Règles de décision :

**À la première étape, après l'inclusion de 22 patients évaluables :**

- si 12 patients ou plus sont vivants et sans progression à 9 mois, alors l'étude se poursuivra.

**À l'étape finale, après l'inclusion de 44 patients évaluables :**

- si 28 patients ou plus sont vivants et sans progression à 9 mois, alors la stratégie sera considérée comme efficace.

## ANALYSE STATISTIQUE (GÉNÉRALITÉS)

Toutes les données quantitatives seront décrites à l'aide des statistiques habituelles : moyennes, écarts types, médianes, intervalles interquartiles, et valeurs minimales et maximales. Ces variables pourront également être catégorisées à l'aide des seuils cliniques rapportés dans la littérature. Les variables qualitatives seront décrites avec des fréquences et des pourcentages.

Pour le critère d'évaluation principal, un intervalle de confiance à 95 % (unilatéral) sera calculé.

Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les médianes des durées et des taux seront présentées à différentes échéances avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Les toxicités seront décrites par le système organe et les termes préférentiels à l'aide de la classification NCI-CTCAE version 4.0.

Un plan d'analyses statistiques sera rédigé avant le gel de la base de données.

## ÉTUDE ANCILLAIRE

Des analyses des biomarqueurs seront réalisées afin d'identifier les facteurs prédictifs de l'efficacité de l'association SIRT + atézolizumab sur des blocs tumoraux, des selles et des échantillons sanguins. Une évaluation radiologique centralisée est également prévue.

Ces analyses porteront sur la réponse immunitaire (Pr Jean-François Émile et Dr Claude Capron), les altérations génétiques somatiques (Pr Pierre Laurent-Puig), et des paramètres pharmacocinétiques (Pr Gilles Paintaud) et radiologiques (Pr Catherine Chèze Le Rest).

**Sur le sang :**

- ADN tumoral circulant
- Pharmacocinétique de l'atézolizumab
- Réponse immunitaire

**Sur la tumeur primitive :**

- Statut mutationnel (*RAS*, *BRAF* et statut microsatellitaire)
- Charge mutationnelle
- Score immunitaire

**Sur les selles :**

- Microbiome

**Évaluation radiologique**

- TDM thoraco-abdomino-pelvienne
- IRM hépatique
- TEP/TDM au FDG
- TEP/TDM à l'Y90

**NOMBRE DE PATIENTS**

52 patients (44 patients évaluable)

**DURÉE DES INCLUSIONS  
ET DE PARTICIPATION DE CHAQUE PATIENT**

Rythme théorique des inclusions : 2 patients par mois

Nombre de centres : 20

Début théorique des inclusions : octobre 2020

Fin théorique des inclusions : mars 2024

Fin théorique de l'étude : mars 2024



## FFCD 1703 – POCHI

Pembrolizumab associé au xelox bevacizumab chez les patients avec un cancer colorectal métastatique microsatellite stable (mss) et un fort infiltrat immunitaire : étude preuve de concept  
Phase II – non randomisée – multicentrique

### Promoteur

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

### Schéma

Étude de phase II monobras, ouverte, multicentrique

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

Évaluer l'efficacité du pembrolizumab associé au XELOX et au bévacizumab en 1<sup>re</sup> ligne de traitement du cancer colorectal métastatique microsatellite stable (CCRM MSS) avec fort infiltrat immunitaire. L'efficacité sera déterminée par l'analyse du nombre de patients vivants et sans progression radiologique et/ou clinique à 10 mois (selon l'échelle RECIST 1.1 évaluée par l'investigateur).

### Objectifs secondaires :

- Survie globale (médiane)
- Évènements indésirables évalués selon le NCI-CTC v4.0
- Réponse histologique en cas de résection secondaire (critères TRG)
- Taux de résection secondaire (R0 et R1)
- Évolution des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19.9)

### Évalués selon l'investigateur et en relecture centralisée (selon le RECIST V1.1) :

- Taux de patients vivants et sans progression radiologique à 10 mois (relecture centralisée)
- Survie sans progression (médiane)
- Temps jusqu'à progression radiologique
- Temps jusqu'à réponse objective
- Meilleure réponse sous traitement
- Profondeur de réponse (depth of response)
- Fonte tumorale précoce (early tumor shrinkage) à 9 semaines

### Évalués selon la relecture centralisée selon le iRECIST :

- Taux de patients vivants et sans progression radiologique à 10 mois
- Survie sans progression (médiane)
- Temps jusqu'à progression radiologique
- Fonte tumorale précoce (early tumor shrinkage) à 9 semaines

Les analyses exploratoires menées sur les objectifs principal et secondaires comprendront également une étude sur la valeur pronostique et prédictive selon des sous-groupes définis d'Immunoscore® et de score TuLIS avec les critères d'évaluation suivants:

- Pourcentage de patients vivants et sans progression à 10 mois
- Survie sans progression
- Survie globale
- Meilleure réponse sous traitement

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Âge  $\geq$  18 ans
- Adénocarcinome colorectal métastatique MSS et pMMR (métastases métachrones ou synchrones), histologiquement prouvé
- Les patients qui ont eu une chimiothérapie et/ou une radiothérapie adjuvante pour le traitement de la tumeur primitive ou de la maladie métastatique réséquée R0 peuvent être inclus s'ils récidivent plus de 6 mois après la fin de ce traitement
- Forte réponse immunitaire définie par le score immunitaire obtenu sur la tumeur primitive (blocs tumoraux de la résection chirurgicale de tumeur primitive comportant au moins 2 mm d'interface entre zone tumorale et non tumorale).
- Tumeur non résecable avec au moins une cible métastatique mesurable selon les critères RECIST v1.1
- OMS  $\leq$  1
- Absence de neuropathie sévère ( $\geq$  grade 2) (Chimio-induite ou non)
- Espérance de vie  $\geq$  3 mois
- Fonction hématologique adéquate : PNN  $\geq$  1 500 /mm<sup>3</sup>, plaquettes  $\geq$  100 000/mm<sup>3</sup>, Hb  $>$  9 g/dL
- Fonction hépatique adéquate : ASAT, ALAT  $\leq$  5 x LSN, bilirubine totale  $\leq$  2xLSN, PAL  $\leq$  5 x LSN
- Clairance de la créatinine  $\geq$  50 mL/min selon la formule MDRD
- Proteinurie  $<$  2+ (bandelette d'analyse d'urine) ou  $\leq$  1 g/24 heures
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale
- Information du patient et signature du consentement éclairé

## CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Infection active nécessitant des antibiotiques par voie intraveineuse au moment du jour 1 du cycle 1
- Métastases du système nerveux central actives ou non traitées
- 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
- Cancer colorectal avec instabilité microsatellitaire (MSI et/ou dMMR)
- Patient éligible à un traitement curatif (résection et/ou thermo-ablation selon l'avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire locale) et patient atteint d'une tumeur RAS non muté pour lequel l'utilisation d'un anti-EGFR est nécessaire (selon l'avis de l'investigateur ou de la réunion de concertation pluridisciplinaire locale) pour obtenir une réduction tumorale pouvant permettre une chirurgie secondaire
- Patient avec uniquement des biopsies tumorales primitives disponibles ou uniquement un prélèvement des métastases (absence de résection chirurgicale de la tumeur primitive).
- Traitement antérieur par anti-PD1 ou anti-PDL1 ou autre immunothérapie
- Maladie auto-immune qui pourrait être aggravée lors du traitement par un agent immunostimulateur (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  $\leq$  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.
- 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
- Déficit complet ou partiel en DPD (Uracilémie  $\geq$  16 ng/ml)
- Intervalle QT/QTc  $>$  450 msec pour les hommes et  $>$  470 msec pour les femmes

- 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
- Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, HTA
- Antécédent de maladie inflammatoire digestive, d'occlusion ou de sub-occlusion non résolue sous traitement symptomatique
- Ulcère peptique non guéri avant le début du traitement
- 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
- 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 néoadjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie) de la tumeur primitive

## TRAITEMENT DE L'ÉTUDE

### **Xelox bévacizumab plus pembrolizumab :**

- Pembrolizumab: 200 mg en perfusion IV de 30 minutes, au jour 1 de chaque cycle
- Bévacizumab: 7,5 mg / kg en perfusion IV de 60 minutes, au jour 1 de chaque cycle
- Oxaliplatine: 130 mg / m<sup>2</sup> en perfusion IV de 2 heures, au jour 1 de chaque cycle
- Capécitabine: 2 000 mg / m<sup>2</sup> / jour, du jour 1 à 14 de chaque cycle

Le traitement sera répété toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou le refus du patient.

À l'exception du pembrolizumab, tous les médicaments (capécitabine, oxaliplatine et bévacizumab) seront administrés dans le cadre de leur AMM en France.

Deux analyses de sécurité seront réalisées:

- Lorsque 5 patients auront été traités 3 mois.
- Lorsque 10 patients auront été traités 3 mois.

## RATIONNEL POUR LE CALCUL D'EFFECTIF

L'un des aspects spécifiques de cet essai repose sur la détermination de scores d'infiltration immunitaire requis au moment de l'inclusion. Deux scores différents (Immunoscore® décrit par Galon et al. et le score TuLIS décrit par Émile et al.) sont utilisés et les patients sont éligibles si l'un de ces deux scores est élevé. Environ 5 % des patients auront une tumeur dMMR, 95 % sont pMMR et 14 % des CCRm auront un fort infiltrat immun par des lymphocytes T CD3+ et/ou CD8+. Ainsi 393 patients devront être testés pour inclure 55 patients dans cet essai. Il y a environ 20 000 nouveaux CCRm par an en France et environ 10 % sont inclus dans les essais thérapeutiques. Il n'y a pas d'essai concurrentiel chez les patients présentant un CCRm avec fort infiltrat immunitaire. Le solide rationnel scientifique pour l'utilisation d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire est un argument supplémentaire pour assurer un bon recrutement.

## HYPOTHÈSES ET CALCUL DE L'EFFECTIF

Les hypothèses cliniques pour la conception de l'étude sont les suivantes :

$H_0$  : un taux de patients vivants et sans progression radiologique et/ou clinique à 10 mois de 50 % ou moins est insuffisant.

$H_1$  : un taux de patients vivants et sans progression radiologique et/ou clinique à 10 mois supérieur à 50 % est attendu (efficacité du traitement) ; un taux de 70 % est espéré.

Avec un risque d'erreur  $\alpha$  (unilatéral) de 5 % et une puissance de 85 %, en utilisant la méthode binomiale exacte, 50 patients sont nécessaires. En tenant compte que 10 % des patients ne seront pas évaluable ou perdus de vue à 10 mois, 55 patients devront être inclus.

La conclusion de l'étude sera définie selon la règle ci-dessous sur les 50 premiers patients évaluable :

- Si 32 patients ou plus sont vivants et sans progression radiologique et/ou clinique à 10 mois, alors le traitement sera considéré comme efficace.

Analyse statistique

Les analyses seront faites en intention de traiter modifiée (ITTm) sur tous les patients inclus, quelle que soit leur éligibilité et ayant reçu au moins une dose de traitement (quels que soient la dose et le traitement).

### ÉTUDE ANCILLAIRE

L'étude ancillaire sur les prélèvements biologiques (sang et selles) et les échantillons de tumeur (primitif) comprendra au minimum l'analyse de biomarqueurs histologiques (autres scores immunitaires, immunohistochimie de PD-L1 et PD-L2), phénotypique (lymphocytes circulant et microbiote intestinal) et moléculaires (ADN tumoral circulant, charge mutationnelle, score immunitaire, expression et/ou amplification de PD-L1 et PD-L2) avec comme objectif principal la recherche de facteurs prédictifs et pronostiques de réponse au traitement par inhibiteurs du point de contrôle immunitaire. Nous chercherons à détecter une association entre le caractère hypermuté, la forte réponse immunitaire et la réponse clinique à l'anti-PD1 (pembrolizumab), comme décrit dans d'autres tumeurs.

### NOMBRE DE PATIENTS

55 patients

### DURÉE D'INCLUSION ET DE PARTICIPATION DE CHAQUE PATIENT

Rythme des inclusions théoriques : 2 patients par mois

Nombre de centres théoriques : 25 centres

Début théorique des inclusions : Q2 2020

Fin théorique des inclusions : 28 mois après le début des inclusions, soit Q4 2022

Date théorique de fin d'étude (analyse du critère principal et des critères secondaires): Q4 2023

# PRODIGE 49 – FFCD 1501 – OSCAR

Étude de phase III randomisée multicentrique  
Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intra-Artérielle combiné  
au LV5FU2 ± Irinotécan, et une thérapie ciblée en première ligne  
de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie

EudraCT n° 2016-002393-12

## Promoteur

Fédération Francophone de Cancérologie  
Digestive (FFCD)

## Schéma

Étude de Phase III randomisée, ouverte,  
multicentrique

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

L'objectif principal est la comparaison de la survie sans progression radiologique et/ou clinique entre les bras avec administration de l'oxaliplatine en intra-artériel (bras A et C) et les bras avec administration de l'oxaliplatine en intraveineux (bras B et D). La progression est évaluée selon les critères RECIST v1.1 et selon l'investigateur.

### Objectifs secondaires :

- Toxicités selon le NCI CTC v4.0
- Évaluation de la meilleure réponse sous traitement, et survie sans progression (radiologique) après relecture centralisée des imageries
- Meilleure réponse obtenue sous traitement selon l'investigateur
- Survie globale (Médiane)
- Survie sans progression hépatique (médiane)
- Évaluation de la qualité de vie (QLQ C30)
- Fonte tumorale précoce (différence > 20 %) à 8 semaines
- Profondeur de réponse
- Taux de résection secondaire
- Réponse histologique en cas de chirurgie secondaire
- Évolution du marqueur tumoral (ACE)
- Survie sans progression sous traitement « actif »
- Analyse en sous groupe des patients ayant reçu l'oxaliplatine IAH versus IV dans le cadre d'une bichimiothérapie et dans le cadre d'une trichimiothérapie

La population sera dichotomisée en deux groupes, patients aptes à recevoir la trichimiothérapie versus patients inaptes à recevoir la trichimiothérapie selon le choix de l'investigateur, en fonction de l'évaluation clinique impliquant les paramètres : âge, bilirubine, OMS et comorbidités.

Pour les patients inaptes à recevoir une trichimiothérapie, la thérapie ciblée sera soit du bévacizumab si le patient présente une mutation du KRAS soit du panitumumab si le patient est RAS sauvage.

Pour les patients aptes à recevoir une trichimiothérapie, les patients recevront du bévacizumab en thérapie ciblée quel que soit leur stat RAS du fait que le panitumumab n'a pas l'AMM avec le mFOLFIRINOX.

Des analyses en sous-groupe seront planifiées dans le plan d'analyses statistiques (PAS).

