

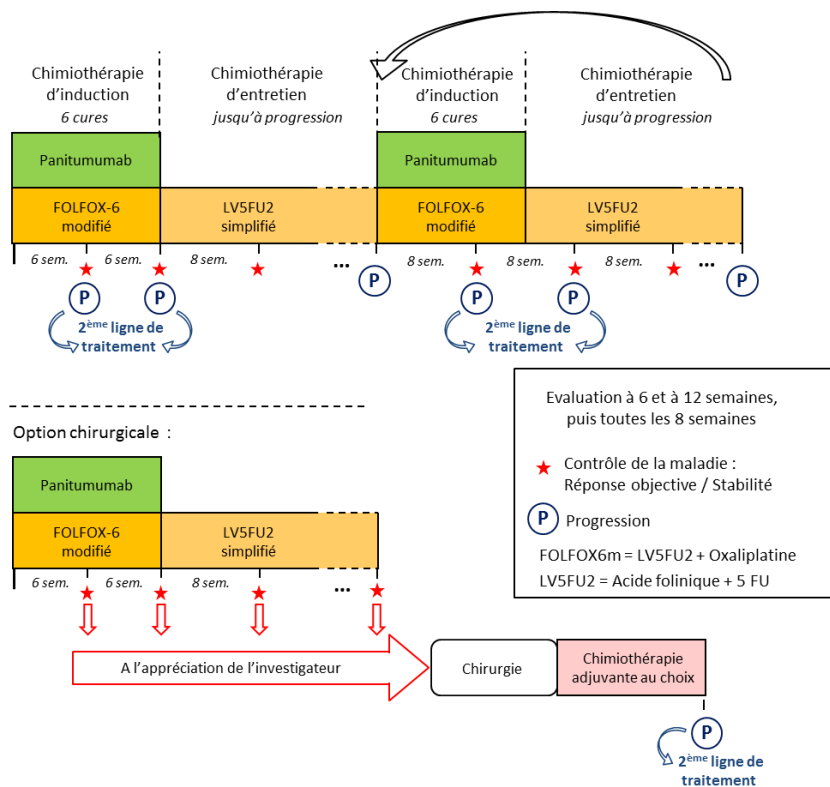
## SYNOPSIS

<b>Titre</b>	<p style="text-align: center;"><b>FFCD 1605 –OPTIPRIME</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Etude 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>ère</sup> ligne chez des patients atteints d’un adénocarcinome colorectal métastatique sans mutation RAS</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Phase II monobras - multicentrique</b></p> <p style="text-align: center;">EudraCT n° 2017-001587-38</p>
<b>Promoteur</b>	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
<b>Schéma</b>	Etude de Phase II monobras, multicentrique
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><b>Objectif principal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'objectif principal est d'évaluer le temps jusqu'à échec de la stratégie.</li> </ul> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La survie sans progression (SSP) 1 (1<sup>ère</sup> progression radiologique ou décès)</li> <li>- Les survies sans progression successives</li> <li>- 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</li> <li>- La survie globale</li> <li>- La qualité de vie des patients (EORTC QLQ-C30)</li> <li>- Le temps jusqu'à détérioration définitive du score de santé globale</li> <li>- Le profil de sécurité, en particulier concernant les toxicités cutanées (rash acnéiforme, xérose, paronychie)</li> <li>- 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</li> <li>- L'apparition de mutations de résistance et de sélection clonale par l'analyse de l'ADN tumoral circulant tous les deux mois.</li> </ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé sans mutation RAS</li> <li>- Maladie métastatique confirmée et non résecable (Stade IV)</li> <li>- Pas de chimiothérapie antérieure exceptée la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante arrêtée depuis plus de 12 mois</li> <li>- Au moins une lésion mesurable métastatique selon les critères RECIST 1.1</li> <li>- Age <math>\geq 18</math> ans</li> <li>- OMS <math>\leq 2</math></li> <li>- PNN <math>\geq 1500</math> /mm<sup>3</sup>, plaquettes <math>\geq 100000</math>/mm<sup>3</sup>, Hb <math>\geq 9</math> g/dL</li> <li>- Clairance de la créatinine <math>\geq 50</math> mL/min selon formule MDRD</li> <li>- Bilirubinémie <math>\leq 25</math> <math>\mu</math>mol/L, ASAT, ALAT, PAL <math>\leq 2.5</math> x LSN ou <math>\leq 5</math> x LSN en cas de métastases hépatiques</li> <li>- TP <math>\geq 60\%</math>, albumine <math>\geq 25</math>g/L</li> <li>- Espérance de vie estimée <math>\geq 3</math> mois</li> <li>- Patient affilié au régime de sécurité social</li> <li>- Information du patient et signature du consentement éclairé</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de métastase(s) cérébrale(s) symptomatiques non contrôlées</li> <li>- RAS muté (<i>KRAS</i> ou <i>NRAS</i> muté) ou <i>BRAF</i> muté</li> <li>- 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</li> <li>- Déficit en DPD partiel ou complet (dihydropyrimidine deshydrogénase) défini par une uracilémie <math>\geq 16</math>ng/ml</li> <li>- Neuropathie périphérique <math>\geq 1</math> (NCI CTCAE v4.0)</li> <li>- Patient présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire</li> <li>- 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</li> <li>- Pathologie cutanée chronique mal contrôlée</li> <li>- Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans</li> </ul>

