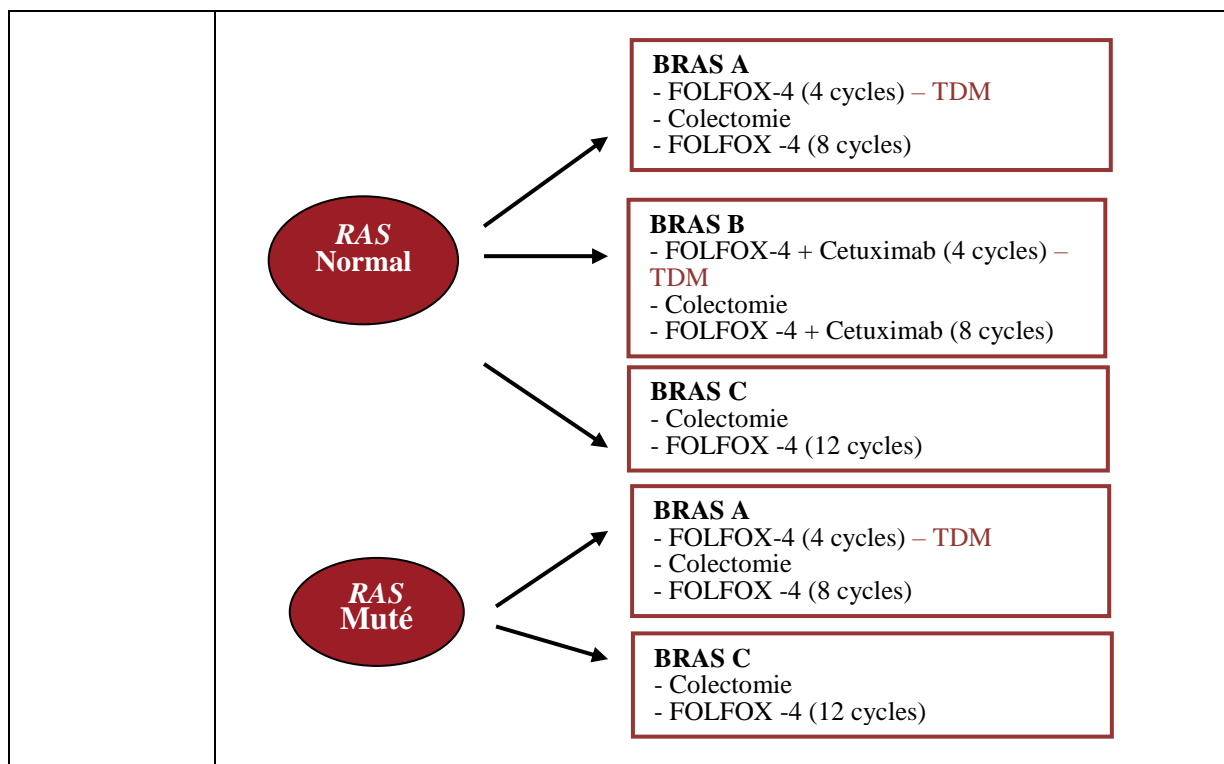


SYNOPSIS

Titre de l'essai	<p>ECKINOXE : Experimental Colon KI-RAS status based Neoadjuvant OXaliplatin treatment with or without Erbitux</p> <p>Etude de phase II randomisée de chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX-4 avec ou sans Cetuximab vs Chirurgie d'emblée dans le cancer colique localement avancé</p>
Code de l'essai	<p>PRODIGE 22 (FFCD 1003) – ECKINOXE Promoteur Assistance Publique –Hôpitaux de Paris (P100131)</p>
Groupes participants	<p>AERO – GRECCAR – FRENCH - PRODIGE (FFCD – FNCLCC)</p>
Critères de jugement	<p>Principal Réponse tumorale histopathologique au niveau de la tumeur primitive évaluée sur le TRG (Tumeur Regression Grade) simplifié de Ryan</p> <p>Secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tolérance du traitement néoadjuvant (toxicité, symptômes ou complications liés à la tumeur primitive sous chimiothérapie) • Morbidité postopératoire définie selon Clavien et Dindo (seules les complications \geq grade III seront prises en compte) • Survie sans récurrence à 3 ans • Survie sans maladie à 3 ans • Survie globale à 6 et 7 ans • Qualité de vie (questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-CR29) • Qualité et la radicalité de l'exérèse chirurgicale (nombre de ganglions examinés, qualité de l'exérèse mésocolique, marge mésocolique) • Evaluation du staging radiologique initial et évaluation de la réponse radiologique selon les critères RECIST v1.1 • Corrélation entre réponse radiologique et histopathologique • Evaluation du système de grading de Mandard de la réponse histologique
