

ENGIC 02 - PRODIGE 86 (FFCD 2103) - FOLFIRINOX SBA

Essai randomisé de phase II évaluant FOLFIRINOX modifié et FOLFOX modifié dans le traitement de l'adénocarcinome de l'intestin grêle localement avancé ou métastatique
Étude de phase II randomisée non comparative - multicentrique

Numéro d'essai de l'UE 2023-505486-92-00

Etude Intergroupe FFCD - UNICANCER GI - GERCOR- GONO

COORDONNATEUR (FFCD) :

Pr Thomas APARICIO (FFCD)

Adresse: Service de Gastro-Entérologie et
Cancérologie Digestive Hôpital Saint-Louis
1 rue Claude Vellefaux - 75010 PARIS
Tél. : 01 42 49 95 97 - Fax : 01 42 49 91 68
E-mail : thomas.aparicio@aphp.fr

COORDONNATEUR ADMINISTRATIF (FFCD) :

Pr Sylvain MANFREDI

Hôpital François Mitterrand
Service d'HGE
2 boulevard mal de Lattre Tassigny
21079 Dijon cedex
Tél. : 03 80 29 37 50- Fax : 03 80 29 37 22
E-mail : sylvain.manfredi@chu-dijon.fr

CO-COORDINATEUR (GONO):

Dr. Sara LONARDI

Veneto Institute of Oncology
Service d'Oncologie
64 Via Gattamelata
35128, PADOVA - Italy
Tél: +39 4 23 73 24 41
E-mail: sara.lonardi@iov.veneto.it

COMITÉ ÉDITORIAL :

Pr. Thomas Aparicio, Pr. Sylvain Manfredi, Karine Le Malicot, Meriem Guarssifi, Dr. Anthony Turpin, Pr. Christelle De La Fouchardière, Pr. Pierre Laurent Puig, Pr. Aziz Zaanani, Sara Lonardi

COMITÉ BIOLOGIQUE

Pr Pierre Laurent PUIG, Pr Aziz Zaanani, Magali Zvrcek, Pr Maxime Ronot

PROMOTEUR

CHU Dijon, 14 rue Paul Gaffarel, 21079 DIJON Cedex, FRANCE, Tél : +33 3 80 29 56 18

CENTRE DE RANDOMISATION GESTION ANALYSE (CRGA) :

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) - Faculté de Médecine - 7, Boulevard Jeanne d'Arc - BP 87900 - 21079 Dijon Cedex - France

Directrice administrative et technique : **Cécile GIRAULT**

Téléphone : 03 80 66 80 13 - Fax : 03 80 38 18 41

E-mail : cecile.girault@u-bourgogne.fr

Confidentiel

Ce document est la propriété de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive et ne peut être transmis, reproduit, publié ou utilisé - en tout ou partie - sans l'autorisation expresse de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive .

