

RÉSUMÉ

Titre	PRODIGE 115- (FFCD 2406)- ULYSSE FOLFOX/FOLFIRI + Bévacizumab ou Fruquintinib en 2ème ligne du Cancer Colorectal métastatique (CCRm) : essai de phase II randomisée non comparative ULYSSE (PRODIGE 115 – FFCD 2406) N° EU : 2025-522108-26-00
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Étude randomisée multicentrique non comparative de phase II
Rationnel	Le traitement standard de deuxième intention du cancer colorectal métastatique (CCRm) comprend une chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) associée à un agent antiangiogénique, tel que le bévacizumab ou l'aflibercept. Le maintien de l'inhibition du VEGF entre les traitements de première et de deuxième ligne a montré des bénéfices cliniques modestes, avec des analyses exploratoires suggérant que le Bévacizumab est plus efficace dans les tumeurs plus petites. L'essai ULYSSE vise à évaluer l'efficacité et la sécurité du Fruquintinib, un puissant agent antiangiogénique, associé à une double chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) en traitement de seconde ligne pour les patients atteints de CRCm de type <i>BRAF</i> sauvage, MSS, qui n'ont pas pu bénéficier d'un traitement antérieur.
Objectifs de l'étude	Objectif principal : Taux de contrôle de la maladie (DCR) évalué 4 mois après le début du traitement Objectifs secondaires : - Tolérance et sécurité du traitement - Survie sans progression (SSP) selon RECIST v1.1, évaluée par l'investigateur - Taux de réponse objective (ORR) selon RECIST v1.1, évalué par l'investigateur - Durée de la réponse (DOR) selon RECIST v1.1, évaluée par l'investigateur - Survie globale (SG) - Qualité de vie (QLQ-C30) - Délai de dégradation de l'OMS >2 Objectifs exploratoires : - Facteurs prédictifs de la réponse basés sur le prélèvement sanguin d'ADNtc et sur des échantillons de tumeurs - Réponse à 4 mois selon les critères Choi, mChoi et Chun basés sur l'imagerie
Points finaux	Critère d'évaluation principal de l'essai - Taux de contrôle de la maladie (DCR) : défini comme le pourcentage de patients présentant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable 4 mois après le début du traitement. Critères d'évaluation secondaires de l'essai - <i>La tolérance et la sécurité</i> seront évaluées conformément à la version 5.0 du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE). Les événements indésirables seront enregistrés jusqu'à 30 jours après la dernière dose de traitement. La durée du traitement, les doses administrées, l'intensité de la dose, les modifications de la dose, les retards de traitement et la raison de l'arrêt définitif du traitement seront également évalués. - <i>La survie sans progression (SSP)</i> sera définie comme le temps écoulé entre le début du traitement et la date de la première progression radiologique (selon les critères RECIST v1.1 évalués par l'investigateur) ou du décès (quelle qu'en soit la cause), selon ce qui survient en premier. Les patients vivants sans progression seront censurés à la date de la dernière imagerie disponible. - <i>Le taux de réponse objective (ORR)</i> sera évalué tout au long du traitement, sur la base de l'imagerie et selon les critères RECIST v1.1. Le taux de réponse objective est défini comme le pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle. - <i>La durée de la réponse (DOR)</i> sera définie comme le temps écoulé entre la première réponse complète ou partielle et la date de progression radiologique ou de décès, selon ce qui survient en premier. - <i>La survie globale (SG)</i> sera définie par le temps écoulé entre le début du traitement et la date du décès (quelle qu'en soit la cause). Les patients vivants seront censurés à la date de leurs dernières nouvelles. - <i>Qualité de vie</i> : évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30, complété avant le début du traitement et tous les 2 mois pendant l'étude. Le temps de détérioration définitive du score global de santé sera également mesuré. Il est défini comme le temps écoulé entre le début du traitement et la date du décès ou la date à laquelle une diminution de plus de 5 points par rapport au score de base est observée. Les patients vivants sans dégradation seront censurés à la date du dernier questionnaire disponible