## CRITÈRES D'INCLUSION

Pour tous les patients :

- Adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé avec métastase(s) hépatique (s)
- Au moins une métastase hépatique mesurable selon les critères RECIST v1.1
- Pas d'autres sites métastatiques excepté des nodules pulmonaires accepté si nombre  $\leq 3$  et  $\leq 10$  mm
- Statut mutationnel RAS connu (détermination de la mutation KRAS (exons 2, 3 et 4) et NRAS (exons 2,3 et 4))
- Pas de chimiothérapie antérieure exceptée la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante arrêtée depuis plus de 12 mois et la 1<sup>re</sup> cure de FOLFOX ou mFOLFIRINOX IV iv sans thérapie ciblée effectuée avant randomisation dans le cadre du protocole
- Espérance de vie  $\geq 3$  mois
- PNN  $\geq 1\ 500$  /mm<sup>3</sup>, plaquettes  $\geq 100\ 000$ /mm<sup>3</sup>, Hb  $\geq 9$  g/dL
- Bilirubinémie totale  $\leq 1.5 \times$  LSN, ASAT  $\leq 5 \times$  LSN, ALAT  $\leq 5 \times$  LSN, PAL  $\leq 5 \times$  LSN, TP  $\geq 60$  %, protéinurie des 24 h  $< 1$  g
- Clairance de la créatinine  $\geq 50$  mL/min selon formule de MDRD
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale
- Information du patient et signature du consentement éclairé

Pour les patients non éligibles à la trichimiothérapie :

- Âge  $\geq 18$  ans
- OMS  $\leq 2$

Pour les patients éligibles à la trichimiothérapie :

- 18 ans  $\leq$  Âge  $\leq 75$  ans
- Absence de comorbidités significatives
- OMS 0-1

## CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Patient porteur d'un adénocarcinome colorectal métastatique MSI-H ou dMMR éligible pour une immunothérapie de 1<sup>re</sup> ligne
- Contre-indications spécifiques à la pose d'un KTIAH: thrombose de l'artère hépatique, anatomie vasculaire artérielle pouvant compromettre une résection hépatique secondaire.
- Patient éligible d'emblée pour un traitement curatif (chirurgical ou/et percutané) après discussion en RCP
- 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
- HTA non contrôlée par un traitement médical (PAS  $> 140$  mmHg et/ou PAD  $> 90$  mmHg avec prise de la tension artérielle selon le schéma de l'HAS)
- Antécédents de fistule abdominale, perforation gastro-intestinale, abcès intra-abdominal ou saignement gastro-intestinal actif dans les 6 mois précédant le début du traitement
- Ulcère gastroduodéal évolutif, plaie ou fracture osseuse
- Acte chirurgical abdominal ou extra-abdominal majeur (excepté la biopsie diagnostique) ou irradiation dans les 4 semaines précédant le début du traitement
- Patients transplantés, séropositifs pour le VIH, ou autres syndromes d'immunodéficience
- Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire
- Neuropathie périphérique  $> 1$  (NCI CTC v4.0)
- Patient présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire
- Antécédent de diarrhée chronique ou de maladie inflammatoire du côlon ou du rectum, ou d'occlusion ou de sub-occlusion non résolues sous traitement symptomatique
- Antécédent de pathologies malignes dans les 5 dernières années à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou du carcinome *in situ* du col utérin correctement traités
- Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale
- Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans l'étude (cf RCP annexe 7)
- Patient présentant une hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés

- Déficit complet ou partiel en DPD (Uracilémie  $\geq 16$  ng/ml)
- Intervalle QT/QTc  $> 450$  msec pour les hommes et  $> 470$  msec pour les femmes
- $K^+ < \text{LIN}$ ,  $Mg^{2+} < \text{LIN}$ ,  $Ca^{2+} < \text{LIN}$
- 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
- Personnes privées de liberté ou sous tutelle
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

## TRAITEMENT DE L'ÉTUDE

1 cure avant randomisation par FOLFOX ou mFOLFIRINOX (pour les patients éligibles à la trichimiothérapie) intraveineux sans thérapie ciblée puis après randomisation 1 cure tous les 15 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable, selon les indications suivantes :

### **Bras A (bras expérimental) : FOLFOX avec oxaliplatine IAH + thérapie ciblée adaptée au statut RAS**

Panitumumab (RAS sauvage): 6 mg/kg en perfusion intraveineuse

OU

Bévacizumab (RAS muté): 5 mg/kg en perfusion intraveineuse

À noter: le bévacizumab ne devra pas être administré en attente de la pose du KT IAH et dans les 7 jours suivant cette pose, et pourra donc être introduit à C2 ou C3 si besoin.

Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> **en intra-artériel**

Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intra-veineuse (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine)

5FU : Bolus de 400 mg/m<sup>2</sup> à J1 puis 2 400 mg/m<sup>2</sup> sur 46 h en intraveineux

### **Bras B (bras de référence) : FOLFOX avec oxaliplatine IV + thérapie ciblée adaptée au statut RAS**

Panitumumab (RAS sauvage) : 6 mg/kg en intraveineux

OU

Bévacizumab (RAS muté): 5 mg/kg en perfusion intraveineuse

Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> **en intraveineux**

Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en intraveineux (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine)

5FU : Bolus de 400 mg/m<sup>2</sup> à J1 puis 2 400 mg/m<sup>2</sup> sur 46 h en intraveineux

### **Bras C (bras expérimental) : mFOLFIRINOX avec oxaliplatine IAH + bévacizumab quel que soit le statut RAS**

Bévacizumab : 5 mg/kg en perfusion intraveineuse

À noter: le bévacizumab ne devra pas être administré en attente de la pose du KT IAH et dans les 7 jours suivant cette pose, et pourra donc être introduit à C2 ou C3 si besoin.

Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> **en intra-artériel**

Irinotécan : 150 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse

Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine)

5FU : 2 400 mg/m<sup>2</sup> sur 46 h en intraveineux

### **Bras D (bras de référence) : mFOLFIRINOX avec oxaliplatine IV + bévacizumab quel que soit le statut RAS**

Bévacizumab : 5 mg/kg en perfusion intraveineuse

Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> **en intraveineux**

Irinotécan : 150 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse

Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en intraveineux (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine)

5FU : 2 400 mg/m<sup>2</sup> sur 46 h en intraveineux

## Randomisation

La randomisation (1:1) des patients des deux groupes de patients, se fera selon la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs de stratification suivants:

- Centre
- Nombre de métastases hépatiques :  $\leq 5$  vs  $> 5$
- Âge  $\leq 70$  ans vs âge  $> 70$  ans
- Statut mutationnel RAS: Sauvage versus Muté

La randomisation dans chaque groupe (bichimiothérapie versus trichimiothérapie) sera indépendante.

## CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

L'analyse comparera l'oxaliplatine par voie intra-artérielle (bras A et C) à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (bras B et D) avec un nombre total de patients permettant de montrer une augmentation de 11 à 15 mois de la survie sans progression (SSP), en faveur des bras A ET C (oxaliplatine en intra-artériel)

$H_0$ : Pas de différence de médiane de SSP entre les deux types d'administration

$H_1$ : Une amélioration de la médiane de SSP de 5 mois avec le type d'administration IA (les bras expérimentaux A et C (de 11 mois à 15 mois) est espérée (HR = 0,73)

Avec un risque  $\alpha$  de 5 % (bilatéral) et une puissance de 80 %, 318 événements (progression ou décès) sont nécessaires (Méthode de Schoenfeld).

Avec un suivi de 36 mois, un taux d'inclusion de 6 patients par mois et en tenant compte d'un taux de patients non évaluable ou perdus de vue de 5 %, **nous devons randomiser 348 patients au total** (174 patients au total dans les bras A et C, et 174 patients au total dans les bras B et D).

## ANALYSE STATISTIQUE

En termes de statistiques usuelles, les variables quantitatives seront décrites à l'aide de la médiane, moyenne, écart type de la moyenne, intervalle inter-quartile, minimum et maximum. Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence et le pourcentage associé.

Une description des patients à la randomisation sera faite par type d'administration et au total. Les 2 types d'administration ((Bras A + C versus Bras B + D) seront comparés pour les variables catégorielles par un test du  $\chi^2$  ou un test de Fisher. Pour les variables continues, les tests paramétriques ou non paramétriques standard seront utilisés. Les critères d'efficacité et de tolérance seront décrits par type d'administration.

L'évaluation du critère principal et les estimations de la survie globale et de la survie sans progression hépatique seront faites à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les 2 types d'administration seront comparés à l'aide d'un test du log-rank.

La description des patients à l'inclusion et l'analyse du critère principal et des critères secondaires d'efficacité seront effectuées en ITTm et PP.

L'analyse des critères de tolérance sera effectuée sur la population de tolérance.

## ÉTUDE ANCILLAIRE

Une étude biologique avec étude de l'ADN tumoral circulant sera réalisée (avant C1 (J0), avant la perfusion de C4 et à progression avant le traitement de 2<sup>e</sup> ligne).

Une étude anatomopathologique du parenchyme tumoral et du parenchyme sain réséqué après traitement par CIAH sera réalisée avec envoi des blocs en fin d'étude.

Recherche des différents facteurs prédictifs et pronostiques radiologiques.

**NOMBRE DE PATIENTS**

348 patients

**DURÉE D'INCLUSION  
ET DE PARTICIPATION DE CHAQUE PATIENT**

Rythme des inclusions théoriques : 6 patients / mois

Début des inclusions: 23 décembre 2016

Fin des inclusions théorique: septembre 2023

Fin d'étude théorique: septembre 2025



## FFCD 1605 – OPTIPRIME

Étude de phase II évaluant le FOLFOX + panitumumab selon une stratégie de « stop-and-go » avec boucle de ré-introduction après progression sous fluoropyrimidine en traitement d'entretien, en 1<sup>re</sup> ligne chez des patients atteints d'un adénocarcinome colorectal métastatique sans mutation RAS

Phase II monobras – multicentrique

EudraCT n° 2017-001587-38

### Promoteur

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

### Schéma

Étude de Phase II monobras, multicentrique

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

- L'objectif principal est d'évaluer le temps jusqu'à échec de la stratégie.

### Objectifs secondaires :

- La survie sans progression (SSP) 1 (1<sup>re</sup> progression radiologique ou décès)
- Les survies sans progression successives
- La meilleure réponse tumorale sous traitement, le taux de réponse précoce à 6 semaines et la profondeur de réponse maximale, évalués selon les critères RECIST V1.1 selon l'investigateur et selon la relecture centralisée des imageries
- La survie globale
- La qualité de vie des patients (EORTC QLQ-C30)
- Le temps jusqu'à détérioration définitive du score de santé globale
- Le profil de sécurité, en particulier concernant les toxicités cutanées (rash acnéiforme, xérose, paronychie)
- La valeur prédictive de l'évolution précoce (à 2 semaines) du taux d'ADN tumoral circulant avec corrélation avec le taux de réponse RECIST 1.1 et la SSP 1
- L'apparition de mutations de résistance et de sélection clonale par l'analyse de l'ADN tumoral circulant tous les deux mois.

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé sans mutation RAS
- Maladie métastatique confirmée et non résécable (Stade IV)
- Pas de chimiothérapie antérieure exceptée la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante arrêtée depuis plus de 12 mois
- Au moins une lésion mesurable métastatique selon les critères RECIST 1.1
- Âge  $\geq$  18 ans
- OMS  $\leq$  2
- PNN  $\geq$  1 500 /mm<sup>3</sup>, plaquettes  $\geq$  100 000/mm<sup>3</sup>, Hb  $\geq$  9 g/dL
- Clairance de la créatinine  $\geq$  50 mL/min selon formule MDRD
- Bilirubinémie  $\leq$  25  $\mu$ mol/L, ASAT, ALAT, PAL  $\leq$  2,5 x LSN ou  $\leq$  5 x LSN en cas de métastases hépatiques
- TP  $\geq$  60 %, albumine  $\geq$  25 g/L
- Espérance de vie estimée  $\geq$  3 mois
- Patient affilié au régime de sécurité social
- Information du patient et signature du consentement éclairé

## CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Présence de métastase(s) cérébrale(s) symptomatiques non contrôlées
- *RAS* muté (*KRAS* ou *NRAS* muté) ou *BRAF* muté
- Patient prenant de la coumadine. En cas de traitement anticoagulant à dose efficace indiqué, un relai par héparine de bas poids moléculaire doit être réalisé avant inclusion
- Déficit en DPD partiel ou complet (dihydropyrimidine déshydrogénase) défini par une uracilémie  $\geq 16$  ng/ml
- Neuropathie périphérique  $\geq 1$  (NCI CTCAE v4.0)
- Patient présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire
- Antécédent de diarrhée chronique ou de maladie inflammatoire du côlon ou du rectum, ou d'occlusion ou de sub-occlusion non résolues sous traitement symptomatique
- Pathologie cutanée chronique mal contrôlée
- Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans l'étude
- Traitement par la sorivudine ou ses analogues chimiquement apparentés telle que la brivudine
- Association avec le vaccin contre la fièvre jaune
- Patient inclus simultanément dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale (exemple : chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie)
- Hypertension artérielle non contrôlée par un traitement médical (PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou PAD  $\geq 90$  mmHg)
- Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire
- 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
- Patient transplanté, séropositif pour VIH, hépatite B ou hépatite C, ou autres syndromes d'immunodéficience
- Antécédent de pathologies malignes dans les 5 dernières années à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou du carcinome in situ du col utérin correctement traités
- Intervalle QT/QTc  $> 450$  msec pour les hommes et  $> 470$  msec pour les femmes
- $K^+ < \text{LIN}$ ,  $Mg^{2+} < \text{LIN}$ ,  $Ca^{2+} < \text{LIN}$
- 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. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception pendant le traitement de l'essai et au moins 6 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux. Les hommes ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux.
- Personne privée de liberté ou sous tutelle
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

## TRAITEMENT DE L'ÉTUDE

Les traitements ne sont pas fournis car ils sont dans leurs indications.

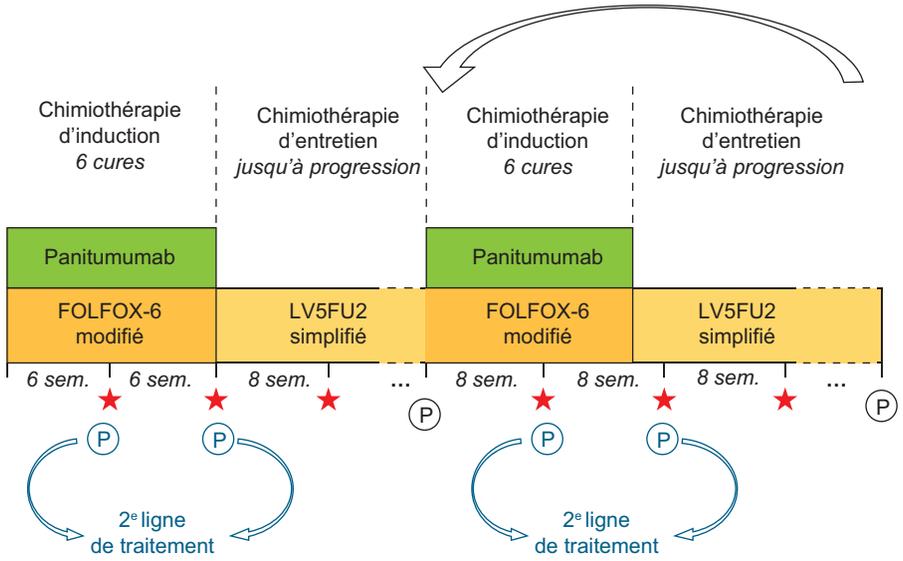
**FOLFOX6 modifié + Panitumumab****1 cure tous les 14 jours :**

*Panitumumab* : 6 mg/kg en IV (J1) durée 60 minutes à la 1<sup>re</sup> perfusion puis 30 à 60 minutes si bonne tolérance de l'administration. En cas de dose totale supérieure à 1 000 mg, administration en 90 minutes pour toutes les cures. Dilution dans du NaCl 0,9 %, 100 mL

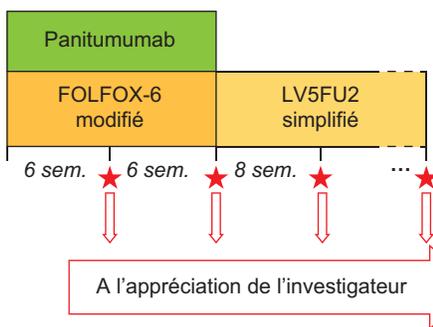
*Oxaliplatine* : 85 mg/m<sup>2</sup> dans G5 % ou NaCl 0,9 % en IV (J1) sur 2 heures

*Acide folinique* : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV (J1) sur 2 heures  
*5Fu bolus* : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV 10 min

*5FU continu* : 2 400 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 46 heures



Option chirurgicale :



Évaluation à 6 et à 12 semaines, puis toutes les 8 semaines

- ★ Contrôle de la maladie : Réponse objective / Stabilité
- Ⓟ Progression

FOLFOX-6m = LV5FU2 + Oxaliplatine  
 LV5FU2 = Acide folinique + 5 FU

**LV5FU2**

**1 cure tous les 14 jours :**

- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV (J1) sur 2 heures
- 5FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV 10 min
- 5FU continu : 2 400 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 46 heures
- Ou (au choix du centre)
- Capécitabine (Xeloda) : 1 250 mg/m<sup>2</sup>/j en deux prises matin et soir (625 mg/m<sup>2</sup> matin et 625 mg/m<sup>2</sup> soir) J1 = J15 (sans interruption)

## CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Le critère de jugement est le temps jusqu'à échec de la stratégie. Les hypothèses cliniques pour la conception de l'étude sont les suivantes :

H0 : le temps médian jusqu'à échec de la stratégie est de 14 mois ;

H1 : le temps médian jusqu'à échec de la stratégie est de 20 mois ;

Avec un risque d'erreur alpha unilatéral de 5 % et une puissance de 80 %, en utilisant la méthode de calcul non paramétrique du nombre de sujets sur des données de survie (essai monobras), il est requis d'inclure 107 patients. En comptant 10 % de patients perdus de vue, il est nécessaire d'inclure au total 118 patients.

