

**SYNOPSIS**

<b>Titre</b>	<p align="center"><b>PRODIGE 70 (FFCD 1802) – CIRCULATE</b></p> <p align="center"><b>Décision de traitement adjuvant des cancers coliques de stade II basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant</b></p> <p align="center"><b>PHRC-K 2018</b></p> <p align="center">EudraCT no. 2019-000935-15</p>
<b>Coordonnateurs</b>	<p>Pr Julien Taïeb (<i>coordonnateur scientifique - FFCD</i>)  Pr Côme Lepage (<i>coordonnateur administratif - FFCD</i>)  Pr Thierry André (<i>co-coordonnateur - GERCOR</i>)  Dr Leonor Benhaim (<i>co-coordonnateur - UNICANCER</i>)</p>
<b>Promoteur</b>	<p>CHU Dijon</p>
<b>Gestion</b>	<p>Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)</p>
<b>Schéma</b>	<p>Etude de Phase III randomisée comparative, multicentrique</p>
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><b>Objectif principal :</b></p> <p>L'objectif principal de l'étude est d'améliorer la Survie Sans Maladie de patients positifs au dépistage centralisé de l'ADNtc (ADNtc +), par l'administration d'une chimiothérapie adjuvante (FOLFOX6m). Le critère d'évaluation principal visé sera d'améliorer de 25% à 42,5% la Survie Sans Maladie (DFS « Disease Free Survival ») à 3 ans grâce à une chimiothérapie adjuvante.</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Améliorer le temps jusqu'à récurrence (TTR « Time To Recurrence » des patients ADNtc + par une chimiothérapie adjuvante versus sans chimiothérapie</li> <li>- Améliorer la Survie Globale (SG) des patients ADNtc + par une chimiothérapie adjuvante versus sans chimiothérapie</li> <li>- Comparer la DFS et la SG entre patients ADNtc + et patients ADNtc -, sans traitement adjuvant</li> <li>- Estimer les toxicités selon la classification du NCI-CTC (version 4.0), chez les patients ADNtc ayant reçu ou non un traitement adjuvant (afin d'analyser la tolérance du traitement dans cette population)</li> <li>- Améliorer le taux de réussite du pronostic du cancer du côlon de stade II en testant la valeur ajoutée de l'ADNtc aux valeurs pronostiques classiques.</li> <li>- Identifier les facteurs biologiques prédictifs de l'efficacité du traitement adjuvant dans le cancer du côlon de stade II chez des patients ADNtc +.</li> </ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consentement éclairé signé, obtenu préalablement à toute procédure spécifique à l'étude,</li> <li>- Age <math>\geq</math> 18 ans et <math>\leq</math> 75 ans,</li> <li>- Adénocarcinome de stade II du côlon ou du haut rectum histologiquement confirmé (sont exclus les cancers du bas et moyen rectum, mais sont éligibles les tumeurs avec une localisation par endoscopie <math>\geq</math> à 12 cm de la marge anal et/ou au-dessus de la ligne de réflexion péritonéale lors de la chirurgie), sans évidence macroscopique ou microscopique de maladie résiduelle après une chirurgie avec intention curative. Le compte-rendu anatomopathologique ayant appuyé le diagnostic devra être faxé au CRGA après randomisation du patient dans le bras « Chimiothérapie » ou « Suivi dans le cadre de l'étude »),</li> <li>- Au moins 12 ganglions analysés</li> <li>- Les patients avec un statut MSI+ peuvent être inclus</li> <li>- Tous les patients dont la décision d'une chimiothérapie adjuvante n'a pas été retenue en réunion pluridisciplinaire (RCP)</li> <li>- Absence de maladie métastatique détectée par CT-Scan et/ou par IRM hépatique, dans les 3 mois précédant la randomisation,</li> <li>- Randomisation planifiée dans les 7 semaines après résection curative de type R0,</li> <li>- Statut OMS &lt; 2,</li> <li>- Absence de chimiothérapie antérieure pour traiter le cancer colorectal,</li> </ul>