RÉSUMÉ

Titre	ÉTUDE ENGIC 02 - PRODIGE 86- (FFCD 2103)- FOLFIRINOX SBA Essai randomisé de phase II évaluant FOLFIRINOX modifié et FOLFOX modifié dans le traitement de l'adénocarcinome de l'intestin grêle localement avancé ou métastatique
Parrainage	CHU Dijon Bourgogne
Centre d'exploitation et de données	Fédération française d'oncologie digestive (FFCD)
Conception	Étude de phase II randomisée, non comparative, ouverte et multicentrique
Rationnel	<p>L'adénocarcinome de l'intestin grêle est une maladie rare, représentant moins de 5 % de toutes les tumeurs gastro-intestinales. L'adénocarcinome du duodénum est le site tumoral le plus fréquent, suivi du jéjunum et de l'iléon. L'incidence du SBA est en hausse. Au moment du diagnostic, environ 40 % des patients ont des métastases à distance.</p> <p>Les altérations moléculaires du SBA sont plus similaires à celles de l'adénocarcinome colorectal. Des études de profilage génomique font état d'une proportion significative de tumeurs ayant des cibles pertinentes.</p> <p>La chimiothérapie palliative a été évaluée principalement dans des études rétrospectives. La combinaison fluoropyrimidine + oxaliplatine semble être la plus efficace. Le FOLFOX est la chimiothérapie de première ligne la plus utilisée en France. Les thérapies ciblées anti-EGFR et le bévacicumab n'ont pas montré de bénéfice.</p> <p>Dans l'adénocarcinome colorectal métastatique et pancréatique, le triplet 5FU + oxaliplatine + irinotécan a montré une meilleure efficacité. Dans le SBA, seules des données limitées existent.</p> <p>En deuxième ligne, plusieurs options sont disponibles, dont FOLFIRI, les taxanes et le pembrolizumab avec bénéfice dans les tumeurs avec défaut de réparation des mésappariements.</p> <p>Les recommandations sont établies avec peu de preuves et aucune amélioration de la survie n'a été observée. La triple chimiothérapie nécessite une validation en essai randomisé de phase II.</p>
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal : Évaluer le pourcentage de patients en vie sans progression à 8 mois.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie globale • Survie sans progression (SSP) • Délai avant l'échec du traitement (TTF) • Meilleure réponse lors du traitement de première ligne • Tolérance au traitement selon NCI-CTC 4.0 • Qualité de vie pendant le traitement (QLQ-C30) • SSP dans 2nd ligne de la population totale et par 2nd ligne de traitement <p>Après la randomisation des 20 premiers patients du groupe FOLFIRINOX modifié ayant reçu au moins 2 cycles, les toxicités seront examinées par un comité indépendant afin de détecter à un stade précoce les problèmes de sécurité inattendus liés au traitement.</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Adénocarcinome histologiquement prouvé de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum, iléon) • Tumeur non résecable métastatique ou localement avancée avec intention curative • Patient n'ayant jamais reçu de chimiothérapie de première intention • clairance de la créatinine > ou = 40 ml/min. selon MDRD • Lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1 • Statut ECOG < ou = 2 pour les patients de moins de 70 ans, ou 0 ou 1 pour les patients de plus de 70 ans • Espérance de vie estimée à plus de 3 mois • Patient âgé de plus de 18 ans • Le patient est en mesure de comprendre et de signer la note d'information et de