Avec une durée de recrutement de 36 mois et une durée de suivi de 24 mois, la valeur critique supérieure pour rejeter H0 est de 17,84 mois.

## ANALYSE STATISTIQUE

Les caractéristiques de la population à l'inclusion (sur la population ITT) seront décrites à l'aide de statistiques descriptives sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives et de moyenne (écart-type), médiane (avec l'intervalle inter-quartile et minimum – maximum) pour les variables quantitatives.

Pour le critère principal, un intervalle de confiance bilatéral à 90 % sera calculé. Les critères d'efficacité concernant les données de survie et les temps seront estimés à partir de la date d'inclusion et l'estimation se fera par la méthode de Kaplan Meier.

Les événements indésirables seront décrits durant la période de traitement de l'étude (quel que soit le nombre de cures reçues de FOLFOX + panitumumab ou de LV5FU2), durant la phase d'induction (6 premières cures de FOLFOX + panitumumab) et durant la phase de d'entretien par LV5FU2 (population de Tolérance).

Un plan d'analyse statistique sera rédigé avant le gel de la base de données.

## ÉTUDE ANCILLAIRE

L'étude ancillaire sera réalisée sur échantillons tumoraux prélevés avant début du traitement, ainsi que sur échantillons sanguins.

Prélèvement de 2 tubes Cell free DNA de sang avant la 1<sup>re</sup> cure, puis à 2 semaines (avant C2), à 6 semaines (avant C4), à 12 semaines (avant C7), puis tous les 2 mois jusqu'à arrêt du traitement ou progression ayant entraîné un changement de ligne (dans ce cas, un prélèvement sera à réaliser avant la première cure de la 2<sup>e</sup> ligne).

## NOMBRE DE PATIENTS

118 patients

## DURÉE D'INCLUSION ET DE PARTICIPATION DE CHAQUE PATIENT

- Rythme des inclusions théoriques : 3 patients / mois
- Nombre de centres prévus : 50 centres
- Début des inclusions : novembre 2017
- Fin des inclusions : novembre 2022
- Fin de suivi du dernier patient inclus : novembre 2024
- Dernière analyse : juin 2025

CALENDRIER DES EXAMENS ET DU SUIVI

	AVANT TRAITEMENT	PENDANT TRAITEMENT sans progression (ex : toxicité ou refus du patient)	APRÈS PROGRESSION
	Dans les 15 jours précédant l'inclusion du patient (sauf pour TDM)	avant chaque administration de traitement	Tous les 6 mois jusqu'au décès
<b>Consentement éclairé clinique et biologique</b>	X		
<b>EXAMEN CLINIQUE</b>			
Poids	X	X	X
Taille	X		
État général OMS	X	X	X
Évaluation des neuropathies NCI-CTCAE version 4.0	X	X	X (tox. persistantes)
QLQ-C30	X	X	
Évaluation des événements indésirables (EI et EIG)		X	X (jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement)
<b>BILAN BIOLOGIQUE</b>			
Bilan biologique	X*	X***	X*
Test de grossesse	X	X (tous les mois)	
Marqueurs ACE + déficit en DPD (avant randomisation)*****	X		X
<b>EXAMENS PARACLINIQUES</b>			
TDM thoraco-abdomino-pelvienne ou IRM*****	X**		X
ECG	X**	X (et à la fin de chaque perfusion d'oxaliplatine)	
<b>ÉTUDE BIOLOGIQUE</b>			
2 tubes Cell free DNA de sang à J0 (avant C1), à 2 semaines (avant C2), à 6 semaines (avant C4), à 12 semaines (avant C7), puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression entraînant un changement de ligne ou arrêt du traitement	X	X	X
Biopsies, ou bloc de tumeur, fixées en paraffine	X		

\* : NFS, plaquettes, TP, sodium, potassium, calcium, magnésium, bilirubine (totale, libre et conjuguée), ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, LDH, créatininémie, clairance de la créatinine (MDRD), albuminémie

\*\* : Dans les 3 semaines précédant l'inclusion

\*\*\* : NFS, plaquettes, créatininémie, magnésium, calcium, potassium

\*\*\*\* : Changer l'imagerie sur la plateforme d'imagerie dédiée OU envoyer une copie anonymisée des imageries sur CD ROM à la FFCD, 7 bd Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 DIJON cedex (relecture centralisée pour critère secondaire et étude ancillaire), IRM si contre-indication au TDM

\*\*\*\*\* : Déficit en DPD selon les recommandations de l'INCa et de l'HAS



## FFCD 2006 – NEORAF

Étude pilote non randomisée multicentrique, en ouvert, évaluant l'association encorafenib et cetuximab en situation néoadjuvante chez des patients atteints d'un cancer du côlon localisé porteur de la mutation BRAF V600E

### Promoteur

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

### Schéma

Étude pilote non randomisée, ouverte, multicentrique.

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

Évaluer le taux de régression tumorale significative (TRG 0 à 2 selon le score de Ryan modifié de l'AJCC 2010) en relecture centralisée après un traitement néoadjuvant par encorafenib et cetuximab, chez les patients avec un cancer du côlon (CC) localisé portant la mutation BRAF V600E.

### Objectifs secondaires :

- Évaluer le taux de réponse au scanner selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) selon l'investigateur et la relecture centralisée
- Évaluer le taux de complications post-opératoires
- Évaluer la tolérance de l'association encorafenib et cetuximab selon la classification NCI-CTCAE v4.0
- Évaluer la dose intensité du cetuximab et la compliance de l'encorafenib
- Évaluer les taux de survie sans récurrence (SSR) et survie globale (SG) à 2 et 3 ans
- Évaluer la qualité de vie (EQ5D)

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Consentement éclairé signé et daté par le patient et l'investigateur
- Age  $\geq 18$  ans et  $\leq 75$  ans au moment du consentement éclairé
- Adénocarcinome du côlon ou du haut rectum (sus-péritonéal) jugé opérable confirmé histologiquement, localisé, BRAF V600E muté déterminés sur biopsie, et résecable après évaluation scannographique.  
*Remarque : Une analyse centralisée du statut BRAF sera réalisée pour confirmer la présence de mutation en parallèle de la 1<sup>re</sup> cure*
- Tumeur rT4 ou rT3 avec  $\geq 5$  mm d'extension extramurale au scanner.
  - rT3 à haut risque : Franchissement tumoral de la séreuse périkélique et extension dans la graisse péritonéale adjacente de plus de 5 mm de plus grand diamètre (plan axial et coronal)
  - rT4 : Extension à un organe adjacent
- Être en mesure de fournir une quantité suffisante d'échantillon tumoral représentatif pour l'analyse centralisée du statut mutationnel de RAS et BRAF.
- Indice de performance OMS 0 ou 1
- Fonction hématologique jugée satisfaisante :
  - Polynucléaires neutrophiles (PNN)  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
  - Plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
  - Hb  $\geq 9$  g/dL
- Clairance à la créatinine  $> 50$  mL/min (selon la formule de MDRD).
- Taux sérique de magnésium dans les limites normales de l'établissement.
- Bilirubine totale sérique  $\leq 2,5$   $\mu\text{mol/L}$ , ALAT et/ou ASAT  $\leq 2,5$  x LSN.

- Fonction cardiaque jugée satisfaisante :
  - Intervalle QT moyen corrigé pour la fréquence cardiaque selon la formule de Fridericia (QTcF)  $\leq$  480 ms.
- Patient en mesure de prendre les médicaments par voie orale.
- Patientes ménopausées depuis au moins un an ou chirurgicalement stériles depuis au moins 6 semaines, ou contraception efficace pour les patients de sexe masculin ou féminin en âge de procréer jusqu'à 1 mois après la fin des traitements expérimentaux.
- Le test de grossesse doit être négatif à l'inclusion pour toutes les patientes en âge de procréer.
- Être affilié à un régime de Sécurité Sociale.

### CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Présence de métastases à distance ou de nodules de carcinose péritonéale de voisinage (M1).
- Présence d'une double localisation tumorale
- Péritonite (secondaire à la perforation de la tumeur) ou occlusion colique symptomatique ou colostomie de décharge pour sub-occlusion.
- Patient chez qui une indication de radiothérapie est retenue par la RCP en pré-opératoire.
- Traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF, cetuximab ou autre traitement anti-EGFR.
- Antécédents de pancréatite aiguë ou chronique dans les 6 mois précédant le début du traitement de l'étude.
- Antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin nécessitant un traitement (immunomodulateurs ou immunosuppresseurs)  $\leq$  12 mois avant le début du traitement de l'étude.
- Fonction cardiovasculaire altérée ou maladies cardiovasculaires cliniquement significatives :
  - a. *Antécédents d'infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu (y compris angor instable, pontage aorto-coronarien, angioplastie coronaire ou pose de stent)  $\leq$  6 mois avant le début du traitement de l'étude.*
  - b. *Insuffisance cardiaque congestive symptomatique (grade 2 ou plus), antécédents ou preuve actuelle d'arythmie et/ou d'anomalie de la conduction cliniquement significative  $\leq$  6 mois avant le début du traitement de l'étude, sauf la fibrillation auriculaire à fréquence contrôlée et la tachycardie supra-ventriculaire paroxystique.*
- Cirrhose Child-Pugh B ou C.
- Fonction gastro-intestinale altérée ou maladie susceptible d'altérer de manière significative l'absorption de l'encorafenib  
*Ex : maladie ulcéreuse, nausées non contrôlées, vomissements, diarrhée, syndrome de mal-absorption, résection de l'intestin grêle*
- Tumeur maligne antérieure ou concomitante dans les 5 années précédant l'étude.
  - *A l'exception du cancer de la peau basocellulaire ou épidermoïde, du cancer de la vessie superficiel, du carcinome intraépithélial de la prostate, du carcinome in situ du col de l'utérus ou de tout autre tumeur maligne qui a été traitée de manière adéquate et qui n'a pas récidivé dans les trois années précédant l'entrée dans l'étude.*
- Maladie neuromusculaire concomitante associée à un taux élevé de créatinine kinase (CK).  
*Remarque : myopathies inflammatoires, dystrophie musculaire, sclérose latérale amyotrophique, atrophie musculaire spinale.*
- Antécédent d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Infection active par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C.
- Syndrome de Gilbert connu
- Utilisation de plantes médicinales/ suppléments ou autres médicaments ou aliments forts inducteurs ou inhibiteurs de cytochrome P450 (CYP) 3A4/5  $\leq$  1 semaine avant le début du traitement de l'étude.
- Participation à une étude clinique avec administration d'un produit expérimental dans les 4 semaines ou cinq fois la demi-vie du produit expérimental, selon la période la plus longue, précédant la première dose du traitement à l'étude.
- Personnes privées de liberté ou sous tutelle.

### CRITÈRES D'EXCLUSION

- Mutation RAS en relecture centralisée
- Absence de mutation BRAF V600E en relecture centralisée

## TRAITEMENT DE L'ÉTUDE

Encorafenib : 300 mg PO (gélule orale 4 x 75 mg) 1x /jour pendant 6 semaines

Cetuximab : 500 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse (IV) pour 3 cures à J1, J14, J28.

La chirurgie de la tumeur colique est recommandée entre 14 jours et 21 jours après la fin du traitement néoadjuvant.

Le délai entre le début du traitement et la chirurgie ne doit pas dépasser 9 semaines.

Traitement adjuvant au libre choix de l'investigateur, selon le stade UICC de l'examen anatomo-pathologique final et l'avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire locale.

## TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Il s'agit d'une étude pilote visant à évaluer le concept d'un traitement néoadjuvant anti-BRAF (encorafenib) associé au cetuximab chez les patients atteints d'un cancer colique ou du haut rectum sus-péritoneal rT3/T4 au TDM pré-opératoire. Environ 10 % des patients auront une tumeur BRAF V600E muté et l'objectif est d'inclure 30 patients présentant la mutation.

Si la tumeur n'est pas confirmée comme porteuse de la mutation BRAF V600E ou présente une mutation RAS selon l'évaluation centralisée, le traitement sera interrompu chez ce patient et une chirurgie de son cancer organisée dans les plus brefs délais. Le patient sera exclu des analyses statistiques et remplacé par un nouveau patient afin d'atteindre 30 patients avec mutation confirmée de BRAF V600E et RAS sauvage. Il est à noter que moins de 3 % de discordance a été rapporté sur plus de 600 cancers coliques BRAF V600E mutés dans l'étude BEACON CRC. En se basant sur ces chiffres, nous devrions avoir 0 ou 1 patient avec résultats discordants dans l'étude présentée ici.

De plus dans l'hypothèse d'un arrêt prématuré du protocole avant la chirurgie, ce patient sera substitué afin de totaliser 30 patients opérés après le traitement néoadjuvant.

## ANALYSE STATISTIQUE

Toutes les analyses statistiques seront effectuées sous forme d'analyses exploratoires descriptives.

Les analyses d'efficacité seront réalisées en per protocole (population définie par l'ensemble des patients de l'étude répondant aux critères d'éligibilité, ayant reçu le traitement fourni et ayant eu accès à la chirurgie).

Les toxicités seront décrites sur tous les patients inclus et ayant reçu le traitement selon les critères NCI-CTC version 4.0.

Le taux de réponse histologique et les critères secondaires seront présentés sous forme de pourcentage et de fréquence avec un intervalle de confiance de 95 %.

Les critères de SSR et SG seront estimés selon l'estimation de Kaplan Meier.

La morbidité post-opératoire sera décrite pour le traitement selon la classification de Clavien et Dindo. Le nombre de cycles, la dose totale reçue pour chaque produit seront décrits.

La dose-intensité pour le cetuximab et la compliance pour l'encorafenib seront également décrits pour tous les patients par la collecte des blisters d'encorafenib à chaque visite.

## ETUDES ANCILLAIRES

Des collections biologiques et tissulaires pour l'analyse de la réponse tumorale seront constituées avec notamment l'étude de l'ADN tumoral circulant avant traitement, au cours du traitement, avant la chirurgie et après la chirurgie.

## NOMBRE DE PATIENTS

30 patients

**DURÉE D'INCLUSION  
ET DE PARTICIPATION DE CHAQUE PATIENT**

Rythme des inclusions théoriques : 30 patients sur une période de 18 mois, correspondant à 1 à 2 patients par mois.

Nombre de centres : 10

Début théorique des inclusions : Janvier 2022

Fin théorique des inclusions : Juillet 2023

Fin d'étude (analyse du critère principal et secondaire) : Juillet 2026



## PRODIGE – S – DONEPEZOX

Évaluation de l'efficacité du donépézil dans le traitement des neuropathies périphériques induites par l'oxaliplatine : étude de preuve de concept

### CONTEXTE

L'utilisation de l'oxaliplatine dans le traitement du cancer colorectal (CCR) induit chez environ 50 % des patients, une neuropathie sensitivomotrice sévère qui diminue la qualité de vie des patients<sup>1,2</sup>. Aujourd'hui, aucun traitement ne reste univoque pour prévenir/traiter ces neuropathies périphériques<sup>3</sup>. Mais des travaux précliniques ont démontré que le donépézil (inhibiteur de l'acétylcholinestérase utilisé pour la maladie d'Alzheimer) pouvait prévenir et traiter les symptômes neuropathiques chez des rats traités par l'oxaliplatine<sup>4,5</sup>.