**SYNOPSIS**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence d'irradiation abdominale ou pelvienne antérieure pour traiter le cancer colorectal,</li> <li>- Espérance de vie <math>\geq 5</math> ans,</li> <li>- Fonction hématologique adéquate : neutrophiles <math>\geq 1500 /\text{mm}^3</math>, numération plaquettaire <math>\geq 100\ 000 /\text{mm}^3</math>, hémoglobine <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math> (<math>\geq 5,6 \text{ mmol/L}</math>),</li> <li>- Bilirubine totale <math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math> (Limite Supérieure de la Normale),</li> <li>- ASAT et ALAT <math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math>,</li> <li>- Phosphatase alcaline <math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math>,</li> <li>- Créatinine sérique <math>\leq 120 \mu\text{mol/L}</math> ou clairance de la créatinine <math>\geq 50 \text{ mL/min}</math> selon la formule MDRD (« Modification of the Diet in Renal Disease »),</li> <li>- Antigène carcino-embryonnaire (ACE) <math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math> après résection (pendant la période de screening clinique),</li> <li>- Test de grossesse négatif à l'enregistrement (pour les femmes en âge de procréer),</li> <li>- Patient affilié à un système de sécurité sociale.</li> </ul>
<p><b>Critères de non inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeurs T4b,</li> <li>- Neuropathie périphérique de grade <math>&gt; 1</math> (selon NCI-CTC v4.0),</li> <li>- Présence de facteurs de comorbidité pouvant influencer la survie des patients à 5 ans, y compris les maladies cardiovasculaires cliniquement pertinentes,</li> <li>- Infarctus du myocarde au cours de la dernière année et/ou cardiopathie ischémique instable,</li> <li>- Participation à une autre étude interventionnelle pour la thérapie postopératoire,</li> <li>- Déficit partiel ou complet en <i>DPD</i>,</li> <li>- Incapacité légale ou tout état physique, psychologique, social ou géographique susceptible d'entraver la capacité du patient à signer le consentement éclairé et/ou à coopérer et participer à l'étude,</li> <li>- Antécédent médicaux de cancer, ou cancer concomitant, à l'exception du cancer in-situ du col de l'utérus et des cancers cutanés (basocellulaire ou spinocellulaire) traités et contrôlés, ou de cancer en rémission complète depuis au moins 5 ans,</li> <li>- Absence de contraception efficace chez les patients en âge de procréer, les femmes enceintes ou allaitantes. Les femmes en âge de procréer s'engagent à utiliser une méthode contraceptive pendant le traitement à essai et au moins 4 mois après l'arrêt de l'oxaliplatine et 30 jours après l'arrêt du 5-fluorouracile. Les hommes s'engagent à utiliser une méthode contraceptive pendant le traitement à l'essai et au moins 6 mois après l'arrêt de l'oxaliplatine et 3 mois après l'arrêt du 5-fluorouracile.</li> </ul>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p><b>2746 patients Stade II</b></p> <p>↓ Puis</p> <p>Screening clinique : 560 pts non éligibles + 106 avec un déficit en <i>DPD</i></p> <p>Screening biologique : 100 pts échec dépistage <i>ADNtc</i></p> <p><b>1980 pts Eligibles + dépistage <i>ADNtc</i> réalisé</b></p> <p>↓</p> <p><b>198 pts <i>ADNtc</i> + (10%)</b> → DFS ~25%</p> <p><b>1782 pts <i>ADNtc</i> - (90%)</b> → DFS ~90%</p> <p>2:1 <i>ADNtc</i> + → 66 Pts → <b>Chimio</b> → 132 pts → DFS: ~43%</p> <p>1:4 <i>ADNtc</i> - → 356 Pts → <b>Suivi dans le cadre de l'essai</b> → 422 pts → DFS: ~80%</p> <p>→ <b>Suivi en dehors de l'essai</b> → 1426 pts → DFS: ~90%</p> <p><b>« Suivi en dehors de l'essai » :</b>      Pour la majorité des patients randomisés dans l'étude (patients <i>ADNtc</i> -), aucune donnée de suivi ne sera collectée après randomisation. Les patients randomisés dans ce bras, à faible risque de récurrence, seront suivis à la discrétion de l'investigateur, selon les recommandations du TNCD.</p>