	<p>consentement éclairé.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant des relations sexuelles avec des femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception pendant le traitement expérimental et pendant au moins 6 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux.
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur MSI/dMMR • Adénocarcinome de l'ampoule de Vater • Neutrophiles < 1500/mm³, plaquettes < 100 000/mm³ • Hémoglobine < 9 g/dl, bilirubine totale > 1,5 fois la normale, phosphatase alcaline > 2,5 fois la normale (ou > 5 fois la normale en cas de métastases hépatiques),. • Chimiothérapie adjuvante terminée depuis moins de 6 mois • Antécédents d'infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois, de maladie coronarienne grave ou d'insuffisance cardiaque grave. • Insuffisance rénale grave • Neuropathie sensorielle périphérique avec gêne fonctionnelle • Infection active et/ou potentiellement grave ou autres conditions non contrôlées • Traitement par un inhibiteur du cytochrome P450 dans les 4 semaines précédant l'administration du traitement prévu par le protocole (voir le paragraphe 8.2 "Traitements contre-indiqués" du protocole). • Maladie inflammatoire intestinale non contrôlée et/ou obstruction intestinale non résolue • Femme enceinte ou allaitante • Patients présentant un déficit avéré en dihydropyrimidine déshydrogénase : <ul style="list-style-type: none"> a. Pour les patients français : déficit en DPD avec uracilémie ≥ 16 ng/mL b. Pour les patients italiens : homozygotie des polymorphismes suivant : c1679GG, c1905+AA, c2846TT • Hypersensibilité à l'un des produits de l'étude ou à leurs excipients. • Administration de vaccins vivants dans les 28 jours précédant la randomisation • Autre cancer actif ou antécédent de cancer dans les 3 ans, à l'exception du carcinome <i>in situ</i> du col de l'utérus ou du carcinome cutané basocellulaire ou spinocellulaire ou de tout autre carcinome <i>in situ</i> considéré comme guéri. • Personne sous tutelle • Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques
Traitement de l'étude	<p><u>Bras A (bras expérimental) :</u> Régime FOLFIRINOX modifié D1=D15 (1 cure tous les 14 jours) J1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Irinotécan 180 mg/m² en perfusion IV de 2 heures ▪ Oxaliplatine 85 mg/m² en perfusion IV de 2 heures ▪ Acide folinique 400 mg/m² ou 200 mg/m² si forme lévogyre en perfusion IV de 2 heures ▪ 5 FU 2400 mg/m² perfusion IV pendant 46 heures. <p>Pour les patients ayant un ECOG=2 ou un avis gériatrique recommandant un traitement par irinotécan à une dose réduite. L'irinotécan doit être administré à 150 mg/m² pendant les deux premières cures, puis augmenté à 180 mg/m² à partir de la troisième cure en l'absence de toxicité de grade 2 (à l'exception de l'alopecie).</p> <p><u>Bras B (bras de contrôle) :</u> Régime FOLFOX modifié D1=D15 (1 cure tous les 14 jours) J1 :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oxaliplatine 85 mg/m² en perfusion IV de 2 heures ▪ Acide folinique : 400 mg/m² ou 200 mg/m² si forme lévogyre en perfusion IV de 2 heures. ▪ Bolus de 5FU : 400 mg/m² en perfusion IV de 10 minutes ▪ 5FU continu : 2400 mg/m² en perfusion IV pendant 46 heures. <p>Les patients recevront un traitement jusqu'à progression, refus du patient ou toxicité inacceptable.</p>
Design de l'étude	<p>Patient ECOG=2 ou avis gériatrique recommandant un traitement par irinotécan à dose diminuée: C1 et C2 → Irinotécan 150 mg/m² C3 et cures ultérieures → Irinotécan 180 mg/m² si absence de toxicité >G2 (sauf une alopecie)</p> <p>BRAS A expérimental mFOLFIRINOX (1 cure tous les 14 jours) ■ Irinotécan 180mg/m² ■ Oxaliplatine 85 mg/m² ■ Acide folinique 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si forme lévogyre) ■ 5 FU 2400 mg/m² perfusion de 46 heures</p> <p>BRAS B contrôle mFOLFOX6 (1 cure tous les 14 jours) ■ Oxaliplatine 85 mg/m² ■ Acide folinique 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si forme lévogyre) ■ 5FU bolus 400 mg/m² ■ 5FU perfusion 46 heures 2400 mg/m²</p>
Randomisation	<p>La randomisation (1:1) des patients se fera selon la technique de minimisation et sera stratifiée en fonction des facteurs suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centre - Tumeur localement avancée versus métastases synchroniques versus métastases métachrones - Statut de performance ECOG 0-1 versus 2
Détermination de la taille de l'échantillon	<p>H₀ : 40% de patients en vie sans progression à 8 mois est insuffisant. H₁ : Un taux de patients vivants sans progression à 8 mois supérieur à 40% est acceptable. Un taux de 55% à 8 mois est attendu. Alpha = 10 % (unilatéral). Méthode binomiale exacte, puissance = 85%. 59 patients par bras sont nécessaires. Avec 10% de patients non évaluables, 65 patients par bras seront randomisés. Au total, 130 patients seront randomisés. Règles de décision dans le bras FOLFIRINOX modifié : Si ≤ 28 patients sur 59 sont en vie et sans progression à 8 mois, le bras sera déclaré inefficace.</p>
Analyses statistiques	<ul style="list-style-type: none"> - Les analyses seront effectuées sur la population mITT (modified intention to treat), c'est-à-dire tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement. Toutes les statistiques seront effectuées par bras de traitement et, pour les caractéristiques au moment de la randomisation, sur l'ensemble de la population. - Toutes les données quantitatives seront décrites à l'aide des statistiques habituelles : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, minimum et maximum. Ces variables peuvent également être catégorisées à l'aide de seuils cliniques connus de la littérature. - Les variables catégorielles seront décrites par leur fréquence et leur pourcentage. - Le taux de patients vivants sans progression à 8 mois sera décrit par bras de traitement et un intervalle de confiance unilatéral à 90 % sera calculé. - Les analyses de survie seront réalisées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier (Kaplan et Meier, 1958). La durée médiane et les taux seront présentés à différents moments avec leurs intervalles de confiance à 95 %.
Étude auxiliaire	<p>Études auxiliaires prévues :</p>