Notre présente étude « preuve de concept » vise à explorer l'efficacité curative du donépézil sur les neuropathies périphériques induites par l'oxaliplatine (OIPN) chez des patients ayant reçu de l'oxaliplatine en adjuvant pour un CCR. Les données bibliographiques suggèrent un effet antineuropathique du donépézil chez l'Homme et l'animal. En clinique, Boyle et al.<sup>6</sup> ont montré chez des volontaires sains, que le donépézil (associé à la gabapentine) réduit le seuil de douleur (mieux que la gabapentine seule) causé par la stimulation du nerf sural, sans effet indésirable grave. De même, deux études chez des patients souffrant de douleur neuropathique ont démontré que le donépézil augmente l'effet antalgique de la gabapentine<sup>7,8</sup>. Enfin, un case-report a démontré un effet antalgique du donépézil chez un patient douloureux atteint de la maladie d'Alzheimer<sup>9</sup>. Chez l'animal, plusieurs études ont démontré que le donépézil induit un effet antalgique et neuroprotecteur<sup>10-14</sup>. Récemment, il a été démontré que le donépézil induit un effet antineuropathique chez des souris diabétiques souffrant de douleur neuropathique<sup>15</sup>. De plus, l'unité de recherche INSERM U1107 NEURO-DOL (partenaire de l'étude DONEPEZOX) a retrouvé les effets antineuropathiques du donépézil dans plusieurs modèles animaux de neuropathies périphériques chimio-induites (données publiées : oxaliplatine et données non publiées : paclitaxel, bortezomib et vincristine) et tout récemment, Kawashiri et al.<sup>4</sup> ont confirmé nos résultats avec l'oxaliplatine et le cisplatine. Des données non publiées (INSERM U1107) ont démontré l'absence d'interaction du donépézil sur la croissance de lignées cellulaires de CCR et sur les effets antiprolifératifs de l'oxaliplatine, comme aussi démontré par Kawashiri et al.<sup>4</sup>. Ainsi, l'ensemble de ces données cliniques et précliniques ont mis en évidence le potentiel bénéfique du donépézil sur les symptômes neuropathiques, et ceci sans effet indésirable important. Nous avons donc émis l'hypothèse que l'utilisation du donépézil pourrait réduire les symptômes de OIPN, et améliorer la qualité de vie et les comorbidités (anxiété / dépression) chez les survivants d'un CCR.

Pour ce faire, nous proposons ici une étude clinique « preuve de concept », multicentrique de phase II, randomisée, en double insu et contrôlée par placebo. L'objectif principal sera d'évaluer l'efficacité curative du donépézil sur la sévérité des OIPN chez des patients ayant terminé une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine pour le traitement d'un cancer colorectal de stade II/III et ayant une neuropathie périphérique de grade  $\geq 2$ . Ceci sera évalué à l'aide de l'échelle sensitive du questionnaire QLQ-CIPN20 (EORTC). Notre choix méthodologique d'utiliser le QLQ-CIPN20 comme critère d'évaluation principal nous permettra de caractériser plus précisément (et de manière standardisée) les symptômes neuropathiques et d'évaluer l'effet thérapeutique du donépézil sur ces symptômes<sup>2,16</sup>. De plus, comme objectifs secondaires, nous étudierons l'effet

du donépézil sur la douleur neuropathique, l'intensité des symptômes neuropathiques, la qualité de vie reliée à la santé, l'anxiété, la dépression et la tolérance du donépézil.

Les 80 patients requis seront répartis au hasard (1:1) pour recevoir soit un placebo, soit du donépézil (5 mg par jour pendant 4 semaines puis 10 mg par jour pendant 12 semaines, en une seule prise vespérale). Les patients seront suivis pendant 1 mois après la fin du traitement pour évaluer l'OIPN. Le taux de répondeur (objectif principal) sera évalué pour chaque bras de traitement après 12 semaines de traitement stable. Conformément à l'étude de Yeo et al.<sup>17</sup>, un répondeur sera défini comme un patient présentant une diminution d'au moins 20 % de son score sensitif du QLQ-CIPN20 initial.

## OBJECTIFS

### Objectif principal :

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité thérapeutique du donépézil sur la sévérité de l'OIPN (taux de répondeur en utilisant le score sensitif du questionnaire QLQ-CIPN20, comparaison avant vs après traitement) chez des patients survivants d'un CCR et ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine.

### Objectifs secondaires :

Efficacité du donépézil : comparaison avant vs après le traitement, et comparaison vs groupe placebo, pour l'amélioration de :

- Symptômes neuropathiques (score QLQ-CIPN20 et taux de répondeur),
- Grade de neuropathie périphérique (NCI-CTCAE),
- Douleur neuropathique (NRS douleur + questionnaire DN4 interview), si présente (questionnaire NPSI),
- Qualité de vie reliée à la santé (questionnaire QLQ-C30),
- Ressenti du patient sur l'efficacité du traitement (PGIC)
- Anxiété et dépression (questionnaire HADS),
- Consommation d'analgésiques.

Évaluation de la tolérance du traitement (type, intensité, fréquence des effets indésirables et taux de sortie en raison d'effets indésirables).

**Type d'étude :** RIPH 1, randomisé, en parallèle, contrôlé vs placebo, en double-aveugle

**Nombre de centres :** 20

## DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Cette étude est un essai clinique « preuve de concept » de phase II, multicentrique, en double aveugle, contrôlé et randomisé avec deux groupes parallèles. Les patients survivants d'un CCR, ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine, souffrant d'une neuropathie périphérique de grade  $\geq 2$  (QLQ-CIPN20  $\geq 30$ ) seront inclus pour recevoir soit un placebo soit du donépézil. Le plan de l'étude est basé sur un essai clinique « preuve de concept ». La variation du score de l'échelle sensitive du QLQ-CIPN20 à la fin du traitement, par rapport au score de base, sera évaluée dans le groupe donépézil (critère de jugement principal). La comparaison de cette variation entre les groupes sera effectuée uniquement en analyse secondaire (critère de jugement secondaire).

## RANDOMISATION

Les patients seront randomisés (1:1) en deux groupes :

- Groupe 1 : donépézil (5 mg/jour pendant 4 semaines puis, selon la tolérance du produit, 10 mg/jour pendant 12 semaines, 1 à 2 comprimés blancs / jour sous blister opaque),
- Groupe 2 : placebo (1 à 2 comprimés blancs / jour sous blister opaque).

La randomisation, utilisant des techniques de minimisation, sera stratifiée par :

- Centre
- Intensité de la neuropathie (score sensitif du QLQ-CIPN20  $\geq 30$  à  $\leq 40$ ) et  $> 40$  à  $100$ )
- Ancienneté de la neuropathie ( $\leq 1$  an ; de  $> 1$  an à  $\leq 3$  ans et  $> 3$  ans)

### CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le questionnaire QLQ-CIPN20 (EORTC) est un auto-questionnaire de 20 questions qui a été développé spécifiquement pour évaluer l'expérience des patients sur leurs symptômes et les limitations fonctionnelles dues à leur neuropathie périphérique chimio-induite (CIPN). Le QLQ-CIPN20 est divisé en 3 sous-échelles : sensitive, motrice et végétative et donne une image complète de la nature, de la fréquence et de la gravité de la CIPN<sup>18</sup>.

La sous-échelle sensitive du QLQ-CIPN20, qui sera notre critère de jugement principal, explore un large panel de symptômes, dont la paresthésie, la dysesthésie, la douleur neuropathique et aussi l'engourdissement, qui sont les symptômes majoritaires des CIPN.

Ce questionnaire a été validé par deux grands essais cliniques internationaux<sup>19,20</sup>.

### NOMBRE DE SUJETS

Un plan statistique de Fleming en une étape a été utilisé pour l'estimation de la taille de l'échantillon. L'hypothèse nulle selon laquelle le taux de réponse est de 10 % (seuil maximal de non efficacité, selon Smith et al.<sup>21</sup>) sera testée uniquement pour le bras donépézil. 66 patients évaluable (33 par bras) seront nécessaires. L'hypothèse nulle sera rejetée si 7 réponders ou plus sont observés chez les 33 patients dans le bras du donépézil. Cette conception donne un taux d'erreur de type I de 0,0417 et une puissance de 91 % pour un taux de réponders d'au moins 30 % dans le bras donépézil (seuil d'efficacité minimal). Ainsi, un total de 80 patients (2 x 40) sera inclus, en tenant compte des pertes de vue et sorties d'essai (20 %, selon la pratique clinique avec les patients Alzheimer, ce qui correspond principalement à une mauvaise tolérance à la dose de 5 mg/jour ou lors du passage de 5 mg/jour à 10 mg/jour).

### CRITÈRES D'INCLUSION

- Homme / Femme  $\geq 18$  ans,
- Patient ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine pour le traitement d'un CCR de stade II/III,
- Score sensitif du QLQ-CIPN20  $\geq 30$  (= grade de neuropathie NCI-CTCAE  $\geq 2$ ),
- Diagnostic d'OIPN traitée ou non par un traitement antineuropathique / antalgique stable (opioïdes, prégabaline, gabapentine, duloxétine et autres antidépresseurs ou anticonvulsivants) pendant au moins 1 mois,
- Chimiothérapie terminée depuis au moins 3 mois,
- Patients affiliés à l'assurance maladie française,
- Consentement écrit et éclairé,
- Compréhension de la langue française.

### CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Rechute du cancer,
- Grossesse ou allaitement (contraception obligatoire),
- Patient atteint d'une maladie chronique progressive avec douleur chronique associée (à l'exclusion de la neuropathie périphérique induite par l'oxaliplatine),
- Autres types de neuropathies non liées à la chimiothérapie,
- ALAT/ASAT supérieur de plus de 3 fois les valeurs normales,
- Maladies cardiovasculaires graves (selon avis du clinicien), bradycardie ( $< 55$  bpm), troubles de la conduction cardiaque telle que maladie du sinus ou d'autres anomalies de la conduction supra-ventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire (évaluation par électrocardiogramme),

- Antécédents de maladie ulcéreuse ou ulcère gastroduodénal actif,
- Asthme ou maladie pulmonaire obstructive,
- Allergie connue aux dérivés du donépézil ou de la pipéridine,
- Interactions médicamenteuses : Inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole et érythromycine) ; inhibiteurs du CYP2D6 (fluoxétine) et inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine),
- Intolérance connue au galactose, déficit connu en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) connu,
- Dépendance à l'alcool et/ou aux drogues connue,
- Troubles psychotiques connus, patient sous antipsychotiques.
- Patient diabétique ou présence d'une neuropathie diabétique avérée.

## DESCRIPTION SUCCINCTE DES PRODUITS

Le traitement de l'étude sera le donépézil (MYLAN, comprimé de 5 mg), utilisé selon les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) avec une posologie identique au traitement de la maladie d'Alzheimer. Selon le RCP du donépézil, l'instauration du traitement débute à la dose de 5 mg/jour (1 comprimé en une prise le soir avant le coucher) pendant 4 semaines. Ensuite, une dose de 10 mg/jour (2 comprimés de 5 mg de donépézil en une seule prise le soir avant le coucher) sera instaurée. Cependant, si le patient présente des effets indésirables qui semblent être liés au donépézil lors du passage à la dose de 10 mg/jour (V1 après 4 semaines de traitement) ou durant la suite de l'essai, l'investigateur a la possibilité de diminuer la dose de traitement à 5 mg/jour, jusqu'à la fin de l'étude (visite V4). Cette attitude pragmatique est conforme à la pratique et devrait réduire le risque d'abandon pour cause d'effets indésirables. Selon la pratique clinique avec les patients Alzheimer, nous nous attendons à ce que 15 à 20 % des patients montrent une mauvaise tolérance à la dose de 5 mg/jour ou lors du passage de 5 mg/jour à 10 mg/jour.

Une attention particulière sera accordée à l'innocuité du donépézil sur la base des effets indésirables courants constatés dans la pratique clinique :

- Bradycardie et troubles de la conduction cardiaque : l'électrocardiogramme et la fréquence cardiaque seront surveillés à l'inclusion et à chaque visite,
- Perte d'appétit et perte de poids : le patient sera suivi à chaque visite,
- Nausées, vomissements et diarrhées : ces effets indésirables seront surveillés à chaque visite et tout au long de l'étude par le patient.

Afin de conserver le double aveugle intact, les comprimés de donépézil et de placebo seront dans un blister opaque identique et auront la même forme et la même couleur (pas de marquage sur les comprimés). Les traitements seront conditionnés par la société EUROPHARTECH (Lempdes, France) dans des blisters contenant des comprimés de 5 mg de donépézil ou de placebo et seront délivrés par un pharmacien lors des visites V0-V1-V2 et V3 pour 4 semaines de traitement, respectivement.

## DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

L'étude comprendra : une première visite d'inclusion/randomisation (V0), suivie de quatre visites pendant le traitement (V1 = 4 semaines après le début du traitement à 5 mg/jour, V2-V3-V4 = 4-8-12 semaines après un traitement stable à 10 mg/jour ou 5 mg/jour en cas d'intolérance lors du passage à 10 mg/jour).

**ATTENTION : les patients devront revenir sur site chercher leur 1<sup>er</sup> mois de traitement à la pharmacie après leur visite V0. Le patient devra être prévenu de la disponibilité de son traitement par la pharmacie du site. Il faut prévoir un délai d'une semaine pour que le traitement soit disponible à la pharmacie (temps de préparation + transport depuis le CHU de Clermont-Ferrand).**

Un mois après la fin du traitement (V4), un appel téléphonique au patient sera prévu pour lui rappeler de remplir les différents questionnaires (donnés lors de la V4) et de les envoyer par courrier postal au centre d'investigation à l'aide d'une enveloppe préaffranchie.