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer colique histologiquement prouvé (\geq 15 cm de la marge anale) • Détermination du statut RAS sur les biopsies coliques (normal /sauvage (WT) ou muté) • Cancer colique classé localement avancé au scanner abdomino-pelvien avec injection (TDM) : T3 haut risque/T4, et/ou N2 (ctT1N2, ctT2N2, ctT3faibleN2, ctT3fortN2, ctT4N2, ctT3fortN0, ctT4N0, ctT3fortN1, ctT4N1) • Bilan biologique permettant l'administration de la chimiothérapie • Cancer colique non métastatique (poumon, foie, péritoine) • Cancer colique non compliqué (occlusion, perforation hémorragie), les patients avec cancer colique en occlusion traité par stomie de dérivation peuvent être inclus dans l'étude • Absence de cancer synchrone • Absence d'antécédent de résection colorectale pour cancer • Age \geq 18 ans et \leq 75 ans • Indice de performance OMS 0-1 • Consentement signé • Pas de chimiothérapie ou radiothérapie antérieures de plus de 5 ans • Contraception efficace chez la femme non ménopausée et chez les hommes • Information du patient et signature d'un consentement éclairé, après vérification des critères d'éligibilité • Affiliation à un régime de sécurité sociale
Critère de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie à l'iode et / ou insuffisance rénale contre indiquant la réalisation d'un scanner injecté • Chimiothérapie antérieure de moins de 5 ans • Antécédent personnel de cancer colorectal de moins de 5 ans • Cancer colorectal (CCR) synchrone • Irradiation abdominale ou pelvienne antérieure • Réaction d'hypersensibilité connue à l'un des composants des traitements à l'étude • Maladies intestinales inflammatoires (Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique (RCH))