	- Le temps écoulé jusqu'à la dégradation de l'OMS >2 sera recueilli au départ et avant chaque cure. Le temps jusqu'à la dégradation du ps de l'OMS >2 est défini comme le temps écoulé entre le début du traitement et la date du premier ps de l'OMS >2 au cours de la période de traitement. Les patients vivants qui sont toujours sous traitement avec une ps OMS ≤ 2 seront censurés à la date de la dernière valeur ps OMS disponible. Le décès sera considéré comme une ps OMS=5 et donc comme un événement. Critères d'évaluation exploratoires - <i>Facteurs prédictifs de la réponse</i> : basés sur le prélèvement sanguin d'ADNct, la pharmacocinétique du traitement, et sur des échantillons de tumeurs - <i>Réponse à 4 mois selon les critères de Choi, mChoi et Chun</i> : les répondeurs seront définis comme ayant une diminution ≥10% de la somme du plus grand diamètre tumoral OU une diminution ≥ 15% de l'atténuation moyenne calculée pour la région d'intérêt (ROI) de toutes les lésions cibles. Pour l'évaluation selon les critères mChoi, les répondeurs seront définis comme ayant une diminution ≥10% de la somme du plus grand diamètre tumoral ET une diminution ≥15% de l'atténuation moyenne calculée pour les régions d'intérêt de toutes les lésions cibles. Pour les critères de Chun : optimal si la métastase est passée du groupe 3 ou 2 au groupe 1, incomplet si le groupe est passé de 3 à 2, et nul si le groupe n'a pas changé ou a augmenté (groupe 3 = lésion hétérogène, interface tumeur-foie mal définie ; groupe 1 = lésion homogène, interface tumeur-foie bien définie ; groupe 2 = pas 1, pas 3). Cette évaluation se fera sur le recueil centralisé des imageries.
Critères d'inclusion	- Âge ≥ 18 ans et ≤ 80 ans ; à condition que le score du questionnaire gériatrique G8 soit >14 pour les patients âgés de 75 ans ou plus. - Patients ayant un diagnostic de CCRm confirmé histologiquement, avec une progression documentée de la maladie (selon RECIST v1.1, évaluée par l'investigateur et confirmée par TDM ou IRM). - Patients ayant reçu un traitement de première intention par Bévacicumab ou un EGFRi, en association avec FOLFOX ou FOLFIRI, pour un CCRm non résécable. Les patients qui ont progressé pendant la chimiothérapie adjuvante (FOLFOX) ou dans les 6 mois suivant son achèvement sont éligibles à l'inclusion. - Tumeur non résécable au moment de l'inclusion. - Patients présentant au moins une lésion métastatique mesurable/évaluable selon les critères RECIST v1.1 ; les images doivent être disponibles pour être collectées. - Métastases non accessibles à la chirurgie et/ou à la thermo-ablation et/ou à la radiothérapie stéréotaxique - Tumeur BRAF V600E sauvage - Tumeur MSS/pMMR - Statut de performance de l'OMS 0 ou 1 - Paramètres disponibles pour calculer le score SPOD : OMS, hémoglobine, numération plaquettaire, rapport globules blancs/nucléaires absolus, lactate déshydrogénase (LDH), phosphatase alcaline et nombre de sites métastatiques. - Fonctions hépatiques adéquates : Bilirubinémie totale < 1.5 LSN, ASAT et ALAT ≤ 3 LSN - Fonctions hématologiques adéquates (hémoglobine ≥10g/dL, plaquettes ≥100G/L, neutrophiles ≥1,5G/L) et fonctions rénales adéquates (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min selon CKD-EPI) adéquates. - Protéinurie sur bandelette urinaire < 2+ ; si 2+ ou plus, la protéinurie doit être ≤1 g/24h. - Espérance de vie ≥ 3 mois - Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant l'essai et pendant au moins 15 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux. Les hommes qui ont des relations sexuelles avec des femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant au moins 12 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux. - Capacité du patient à comprendre la note d'information, et de signer/dater le formulaire de consentement éclairé avant toute procédure spécifique à l'étude. - Patient affilié à un régime de sécurité sociale - Échantillon de tumeur et compte rendu anatomopathologique disponibles pour être collectés
Critères de non inclusion	- Patients ayant reçu plus d'un traitement systémique antérieur - FOLFIRINOX +/- thérapie ciblée en première ligne - Statut RAS inconnu - Métastases cérébrales connues