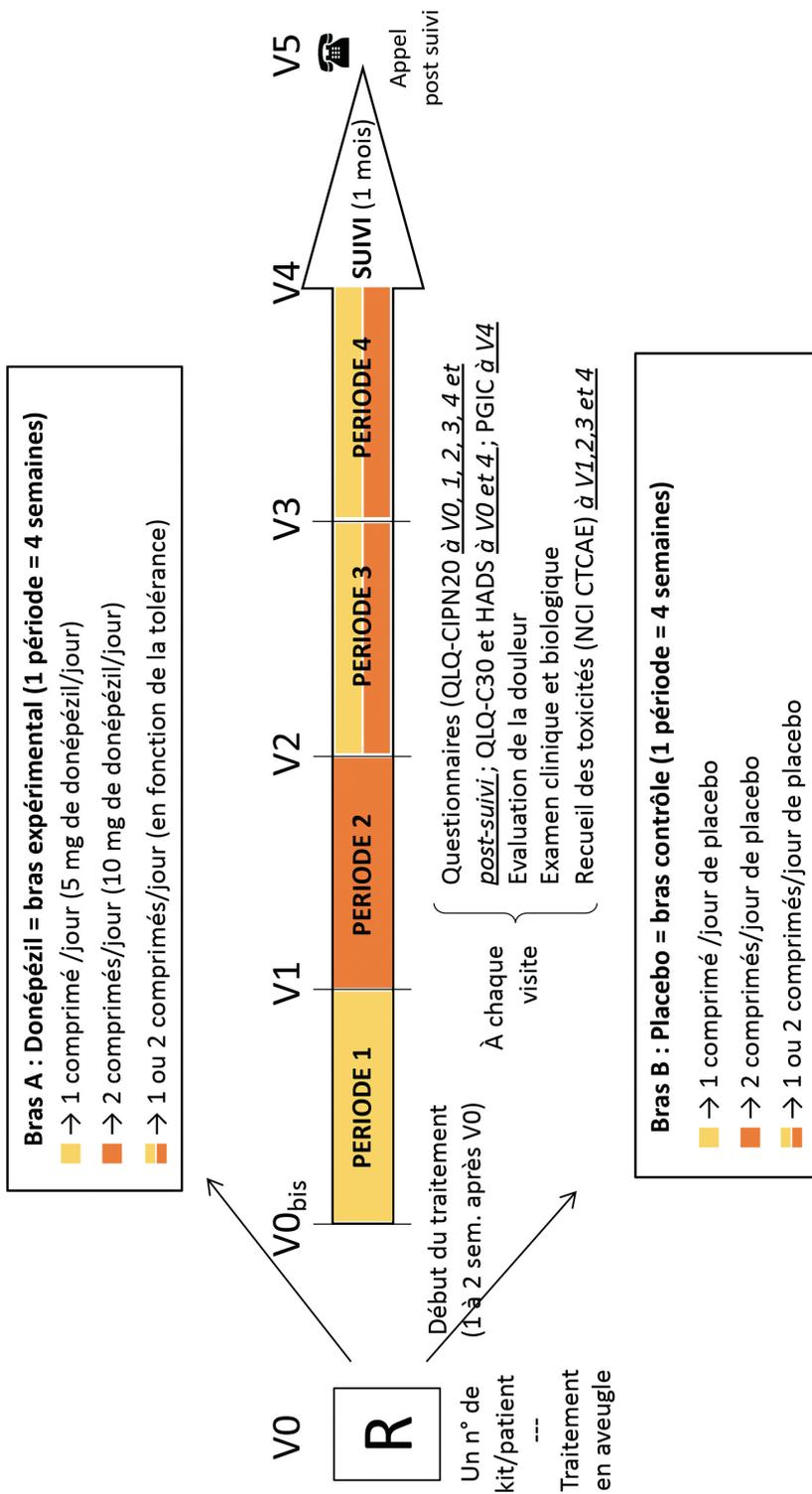
À chaque visite, les patients devront remplir des questionnaires (QLQ-CIPN20, QLQ-C30, HADS), une échelle numérique (0-10) pour la douleur et effectuer les investigations (voir schéma ci-dessous). Les questionnaires DN4 interview et NPSI ne seront remplis que si le score de l'intensité douloureuse des patients est  $\geq 4/10$  (douleur moyenne ressentie au cours de la dernière semaine). Un examen clinique et une surveillance biologique seront également effectués à chaque visite pour évaluer la sécurité du donépézil (fonction hépatique, hémogramme et électrocardiogramme) et les effets indésirables potentiels seront recueillis par l'investigateur à chaque visite (NCI-CTCAE) et par le patient tout au long de l'étude. Pour les Femmes en âge de procréer, un dosage sanguin de la  $\beta$ -HCG sera effectué à chaque visite durant la période de traitement.

Le traitement de l'étude (donépézil) sera pris en accordance du RCP avec une initiation à 5 mg/jour (1 comprimé en une seule prise le soir avant le coucher) pendant 4 semaines puis 10 mg/jour (2 comprimés en une seule prise le soir avant le coucher) pendant 12 semaines si bien toléré. Le rythme de prise du placebo sera identique. Il convient de noter que si le patient présente des effets indésirables qui semblent être liés au donépézil à la dose de 10 mg/jour, l'investigateur a la possibilité de poursuivre le traitement à la dose de 5 mg/jour jusqu'à la fin de l'étude. Le traitement d'étude sera dispensé à chaque début de période de traitement (4 périodes de 4 semaines) par un pharmacien.

Dans le cas d'un effet thérapeutique bénéfique à la fin du traitement (réduction significative des troubles neuropathiques selon avis du patient et du clinicien), l'investigateur sera autorisé à demander une levée de l'aveugle du traitement pour le prescrire (hors AMM et non pris en charge par le promoteur, le coût en pharmacie est d'environ 30 € les 28 comprimés de 5 mg) et/ou orienter le patient vers un spécialiste (neurologue, médecin de la douleur).

#### VUE D'ENSEMBLE DES VISITES

- Visite d'inclusion/randomisation et dispensation du traitement (V0)
- Visite après 4 semaines du début de traitement (V1)
- Visite après 4 semaines de traitement stable (V2)
- Visite après 8 semaines de traitement stable (V3)
- Visite après 12 semaines de traitement stable et fin d'étude (V4)
- Suivi post-traitement : appel téléphonique 1 mois après la fin du traitement de l'étude.



1. Mols, F. *et al.* Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2 – to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *J. Clin. Oncol.* **31**, 2699–2707 (2013).
2. Selvy, M. *et al.* Long-Term Prevalence of Sensory Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy for 5 Years after Adjuvant FOLFOX Chemotherapy to Treat Colorectal Cancer: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Clin Med* **9**, (2020).
3. Loprinzi, C. L. *et al.* Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* JCO2001399 (2020) doi:10.1200/JCO.20.01399.
4. Kawashiri, T., Shimizu, S., Shigematsu, N., Kobayashi, D. & Shimazoe, T. Donepezil ameliorates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via a neuroprotective effect. *J. Pharmacol. Sci.* (2019) doi:10.1016/j.jphs.2019.05.009.
5. Ferrier, J. *et al.* Cholinergic Neurotransmission in the Posterior Insular Cortex Is Altered in Preclinical Models of Neuropathic Pain: Key Role of Muscarinic M2 Receptors in Donepezil-Induced Antinociception. *J. Neurosci.* **35**, 16418–16430 (2015).
6. Boyle, Y. *et al.* The effect of a combination of gabapentin and donepezil in an experimental pain model in healthy volunteers: Results of a randomized controlled trial. *Pain* **155**, 2510–2516 (2014).
7. Kogure, T. *et al.* Donepezil, an Acetylcholinesterase Inhibitor, Can Attenuate Gabapentinoid-Induced Somnolence in Patients with Neuropathic Pain: A Retrospective Chart Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* **31**, 4–9 (2017).
8. Basnet, A. *et al.* Donepezil provides positive effects to patients treated with gabapentin for neuropathic pain: an exploratory study. *Acta Anaesthesiol Scand* **58**, 61–73 (2014).
9. Gharaei, H. & Shadlou, H. A brief report on the efficacy of donepezil in pain management in Alzheimer’s disease. *J Pain Palliat Care Pharmacother* **28**, 37–39 (2014).
10. Folkesson, A., Honoré, P. H., Andersen, L. M., Kristensen, P. & Bjerrum, O. J. Low dose of donepezil improves gabapentin analgesia in the rat spared nerve injury model of neuropathic pain: single and multiple dosing studies. *J Neural Transm (Vienna)* **117**, 1377–1385 (2010).
11. Kimura, M., Hayashida, K., Eisenach, J. C., Saito, S. & Obata, H. Relief of hypersensitivity after nerve injury from systemic donepezil involves spinal cholinergic and  $\gamma$ -aminobutyric acid mechanisms. *Anesthesiology* **118**, 173–180 (2013).
12. Clayton, B. A., Hayashida, K., Childers, S. R., Xiao, R. & Eisenach, J. C. Oral donepezil reduces hypersensitivity after nerve injury by a spinal muscarinic receptor mechanism. *Anesthesiology* **106**, 1019–1025 (2007).
13. Kim, S. H. *et al.* Beyond symptomatic effects: potential of donepezil as a neuroprotective agent and disease modifier in Alzheimer’s disease. *Br. J. Pharmacol.* **174**, 4224–4232 (2017).
14. Gomaa, A. A. *et al.* Evaluation of the neuroprotective effect of donepezil in type 2 diabetic rats. *Fundam Clin Pharmacol* (2020) doi:10.1111/fcp.12585.
15. Atef, M. M., El-Sayed, N. M., Ahmed, A. A. M. & Mostafa, Y. M. Donepezil improves neuropathy through activation of AMPK signalling pathway in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biochem. Pharmacol.* **159**, 1–10 (2019).
16. Kerckhove, N., Pereira, B., Pezet, D. & Balayssac, D. Clinical assessment of new anti-neuropathic strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pain should not be the principal endpoint. *Pain* **158**, 180–182 (2017).
17. Yeo, F. *et al.* Minimal clinically important difference of the EORTC QLQ-CIPN20 for worsening peripheral neuropathy in patients receiving neurotoxic chemotherapy. *Support Care Cancer* **27**, 4753–4762 (2019).
18. Postma, T. J. *et al.* The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur. J. Cancer* **41**, 1135–1139 (2005).

19. Alberti, P. *et al.* Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin. *Ann. Oncol.* **25**, 257–264 (2014).
20. Le-Rademacher, J. *et al.* Patient-reported (EORTC QLQ-CIPN20) versus physician-reported (CTCAE) quantification of oxaliplatin- and paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy in NCCTG/Alliance clinical trials. *Support Care Cancer* **25**, 3537–3544 (2017).
21. Smith, E. M. L. *et al.* Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* **309**, 1359–1367 (2013).

## PRODIGE 69 – FOLFIRINEC

Folfirinox versus platine – étoposide en première ligne de traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3 métastatiques gastro-entéro-pancréatiques ou de primitif inconnu associé à l'établissement d'un profil moléculaire pour identification de cibles thérapeutiques et de biomarqueurs prédictifs



### Promoteur

CHU de Dijon

### Plan

Étude de phase II multicentrique, randomisée et comparative

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

- Comparer la survie sans progression (SSP) entre mFOLFIRINOX et platine – étoposide évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.

### Objectifs secondaires :

- SSP selon la relecture centralisée (critères RECIST v1.1)
- Taux de meilleure réponse objective (TRO)
- Survie globale (SG)
- Évènements indésirables selon le NCI CTC V4.0
- Dose intensité – réductions de dose
- Qualité de vie évaluée par les questionnaires EORTC, QLQ-C30 et EQ-5D-5L
- Établir un profil moléculaire dans les 2 mois après l'envoi de l'échantillon de la tumeur pour chaque patient inclus dans l'étude et fournir un compte-rendu de RCP moléculaire à l'investigateur prenant en charge le patient.
- Pourcentage de perte d'expression de Rb (indépendamment du sous-groupe petites cellules ou grandes cellules)
- Corrélation entre TRO, SSP et SG et les altérations moléculaires (Rb, TP53, MSH2...) dans les deux bras de traitement

## CRITÈRES D'INCLUSION

- Carcinome neuroendocrine peu différencié de grade 3 (KI67>20 %) ou MINEN avec composante de carcinome neuroendocrine peu différencié de grade 3 représentant  $\geq 30\%$  de la tumeur
- Tumeur primitive d'origine gastro-entéro-pancréatique ou inconnue
- Sous types histologiques incluables : à petites cellules ou à grandes cellules ou non à petites cellules ou non typables
- Maladie métastatique
- 1<sup>re</sup> ligne de traitement pour une maladie métastatique. Pas de chimiothérapie ou de traitement systémique à visée antitumorale préalable
- Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1 évaluée par scanner ou IRM
- Bloc tumoral disponible
- PNN  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ , plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/l$  et hémoglobine  $> 8$  g/dl
- Bilirubine totale  $\leq 1.5N$ , ASA  $\leq 2.5N$ , ALAT  $\leq 2.5N$  ou ASAT et ALAT  $\leq 5N$  en cas de métastases hépatiques
- Age  $\geq 18$  ans
- Statut de performance ECOG  $\leq 1$
- Patient en capacité de comprendre les modalités de l'essai thérapeutique, de signer le consentement éclairé et de se conformer aux exigences du protocole

- Les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes (ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer) doivent s'engager à utiliser des moyens de contraception efficaces tout au long de l'étude et au cours des 6 mois suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude
- Patient affilié à la sécurité sociale

### CRITÈRES DE NON-INCLUSION

- Tumeur neuroendocrine de grade 3 bien différenciée selon la classification OMS 2017
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft and Gault)
- Déficit partiel ou complet en Dihydropyrimidine Deshydrogenase (DPD) (uracilémie  $\geq$  16 ng/mL)
- Maladie de Gilbert connue
- Neuropathie préexistante permanente (grade  $\geq$  2 NCI CTC V4.0)
- Traitement préalable par chimiothérapie ou thérapie ciblée
- Métastases cérébrales symptomatiques. Une radiothérapie des lésions cérébrales ou de l'encéphale *in toto* est nécessaire avant inclusion en présence de symptôme. Les patients ayant des métastases asymptomatiques ou stables sous corticothérapie dans les 2 semaines précédant l'inclusion sont incluables
- Traitement par sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD
- Traitement par millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Femme enceinte ou allaitante
- Infection active et/ou connue par le VIH, hépatite B ou C
- Antécédent de pathologie maligne dans les trois dernières années à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou du carcinome *in situ* du col utérin correctement traités
- Maladie chronique non contrôlée ou infection active incompatible avec une participation à l'étude
- Vaccination (vaccin vivant) dans les 30 jours précédant le début du traitement
- Personne privée de liberté ou sous tutelle
- Intervalle QTc  $>$  450 msec pour les hommes et  $>$  470 msec pour les femmes à l'ECG
- $K^+ <$  LIN,  $Mg^{2+} <$  LIN,  $Ca^{2+} <$  LIN
- Antécédents ou hypersensibilité connue à l'un des agents de chimiothérapie de l'étude ou à leurs excipients
- Patient participant à un autre essai clinique et en cours de traitement ou dont le traitement s'est terminé moins de quatre semaines avant l'inclusion

### TRAITEMENT À L'ÉTUDE

#### **Bras expérimental – mFOLFIRINOX:**

mFOLFIRINOX toutes les deux semaines pendant 12 cycles (6 mois)

- Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en perfusion iv à J1
- Irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> en perfusion iv à J1
- Acide Folinique 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion iv à J1
- 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> administré en continu 46 h en iv

#### **Bras contrôle – platine/étoposide (PE):**

CISPLATINE – ÉTOPOSIDE toutes les trois semaines pour 6 à 8 cycles (6 mois)

- Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, J1
- Étoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, J1, 2, et 3
- Hydratation avant et après administration

**OU**

CARBOPLATINE – ÉTOPOSIDE toutes les 3 semaines pour 6 à 8 cycles

- Carboplatine AUC 5, en perfusion iv à J1
- Étoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, J1, 2, et 3

## RANDOMISATION

Les patients seront randomisés selon un ratio de 1:1 en utilisant une technique de minimisation et stratifiée en fonction des paramètres suivants :

- Centre
- Statut de performance: ECOG 0 vs 1
- Ki67 < 55 % vs  $\geq$  55 %
- Sous type histologique : petites cellules vs grandes cellules ou non à petites cellules ou non typables

## CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Les hypothèses statistiques concernant le critère de jugement principal sont :

- $H_0$  : les médianes de SSP ne sont pas différentes entre les deux bras.
- $H_1$  : une différence de 2,5 mois de la médiane de SSP est espérée en faveur du mFOLFIRINOX : passage de 5 mois dans le bras platine/étoposide à 7,5 mois dans le bras mFOLFIRINOX. Avec un risque  $\alpha$  bilatéral de 5 % et une puissance de 80 %, 203 événements (progression radiologique ou décès) sont nécessaires pour démontrer la différence de 2,5 mois de la médiane de SSP (HR = 0.67). Avec un suivi de 24 mois, un taux de recrutement de 5 patients par mois et en prenant compte 10 % de patients perdus de vue, 218 patients devront être randomisés.

Une analyse intermédiaire est prévue à 50 % des événements soit 102 événements (progression radiologique ou décès). L'analyse intermédiaire est planifiée pour mettre en évidence précocement l'efficacité (rejet de  $H_0$ ) ou la futilité (accepter  $H_0$ ). Les p-values seront calculées avec la fonction d'O'Brien – Fleming selon le nombre réel d'événements

## ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses seront faites en intention de traiter (ITT) sur tous les patients randomisés. Les caractéristiques à l'inclusion seront décrites sur l'ensemble de la population et par bras de traitement.

La description des toxicités et des autres variables à l'inclusion se fera à l'aide des statistiques descriptives usuelles : pour les variables quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, minimum, maximum et pour les variables qualitatives : fréquences et pourcentages (avec intervalle de confiance).

