

<b>SYNOPSIS</b>	
<b>TITRE</b>	<b>Essai de Phase II multicentrique évaluant l'impact de la dose d'Oxaliplatine adaptée à la masse musculaire (sarcopénie) sur la neurotoxicité des patients traités par chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine dans le cancer du côlon de stade III</b>
<b>VERSION DU SYNOPSIS</b>	V2 – 30/08/2018
<b>PATHOLOGIE</b>	Cancer du côlon de stade III
<b>CODE PROTOCOLE</b>	<b>Acronyme :</b> LEANOX <b>Code Promoteur :</b> ICM-URC2016/27 <b>N°EudraCT :</b> 2016-002576-27 <b>Soutien PRODIGE</b>
<b>PROMOTEUR</b>	<b>ICM – Institut du Cancer de Montpellier</b> Département de Recherche Clinique et Translationnelle 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier Cedex 05 – France Téléphone : +33 4 67 61 31 02 Fax : +33 4 67 41 30 23 E-mail : <a href="mailto:DRCI-icm105@icm.unicancer.fr">DRCI-icm105@icm.unicancer.fr</a>
<b>PARTENAIRE</b>	<b>Fédération Francophone de Cancérologie Digestive</b> <a href="#">7 bd Jeanne d'Arc – BP 87900</a> <a href="#">21079 Dijon Cedex</a> Téléphone : <a href="tel:+33380393483">+33 3 80 39 34 83</a> Fax: <a href="tel:+33380381841">+33 3 80 38 18 41</a> E-mail : <a href="mailto:cqirault@u-bourgogne.fr">cqirault@u-bourgogne.fr</a>
<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b>	<b>Pr Eric ASSENAT</b> ICM – Institut du Cancer de Montpellier <i>Oncologie Digestive</i> 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier Cedex 05 – France Téléphone : +33 4 67 61 25 93 E-mail : <a href="mailto:eric.assenat@icm.unicancer.fr">eric.assenat@icm.unicancer.fr</a>  <u>Co-coordonnateurs :</u> <b>Dr Pierre SENESSE</b> ICM – Institut du Cancer de Montpellier <i>Oncologie Digestive</i> 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier Cedex 05 – France Téléphone: +33 467618554 E-mail : <a href="mailto:pierre.senesse@icm.unicancer.fr">pierre.senesse@icm.unicancer.fr</a>  <b>Pr Côme LEPAGE</b> CHU LE BOCAGE <i>Service d'HGE CHU DIJON</i> 14 rue Gaffarel - BP 77908 21079 DIJON CEDEX Téléphone (FFCD) : +33 3 80 66 80 13 Fax : +33 3 80 38 18 41 E-mail : <a href="mailto:come.lepage@u-bourgogne.fr">come.lepage@u-bourgogne.fr</a>

<b>CENTRES D'INVESTIGATIONS PREVUS</b>	24 centres prévus
<b>UNITE DE BIOMETRIE</b>	<b>ICM - Institut du Cancer de Montpellier</b> Unité de Biométrie 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier Cedex 05 – France <u>Contact</u> : Florence CASTAN / Sophie GOURGOU Téléphone : +33 467614540 E-mail : <a href="mailto:florence.castan@icm.unicancer.fr">florence.castan@icm.unicancer.fr</a>
<b>UNITE DE PHARMACOVIGILANCE</b>	<b>ICM - Institut du Cancer de Montpellier</b> 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier Cedex 05 – France <u>Contact</u> : Nadia BENSMAIL Téléphone : +33 (0) 4 676 145 68 E-mail : <a href="mailto:Pharmacovigilance-icm105@icm.unicancer.fr">Pharmacovigilance-icm105@icm.unicancer.fr</a>
<b>ETUDE</b>	Recherche biomédicale de phase II multicentrique randomisée
<b>NOMBRE DE PATIENT PREVU</b>	308 patients prévus
<b>RESUME ET JUSTIFICATIONS</b>	<p>La chimiothérapie adjuvante associant les fluoropyrimidines et l'Oxaliplatine est le traitement international de référence dans la prise en charge des patients après chirurgie d'un cancer colorectal de stade III (CRC) [1-3]. L'Oxaliplatine a un profil de toxicité spécifique marqué par une neurotoxicité sensitive périphérique caractéristique, avec parfois des manifestations neuromusculaires associées. Cette neurotoxicité peut se présenter de manière aiguë et précoce, (dysesthésies au froid, contractures, et engourdissements). Elle est fréquente, touche 80 % des patients et passe à la chronicité dans 15 à 20 % des cas, parfois irréversible. Régulièrement sous-estimée, gênante, parfois invalidante, elle grève la qualité de vie [1,2]. Des agents neuromodulateurs ont échoués à prévenir cette neurotoxicité ; la stratégie du « Stop &amp; Go » permet de diminuer la dose cumulée d'Oxaliplatine administrée mais ne peut être raisonnablement utilisée qu'en situation métastatique [4, 5]. En situation adjuvante, des données récentes vont dans le sens de la possibilité d'un traitement plus court sans perte d'efficacité [1,2]. Cette piste est testée dans plusieurs essais internationaux.</p> <p>La dose de chimiothérapie est calculée sur la base de la surface corporelle (SC). Ce calcul ne prend pas en compte la composition corporelle du patient (masse maigre et masse grasse). Pourtant, l'impact de la composition corporelle sur le métabolisme des médicaments est bien connu (exemple des drogues utilisées en anesthésies qui s'accumulent dans les tissus adipeux et nécessitent ainsi des précautions pour éviter un surdosage). Des études récentes démontrent qu'une LBM basse chez les patients traités par chimiothérapie est un facteur prédictif de toxicité excessive. Ainsi chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par 5 FU (dont le dosage était calculé à partir de la surface corporelle), une faible masse musculaire était fortement prédictive de toxicité dose-limitante (DLT). Ces DLT étaient significativement plus fréquentes pour les patients ayant reçu &gt; 20 mg de 5FU / kg LBM [7]. Des</p>