	- Carcinomatose péritonéale connue s'il y a des signes d'occlusion ou de sous-occlusion clinique. - Antécédents d'ulcération gastrique, ou infarctus du myocarde, ou coronaropathie sévère ou dysfonctionnement cardiaque sévère, au cours des 6 derniers mois précédant le début du traitement. - Patients présentant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (uracilémie ≥ 16 ng/mL) - Hypersensibilité à l'un des médicaments de l'étude ou à l'un de ses excipients - Incapacité d'avaler les gélules - Vaccins vivants atténués 30 jours avant le début du traitement - Fracture osseuse non traitée - Diathèse hémorragique ou coagulopathie significative (en l'absence de traitement anticoagulant) - Chirurgie majeure, biopsie ouverte ou lésion traumatique majeure dans les 30 jours précédents ou nécessité d'une chirurgie majeure pendant l'essai. - Femmes enceintes ou allaitantes ou patients n'ayant pas de contraception adéquate - Déficit connu en Uridine Diphosphate Glucuronyltransférase (UGT1A1) ou maladie de Gilbert connue. - Inducteurs puissants du CYP3A4 (traitement au millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), à la fampicine, au phénobarbital, à la primidone, à la phénytoïne et à la carbamazépine). - Inhibiteurs puissants du CYP3A4, utilisation continue d'antifongiques azolés (posaconazole, voriconazole, itraconazole, isavuconazole), ritonavir, vérapamil, diltiazem, jus de pamplemousse (équivalent à un demi-pamplemousse frais/jour). - Traitement concomitant ou récent par la sorivudine ou ses analogues (y compris la brivudine) dans les 4 semaines précédant l'administration du traitement prévu par le protocole (lié au fluorouracile). - Selon le RCP du Bévacicumab : hypersensibilité aux produits à base de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés ; perforation gastro-intestinale - Selon le RCP de l'irinotécan, en cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et/ou d'occlusion intestinale, - Selon le RMP de l'oxaliplatine : en cas de neuropathie sensorielle périphérique avec déficience fonctionnelle avant le premier traitement, en cas d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie ou d'hypocalcémie, compte tenu de la cardiotoxicité du traitement par l'oxaliplatine (risque d'allongement de l'intervalle QT [voir rubrique 4.4 du RMP de l'oxaliplatine]) - Intervalle QT/QTc > 450 ms pour les hommes et > 470 ms pour les femmes - Hypertension non contrôlée (définie par une tension artérielle systolique > 140 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique > 90 mmHg) ou antécédents de crise hypertensive (TA systolique > 20 mmHg) ou d'encéphalopathie hypertensive. - Antécédents d'événements thromboemboliques veineux, y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, au cours du mois précédant l'inclusion dans l'étude. - Antécédents d'accident vasculaire cérébral et/ou d'accident ischémique transitoire (AIT) au cours des 12 derniers mois - Toxicités persistantes liées à un traitement antérieur de grade supérieur à 1 Persistance de symptômes cliniquement significatifs après un événement thromboembolique malgré un traitement anticoagulant - Thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire) survenant sous traitement antiangiogénique - Autres cancers actifs ou antécédents de cancer traités au cours des 5 dernières années, à l'exception du carcinome in situ du col de l'utérus ou du carcinome cutané basocellulaire ou squameux ou de tout autre carcinome in situ considéré comme guéri. - Personnes privées de liberté ou sous tutelle ou incapables de donner leur consentement - Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques
Traitement de l'étude	Bras A (bras expérimental) : 1 cycle = 2 cures = 28 jours FOLFOX (si FOLFIRI en première ligne) OU FOLFIRI (si FOLFOX en première ligne) ; D1 = D15 Oxaliplatine : 85 mg/m² IV en 2 heures OU Irinotécan : 180 mg/m² IV en 1h30 Acide folinique : 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si lévofolinate) IV en 2 heures Bolus de 5FU : 400 mg/m² IV en bolus sur 10 minutes 5FU en continu : 2 400 mg/m² en IV pendant 46 heures + FRUQUINTINIB : gélule de 5 mg, par voie orale, une fois par jour pendant 3 semaines, suivie d'une pause de 7 jours, puis reprise (jour 1 = jour 29). La prise doit se faire tous les jours à la même heure.

