

## SYNOPSIS

<b>Titre</b>	<b>PRODIGE 49 - FFCD 1501 – ETUDE OSCAR</b>
	<b>Etude de phase III randomisée multicentrique</b> <b>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</b>
	EudraCT n°2016-002393-12
<b>Promoteur</b>	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
<b>Schéma</b>	Etude de Phase III randomisée, ouverte, multicentrique
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><b>Objectif principal :</b></p> <p>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.</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicités selon le NCI CTC v4.0</li> <li>- Evaluation de la meilleure réponse sous traitement, et survie sans progression (radiologique ) après relecture centralisée des imageries</li> <li>- Meilleure réponse obtenue sous traitement selon l'investigateur</li> <li>- Survie globale (Médiane)</li> <li>- Survie sans progression hépatique (médiane)</li> <li>- Evaluation de la qualité de vie (QLQ C30)</li> <li>- Fonte tumorale précoce (différence &gt; 20%) à 8 semaines</li> <li>- Profondeur de réponse</li> <li>- Taux de résection secondaire</li> <li>- Réponse histologique en cas de chirurgie secondaire</li> <li>- Evolution du marqueur tumoral (ACE)</li> <li>- Survie sans progression sous traitement « actif »</li> <li>- 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</li> </ul> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Des analyses en sous-groupe seront planifiées dans le plan d'analyses statistiques (PAS).</p>
<b>Critères d'inclusion</b>	<p>Pour tous les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé avec métastase(s) hépatique (s)</li> <li>- Au moins une métastase hépatique mesurable selon les critères RECIST v1.1</li> <li>- Pas d'autres sites métastatiques excepté des nodules pulmonaires accepté si nombre <math>\leq 3</math> et <math>\leq 10</math> mm</li> <li>- Statut mutationnel RAS connu (détermination de la mutation KRAS (exons 2,3 et 4) et NRAS (exons 2,3 et 4))</li> <li>- Pas de chimiothérapie antérieure excepté la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante arrêtée depuis plus de 12 mois et la 1<sup>ère</sup> cure de FOLFOX ou mFOLFIRINOX IV iv sans thérapie ciblée effectuée avant randomisation dans le</li> </ul>

	<p>cadre du protocole</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espérance de vie <math>\geq 3</math> mois</li> <li>- PNN <math>\geq 1500 /\text{mm}^3</math>, plaquettes <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math>, Hb <math>\geq 9</math> g/dL</li> <li>- Bilirubinémie totale <math>\leq 1.5 \times \text{LSN}</math>, ASAT <math>\leq 5 \times \text{LSN}</math>, ALAT <math>\leq 5 \times \text{LSN}</math>, PAL <math>\leq 5 \times \text{LSN}</math>, TP <math>\geq 60\%</math>, protéinurie des 24 h <math>&lt; 1</math> g</li> <li>- Clairance de la créatinine <math>\geq 50</math> mL/min selon formule de MDRD</li> <li>- Patient affilié à un régime de sécurité sociale</li> <li>- Information du patient et signature du consentement éclairé</li> </ul> <p>Pour les patients non éligibles à la trichimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq 18</math> ans</li> <li>- OMS <math>\leq 2</math></li> </ul> <p>Pour les patients éligibles à la trichimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 ans <math>\leq</math> Age <math>\leq 75</math> ans</li> <li>- Absence de comorbidités significatives</li> <li>- OMS 0-1</li> </ul>
<p><b>Critères de non inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient porteur d'un adénocarcinome colorectal métastatique MSI-H ou dMMR éligible pour une immunothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne</li> <li>- Contre-indications spécifiques à la pose d'un KTIAH: thrombose de l'artère hépatique, anatomie vasculaire artérielle pouvant compromettre une résection hépatique secondaire.</li> <li>- Patient éligible d'emblée pour un traitement curatif (chirurgical ou/et percutané) après discussion en RCP</li> <li>- 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</li> <li>- HTA non contrôlée par un traitement médical (PAS <math>&gt; 140</math> mmHg et/ou PAD <math>&gt; 90</math> mmHg avec prise de la tension artérielle selon le schéma de l'HAS)</li> <li>- Antécédents de fistule abdominale, perforation gastro-intestinale, abcès intra-abdominal ou saignement gastro-intestinal actif dans les 6 mois précédant le début du traitement</li> <li>- Ulcère gastroduodéal évolutif, plaie ou fracture osseuse</li> <li>- Acte chirurgical abdominal ou extra-abdominal majeur (excepté la biopsie diagnostique) ou irradiation dans les 4 semaines précédant le début du traitement</li> <li>- Patients transplantés, séropositifs pour le VIH, ou autres syndromes d'immunodéficience</li> <li>- Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire</li> <li>- Neuropathie périphérique <math>&gt; 1</math> (NCI CTC 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>- Antécédent de pathologies malignes dans les 5 dernières années à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou du carcinome <i>in situ</i> du col utérin correctement traités</li> <li>- Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale</li> <li>- Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans l'étude (cf RCP annexe 7)</li> <li>- Patient présentant une hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés</li> <li>- Déficit complet ou partiel en DPD (Uracilémie <math>\geq 16</math> ng/ml)</li> <li>- Intervalle QT/QTc <math>&gt; 450</math> msec pour les hommes et <math>&gt; 470</math> msec pour les femmes</li> <li>- <math>\text{K}^+ &lt; \text{LIN}</math>, <math>\text{Mg}^{2+} &lt; \text{LIN}</math>, <math>\text{Ca}^{2+} &lt; \text{LIN}</math></li> <li>- 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</li> <li>- Personnes privées de liberté ou sous tutelle</li> <li>- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques</li> </ul>
<p><b>Traitement de l'étude</b></p>	<p>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 :</p>