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
- $K^+ < LIN$ ,  $Mg^{2+} < LIN$ ,  $Ca^{2+} < LIN$
- 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 4 mois après l'arrêt du traitement par oxaliplatine, au moins 2 mois après l'arrêt du traitement par panitumumab et au moins 30 jours après l'arrêt du 5-fluorouracile ou de capécitabine. Les hommes doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par oxaliplatine et au moins 3 mois après l'arrêt du 5-fluorouracile ou de capécitabine.
- 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

	<p><b>FOLFOX6 modifié + Panitumumab</b></p> <p><b>1 cure tous les 14 jours :</b>  <i>Panitumumab</i> : 6 mg/kg en IV (J1) durée 60 minutes à la 1<sup>ère</sup> perfusion puis 30 à 60 minutes si bonne tolérance de l'administration. En cas de dose totale supérieure à 1000 mg, administration en 90 minutes pour toutes les cures. Dilution dans du Na Cl 0.9 %, 100 mL  <i>Oxaliplatine</i> : 85 mg/m<sup>2</sup> dans G5% ou NaCl 0.9% en IV (J1) sur 2 heures  <i>Acide folinique</i> : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV (J1) sur 2 heures  <i>5Fu bolus</i> : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV 10 min  <i>5FU continu</i> : 2400 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 46 heures</p> <p><b>LV5FU2</b></p> <p><b>1 cure tous les 14 jours :</b>  <i>Acide folinique</i> : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV (J1) sur 2 heures  <i>5FU bolus</i> : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV 10 min  <i>5FU continu</i> : 2400 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 46 heures</p> <p>Ou (au choix du centre)</p> <p><i>Capécitabine (Xeloda)</i> : 1250 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)</p>
<b>Calcul de la taille de l'échantillon</b>	<p>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 :</p> <p>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 ;</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Un plan d'analyse statistique sera rédigé avant le gel de la base de données.</p>
<b>Etude ancillaire</b>	<p>L'étude ancillaire sera réalisée sur échantillons tumoraux prélevés avant début du traitement, ainsi que sur échantillons sanguins.</p> <p>Prélèvement de 2 tubes Cell free DNA de sang avant la 1<sup>ère</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>ème</sup> ligne).</p>
<b>Nombre de patients</b>	118 patients
<b>Durée d'inclusion et de participation de chaque patient</b>	<p>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</p>

## CALENDRIER DES EXAMENS ET DU SUIVI

	AVANT TRAITEMENT	PENDANT TRAITEMENT et en cas d'arrêt du traitement sans progression (ex : toxicité ou refus du patient)		APRES PROGRESSION
	Dans les 15 jours précédant l'inclusion du patient (sauf pour TDM)	avant chaque administration de traitement	A 6 et 12 semaines, puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression	Tous les 6 mois jusqu'au décès
<b>Consentement éclairé clinique et biologique</b>	X			
<b>EXAMEN CLINIQUE</b>				
Poids	X	X	X	X
Taille	X			
Etat général OMS	X	X	X	X
Evaluation des neuropathies NCI-CTCAE version 4.0	X	X	X	X (tox. persistantes)
QLQ-C30	X		X	
Evaluation des évènements indésirables (EI et EIG)		X	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>ETUDE 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

\*\*\*\* : 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