**SYNOPSIS**

	<p><b><u>Bras expérimental « Chimiothérapie » :</u></b>          Les 198 patients ADNtc + auront une plus forte probabilité de recevoir une chimiothérapie : 132 patients ADNtc + recevront une chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX6 modifié (5FU, acide folinique et oxaliplatine), toutes les 2 semaines avec un total de 12 cycles prévus (24 semaines).</p> <p><b><u>Bras contrôle « Suivi dans le cadre de l'essai » :</u></b>          Ce bras regroupe des patients ADNtc + (66 patients) et des patients ADNtc – (356 patients), qui seront suivis dans le cadre de l'étude, selon les pratiques habituelles de prise en charge de ces patients (pas de chimiothérapie adjuvante).</p> <p>Les patients randomisés dans le bras expérimental et dans le bras contrôle seront suivis durant 36 mois au minimum à partir de la date de randomisation, selon les recommandations du TNCD.</p>
<p><b>Calcul de la taille de l'échantillon</b></p>	<p><math>H_0</math> : Pas de différence entre les 2 bras de traitement chez les patients ADNtc +.  <math>H_1</math> : Améliorer la Survie sans maladie à 3 ans chez les patients ADNtc + de 25% à 42.5% en utilisant une chimiothérapie adjuvante (HR:0.61).</p> <p>Avec un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 5%, une puissance de 80%, en utilisant un design séquentiel (méthode de O'Brien and Fleming) avec 2 analyses intermédiaires, 152 événements sont requis. En considérant une période de recrutement de 4 ans, une période de suivi de 3 ans et un taux de patients perdus de vue de 2%, 198 patients ayant un ADNtc positif doivent être randomisés (132 patients ADNtc + dans le bras « chimiothérapie » et 66 patients ADNtc + dans le bras « Suivi dans le cadre du protocole » Les analyses intermédiaires sont planifiées pour efficacité et futilité. La première est planifiée à 33% des événements (50 événements) et la seconde à 60% des événements (91 événements).</p>
<p><b>Analyse statistique</b></p>	<p>Un plan d'analyse statistique sera rédigé avant le gel de la base.</p> <p>Population en intention de traiter (ITT) : Tous les patients randomisés quelque-soit leur éligibilité et quelque-soit le traitement reçu. Les patients seront analysés dans le traitement alloué lors de la randomisation.</p> <p>Population en Intention de traiter modifiée (132 patients) (mITT) : Patients ITT ADNtc + qui ont pris au moins une dose de produit (quelque-soit la dose et quelque-soit le traitement).</p> <p>Toutes les statistiques seront faites par bras de traitement pour les patients ADNtc + ou selon le statut ADNtc et pour les caractéristiques à l'inclusion, les statistiques seront fournies sur la population globale.</p> <p>Toutes les données quantitatives seront décrites en utilisant les statistiques usuelles : moyenne, écart-type, médiane, intervalle inter-quartile, minimum et maximum. Ces variables pourront être catégorisées selon des cut-off cliniques connus dans la littérature. Les comparaisons entre les 2 bras de traitement seront faites en utilisant un test de Student ou de Wilcoxon (selon la nature de la variable utilisée) ou un test Chi2 ou le test de Fischer-Exact pour des variables qualitatives (Taux de réponse).</p> <p>Les variables qualitatives seront décrites avec des fréquences et des pourcentages.</p> <p>Les analyses (sur le critère principal et les critères secondaires) seront faites sur la population mITT à l'exception des analyses comparant les patients ADNtc + et patients ADNtc - suivis dans le protocole.</p> <p>Les analyses de survie des critères d'efficacité (SSM, TTR et SG) seront faites en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (Kaplan and Meier, 1958). Les temps médians et les taux à différents points avec leur intervalle de confiance (95%) seront présentés. Les comparaisons se feront en utilisant le test du log-Rank.</p> <p>Les Hazard ratios seront calculés en utilisant le modèle de Cox (Cox, 1984). La proportionnalité (méthode des résidus de Schoenfeld) et les hypothèses de linéarité</p>

## SYNOPSIS

	<p>(résidus de Martingale) seront vérifiés.</p> <p>Les toxicités seront décrites selon le système organe (SOC) et le terme préféré (PT) par bras de traitement pour les patients ADNtc + et selon la classification NCI-CTCAE version 4.0.</p>
<b>Etudes ancillaires</b>	<p><b>Sur les échantillons tumoraux</b> (étude proposée aux patients randomisés et suivis dans le cadre de l'étude) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse des principales mutations somatiques (KRAS, NRAS, BRAF, TP53, PIK3CA...),</li> <li>• Caractérisation de profils moléculaires par mesure de l'expression de gènes,</li> <li>• Caractérisation du phénotype méthylateur (CIMP) dans le cancer colorectal,</li> <li>• Caractérisation des défauts de réparation de l'ADN corrigeant les erreurs d'appariement,</li> <li>• Établissement de profils de méthylation de l'ADN comme biomarqueurs au service d'une médecine de précision.</li> </ul> <p><b>Sur les échantillons sanguins</b> (étude proposée aux patients randomisés dans le bras « Chimiothérapie ») :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse de la négativation du niveau d'ADNtc après administration d'une chimiothérapie adjuvante, comme facteur pronostique de la DFS et de la SG.</li> </ul>
<b>Nombre de patients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients screenés : 2746</li> <li>• Patients randomisés : 1980 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Suivi dans le cadre de l'essai : 554</b></li> <li>○ Suivi en dehors de l'étude : 1426</li> </ul> </li> </ul>
<b>Calendrier de l'étude</b>	<p>Rythme théorique des inclusions : 57 patients screenés / mois → devrait correspondre à 12 patients randomisés et suivis dans le cadre de l'étude / mois.</p> <p>Nombre de centres : 100</p> <p>Date théorique de 1<sup>ère</sup> inclusion : 4<sup>ème</sup> trimestre 2019</p> <p>Date théorique de fin des inclusion : 4<sup>ème</sup> trimestre 2023</p> <p>Durée de suivi des patients : de 7 ans pour le 1<sup>er</sup> patient randomisé, à 3 ans pour le dernier patient</p>