Les analyses de survie seront réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les deux bras seront comparés à l'aide du test du log-rank. Les HR seront calculés à l'aide de modèles de Cox (non ajustés ou ajustés sur des variables de stratification). Les comparaisons entre les deux bras seront effectuées à l'aide du test t de Student, ou du test de Wilcoxon (selon la distribution des variables) pour les variables quantitatives, et du test  $\chi^2$ , ou de Fischer Exact pour les variables qualitatives. Les patients seront suivis régulièrement jusqu'à la fin de l'étude.

## ÉTUDE ANCILLAIRE

L'étude FOLFIRINEC est couplée à la réalisation d'un profil moléculaire de chaque tumeur par NGS, et immunohistochimie. Ce profil moléculaire fera l'objet d'une discussion en RCP moléculaire. Le compte-rendu de RCP moléculaire sera envoyé à l'investigateur durant l'essai clinique environ deux mois après réception du bloc tumoral. Ce profil moléculaire permettra aussi d'explorer les biomarqueurs de réponse à la chimiothérapie. Des échantillons sanguins seront également collectés pour l'analyse de l'AND tumoral circulant.

## NOMBRE DE PATIENTS

218 patients

**DURÉE DE RECRUTEMENT  
ET DURÉE DE PARTICIPATION DE CHAQUE PATIENT**

Rythme théorique de recrutement : 5 par mois

Nombre de centres : 50

Début théorique des inclusions : Septembre 2020

Fin théorique des inclusions : Septembre 2024

Analyse des critères principal et secondaires prévue : Septembre 2026

Chaque patient sera traité pendant 6 mois puis sera suivi pendant 18 mois. La durée minimum de participation à l'essai est de 24 mois.

## PRODIGE 41 – BEVANEC

Évaluation de l'efficacité du bevacizumab associé à du Folfiri en deuxième ligne après échec de l'association cisplatine (ou carboplatine) – étoposide chez des patients atteints d'un carcinome neuroendocrine peu différencié de primitif gastro-entéro-pancréatique ou inconnu avancé inopérable.  
Étude de phase 2 randomisée non comparative



### Promoteur

Hospices Civils de Lyon  
BP 2251  
3 quai des Célestins,  
69229 LYON cedex 02

### Coordonnateur

Pr. Thomas WALTER

### Oncologie Médicale

– Hépatogastroentérologie  
Hôpital Edouard Herriot  
Pav. E/L  
5 Place d'Arsonval  
69437 LYON Cedex 03  
Tél : 04 72 11 73 98 ; Fax : 04 72 11 91 53  
Email : [thomas.walter@chu-lyon.fr](mailto:thomas.walter@chu-lyon.fr)

## JUSTIFICATION / CONTEXTE

Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (NEC) représentent un sous-groupe de tumeurs neuro endocrines (TNE) agressives. Les sites primitifs les plus fréquents sont broncho-pulmonaires et digestifs. Les NEC gastro-entéro-pancréatiques (GEP-NEC) représentent 7-21 % de l'ensemble des TNE GEP.

Des données récentes sur la présentation initiale des GEP-NEC ont été rapportées dans deux études rétrospectives et une étude de cohorte française. Aucun standard n'est défini en seconde ligne de traitement pour les NEC. Ces NEC, malgré un pronostic très péjoratif, ont une chimiosensibilité certaine, proches des NEC bronchiques. Des polychimiothérapies de type Folfiri ou Folfox ou des monochimiothérapies comme par exemple le temozolomide sont des options proposées mais avec un niveau de preuve faible. Le bevacizumab associé à une chimiothérapie cytotoxique a montré des résultats prometteurs dans les TNE bien différenciées (essai BETTER), connues pour être hyper-vasculaires. L'efficacité du bevacizumab a également été suggérée chez des patients avec NEC, mais jamais dans le cadre d'une étude de phase II. Son association avec le Folfiri est efficace et bien tolérée dans le cancer colorectal métastatique. L'association Folfiri – bevacizumab représente potentiellement un traitement optimisé par rapport à une chimiothérapie seule par Folfiri. Aucun résultat d'étude de phase II ou de phase III n'a été rapporté pour ces patients, et aucun essai de phase II et/ou III en cours n'est recensé à ce jour.

## OBJECTIFS

### Objectif principal :

Montrer que l'association Folfiri – bevacizumab, après échec d'une chimiothérapie de première ligne par platine-étoposide, permet d'allonger significativement la survie globale chez des patients adultes avec GEP-NEC

### Objectifs secondaires :

- Taux de réponse objective (réponse complète + réponse partielle)
- Durée de réponse objective
- Taux de contrôle tumoral (réponse objective + maladie stable)
- Survie sans progression
- Toxicité
- Réponse biochimique (LDH, NSE, chromogranine A)

**MÉTHODOLOGIE / SCHÉMA DE LA RECHERCHE**

Étude de Phase II, nationale, multicentrique, randomisée, non comparative, en ouvert évaluant la tolérance et l'efficacité de l'association Folfiri – bevacizumab versus une chimiothérapie par Folfiri après échec de platine-étoposide chez les patients atteints de NEC progressif de primitif GEP ou inconnu.

Les patients seront suivis jusqu'à leur décès, et pour une durée minimale de 6 mois.

**CRITÈRES DE JUGEMENT**

• Critère principal :

Le critère de jugement principal est le taux de patients vivants à 6 mois de traitement.

• Critère(s) secondaire(s) :

- La réponse objective est mesurée toutes les 8 semaines par examen morphologique (IRM ou TDM thoraco-abdomino-pelvienne et cérébrale injectée) selon les critères RECIST 1.1.

- La durée de réponse objective est calculée à compter de la première réponse objective et jusqu'à progression ou décès.

- Le taux de contrôle tumoral est la somme du taux de réponse objective (taux de réponse complète + taux de réponse partielle) et de maladie stable.

- La survie sans progression est calculée à compter de la 1<sup>re</sup> administration du traitement et jusqu'à progression définie selon les critères RECIST 1.1. ou décès (quelle que soit la raison).

Ces 4 critères (réponse objective, durée de la réponse, contrôle tumoral et survie sans progression) seront évalués à partir des résultats en lecture locale et par relecture centralisée, réalisée a posteriori par la FFCD.

- La toxicité des traitements est mesurée par la fréquence et la sévérité des événements indésirables, graves ou non, à chaque visite protocolaire des patients et à chaque visite de suivi post traitement selon le CTCAE V4.03, selon le traitement réellement reçu (avec ou sans bevacizumab).

- La meilleure réponse biochimique de chaque marqueur (LDH, NSE, et CgA) est calculée entre le début du traitement et le niveau le plus bas survenu sous chimiothérapie. La réponse biochimique est définie comme étant la normalisation ou la diminution de plus de 50 % des taux pré-thérapeutiques.

**POPULATION CIBLE**

Cette étude porte sur des patients adultes atteints de NEC histologiquement confirmé (à petites et grandes cellules selon la classification OMS 2010), avancé (non résécable ou métastatique), de primitif GEP ou de primitif inconnu, après échec d'une première ligne de traitement combinant cisplatine (ou carboplatine) et étoposide.

**CRITÈRES D'INCLUSION**

Hommes ou femmes d'âge  $\geq 18$  ans

- Carcinome neuroendocrine peu différencié (NEC) du tube digestif (œsophage jusqu'au canal anal) et biliopancréatique ou de primitif inconnu, localement avancé et/ou métastatique
- Relecture centralisée du diagnostic par un pathologiste référent en TNE (réseau TENPATH)
- Indication d'une chimiothérapie de deuxième ligne, après progression documentée selon les critères RECIST V1.1, d'une première ligne thérapeutique de chimiothérapie par cisplatine (ou carboplatine) + étoposide ou en cas de progression dans les 6 mois suivant l'arrêt de cette première ligne de traitement
- Indication d'une chimiothérapie de deuxième ligne pour les patients réfractaires ou contre-indiqués à une chimiothérapie par platine-étoposide
- Patients présentant au moins une lésion cible mesurable selon les critères RECIST V1.1, en territoire non préalablement irradié
- État général  $\leq 2$  (OMS)
- Patient en âge de procréer acceptant d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 6 mois qui suivent la dernière administration.
- Patients ayant signé le consentement éclairé

## CRITÈRES DE NON INCLUSION

**Liés à la tumeur, au patient et au traitement antérieur :**

- Tumeur neuro-endocrine (TNE) bien différenciée
- Tumeur mixte sauf si le contingent NEC est > 70 %, le patient est éligible
- Chimiothérapie de première ligne autre que cisplatine (ou carboplatine) et étoposide
- Toute maladie maligne dans les trois années précédant la randomisation, à l'exception du carcinome basocellulaire ou de tout cancer in situ traité à visée curative
- Femme enceinte ou allaitante
- Absence de contraception efficace (pour les hommes ou les femmes en âge de procréer)
- Toute condition médicale, géographique, sociologique, psychologique ou une situation juridique ne permettant pas au patient de terminer l'étude ou de signer un formulaire de consentement éclairé

**Liés à la chimiothérapie (Folfiri) :**

- Toute maladie évolutive suivante non contrôlée dans les 6 mois précédant la randomisation : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, détresse respiratoire, insuffisance cardiaque congestive (NYHA III-IV), angor instable, infarctus du myocarde, arythmie significative
- Déficit partiel ou complet en dihydropyrimidine déshydrogénase : uracilémie  $\geq 16$  ng/ml
- Syndrome de Gilbert connu
- Taux de bilirubine totale > 1,5 x la limite normale supérieure (LNS); ASAT et / ou ALAT > 5 x LNS ; TP < 50 %
- Polynucléaires neutrophiles (PNN) <  $1.5 \times 10^9/L$ , plaquettes <  $100 \times 10^9/L$ , hémoglobine < 9 g/dl
- Diarrhée chronique non contrôlée, occlusion ou subocclusion intestinale non résolue
- Antécédents de réaction anaphylactique ou d'intolérance connue à l'atropine (sulfate) ou au lopéramide ou aux antiémétiques administrés en association avec le Folfiri
- Tout traitement avec des agents anticonvulsivants concomitants, inducteurs du CYP3A4 (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), au moins stoppés depuis > 7 jours

**Liés au bevacizumab :**

- Plaie non cicatrisée ou chirurgie importante au cours de 28 derniers jours
- Métastases cérébrales non contrôlées (par un traitement local)
- Toute maladie évolutive non contrôlée dans un délai de 1 mois avant la randomisation : hémorragie digestive de grade 3-4 (ulcère gastroduodénal, œsophagite érosive ou gastrite), maladie infectieuse ou inflammatoire intestinale, diverticulite, embolie pulmonaire ou autres événements thromboemboliques non contrôlés
- Hypertension artérielle non contrôlée, définie comme une pression artérielle systolique > 140 mmHg ou diastolique > 90 mmHg
- Patients sous traitement anticoagulant avec une dose instable de traitement antagoniste par vitamine K, et/ou ayant un INR hors norme (> 3) dans les quatre semaines précédant la randomisation
- Protéinurie vérifiée supérieure ou égale à 1 g/24 heures dosée sur urines de 24 heures si le contrôle à la bandelette urinaire des protéines est supérieure ou égale à 2+
- Clairance de la Créatinine (MDRD) < 50 ml/min.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés.

## CRITÈRES D'ARRÊT DE TRAITEMENT

- Décès,
- Patient perdu de vue,
- Certains événements indésirables graves,
- Progression de la maladie.

## PROCÉDURES

**Conditions d'administration du bevacizumab :**

Une cure toutes les 2 semaines (J1 = J15) selon les modalités suivantes :

- bevacizumab 5 mg/kg dans du NaCl 0,9 % en perfusion IV de 90 minutes à J1. Si la première dose de bevacizumab est bien tolérée (pas de fièvre ou des frissons pendant la perfusion),

la 2<sup>e</sup> perfusion de bevacizumab peut être administrée en perfusion IV de 60 minutes. En cas de bonne tolérance de la 2<sup>e</sup> injection, les injections suivantes pourront être raccourcies à 30 min (selon les recommandations du RCP).

### Conditions d'administration du Folfiri :

Une cure toutes les 2 semaines (J1 = J15) selon les modalités suivantes :

- Traitement antiémétique selon le protocole du centre.
- Irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 120 min
- Administration en Y : folinate de calcium 400 mg/m<sup>2</sup> ou levofolinate 200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 2 heures
- 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV bolus (< 10 min)
- 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV continue de 46 heures

En cas de surface corporelle > 2,0 m<sup>2</sup>, les doses administrées d'irinotécan et de 5-FU seront celles calculées pour une surface corporelle de 2,0 m<sup>2</sup>.

### Procédures spécifiquement liées à la recherche :

Il n'y a pas de procédure supplémentaire dans le cadre de cette étude par rapport au suivi classique d'un patient traité par chimiothérapie, sauf une bandelette urinaire chez les patients randomisés dans le bras bevacizumab pour en surveiller sa tolérance.

## RAPPORT BÉNÉFICES/RISQUES

### Bénéfices :

Le patient peut attendre un bénéfice personnel de sa participation à la recherche si l'étude est favorable avec une augmentation de la survie globale chez les patients randomisés dans le bras Folfiri-bevacizumab. Ils peuvent aussi bénéficier d'une amélioration de leurs symptômes liés à leur maladie (diminution des douleurs en regards de métastases, diminution de l'altération de l'état général et amélioration de leur qualité de vie). Dans ce cas une pause thérapeutique (partielle avec poursuite du bevacizumab ou totale) est autorisée après les 6 mois de traitement. Le traitement peut-être repris après progression dans un délai de deux ans maximum après la première administration.

Un bénéfice collectif est envisageable car cette association Folfiri-bevacizumab pourrait devenir le traitement de deuxième ligne de référence contre ce cancer, après échec d'une chimiothérapie de première ligne, où il n'existe actuellement aucun standard thérapeutique.

### Risques :

Les patients seront pris en charge de manière conventionnelle par leur médecin référent dans un établissement de santé pour tout traitement de type chimiothérapie (prise de sang, examen physique, évaluation morphologique...). Aucune visite, aucun surcoût et aucun examen complémentaire ne sont prévus pour cette étude sauf une bandelette urinaire chez les patients randomisés dans le bras bevacizumab pour en surveiller sa tolérance. Les risques encourus par les patients sont bien connus pour le bras Folfiri-bevacizumab et comportent : a) les risques communs à toute chimiothérapies IV (utilisation d'une chambre implantable, prise de sang, perfusion, ...); b) les effets secondaires du FOLFIRI sont bien connus des prescripteurs et bien identifiés dans les recommandations émises en France ([www.tncd.org](http://www.tncd.org)); c) les effets secondaires du bevacizumab (hypertension artérielle, protéinurie...) sont bien connus des prescripteurs et bien identifiés dans les recommandations émises en France ([www.tncd.org](http://www.tncd.org)). Nous nous référons également aux RCP des produits.

Ces effets secondaires seront pris en charge par le médecin et en accord avec le protocole, tant au niveau des adaptations de dose que de l'utilisation des médicaments concomitants.

### Balance bénéfice/risque :

Le pronostic des patients atteints de NEC reste très péjoratif avec une médiane de survie inférieure à 15 mois.

En l'absence d'essai prospectif de phase 2 ou 3, une polychimiothérapie de type Folfiri est actuellement l'option thérapeutique recommandée en deuxième ligne dans le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCDD), suite aux résultats de la cohorte nationale [cepd.fr](http://cepd.fr).

Les toxicités attendues sous traitement par Folfiri ou Folfiri-bevacizumab sont bien documentées en pathologie tumorale colorectale et des recommandations ont été émises pour leur prise en

charge dans le TNCD ([www.tncd.org](http://www.tncd.org)). Le bevacizumab représente un espoir réel d'améliorer les résultats du Folfiri dans cette indication.

Au total la balance bénéfice/risque espérée est favorable.

### NOMBRE DE SUJETS

Il est prévu d'inclure au total 124 patients, randomisés en deux groupes :

- Groupe 1 : Folfiri (bras contrôle)
- Groupe 2 : Folfiri-bevacizumab (bras expérimental)

Avec les hypothèses suivantes :

- H0: 35 % ou moins de patients vivants à 6 mois est insuffisant
- H1: plus de 35 % de patients vivants à 6 mois indiquerait un bénéfice potentiel de l'association thérapeutique. Un taux de 50 % est attendu.

