

Titre	<p align="center">PRODIGE 88 - (FFCD 2002)- CIRCULATE PAC</p> <p align="center">Une étude de phase III multicentrique, randomisée pour étudier l'efficacité de la chimiothérapie chez des patients ayant un ADNtc positif après chirurgie et chimiothérapie adjuvante pour le cancer colorectal de stade II à haut risque ou stade III</p> <p align="center">N°EU : 2023-505046-26-00</p>
Coordonnateur	<p>Pr Julien Taïeb (<i>coordonnateur scientifique - FFCD</i>) Pr Côme Lepage (<i>coordonnateur administratif - FFCD</i>)</p>
Promoteur	CHU Dijon Bourgogne
Gestion	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Etude	Phase III randomisée comparative, multicentrique
Objectifs de l'étude	<p>Le critère d'évaluation principal : le délai avant récurrence (TTR), défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la récurrence de la maladie, qui comprend la rechute locorégionale ou métastatique, le décès avec preuve de récurrence et le décès dû au cancer colorectal (CRC).</p> <p>L'objectif principal est de montrer un TTR plus long chez les patients avec un ADN tumoral circulant (ADNtc) positif traités dans le bras A avec FOLFIRI + Bevacizumab (Bev) ou dans le bras B avec Trifluridine Tipiracil (TT) + Bev, par rapport à ceux qui ont été surveillés sans traitement (bras C).</p> <p>Les objectifs secondaires sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTR chez les patients ANDtc+ (A + B) vs. sans traitement additionnel (C) • Survie globale (SG) chez les patients ANDtc+ : A vs. C, et B vs. C, et (A+B) vs. C • Survie sans maladie (DFS) chez les patients ANDtc+ : A vs. C, et B vs. C, et (A+B) vs. C • Clairance de l'ADNtc chez les patients ADNtc+ (délai et taux) • Valeur prédictive de l'ADNtc initial et de sa clairance précoce sur le pronostic oncologique à long terme • Chirurgie secondaire/ablation en cas de récurrence de la maladie et taux de récurrences potentiellement curables • Tolérance des traitements expérimentaux • Qualité de vie à l'aide des questionnaires QLQ-C30 et EQ5D • Taux de récurrence à 36 mois chez les patients ADNtc+ et ADNtc-. <p>Analyse de ces différents objectifs primaires et secondaires par un test ADNtc tumeur-agnostique</p>
Critères d'inclusion	<p>-Adénocarcinome du côlon ou du haut rectum entièrement réséqué R0, de stade III ou de stade II à haut risque[†], traité par chimiothérapie (néo)adjuvante standard CTA (FOLFOX/ CAPOX) de 3 à 6 mois, selon les recommandations de la réunion multidisciplinaire locale.</p> <p>-Patients ≥ 18 ans (à condition que le score du questionnaire gériatrique G8 soit >14 pour les patients âgés de 70 ans ou plus)</p> <p>-Statut de performance OMS < 2</p> <p>-Absence de maladie résiduelle au scanner TAP et/ou à l'IRM hépatique + scanner thoracique en cas de contre-indication au contraste et au PET-scan (si disponible), dans les 3 semaines précédant la visite de sélection.</p> <p>-Fonctions hématologiques, rénales et hépatiques adéquates : neutrophiles ≥ 1,5 G/L, numération plaquettaire ≥ 100 G/L, hémoglobine ≥ 9 g/dL (5,6 mmol/l) ; bilirubine totale ≤ 1,5 x ULN (limite supérieure de la normale) ; ASAT et ALAT ≤ 2,5 x ULN ; phosphatase alcaline ≤ 2,5 x ULN ; clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min selon la formule CKD EPI.</p> <p>-Échantillon de tumeur et rapport anatomopathologie disponibles</p> <p>-Test de grossesse négatif chez les femmes en âge de procréer ^(†).</p> <p>-Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant l'essai et pendant au moins 6 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux. Les hommes ayant des relations sexuelles avec des femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux.</p> <p>-Consentement éclairé signé, obtenu avant toute procédure spécifique à l'étude</p> <p>-Patient affilié à un régime de sécurité sociale.</p>

<p>Critères d'exclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Patients déjà traités par trifluridine tipiracil ou irinotecan ou Bevacizumab au cours des 3 dernières années -Maladie intercurrente non contrôlée † -Cancer du côlon dMMR/MSI-H -Antécédents de tumeurs malignes autres que le carcinome in situ du col de l'utérus ou le carcinome basocellulaire ou squameux de la peau, traités de manière adéquate, à moins qu'il n'y ait eu un intervalle sans maladie d'au moins 3 ans. -Femmes enceintes ou allaitantes -Événements thromboemboliques artériels profonds, y compris accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde, au cours des 6 derniers mois précédant la randomisation. Hypertension non contrôlée ou arythmie symptomatique -Intervention chirurgicale majeure dans les 3 semaines précédant la randomisation (l'incision chirurgicale doit être complètement cicatrisée avant l'administration du médicament à l'étude) -Contre-indication ou allergie spécifique connue aux traitements utilisés dans l'étude † -Déficit total ou partiel en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (uracilémie > 16ng/ml) -Déficit connu en Uridine Diphosphate Glucuronyltransférase (UGT1A1) ou maladie de Gilbert connue. -Prise continue d'inducteurs puissants du CYP3A4 (posaconazole, voriconazole, itraconazole, isavuconazole, ritonavir, vérapamil, diltiazem, jus de pamplemousse (équivalent à une demi-journée). -Prise continue d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (millepertuis, Hypericum perforatum, rifampicine, phénobarbital, primidone, phénytoïne et carbamazépine). -Obstruction intestinale -Traitement concomitant récent par la brivudine (liée au fluorouracile). -Hypersensibilité aux produits à base de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés (liée au bevacizumab). -Participation à une autre étude interventionnelle pour le traitement postopératoire -Personnes privées de liberté ou sous tutelle ou incapables de donner leur consentement -Toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique susceptible d'entraver le respect du protocole de l'étude ou du calendrier de suivi.