	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome HNPCC ou polyposes familiales • Intervention chirurgicale lourde, biopsie ouverte ou lésion traumatique importante dans les 28 jours précédant le début du traitement à l'étude. Plaie incomplètement cicatrisée ou nécessité prévisible d'une intervention chirurgicale lourde au cours du déroulement de l'étude • Toute affection évolutive non équilibrée : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque congestive NYHA III-IV, angor instable, infarctus du myocarde, arythmies significatives au cours des 12 derniers mois • Anamnèse, ou indices à l'examen clinique, d'une maladie du système nerveux central ou d'une neuropathie périphérique \geq grade 1 des Critères de Toxicité pour les Evénements indésirables (CTCAE) version 4.0 • Pathologie maligne autre qu'un CCR au cours des 5 dernières années à l'exception d'un carcinome cutané basocellulaire ou d'un cancer <i>in situ</i> du col de l'utérus traités de façon curative • Non compliance prévisible • Impossibilité d'expliquer ou de faire expliquer clairement le protocole • Situation de nature médicale, géographique, sociologique, psychologique ou juridique qui interdirait au patient de terminer l'étude ou de signer un consentement éclairé • Femme enceinte ou allaitante • N'importe quelle affection importante que l'investigateur estimerait propre à exclure le patient de l'étude
<p>Schéma de l'étude et plan de traitement</p>	<p>Les patients seront randomisés entre chirurgie seule (Bras C) d'une part et chimiothérapie néo-adjuvante par FOLFOX-4 seul (Bras A) ou association FOLFOX-4-Cetuximab (Bras B) d'autre part, selon le statut RAS de la tumeur primitive</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p>RAS normal (WT): Bras A vs. Bras B vs. Bras C RAS muté : Bras A vs Bras C</p> </div> <p>La technique de randomisation sera la minimisation avec une stratification pour obtenir des groupes homogènes sur le plan pronostique selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le centre investigateur - Le stade T (T1-2-3 vs. T4) sur TDM initial - Le stade N (N0-N1 vs N2) sur TDM initial <p><u>Bras A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie préopératoire : FOLFOX4 simplifié 4 cycles (oxaliplatine 85 mg/m² IV sur 2 h à J1 suivi d'acide folinique 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si Elvorine) IV sur 2h, 5FU 400 mg/m² IV en bolus et 5FU 2400 mg/m² IV en perfusion continue sur 46h) - Colectomie : par laparotomie ou par coelioscopie, 3-5 semaines après le dernier jour d'administration du 4ème cycle. Un TDM thoraco-abdomino-pelvien sera réalisé avant la chirurgie - Chimiothérapie postopératoire: FOLFOX4 simplifié 8 cycles supplémentaires administrés à tous les patients inclus dans le bras A <p><u>Bras B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie préopératoire : FOLFOX4 simplifié + Cetuximab 4 cycles (oxaliplatine 85 mg/m² IV sur 2 h à J1 suivi d'acide folinique 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si Elvorine) IV sur 2h, 5FU 400 mg/m² IV en bolus et 5FU 2400 mg/m² IV en perfusion continue sur 46h, Cetuximab 500 mg/m² en IV toutes les 2 semaines) - Colectomie : par laparotomie ou par coelioscopie, 3-5 semaines après le dernier jour d'administration du 4ème cycle. Un TDM thoraco-abdomino-pelvien sera réalisé avant la chirurgie - Chimiothérapie postopératoire: FOLFOX4 simplifié + Cetuximab pour 8 cycles supplémentaires administrés à tous les patients inclus dans le bras B <p><u>Bras C</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de chimiothérapie préopératoire - Colectomie : par laparotomie ou par coelioscopie (dans les 15 jours qui suivent la randomisation) - Chimiothérapie postopératoire: FOLFOX4 simplifié 12 cycles (oxaliplatine 85 mg/m² IV sur 2 h à J1 suivi d'acide folinique 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si Elvorine) IV sur 2h, 5-FU 400 mg/m² IV en bolus et 5-FU 2400 mg/m² IV en perfusion continue sur 46h (sans Cetuximab). La chimiothérapie adjuvante sera donnée selon les référentiels locaux.



Méthodes statistiques

Patients RAS normal (WT)

Les patients RAS normal seront randomisés entre les bras A, B et C. Selon la méthode de Simon (Optimax) en 2 étapes, il sera nécessaire d'inclure 33 patients (risque d'erreur alpha unilatéral de 5% et puissance de 95%) par bras pour tester les hypothèses suivantes :

- H0 : un taux de réponse histologique majeure (TRG1-Ryan) de 10% est inintéressant
- H1 : un taux de réponse histologique majeure (TRG1-Ryan) supérieur à 10% est nécessaire pour poursuivre l'évaluation du traitement dans un essai de Phase III. Un taux de 35% est espéré.

L'analyse de l'étape 1 sera réalisée après l'inclusion des 13 premiers patients dans chaque bras:

- Si le nombre de réponse histologique majeure (TRG1-Ryan) dans un bras est ≤ 1 , les inclusions dans ce bras seront arrêtées
- Si le nombre de réponse histologique majeure (TRG1-Ryan) dans un bras est ≥ 2 , l'inclusion des 20 patients suivants sera réalisée.

L'analyse de l'étape 2 sera réalisée après l'inclusion de 33 patients dans chaque bras :

- Si le nombre de réponse histologique (TRG1) dans un bras est ≤ 6 , le bras sera déclaré inintéressant pour une évaluation dans un essai de phase III
- Si le nombre de réponse histologique (TRG1) dans un bras est ≥ 7 , le traitement sera déclaré intéressant à évaluer dans un essai de phase III

Dans le bras contrôle (bras C), aucune analyse intermédiaire d'efficacité ne sera effectuée. Dans ce bras contrôle, le risque d'erreur bêta est de 2.8% et le risque d'erreur alpha est de 4.2%.