	<p>résultats préliminaires dans le carcinome hépatocellulaire montraient également un doublement de l'aire sous la courbe de concentration (AUC) du sorafenib chez les patients ayant une LBM basse (102,4 vs 53.7ng / mL.h) [8]. Schématiquement, les patients ayant une faible masse musculaire se comportent comme des patients « surdosés » en chimiothérapie avec pour conséquence des toxicités dose-limitantes (par exemple des réductions de dose, des retards de traitement ou l'arrêt définitif de traitement), cela indépendamment du poids du patient. Récemment, notre équipe vient de montrer, dans 2 cohortes française et canadienne, de patients traités par Oxaliplatine pour un CRC métastatique, que la survenue d'une neuropathie sensitive limitante ne se produisait que chez les patients recevant &gt; 3,09 mg Oxaliplatine / kg LBM [11].</p>
<p><b>OBJECTIFS DE L'ÉTUDE</b></p>	<p><b><u>Objectif Principal :</u></b>  Déterminer si l'adaptation/normalisation des doses d'Oxaliplatine par rapport à l'indice corporel de masse maigre (LBM) peut prévenir ou diminuer le risque de neurotoxicité induite par l'Oxaliplatine, chez les patients traités en situation adjuvante avec du FOLFOX 4 simplifié, pour un cancer du côlon de stade III.</p> <p><b><u>Objectifs Secondaires :</u></b>  Déterminer l'impact de l'adaptation/normalisation des doses d'Oxaliplatine par rapport à l'indice corporel de masse maigre sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La compliance du traitement et les doses cumulatives d'Oxaliplatine qui peuvent être délivrées sans neurotoxicité chronique dose-limitante</li> <li>- La qualité de vie des patients</li> <li>- La survie sans progression et la survie globale</li> </ul> <p>Décrire à l'inclusion et en post-traitement les anomalies neurologiques quantitatives des tests sensoriels chez les patients</p>
<p><b>CRITERES D'EVALUATIONS DE L'ÉTUDE</b></p>	<p><b><u>Critère principal :</u></b>  Pourcentage de patients sans neurotoxicité de grade <math>\geq 2</math> (paresthésie selon le NCI-CTCAE version 4.03) durant les 6 premiers cycles de chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine.</p> <p><b><u>Critères secondaires :</u></b>  <b>Les différents critères secondaires seront comparés entre les 3 groupes.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation des doses cumulatives d'Oxaliplatine (selon le NCI-CTCAE version 4.03) qui peuvent être délivrées sans atteindre la neurotoxicité chronique dose-limitante, pourcentage de patients qui interrompt la chimiothérapie à base d'Oxaliplatine en raison de la neurotoxicité</li> <li>- Evolution de la qualité de vie, évaluée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30, par des mesures répétées au cours de la</li> </ul>