L'utilisation d'un bras contrôle dans cet essai permettra de confirmer le pourcentage théorique de 35 %. Ce taux est basé d'un point de vue d'expert sur une estimation réalisée à partir de données de petites études rétrospectives disponibles dans ce domaine (7-9, 12). Tous les objectifs de l'étude (survie globale, survie sans progression, réponse objective, tolérance, réponse biochimique) seront également reportés sur ce bras contrôle. Avec un risque  $\alpha = 10\%$  et une puissance = 85 %, selon la méthode binomiale exacte (13), il sera nécessaire d'inclure 59 patients par bras. En supposant que 5 % des patients ne pourront pas être évalués dans la population en intention de traiter, il conviendra d'inclure 62 patients par bras.

Les règles de décision, sur les 59 patients, s'appliqueront uniquement au bras expérimental, avec un traitement déclaré :

- inefficace si  $\leq 25$  patients sont vivants à 6 mois ;
- efficace si  $\geq 26$  patients sont vivants à 6 mois.

### PARTICIPATION À UNE AUTRE RECHERCHE

Un patient ne peut pas participer simultanément à une autre recherche interventionnelle jusqu'à progression de sa maladie (critères RECIST 1.1).

### DURÉE DE L'ÉTUDE

Durée de la période d'inclusion : 30 mois

Durée de la participation pour chaque sujet : 24 mois

Durée totale de l'étude : 54 mois

Démarrage prévisionnel des inclusions : 2<sup>e</sup> trimestre 2017

### LIEU DE LA RECHERCHE

26 centres référencés au sein de la FFCD et/ou de RENATEN.

### RETOMBÉES ATTENDUES

L'utilisation du bevacizumab associé au Folfiri permettrait d'augmenter la survie globale des patients atteints d'un NEC et deviendrait une option thérapeutique voire une recommandation en 2<sup>e</sup> ligne de traitement dans cette maladie.

### COMITÉ DE SURVEILLANCE INDEPENDANT

Ce comité sera composé de 3 membres :

- un pharmacien : Dr. Laghouti
- deux médecins : Pr. Borbath et Pr. Borson-Chazot

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DE L'ÉTUDE**

	Sélection ≤ 21 jours avant inclusion		Visite durant le traitement (maximum de 24 mois)		Visite de suivi	
	Jour 1 de chaque cycle (+/-3 jours)	Toutes les 8 semaines (+/-1 sem)	4 semaines après la dernière dose	Toutes les 8 semaines (+/-1 sem)		
Obtention du consentement éclairé signé	X					
<b>Examen clinique</b>						
Description du cancer						
Histoire médicale et traitement anti-tumorale antérieur						
Traitements antérieurs /concomitants	X	X				
Examen Physique: poids, pression artériel, pouls, taille	X	X				
État général (OMS)	X	X				
<b>Évaluation morphologique</b>						
Évaluation tumorale radiologique par RECIST v1.1 (TDM Thoraco-abdomino-pelvien+ cérébral ou IRM)	X	X			X (si stoppé pour toxicité)	
IRM/TDM os*	X*	X*			X*	
ECG +/- examen par un cardiologue si nécessaire	X	X				
<b>Bilan biologique</b>						
Hématologie (hémoglobine, hématoците, plaquettes, globules rouges, leucocytes, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, lymphocytes, monocytes.)	X	X			X	
Coagulation (TCA, TP, fibrinogène)						
<b>Uracémie</b>	X					
Biochimie (calcium, magnésium, sodium, potassium, phosphatases alcalines, ALT (SGPT), AST (SGOT), bilirubine directe, bilirubine indirecte, bilirubine totale, γ-GT, albumine, créatinine, urée, protéines totales, glycémie à jeun)	X	X			X	
Chromogranine A, NSE, LDH	X	X			X	
Bandelette urinaire ± 24 h protéinurie	X	X			X	
Test de grossesse sérique (β-HCG) pour les femmes en âge de procréer	X					
<b>Traitement</b>						
Bevacizumab		X				
Folfiri		X				
Visites de suivi					X	

\* Si cliniquement indiqué: IRM ou TDM sur des lésions osseuses identifiées. Si les lésions osseuses sont considérées comme des cibles, l'IRM ou le TDM est requis à la visite de sélection et toutes les 8 semaines (+/- 1 sem.) durant la période de traitement et de suivi. Si les lésions ne sont pas considérées comme des cibles, le suivi de ces lésions sera laissé à la discrétion de l'investigateur.

# CLACICC : corrélation entre la détection de l'ADN circulant et le délai de récurrence des patients traités pour un cancer colorectal non métastatique

Étude ancillaire du PHRC ASPIK (PRODIGE 50, PHRC K15-090)

## Comité de rédaction

Frédéric Di Fiore, David Sefrioui,  
Pierre Michel

76031 Rouen Cedex

Tél. : 02 32 88 82 65

Fax : 02 32 88 82 87

## Investigateur principal

Investigateur principal: Pr F. Di Fiore (CHU  
Rouen, Inserm U1245)

## Type d'essai

Recherche Biomédicale hors produits de Santé

## Promoteur

Délégation à la Recherche Clinique  
et à l'Innovation  
CHU de Rouen  
1 rue de Germont

## Population concernée

Patients opérés d'un cancer colorectal  
non métastatique et justifiant ou non d'une  
chimiothérapie adjuvante et inclus dans  
la phase de screening de l'étude ASPIK  
PRODIGE 50

## PRINCIPAUX POINTS DU RATIONNEL

La détection de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) a montré un impact prédictif et pronostique dans le cancer colorectal (CCR) métastatique (1-5). À ce jour, son intérêt dans le suivi clinique des patients traités pour un CCR localisé a également été suggéré. Les principales données de la littérature sur le sujet montrent que :

- La détection de l'ADNt au stade localisé est possible. Les travaux de Bettogowda et al. ont montré, sur une population comportant différents types de tumeurs localisées ou métastatiques dont 24 CCR, que l'ADNtc était présent chez 73 % des patients traités pour un CCR localisé (6).
- la quantité d'ADNt est détectable en pré et post-opératoire avec une tendance à être plus importante avant la résection (7). Dans un travail de 2003, parmi les patients analysés en post-opératoire (stade I à IV) sur des prélèvements réalisés au delà de la première semaine postopératoire, 27 % avaient de l'ADNtc détectable (mutation KRAS exon 2) et un risque de 63 % de récurrence. En cas d'ADNt négatif le risque de récurrence était de 2 % (8).
- La détection de l'ADNtc semble être pertinente pour dépister précocement la récurrence dans une étude réalisée sur un nombre de 11 patients sélectionnés rétrospectivement (6 avec récurrence versus 5 sans récurrence), et incluant seulement 2 stades III (9). Un prélèvement sanguin était réalisé à J0, J8, J30 et tous les 3 mois. Les altérations somatiques utilisées pour tracer la présence d'ADNt étaient des SSVs (*somatic structural variations*) spécifiques pour chaque patient et détectées par NGS par comparaison entre ADN de la tumeur et ADN normal. Les analyses à la recherche d'ADNtc étaient ensuite réalisées par PCR digitale selon les altérations candidates retrouvées à l'étape NGS (entre 2 à 6 ddPCR par patient). Sur les 151 prélèvements issus des 11 patients inclus, l'ADNtc a été détecté chez 6/6 des patients avec récurrence contre 0 chez les patients sans récurrence, soit une sensibilité et une spécificité de 100 %. De manière intéressante, la détection de l'ADNtc chez les 6 patients avec récurrence précédait de 10 mois en moyenne (2 – 15 mois) la détection clinique basée sur le suivi habituel. De plus, aucun ADNtc n'était détectable pour les patients sans récurrence. L'élévation de l'ACE précédait de 3,5 mois en moyenne le diagnostic de la récurrence, soit une précocité moyenne de 6,5 mois de l'ADNt par rapport à l'ACE sur cet effectif.

- L'étude de Tie et al. a confirmé ces résultats sur une série de 231 patients opérés d'un adénocarcinome du côlon stade II ou III (10). L'objectif du travail était de déterminer l'impact pronostique de la détection postopératoire de l'ADNtc, cette analyse étant réalisée à partir du séquençage ciblé de 15 gènes au sein de la tumeur de chaque patient. Un prélèvement sanguin était réalisé 4 à 10 semaines après la résection puis tous les 3 mois pendant 2 ans. Parmi les 178 patients opérés et ne recevant pas de chimiothérapie post opératoire, 14 (7,9 %) avaient un ADNtc détectable et 11/14 (78,6 %) ont récidivé dans les 3 ans. Parmi les 164 patients qui avaient un ADNtc non détectable, seuls 14 (9 %) ont récidivé. Par ailleurs, la survie sans récurrence à 3 ans était estimée à 0 % pour les patients avec un ADNtc lors du suivi post-opératoire versus 90 % pour ceux sans ADNtc (HR = 18 IC95 :7,9-40 ; p<0,001). En analyse multivariée intégrant le sexe, le site tumoral et la différenciation, le stade T, le nombre de ganglions (> ou < 12), l'envahissement vasculaire et lymphatique, le statut MSI, le groupe clinique à risque élevé ou faible, et le taux d'ACE, les deux seuls facteurs indépendants associés à la survie sans récurrence étaient le stade T (T3 vs T4, HR = 8.1) et l'absence d'un ADNtc détectable en post-opératoire avec un hazard ratio à 28. Ainsi dans cette population, la sensibilité et la spécificité de l'ADNtc pour prédire le risque de récurrence à 36 mois étaient de 48 % et 100 %, respectivement. Parmi les 20 patients prélevés tous les 3 mois non traités par chimiothérapie postopératoire et qui ont présenté une récurrence, 11 avaient un ADNtc positif en postopératoire. Le délai de récurrence était compris entre 99 et 641 jours avec une moyenne de 232 jours (8 mois). Pour les 9 dont le ADNtc était négatif en postopératoire, le marqueur s'est positif dans 8 cas avant le diagnostic de récurrence, en moyenne 121 jour (3 mois) avant le diagnostic mais avec un intervalle de 0 à 616 jours et une médiane inférieure à 3 mois. Parmi les 7 patients ayant récidivé après une chimiothérapie postopératoire, 2 avaient un ADNtc positif en fin de traitement et la récurrence a été diagnostiquée plus de 11 mois après (343 et 472 jours). Pour les patients dont l'ADNtc n'était pas détectable à la fin de chimiothérapie, dans 3 cas l'ADNtc ne s'est pas positif au moment du diagnostic de récurrence et dans 2 cas l'ADNtc s'est positif avec un délai de 0 et 266 jours par rapport au diagnostic de récurrence.
- Dans l'étude de Scholer et al, 21 patients opérés d'un CCR localisé ont été suivis avec des prélèvements pour détection de l'ADNtc en préopératoire, à J 8, 30 puis tous les 3 mois. Les 11 patients qui n'ont pas récidivé ont gardé au cours du temps ADNtc non détectable en postopératoire. Les 10 patients qui ont récidivé, dans 8 cas l'ADNtc était détectable plus de 6 mois avant le diagnostic clinique et dans 2 cas le délai était de situé entre 3 et 6 mois (11).
- Dans le travail de Reinert et al., l'ADNtc a été recherché en pré et postopératoire chez 130 patients avec un CCR stade I-III. De manière globale, l'ADNtc était détecté chez 14/16 des patients avec récurrences (HR 7.2). Durant la CT, une négativation de l'ADNtc a été observée chez 3 des 210 patients avec ADNtc positif en début de traitement. La détection de l'ADNtc était associée à la récurrence avec un HR à 17 en cas de détection en fin de CT adjuvante et de 42 en cas de détection durant le suivi après traitement. En moyenne, la détection de l'ADNtc précédait de 8 mois la récurrence clinique (12).

En résumé, ces principaux résultats suggèrent l'intérêt potentiel de la détection de l'ADNtc dans le suivi des patients traités pour un CCR localisé. Dans ce contexte, un essai est notamment en cours pour évaluer l'intérêt de la détection de l'ADNtc pour guider la stratégie postopératoire (chimiothérapie versus surveillance) chez les patients opérés d'un CCR stade II (CIRCULATE – PRODIGE 70). Cependant, les données actuelles sont très insuffisantes pour évaluer la place de ce marqueur dans une stratégie de surveillance et en particulier pour savoir si la valeur prédictive négative est suffisamment élevée pour ne pas faire les examens de surveillance actuellement recommandés dans le CCR stade II-III (13, 14). Il est nécessaire de faire un travail descriptif sur un échantillon significatif de patient pour dans un second temps prévoir une étude interventionnelle.

## DESIGN

Étude de cohorte de suivi des patients opérés d'un cancer du côlon de stade II/III avec prélèvement sanguin systématique pour le dosage de l'ADNtc

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### Objectif principal :

- Évaluer la valeur prédictive négative de l'ADNtc circulant sur le risque de récurrence dans les 6 mois qui suivent le prélèvement.

### Objectifs secondaires :

- Évaluer la valeur prédictive positive, la sensibilité et la spécificité de l'ADNtc circulant dans le prélèvement sanguin post-opératoire sur le risque de récurrence à 3 ans
- Étudier la valeur prédictive positive, de la sensibilité et de la spécificité de l'ADNtc sur le risque de récurrence à 6 mois (période entre deux prélèvements)
- Étudier la corrélation entre la détection de l'ADNtc et la survie sans récurrence à 36 mois
- Étudier la corrélation entre l'ADNtc et la survenue de polypes et de cancers invasifs sur les coloscopies de surveillance
- Étude des corrélations entre l'ADNtc, l'ACE et l'ADN total circulant
- Étude de l'association entre les résultats de la détection de l'ADNtc et le site de récurrence

## CRITÈRES D'INCLUSION

Les critères d'inclusion sont en majorité définis selon ceux de l'étude ASPIK :

- Cancer du colon stade III ou stade II (MSS) de haut risque histologiquement prouvé
  - T4bN0 ou T4aN0 tumeur pénétrant la surface du péritoine viscéral
  - ou moins de 12 ganglions examinés
  - ou au moins deux des critères suivants : envahissement lymphatique, invasion péri-nerveuse, invasion veineuse ; ou diagnostic sur syndrome occlusif ou sur une perforation ; ou tumeur peu différenciée).
- Patient « screené » dans le cadre de l'étude ASPIK
- Résection R0
- Traitement adjuvant par chimiothérapie proposé en RCP
- État général OMS 0 à 2
- TDM TAP avec injection de moins de 12 semaines
- Patient affilié à la sécurité sociale
- Signature du consentement éclairé après lecture de la lettre d'information

## CRITÈRES DE NON-INCLUSION

- Impossibilité de suivi
- cancer du rectum (pôle inférieur accessible au toucher rectal)

## PROCÉDURES

- Les analyses seront réalisées au sein d'IRON (équipe 3, Inserm 1245) de Rouen et en aveugle du suivi clinique.
- Pour chaque patient inclus, 2 tubes de 10 ml de sang seront prélevés tous les 6 mois (+/- 1 mois) avec un premier prélèvement réalisé lors du screening en postopératoire pour l'essai ASPIK, puis prélèvement à 6, 12, 18, 24, 30 36 mois soit 7 prélèvements par patient), dans des tubes (cf-DNA/cf-RNA préservative tubes Norgen® 63950) -pour la recherche d'ADNt, et envoyés au CRB EPIGENETEC pour conservation des prélèvements à - 80C.
- La recherche d'ADNt sera réalisée par digital PCR (plateforme Biorad QX200 ddPCR) et basée sur la ou les altération(s) identifiée(s) par NGS sur la tumeur primitive.