	<p><b>Bras A (bras expérimental) : FOLFOX avec oxaliplatine IAH + thérapie ciblée adaptée au statut RAS</b>  Panitumumab (RAS sauvage): 6 mg/kg en perfusion intraveineuse  OU  Bévacizumab (RAS muté): 5 mg/kg en perfusion intraveineuse  A 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> <b>en intra-artériel</b>  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 2400 mg/m<sup>2</sup> sur 46h en intraveineux</p> <p><b>Bras B (bras de référence) : FOLFOX avec oxaliplatine IV + thérapie ciblée adaptée au statut RAS</b>  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> <b>en intraveineux</b>  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 2400 mg/m<sup>2</sup> sur 46 h en intraveineux</p> <p><b>Bras C (bras expérimental) : mFOLFIRINOX avec oxaliplatine IAH + bévacizumab quel que soit le statut RAS</b>  Bévacizumab : 5 mg/kg en perfusion intraveineuse  A 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> <b>en intra-artériel</b>  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 : 2400 mg/m<sup>2</sup> sur 46 h en intraveineux</p> <p><b>Bras D (bras de référence) : mFOLFIRINOX avec oxaliplatine IV + bévacizumab quel que soit le statut RAS</b>  Bévacizumab : 5 mg/kg en perfusion intraveineuse  Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> <b>en intraveineux</b>  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 : 2400 mg/m<sup>2</sup> sur 46 h en intraveineux</p>
<b>Randomisation</b>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre</li> <li>- Nombre de métastases hépatiques : ≤ 5 vs &gt; 5</li> <li>- Age ≤ 70 ans vs âge &gt; 70 ans</li> <li>- Statut mutationnel RAS: Sauvage versus Muté</li> </ul> <p>La randomisation dans chaque groupe (bichimiothérapie versus trichimiothérapie) sera indépendante.</p>
<b>Calcul de la taille de l'échantillon</b>	<p>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)</p> <p>H<sub>0</sub>: Pas de différence de médiane de SSP entre les deux types d'administration  H<sub>1</sub>: 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)</p> <p>Avec un risque α de 5% (bilatéral) et une puissance de 80%, 318 événements (progression ou décès) sont nécessaires (Méthode de Schoenfeld).</p> <p>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 évaluables ou perdus de vue de 5 %, <b>nous devons randomiser 348 patients au total</b> (174 patients au total dans les bras A et C, et 174 patients au total dans les bras B et D).</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>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</p>

	<p>maximum. Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence et le pourcentage associé.</p> <p>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 <math>\chi^2</math> 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>L'analyse des critères de tolérance sera effectuée sur la population de tolérance.</p>
<b>Etude ancillaire</b>	<p>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 2ème ligne).</p> <p>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.</p> <p>Recherche des différents facteurs prédictifs et pronostiques radiologiques.</p>
<b>Nombre de patients</b>	348 patients
<b>Durée d'inclusion et de participation de chaque patient</b>	<p>Rythme des inclusions théoriques : 6 patients / mois</p> <p>Début des inclusions: 23 décembre 2016</p> <p>Fin des inclusions théorique: septembre 2023</p> <p>Fin d'étude théorique: septembre 2025</p>