

# SYNOPSIS

<b>Titre</b>	<p style="text-align: center;"><b>PRODIGE 34 - ADAGE</b>  <b>ETUDE DE PHASE III RANDOMISEE EVALUANT LA CHIMIOETHERAPIE</b>  <b>ADJUVANTE APRES RESECTION D'UN ADENOCARCINOME COLIQUE DE</b>  <b>STADE III CHEZ LES PATIENTS DE 70 ANS ET PLUS</b>  <b>ESSAI INTERGROUPE : FFCD, GERCOR, GERICO, UNICANCER-GI</b></p>
<b>Promoteur</b>	<b>FFCD</b>
<b>Schéma</b>	Essai de phase III, multicentrique, prospectif
<b>Objectifs</b>	<p>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.</p> <p><b>Objectif principal</b> : 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.</p> <p>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</p> <p>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.</p> <p><b>Objectifs secondaires</b> :          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.</p> <p><b>Evaluation exploratoire</b> : recherche de facteurs pronostiques issus de l'évaluation gériatrique, évalués selon le critère de jugement principal.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Critères d'inclusion</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 70 ans</li> <li>- Patient jugé apte à recevoir une chimiothérapie par la RCP</li> <li>- Score de Lee détaillé, faxé au CRGA</li> <li>- Adénocarcinome colique de stade III ou du haut rectum</li> <li>- Résection R0 de la tumeur primitive</li> <li>- Début de la chimiothérapie adjuvante possible dans les 12 semaines après la chirurgie</li> <li>- Absence de chimiothérapie antérieure pour le cancer colique</li> <li>- Auto-questionnaire gériatrique « patient » complété, faxé au CRGA</li> <li>- Questionnaire gériatrique « équipe » complété, faxé au CRGA</li> <li>- Contraception efficace pour les patients hommes, pendant tout le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par oxaliplatine</li> <li>- Consentement(s) éclairé(s) signé(s)</li> </ul>

	<p><b>Critères de non-inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autre tumeur maligne évolutive (cancer non stabilisé depuis moins de 2 ans)</li> <li>- Cancer rectal (localisé à moins de 10 cm de la marge anale en endoscopie ou sous-péritonéal)</li> <li>- PNN &lt; 2 000/mm<sup>3</sup> pour le groupe 1 et PNN &lt; 1 500/mm<sup>3</sup> pour le groupe 2 et, plaquettes &lt; 100 000/mm<sup>3</sup> ou hémoglobine &lt; 9 g/dL</li> <li>- Neuropathie pour les patients du groupe 1</li> <li>- Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) partiel ou complet (défini par une uracilémie ≥ 16 ng/ml)</li> <li>- Patient présentant une insuffisance hépatique sévère</li> <li>- Toute contre-indication aux médicaments utilisés dans l'étude (se référer aux versions actualisées des RCP des produits utilisés, en Annexe 8)</li> <li>- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.</li> </ul>
<b>Stratification</b>	<p>La randomisation sera effectuée en utilisant une technique de minimisation et de stratification en fonction des paramètres suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre</li> <li>- Sexe</li> <li>- Stade IIIA ou IIIB vs stade IIIC</li> <li>- Présence d'occlusion et/ou perforation vs absence d'occlusion et/ou perforation</li> <li>- IADL (normal vs anormal)</li> </ul> <p>L'IADL sera considéré comme normal si tous les critères applicables sont "je fais seul".</p> <p>La randomisation dans les groupes 1 et 2 sera indépendante.</p>
<b>Traitement</b>	<p><b>Groupe 1:</b> Patients jugés aptes à recevoir la bi-chimiothérapie en RCP  <b>Bras A:</b> monothérapie de fluoropyrimidine (LV5FU2 simplifié ou capécitabine) ; 12 cures de LV5FU2 ou 8 de capécitabine  <b>Bras B:</b> FOLFOX 4 simplifié (ou XELOX) ; 12 cures de FOLFOX ou 8 de XELOX</p> <p><b>Groupe 2:</b> Patients jugés inaptes à recevoir la bi-chimiothérapie en RCP  <b>Bras C:</b> observation  <b>Bras D:</b> monothérapie par fluoropyrimidine (LV5FU2 simplifié ou capécitabine) ; 12 cures de LV5FU2 ou 8 de capécitabine</p> <p><b>Choix de la chimiothérapie :</b> Les schémas utilisant la capécitabine ou l'oxaliplatine ne sont pas recommandés si la clairance de la créatinine, calculée selon Cockcroft et Gault, est &lt; 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 1,5h après la première prise de capécitabine.</p>
<b>Nombre de patients et</b>	<p>L'effectif est calculé séparément dans chaque groupe.  Les hypothèses concernant le critère de jugement principal sont :</p>

<b>analyses statistiques</b>	<p><b>Groupe 1 : Patients jugés aptes à recevoir une bi-CT</b>  <b>H<sub>0</sub> : Absence de différence entre les 2 bras pour la SSR</b>  <b>H<sub>1</sub> : Augmentation de 7% de la SSR à 3 ans (de 65% à 72%) : HR=0,76</b>  Avec un risque <math>\alpha</math> 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 (<b>378 dans le bras A et 378 dans le bras B</b>).</p> <p><b>Groupe 2 : Patients jugés inaptes à recevoir une bi-CT</b>  <b>H<sub>0</sub> : Absence de différence entre les 2 bras pour la SSR</b>  <b>H<sub>1</sub> : Amélioration de 15% de la SSR à 3 ans (de 40% à 55%) : HR=0,65</b>  Avec un risque <math>\alpha</math> 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 <b>226 (113 dans le bras C et 113 dans le bras D)</b>.</p> <p><b>Nombre total de patients à inclure dans l'étude : 982</b></p> <p>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.</p>
<b>Etude ancillaire biologique</b>	<p>Dans le cadre de cette étude, il sera réalisé une étude ancillaire biologique sur le prélèvement tumoral (réalisé au moment de la chirurgie avant inclusion dans cette étude).</p> <p>Cette étude biologique a pour objectif de rechercher sur ce prélèvement des facteurs prédictifs et pronostics. Il y aura notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une évaluation de la valeur pronostique et prédictive de l'instabilité microsatellitaire et de la mutation tumorale V600E de <i>BRAF</i>.</li> <li>- une évaluation de la valeur pronostique des mutations de <i>P13K</i> tumorale chez les patients traités par aspirine/ acide acétyl-salicylique en prise quotidienne et continue.</li> </ul>
<b>Calendrier prévisionnel de l'étude</b>	<p>L'essai de phase III sera réalisé en une seule étape.</p> <p>Le rythme des inclusions prévu est de 10 patients par mois pour le groupe 1 et 3 patients par mois pour le groupe 2.</p> <p>Première inclusion : octobre 2014</p> <p>Fin des inclusions : août 2024</p> <p>Analyse de SSR à 3 ans : février 2028</p>

## CALENDRIER DES EXAMENS ET DU SUIVI

	AVANT TRAITEMENT	PENDANT TRAITEMENT			APRES ARRET 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					
Etat général ECOG	X	X	X	X	X	X
Score de Lee	X					
Evaluation 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, à M6 et à M12 pendant la première année, puis tous les 6 mois la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année, puis tous les ans pendant les 2 dernières années (ou à récurrence si elle survient avant la 5<sup>ème</sup> année post-randomisation).

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