<p>Traitement de l'étude</p>	<p>Bras A (premier bras expérimental) : Bévacizumab (5 mg/kg en perfusion intraveineuse) + FOLFIRI (Irinotécan 180 mg/m², acide folinique 400mg/m², 5FU bolus 400 mg/m²), 5-FU en perfusion continue 2400 mg/m² sur 46h), tous les 14 jours, pendant 12 mois maximum, jusqu'à progression de la maladie à l'imagerie, ou toxicité inacceptable.</p> <p>Bras B (deuxième bras expérimental) : Bévacizumab (5 mg/kg en perfusion intraveineuse) tous les 14 jours pendant 12 mois maximum + Trifluridine tipiracil 35 mg/m²bid pendant 5 jours/w les semaines 1 et 2 toutes les 4 semaines, pendant 12 mois maximum, jusqu'à progression de la maladie à l'imagerie, ou toxicité inacceptable.</p> <p>Bras C (surveillance clinique et de l'ADNtc/bras de contrôle) : Ce groupe comprend les patients ADNtc+ et les patients ADNtc- qui seront traités.</p> <p>Les groupes A, B et C seront suivis par imagerie TAP tous les 3 mois pendant la première année après la randomisation, puis tous les 6 mois pendant les 2 années suivantes de participation à l'étude. En outre, l'ADNtc sera contrôlé à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois (ou jusqu'à la récurrence de la maladie d'après les examens morphologiques) pour les patients de ces 3 bras.</p> <p>Bras D (surveillance clinique) : Ce groupe comprend les patients ADNtc-. Le standard de soins actuel est l'absence de traitement et la surveillance. Les modalités de surveillance dépendront de la pratique standard de chaque investigateur, conformément aux directives françaises. Seules les données relatives à la récurrence de la maladie et à la survie seront contrôlées dans le cadre de l'étude pour ces patients. Ces informations devront être renseignées dans l'eCRF tous les 6 mois.</p> <p>Après la randomisation, pour les patients randomisés dans les bras A et B, le traitement doit être commencé dès que possible et dans un délai maximum de 14 jours ouvrables.</p>

<p>Randomisation</p>	<p>Les patients éligibles ANDtc+ seront randomisés selon un ratio 1:1:1 (3 bras : "FOLFIRI + Bev" ou "TT + Bev" ou "Surveillance clinique et ANDtc") en utilisant la technique de minimisation et avec les facteurs de stratification suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centre/Site • Niveau d'ACE au moment de la randomisation (<10 vs \geq 10 ng/ml) • Moment de la détection de l'ADNtc (<4.5 mois vs. \geq4.5 mois après la CTA) <p>Les patients dont l'ADNtc- a été détecté seront randomisés selon un ratio 1:6 dans les bras : C "surveillance clinique et ADNtc" ou D "surveillance clinique".</p>
<p>Détermination de la taille de l'échantillon</p>	<p>Nous nous attendons à une augmentation du TTR médian de 5 à 9 mois en faveur des bras expérimentaux: HR=0,56.</p> <p>Comme deux hypothèses seront testées (FOLFIRI + Bev ou TT + Bev vs surveillance clinique et ADNtc), nous avons appliqué la méthode de Bonferroni pour les comparaisons multiples afin d'ajuster l'erreur de type I à 2,5 % et de contrôler l'erreur de type I globale à 5 %.</p> <p>Avec un risque α bilatéral de 2,5% (2 comparaisons pour maintenir le risque alpha global à 0,05 (0,025+0,025) et une puissance de 903% (2 comparaisons, soit une puissance globale de 0,81 (0,90*0,90)), 150 événements seront nécessaires pour une comparaison unique (méthode Schoenfeld).</p> <p>Avec une hypothèse de 30 mois de recrutement, 36 mois de suivi, et avec un taux de 10% de patients perdus de vue, 249 patients ANDtc+ à randomiser seront nécessaires (83 patients*3 bras).</p> <p>Il en va de même pour la seconde comparaison, sauf qu'il n'est pas nécessaire d'ajouter des patients au bras de contrôle.</p> <p>Pour les 2 comparaisons, 249 patients ADNtc + (méthylation et NGS) devront être randomisés (83 patients*3 bras). Le nombre total d'événements ne peut pas être prédit, selon que le groupe traité obtient de meilleurs résultats ou non. Comme mentionné ci-dessus, nous avons besoin de 150 événements par comparaison afin de lancer les analyses.</p> <p>2405 patients doivent être examinés en supposant un taux de 11,5 % de patients confirmés ADNtc+ et un taux d'abandon théorique de 10 %.</p> <p>Une analyse intermédiaire sera effectuée à 50 % des événements (c'est-à-dire la récurrence de la maladie, y compris la rechute anastomotique ou métastatique, le décès avec preuve de récurrence et le décès dû au cancer colorectal).</p> <p>L'analyse intermédiaire est prévue pour l'efficacité (H0 rejeté) ou la futilité (H0 accepté). Les valeurs p seront calculées avec la fonction O'Brien-Fleming sur la base du nombre réel d'événements</p>