	Bras B (bras de contrôle) : 1 cycle = 2 cures = 28 jours FOLFOX (si FOLFIRI en première ligne) OU FOLFIRI (si FOLFOX en première ligne) ; D1 = D15 Oxaliplatine : 85 mg/m² IV en 2 heures OU Irinotécan : 180 mg/m² IV en 1h30 Acide folinique : 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si lévofolinate) IV en 2 heures Bolus de 5FU : 400 mg/m² IV en bolus sur 10 minutes 5FU en continu : 2 400 mg/m² en IV pendant 46 heures + BEVACIZUMAB (J1 = J15) : 5 mg/kg en 90 minutes pour la 1^{ère} cure et en cas de bonne tolérance, la 2^{ème} cure doit être administrée en 60 minutes. Les cures suivantes doivent être administrées en 30 minutes en cas de bonne tolérance lors de la 2^{ème} cure.																
Randomisation	La randomisation (selon un ratio 2:1) des patients suivra la technique de minimisation. La stratification se fera selon les facteurs suivants : • Site/centre • Score SPOD (score pronostique ; 1-2 vs 3-4) • Type de chimiothérapie reçue en L1 (FOLFOX ou FOLFIRI) • Statut RAS (muté vs sauvage) Objectif principal à 4 mois du début du traitement** : pourcentage de patients avec une réponse complète, partielle ou une maladie stable Le traitement continu jusqu'à progression***, toxicité inacceptable ou refus du patient * Patients ayant progressé durant la chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois après la fin de cette chimiothérapie sont éligibles ** Après 4 cycles (= 8 cures de FOLFOX ou 8 cures de FOLFIRI) : L'oxaliplatine ou l'irinotécan peuvent être arrêtés ; Le Fruquintinib ou le bévacizumab combinés au LV5FU2 peuvent être continués jusqu'à progression *** A progression, le médecin investigateur peut réintroduire l'oxaliplatine ou l'irinotécan																
Détermination de la taille de l'échantillon	Les hypothèses cliniques de cette étude non comparative de phase II sont les suivantes : H₀: 68% des patients avec un contrôle de la maladie à 4 mois (au cycle n°8) est insuffisant H₁: un taux de patients avec un contrôle de la maladie à 4 mois (au cycle n°8) de plus de 68% est acceptable. Un taux de 85% à 4 mois (au cycle n°8) est attendu. Alpha = 5% (unilatéral). Méthode binomiale exacte, puissance = 85,78%. 46 patients évaluable dans le groupe expérimental sont nécessaires. Avec 5% de patients non évaluable ou perdus de vue, un total de 74 patients selon le ratio 2:1 sera randomisé : - 49 patients dans le groupe expérimental (FRUQUINTINIB + FOLFOX ou FOLFIRI) - 25 patients dans le groupe de référence (BEVACIZUMAB + FOLFOX ou FOLFIRI). Règles de décision à appliquer pour le bras expérimental uniquement (sur 46 patients évaluable) : si ≤ 37 des 46 patients ont un contrôle de la maladie à 4 mois, le bras sera déclaré inefficace. Dans le cas où le groupe de référence ne donnerait pas le résultat escompté, la règle pourrait être réévaluée à la lumière du résultat réel. <table border="1"> <tr> <td></td><td>DCR à 4 mois = 68% vs 85%</td></tr> <tr> <td>Risque alpha</td><td>unilatéral 5</td></tr> <tr> <td>Puissance</td><td>85.78 %</td></tr> <tr> <td>Limite d'efficacité</td><td>37 patients ou plus ont un contrôle de la maladie à 4 mois</td></tr> <tr> <td>Ratio</td><td>2 :1</td></tr> <tr> <td>Nombre de patients</td><td>46 patients dans le groupe expérimental et 23 dans le groupe de contrôle = 69 patients au total</td></tr> <tr> <td>% de non-évaluable</td><td>5%</td></tr> <tr> <td>Nombre total de patients</td><td>49 patients dans le groupe expérimental et 25 dans le groupe témoin = 74 patients au total</td></tr> </table>		DCR à 4 mois = 68% vs 85%	Risque alpha	unilatéral 5	Puissance	85.78 %	Limite d'efficacité	37 patients ou plus ont un contrôle de la maladie à 4 mois	Ratio	2 :1	Nombre de patients	46 patients dans le groupe expérimental et 23 dans le groupe de contrôle = 69 patients au total	% de non-évaluable	5%	Nombre total de patients	49 patients dans le groupe expérimental et 25 dans le groupe témoin = 74 patients au total