Si un taux de complications postopératoires \geq grade III ou plus dans les 60 jours qui suivent la chirurgie (classification de Clavien et Dindo) $\geq 10\%$ est observé, le bras sera déclaré dangereux.

Les résultats intermédiaires et finaux de l'étude de phase II seront revus par un comité indépendant (IDMC). L'essai sera poursuivi en phase III à 2 ou 3 bras selon les recommandations de l'IDMC. Le bras contrôle (pas de traitement néoadjuvant) sera gardé comme bras contrôle en phase III quels que soient les résultats.

Patients RAS mutés

Les patients mutés seront randomisés entre les bras A et C. En utilisant la méthode de Simon (Optimax) en 2 étapes, il sera nécessaire d'inclure 33 patients mutés pour RAS (risque d'erreur alpha unilatéral de 5% et puissance de 95%) par bras pour tester les hypothèses suivantes :

- H0 : un taux de réponse histologique majeure (TRG1-Ryan) de 10% est inintéressant
- H1 : un taux de réponse histologique majeure (TRG1-Ryan) supérieur à 10% est

	<p>nécessaire pour poursuivre l'évaluation du traitement dans un essai de Phase III. Un taux de 35% est espéré.</p> <p><u>L'analyse de l'étape 1</u> sera réalisée après l'inclusion des 13 premiers patients dans le bras A :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si le nombre de réponse histologique majeure (TRG1-Ryan) dans ce bras est ≤ 1, les inclusions dans ce bras seront arrêtées - Si le nombre de réponse histologique majeure (TRG1-Ryan) dans le bras est ≥ 2, l'inclusion des 20 patients suivants sera réalisée <p><u>L'analyse de l'étape 2</u> sera réalisée après l'inclusion de 33 patients dans chaque bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si le nombre de réponse histologique majeure (TRG1-Ryan) dans le bras est ≤ 6, le bras sera déclaré inintéressant pour une évaluation dans un essai de phase III - Si le nombre de réponse histologique majeure (TRG1-Ryan) est ≥ 7, le traitement sera déclaré intéressant à évaluer dans un essai de phase III <p>Dans le bras contrôle (Bras C), aucune analyse intermédiaire d'efficacité ne sera effectuée, Dans ce bras contrôle, le risque d'erreur bêta est de 2.8% et le risque d'erreur alpha est de 4.2%</p> <p>Si un taux de complications postopératoires \geq grade III dans les 60 jours qui suivent la chirurgie (classification de Clavien et Dindo) supérieur à 10% est observé, le bras sera déclaré dangereux.</p> <p>Au total il est nécessaire d'inclure $33 \times 3 = 99$ patients pour les patients RAS non mutés et $33 \times 2 = 66$ patients pour les patients RAS mutés. En tenant compte du fait que la prévalence des patients sans mutation de KRAS (WT) et/ou NRAS est estimée à 50%, il sera nécessaire de screener 220 patients pour avoir une probabilité d'au moins 90% d'obtenir 99 patients KRAS et NRAS non mutés et 66 patients KRAS ou NRAS mutés (Schatzkin et al. 1987).</p> <p>Les résultats intermédiaires et finaux de l'étude de phase II seront revus par un comité indépendant (IDMC). L'essai sera poursuivi en phase III à 2 ou 3 bras selon les recommandations de l'IDMC. Le bras contrôle (pas de traitement néoadjuvant) sera gardé comme bras contrôle en phase III quels que soient les résultats.</p>
Nombre de sujets nécessaires	<p>RAS sauvage : 99 patients RAS muté : 66 patients</p>
Période d'étude prévue	<p>Début d'inclusion : Décembre 2011 Fin des inclusions : Décembre 2015 Fin du suivi : Juin 2022</p>