	<p>1. Échantillon de tumeur FFPE (fixé au formol et inclus en paraffine) : l'échantillon d'archive d'une tumeur primaire ou d'une métastase sera prélevé après l'inscription de chaque patient participant à l'étude FOLFIRINOX-SBA et ayant donné son consentement éclairé spécifique. Cette collecte permettra une analyse étendue et homogène pour compléter la compilation des résultats NGS sur site déjà prévus pour être analysés en tant que critères d'évaluation secondaires dans l'étude principale.</p> <p>L'échantillon sera conservé au centre EPIGENETEC : Centre de Ressources Biologiques FFCD de l'Université de Paris Cité, Paris, INSERM U1018, UMR-S1147 (Pr Pierre Laurent-Puig). L'ADN sera extrait des échantillons pour permettre une analyse prédictive des altérations moléculaires.</p> <p>2. L'ADNc sera prélevé avant le premier traitement, avant le traitement 3^{ème} et pendant la progression. Les échantillons de sang seront également conservés par EPIGENETEC.</p>
Balance bénéfique/risque	Il est espéré une augmentation du taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale avec le traitement par FOLFIRINOX comparé au FOLFOX comme cela a été rapporté dans l'adénocarcinome du côlon et du pancréas métastatique. Le schéma FOLFIRINOX est plus toxique que le schéma FOLFOX cependant le FOLFIRINOX est utilisé en routine dans plusieurs cancers digestifs depuis plus de 10 ans. De plus, le schéma retenu dans cet essai est un schéma modifié sans bolus de 5FU ce qui en diminue la toxicité.
Nombre de sujets nécessaires	130 patients
Considérations administratives et éthiques	<p>Cet essai clinique sera mené conformément aux normes et cadres réglementaires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bonnes pratiques cliniques (BPC) : telles que définies par le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH-E6, version du 17 juillet 1996). • Règlement Européen n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain. <p>L'étude ENGIC 02 – PRODIGE 86 FOLFIRINOX SBA est promue par le CHU Dijon Bourgogne, et la gestion est déléguée à la FFCD. Il se déroule en France et en Italie. En Italie, la gestion est déléguée au groupe GONO. Un coordonnateur scientifique principal est un coordonnateur scientifique local sont identifiés.</p> <p>Une information claire, loyale et compréhensible est fournie à chaque participant, et leur consentement éclairé, libre et écrit est recueilli préalablement à toute procédure spécifique à la recherche.</p> <p>Les participants peuvent se retirer de l'étude à tout moment, sans justification et sans aucune conséquence sur leur prise en charge médicale.</p> <p>Une attention particulière est portée à la protection des profils de patients vulnérables, le cas échéant.</p> <p>La sécurité des patients est surveillée par l'intermédiaire de la veille de pharmacovigilance mise en place par la FFCD. De plus, des réunions de comité indépendant se réuniront au moins 1 fois par an durant la conduite de l'étude afin de s'assurer de la sécurité des patients traités dans le cadre du protocole.</p>
Calendrier des études	<p>Taux d'inclusion théorique : 3,6/mois Nombre de centres : 50 (France) 21 (Italy) Début théorique des inclusions : Février 2024 Durée théorique de l'inclusion : 36 mois Fin théorique de l'inclusion : Février 2027 Fin de l'étude (analyse des critères d'évaluation primaires et secondaires) : 1^{er} Juin 2030 Durée totale de l'étude : 6 ans</p>