**ITEMS DU CRF**

1. Fiche de suivi tous les 3 mois
  - Statut vivant/décédé :
  - si décédé relation avec le cancer du colon oui/non, date du décès
  - résultat des examens de surveillance : (imagerie : écho, TDM, autre ; ACE, CA 19-9)
  - récidive : oui/non/doute
    - si oui :
    - date de la récurrence (examen)
    - localisation de la récurrence (foie, poumon, ganglion, péritoine, autre)
    - traitement réalisé : chirurgie, destruction (radio fréquence, radiothérapie...)
    - si doute :
    - symptôme clinique évocateur
    - élévation d'un marqueur (ACE, CA 19-9)
2. Fiche intermédiaire (si examen entre deux dates de suivi)
  - récidive oui/non
  - examen réalisé : écho, TDM, PET FDG, IRM, biopsie
3. Fiche de sortie d'étude
  - vivant sans récurrence à 36 mois
  - récidive en cours de traitement à 36 mois
  - décès (date, cause)
  - perdu de vue ou sortie volontairement de l'étude (date dernière nouvelle)

**NOMBRE THÉORIQUE DE PATIENTS À INCLURE**

L'objectif est d'analyser 100 récurrences. Selon les données de l'étude la plus récente de traitement adjuvant réalisée en France (IDEA France), le risque de récurrence est de 20 % pour les stades T3-N1 qui représente 2/3 des patients et de 40 % pour les T4 et /ou N2. Il est nécessaire de suivre 400 patients ( $400 \times 0,66 \times 0,2 = 52$  ;  $400 \times 0,3 \times 0,4 = 48$ ) pour trouver et analyser 100 récurrences (14).

**NOMBRE PRÉVU DE CENTRES**

134 centres de l'étude ASPIK.

**ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES**

L'objectif principal est d'évaluer la valeur prédictive négative de l'ADNtc dans les 6 mois suivant chaque prélèvement chez les patients opérés pour un cancer du colon stade III ou stade II à haut risque.

L'analyse statistique sera descriptive et son objectif est de designer une étude interventionnelle de simplification de la surveillance si la valeur prédictive négative est supérieure à 90 %.

**RÉFÉRENCES**

1. J Clin Oncol 2014 ;32:579-586.
2. Ann Oncol 2015 ;26 :1715-22
3. Dig Liver Dis 2015 ;47 :884-90
4. Nat Med 2008 ;14 :985-990
5. J Clin Oncol 2016 ; abs 3560

6. Sci Transl Med 2014;6, 224ra24
7. Br J Cancer 2014 ;111: 1482-9
8. Gut 2003;52:101-108
9. Gut 2016;65:625-34
10. Sci Transl Med 2016; 346:346ra92
11. Clin Cancer Res 2017 23(18):5437-5445
12. Jama Oncol 2019 ; 5(8):1124-1131
13. <http://www.tncd.org>
14. J Clin Oncol 2018 ;36 :1469-1477

#### VALIDATION PRODIGE

Ce projet a été communiqué au groupe PRODIGE (GERCOR, FFCD, UNICANCER GI) et validé en conseil scientifique en septembre 2016.

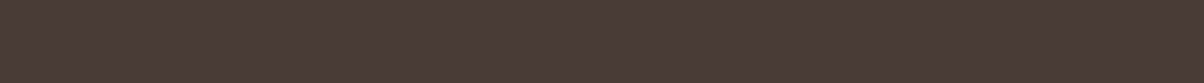
#### CALENDRIER PRÉVISIONNEL

Durée de la période d'inclusion : 24 mois

Durée du suivi : 36 mois

Date de début prévisionnel : 01/01/2019

Date prévisionnelle de fin de la recherche : 01/09/2024



# POLE : cohorte nationale prospective multicentrique tumeurs avec mutation somatique de pole



## Promoteur

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

## Coordonnateur

Pr Rosine GUIMBAUD

## Co-coordonnateur

Pr Janick SELVES

## JUSTIFICATION

Les gènes *POLE* et *POLD1* codent pour les ADN polymerases  $\epsilon$  et  $\delta$  qui jouent un rôle clé dans la fidélité de réplication de l'ADN via leurs activités de relecture et d'exonucléase de l'ADN en 3'-5' (fonction dite de « proofreading »). Les mutations constitutionnelles des gènes *POLE* et *POLD1* ont été rapportées pour la première fois en 2013 dans des familles atteintes de cancers colorectaux et/ou de polypes coliques adénomateux multiples. Ces mutations sont toutes situées dans le domaine exonucléase de ces gènes.

Les tumeurs de patients porteurs de mutations constitutionnelles des gènes *POLE* et *POLD1* présentent un phénotype tumoral hypermuté associé à un bon pronostic lorsque les tumeurs sont localisées. En situation métastatique, ces tumeurs avec une charge mutationnelle très élevée (dépassant souvent 100 mutations/Mb) sont d'excellentes candidates à l'immunothérapie notamment par anti PD-1/PD-L1.

Sur le plan somatique, des mutations du domaine de relecture de *PoE*, identifiées comme impactant sur la fonctionnalité de la protéine, sont retrouvées dans 7 à 12 % des cancers de l'endomètre, dans 1-2 % des cas de cancer colorectaux et occasionnellement dans les tumeurs du sein, de l'estomac, du pancréas et du cerveau, où ils définissent un sous-groupe de tumeurs distinct, ultra-mutées. Il est donc probable que les tumeurs avec mutation *POLE* aient des caractéristiques spécifiques.

**Néanmoins, on ne dispose que de peu de données sur les caractéristiques cliniques et biologiques de ces tumeurs avec mutation somatique de *POLE* ainsi que sur leur profil évolutif et leur réponse au traitement.**

## OBJECTIFS

### Objectif principal

**Identifier et décrire les caractéristiques clinico-biologiques et moléculaires des tumeurs avec mutation somatique de *PoE/POLD1* identifiées par les plateformes de biologie moléculaire tout stade et primitif confondu:**

- Recueil et description des données cliniques et histo-pathologiques des tumeurs avec mutation *PoE/POLD1*
- Caractérisations moléculaires des mutations *PoE/POLD1* identifiées et du profil mutationnel associé à ces mutations
- Analyse de la survie globale et de la réponse aux traitements (chimiothérapies, immunothérapies...)

### Objectifs secondaires :

- Établissement d'une base de données des variants somatiques *PoE*
- Établissement d'une bibliothèque de tumeurs mutées *PoE*
- Mise à disposition de la cohorte pour travaux de recherche translationnelle après validation auprès du comité de pilotage

**SCHEMA DE L'ÉTUDE**

**Cohorte nationale observationnelle prospective et multicentrique**

**CRITÈRES D'INCLUSION**

- Patient atteint d'une tumeur histologiquement prouvée présentant une mutation PoE ou POLD1 identifiée par analyse de biologie moléculaire, réalisée dans le cadre de la pratique clinique sanitaire auprès des plateformes qui ont mis cette recherche en place.
- **Toute tumeur présentant un variant du domaine exonucléase de PoE (exons 9 à 14) classé pathogène par le groupe de travail du projet**, incluant : les 4 hotspots de mutations décrits (codons 286(P286R/H/L), 411 (V411L), 459 (S459F), 424 (L424/V/I), (2). L'inclusion de tous les autres variants de ce domaine exonucléase, ne pourra se faire qu'après validation du groupe de travail du projet.
- **Toute tumeur présentant un variant du domaine exonucléase de Pold1 (exons 8-12), classé pathogène par le groupe de travail du projet, incluant : C319Y(10)**. L'inclusion des autres variants du domaine exonucléase, ne pourra se faire qu'après validation du groupe de travail du projet.
- Diagnostic posé à partir de la date de lancement de la cohorte et dans l'année précédente
- Age  $\geq$  18 ans

**CRITÈRES D'EXCLUSION**

- Tumeur sans mutation PoE ou POLD1
- Tumeur avec mutation POE identifié dans le cadre de travaux de recherche rétrospectifs
- Opposition du patient à l'enregistrement de ses données dans la cohorte

**PROCÉDURES DE LA RECHERCHE**

L'identification des patients à inclure se fera directement à partir des plateformes de génotypage des tumeurs. En effet elles seront la source directe de l'identification de toutes mutations PoE. Les plateformes informeront la cellule de coordination du projet des nouveaux cas de cancers mutés PoE ainsi que l'investigateur référent, conjointement ils seront en charge de la saisie des données.

Les données de diagnostic et de suivi de chaque patient seront collectées de façon prospective.

**TAILLE DE L'ÉTUDE**

Une durée d'inclusion de 3 ans devrait permettre un recrutement minimum de 100 tumeurs PoE mutées. Le nombre de patients attendus n'est pas limité durant la durée des inclusions.

**DURÉE DE LA RECHERCHE**

Durée des inclusions : 36 mois

Durée de participation : 36 mois

Durée totale de la recherche : 6 ans

# ÉTUDE DE DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE ET DE SURVIE DES PATIENTS PORTEURS D'UN CANCER DU CANAL ANAL

**PROMOTEUR**  
FFCD

**COORDONNATEURS**  
Dr Véronique Vendrely / Dr Laurent Quéro

## PATHOLOGIE

Cancer du canal anal

## OBJECTIFS

### Objectif principal :

- Évaluer la survie sans maladie à 3 ans chez les patients présentant un cancer du canal anal

### Objectifs secondaires :

- Survie sans colostomie à 3 ans
- Survie sans récurrence à 3 ans chez les patients en réponse complète
- Survie globale à 3 ans
- Évaluer les pratiques de prise en charge des cancers du canal anal en fonction du stade, de l'âge et du statut VIH
- Évaluer l'impact de facteurs pronostiques sur la survie sans maladie
- Évaluer les modalités de surveillance ainsi que la place de la TEP et de l'IRM de diffusion dans la stratégie de surveillance après un traitement de radio-chimiothérapie
- Étudier les sites de progression ou récurrence après traitement par radiothérapie
- Évaluer les toxicités tardives après radiothérapie
- Évaluer le taux d'amputation abdomino-périnéale de rattrapage pour progression ou récurrence après radio-chimiothérapie première
- Évaluer le taux de patients sans récurrence 3 ans après amputation abdomino-périnéale
- Évaluer les pratiques et la survie sans progression chez les patients métastatiques ou en situation palliative
- Évaluer le taux d'échec locorégional à 3 ans.

## SCHÉMA D'ÉTUDE ET SUIVI DES PATIENTS

Étude de cohorte rétrospective et prospective, multicentrique.

Les patients seront suivis selon les recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive et les habitudes de centres.

## CRITÈRES D'INCLUSION

Patient âgé de 18 ans et plus

- Cancer du canal anal histologiquement prouvé,
- Patient en traitement de première intention ou récidivant de manière locorégionale ou métastatique

**CRITÈRES DE NON INCLUSION**

- Patient qui, pour des raisons psychologiques, sociales, familiales ou géographiques ne pourrait pas être suivi régulièrement

**NOMBRE D'ENREGISTREMENTS ESPÈRE**

Le nombre de patients enregistrés espéré est de 600 patients

**STATISTIQUES ET TRAITEMENT DES DONNÉES**

Les variables quantitatives seront décrites selon la médiane, la moyenne, l'écart type, le premier et le troisième quartile ainsi que le minimum et le maximum. Les variables qualitatives seront décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Les courbes de survie seront estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et décrites à l'aide de leurs médianes et de leurs intervalles de confiance à 95 %.

Des analyses supplémentaires pourront être effectuées de manière exploratoire (comparaison des survies selon les caractéristiques médico-cliniques des patients, recherche des facteurs pronostiques de la survie sans maladie et de la survie globale).

L'anonymisation des données des patients sera faite enregistrement seulement les initiales du patient, sa date de naissance. Un numéro d'enregistrement lui sera alors attribué.

**CALENDRIER PRÉVISIONNEL**

Nombre d'enregistrements théoriques estimés par mois : 17

Début théorique des enregistrements : juin 2015

Fin théorique des enregistrements : juin 2018

# COHORTE AMPULLOME : étude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vaterien dégénère



**PROMOTEUR**  
FFCD

**COORDONNATEUR**  
Pr Julien TAIEB, HEGP Paris

## PATHOLOGIE

Adénocarcinome ampullaire

## RATIONNEL

L'ampullome Vaterien est une tumeur digestive rare qui représente moins de 1 % des tumeurs digestives. Le cancer de l'ampoule de Vater, sauf dans ses formes très localisées, est un cancer de mauvais pronostic néanmoins il reste nettement meilleur que celui de l'adénocarcinome pancréatique. Le seul traitement curatif consiste en une résection complète de la lésion par chirurgie duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) ou endoscopiquement mais il n'est possible que dans 80 % des cas accompagnée ou non d'un traitement adjuvant. L'indication d'un traitement adjuvant reste discutée : étant donné l'agressivité de cette pathologie et le fort taux de récurrence, il semblerait licite de proposer un tel traitement. Néanmoins plusieurs travaux ne retrouvent aucun bénéfice sur la survie en cas de radiochimiothérapie post opératoire, traitement le plus étudié aujourd'hui comparé à une résection seule. Certaines équipes ont testé l'intérêt d'une irradiation per opératoire. Il semblerait que cette technique n'augmente pas la survie mais les données à ce sujet sont très parcellaires.

Il n'existe à ce jour, aucune étude de phase II concernant spécifiquement le traitement médical des ampullomes vateriens dégénérés non résécables.

Nous proposons donc une étude de cohorte nationale pour analyser prospectivement, l'évolution de tous les patients pris en charge pour un adénocarcinome ampullaire. Les modes de prise en charge sont laissés au libre choix de l'investigateur.

## OBJECTIFS

### Objectif principal :

- Évaluer la survie globale à 5 ans chez les patients présentant un adénocarcinome ampullaire opéré.

### Objectifs secondaires

- Mieux caractériser les patients atteints de cette maladie
- Évaluer les pratiques concernant cette maladie rare dans notre pays (type de prise en charge, protocoles de chimiothérapie selon le stade de la maladie...)
- Évaluer la survie sans récurrence chez les patients ayant une maladie résécable et le mode de récurrence
- Évaluer la survie sans progression chez les patients ayant une maladie métastatique ou localement avancée non résécable
- Évaluer le taux de réponses objectives chez les patients ayant une maladie avancée mesurable selon les critères RECIST
- Évaluer les décès toxiques liés aux traitements et les toxicités grade 3 et 4 selon le NCI-CTC version 4.0. Évaluer l'impact du type histologique (biliopancréatique ou intestinal) sur les différents critères de jugements (réponse à la chimiothérapie, survie globale, survie sans progression, survie sans récurrence)

**SCHÉMA D'ÉTUDE ET SUIVI DES PATIENTS**

Étude de cohorte, prospective, multicentrique

Les patients seront suivis selon les recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive.

**CRITÈRES D'INCLUSION**

- Patients âgés de 18 ans et plus
- Adénocarcinome histologiquement prouvé de l'ampoule de Vater réséqué.

**CRITÈRES DE NON INCLUSION**

- Patients qui pour des raisons psychologiques, sociales, familiales ou géographiques ne pourraient pas être suivis régulièrement.
- Tumeurs non ampullaires
- Tumeurs ampullaires non adénocarcinomateuses
- Adénocarcinome ampullaire d'emblée métastatique ou localement avancé non résécable.

**NOMBRE D'ENREGISTREMENT MINIMUM**

402 cas d'ampullomes opérés devront être enregistrés

**STATISTIQUE ET TRAITEMENT DES DONNÉES**

Les variables quantitatives seront décrites selon la médiane, la moyenne, l'écart type, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives seront décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Les courbes de survie seront estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et décrites à l'aide de leurs médianes et de leurs intervalles de confiance à 95 %.

Des analyses supplémentaires pourront être effectuées de manière exploratoire (comparaison des survies selon les caractéristiques médico-cliniques des patients, recherche des facteurs pronostiques de la survie sans progression et de la survie globale).

L'anonymisation des données des patients sera faite enregistrement seulement les initiales du patient, sa date de naissance. Un numéro d'enregistrement lui sera alors attribué.

**CALENDRIER PREVISIONNEL**

8 à 9 enregistrements théoriques par mois

Début théorique des enregistrements : Septembre 2013

Fin théorique des enregistrements : Décembre 2022