	DCR à 4 mois = 68% vs 85%																
Risque alpha	unilatéral 5																
Puissance	85.78 %																
Limite d'efficacité	37 patients ou plus ont un contrôle de la maladie à 4 mois																
Ratio	2 :1																
Nombre de patients	46 patients dans le groupe expérimental et 23 dans le groupe de contrôle = 69 patients au total																
% de non-évaluable	5%																
Nombre total de patients	49 patients dans le groupe expérimental et 25 dans le groupe témoin = 74 patients au total																

Analyses statistiques	Pour toutes les analyses, la population sera traitée en intention de traiter modifiée (mITT). Ce qui comprend tous les patients, quels que soient les critères d'inclusion ou de non-inclusion, et qui ont reçu au moins une dose de traitement (= patients évaluable). Les caractéristiques de base seront décrites pour la population de patients inclus et pour ceux en mITT. Pour les critères d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité, les statistiques seront décrites sur la population mITT. Les toxicités, les critères secondaires d'efficacité et les variables de base seront résumés à l'aide de statistiques descriptives standards. Pour les variables continues, les statistiques incluront la moyenne, l'écart-type, la médiane, l'intervalle interquartile et l'étendue. Pour les variables catégorielles, les fréquences et les pourcentages seront rapportés. Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. Un plan d'analyse statistique (PAS) détaillé sera finalisé avant le verrouillage de la base de données. Une analyse de sécurité/évaluation d'exécution par un DSMB (Comité de Surveillance Indépendant) sera effectuée après l'inclusion de 10 patients dans le bras expérimental (FOLFOX/FOLFIRI + Fruquintinib), ces patients devant avoir reçu au moins 2 mois de traitement (quel que soit le nombre de cycles reçus). Le recrutement ne sera pas suspendu.
Études translationnelles	Échantillons de tissus : Biopsie tumorale avant traitement ou échantillon de tumeur. Échantillons de sang pour les tests génomiques et épi-génomiques ainsi que pour les évaluations pharmacocinétiques (PK): prélevés au départ, à la fin du premier et du deuxième mois de traitement. Pour le groupe Fruquintinib : après le 1^{er} cycle complet de traitement = à J1 avant le début du 2^{ème} cycle ; et après le 2^{ème} cycle complet de traitement avec Fruquintinib = à J1 avant le début du 3^{ème} cycle. Pour le groupe Bévacizumab : après les 2 premiers cycles de traitement = à J1 avant le début du 3^{ème} cycle ; et après le 4^{ème} cycle de traitement = à J1 avant le début du 5^{ème} cycle. A la progression si elle est présente dans les deux bras. Imagerie : Les images prises dans le cadre de la surveillance de routine tous les 2 mois (ou 8 semaines) au cours de la première année, ainsi que lors de la progression, seront collectées pour un examen centralisé ultérieur et la détermination des paramètres Choi, mChoi et Chun.
Nombre de sujets nécessaires	74 patients
Calendrier	Taux d'inclusion théorique : 3 patients par mois Nombre de centres investigateurs : 50 centres Début théorique des inclusions : octobre 2025 Fin théorique des inclusions : octobre 2027 Analyse du critère d'évaluation principal : Février 2028 Fin de l'étude (analyse du critère secondaire) : Octobre 2028 (12 mois de suivi par patient) Durée totale de l'étude : 3 ans