Analyse statistique	<p>Les analyses seront effectuées en intention de traiter. Toutes les statistiques seront effectuées par bras de randomisation. Pour les caractéristiques de base, les statistiques seront effectuées sur l'ensemble de la population.</p> <p>La description des toxicités et des autres variables de base sera effectuée à l'aide de statistiques standard. Pour les variables quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, écart interquartile et intervalle ; et pour les variables qualitatives : fréquences et pourcentages.</p> <p>Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et chaque bras expérimental sera comparé au bras contrôle à l'aide du test log-rank. Les rapports de risque seront calculés en utilisant des modèles de Cox (non ajustés ou ajustés pour les variables de stratification). Les comparaisons peuvent être effectuées à l'aide du test <i>t</i> de Student, du test de Wilcoxon ou de Kruskal et Wallis (en fonction de la distribution des variables quantitatives et du nombre de bras comparés) ou du test du Chi² ou du test de Fischer exact pour les variables qualitatives.</p> <p>Des comparaisons entre les bras de traitement et les bras de surveillance peuvent également être effectuées (bras A + B vs bras C), ainsi que des comparaisons entre ANDtc+ et ANDtc-.</p> <p>Évaluation du critère d'évaluation principal :</p> <p>Chaque bras expérimental sera comparé au bras contrôle à l'aide du test du log-rank stratifié. Les rapports de risque (HR) seront estimés à l'aide d'un modèle de Cox stratifié (Cox, 1984) ; l'hypothèse de proportionnalité des taux sera vérifiée à l'aide de la représentation graphique et du test basé sur les résidus de Schoenfeld (Grambsch, 1994) ; la linéarité de l'effet des variables continues sur le risque sera évaluée à l'aide de la représentation graphique des résidus de la martingale.</p> <p>Les intervalles de confiance pour les estimations des coefficients du modèle de Cox seront calculés à l'aide de la méthode de Wald.</p> <p>Si l'hypothèse de non-proportionnalité n'est pas vérifiée, des méthodes de temps de survie moyen restreint (RMST) peuvent être appliquées. Le RMST est le temps de survie attendu sur un horizon temporel spécifique et constitue une mesure alternative pour résumer le profil de survie.</p> <p>De même, des tests alternatifs pour tenir compte de la non-validité des HR ont été proposés dans la littérature et peuvent être appliqués (par exemple, le test de Qiu et Shen).</p> <p>La durée médiane de suivi est calculée à l'aide de la méthode inverse de Kaplan-Meier (Shemper, 1996).</p>
Étude translationnelle	<p>Dans cet essai, tous les patients feront l'objet de prélèvements initiaux de sang et de tissus. Ces échantillons seront utilisés pour évaluer les facteurs prédictifs de l'efficacité des traitements adjuvants par FOLFIRI + Bev ou TT + Bev.</p> <p>Dans le contexte des études translationnelles, nous nous concentrerons sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La caractérisation des différents phénotypes moléculaires tumoraux, y compris (mais sans s'y limiter): Le phénotype CIMP, la classification CMS, les études du micro-environnement tumoral, y compris Immunoscore IC. • Analyses transcriptomiques et protéomiques spatiales sur des sous-groupes sélectionnés
Nombre de patients	<p>Patients sélectionnés : 2405 patients (~241 échecs au screening)</p> <p>Patients randomisés : 249 patients ANDtc+ (83 dans le bras A, 83 dans le bras B et 83 dans le bras C) ; 1915 patients ANDtc- (273 dans le bras C et 1642 dans le bras D)</p>
Calendrier de l'étude	<p>Taux d'inclusion théorique : 66 patients / mois</p> <p>Taux de randomisation anticipé pour les patients ANDtc+ : 7 à 8 patients / mois</p> <p>Nombre estimé de sites d'investigation : 50</p> <p>Estimation du début du recrutement initial : Q4 2025</p> <p>Fin estimée du recrutement : Q4 2028</p> <p>Fin de l'étude (analyse des résultats primaires et secondaires) : Q4 2031</p> <p>Durée de la participation du patient : 36 mois après la randomisation</p> <p>Durée de l'étude : 36 mois après la randomisation pour le dernier patient inclus et suivi dans l'étude</p>