	<p>chimiothérapie et pendant le suivi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evolution de la neuropathie sensorielle induite par l'Oxaliplatine, qui sera évaluée en utilisant la sous-échelle sensorielle EORTC QLQ-CIPN20, par des mesures répétées pendant la chimiothérapie</li> <li>- Délai d'apparition de la neurotoxicité cumulative chronique de grade <math>\geq 2</math> (selon le NCI-CTCAE version 4.03)</li> <li>- Durée de la neurotoxicité chronique cumulative pendant et après la chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine (selon le NCI-CTCAE version 4.03)</li> <li>- Incidence des autres événements indésirables tels que mesurés par la version 4.03 du NCI-CTCAE.</li> <li>- Survie sans récurrence</li> <li>- Survie globale</li> <li>- Analyse des 5 dimensions de l'état de santé du patient selon l'EQ-5D</li> </ul>
<b>BÉNÉFICE / RISQUE</b>	<p>L'objectif principal de l'étude est de diminuer l'incidence des événements indésirables graves (SAE) de la chimiothérapie à base d'Oxaliplatine afin d'améliorer le profil de tolérance et la personnalisation de la chimiothérapie adjuvante. Ceci est d'une importance majeure, car la plupart de ces patients auront une longue survie sans récurrence.</p> <p>Les données démographiques du poids corporel ont considérablement changé au cours des dernières décennies et l'obésité est répandue dans les pays occidentalisés et en constante augmentation. La présence d'une obésité sarcopénique peut être un facteur contribuant à l'hétérogénéité de la réponse aux traitements contre le cancer. L'évaluation de la masse maigre par tomographie à densité osseuse est simple, rapide, peu coûteuse et non invasive. Nos résultats peuvent donc être d'une utilité clinique et médico-économique importante, en proposant ainsi un traitement optimisé pour chaque patient.</p>
<b>CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ</b>	<p><b><u>Critères d'inclusion :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age du patient compris entre 18 et 75 ans inclus</li> <li>- Adénocarcinome du colon histologiquement confirmé</li> <li>- Patient ayant bénéficié d'une résection curative d'un cancer colon de stade III</li> <li>- Patient éligible pour recevoir 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine, à une dose de 85 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines (Protocole FOLFOX 4 simplifié).</li> <li>- Les valeurs de laboratoire suivantes doivent être obtenues dans les 28 jours avant l'enregistrement :  Leucocytes <math>\geq 3000/\text{mm}^3</math>; Neutrophiles <math>\geq 2000/\text{mm}^3</math>; Plaquettes <math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math>; Hémoglobine <math>\geq 10.0\text{g/dl}</math>; Bilirubine totale <math>\leq 1.5 \times</math> upper normal limit (UNL) Créatinine <math>\leq 1.5 \times</math> UNL ; Clairance de la créatinine <math>\geq 30 \text{ ml/min}</math> ; Calcium <math>\geq</math> LLN and <math>\leq 1.2 \times</math> UNL ; Magnésium <math>\geq</math> LLN and <math>\leq 1.2 \times</math> UNL ; Kaliémie <math>\geq</math> LLN</li> <li>- Voie veineuse centrale présente ou prévue d'être mise en place avant le début de la chimiothérapie.</li> </ul>

- Test de grossesse négatif (sang ou urine), à réaliser dans les 7 jours avant l'enregistrement, pour les femmes en âge de procréer seulement.
- Patient capable de compléter les questionnaires par lui-même ou avec de l'aide
- ECOG Performance Status (PS)0, 1 pour les patients jusqu'à 70 ans inclus et ECOG PS 0 pour les patients entre 70 et 75 ans inclus.
- Réalisation du dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant administration du traitement.
- Patient ayant donné son consentement écrit
- Patient prêt à fournir un échantillon de sang à des fins de recherche
- Affiliation à un système de sécurité sociale

**Critères de non inclusion :**

- Femmes enceintes ou allaitantes
- Hommes ou femmes en âge de procréer ne voulant pas utiliser une contraception appropriée pendant et après le traitement\* puisque cette étude implique des molécules connues pour leurs effets génotoxiques, mutagènes et tératogènes
- Neuropathie périphérique préexistante (tout grade)
- Patient déjà traité au préalable avec une chimiothérapie neurotoxique telle que l'Oxaliplatine, le cisplatine, les taxanes ou les vinca-alcaloïdes
- Chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement à l'étude
- ECG avec un intervalle QT/QTc supérieur à 450 msec pour les hommes et supérieur à 470 msec pour les femmes
- Patient présentant un déficit total connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) ;
- Traitement avec 1) des anticonvulsivants à base de carbamazépine (ex : Tegreto®), de phénytoïne (ex : Dilantin®), d'acide valproïque (ex : Dépakine®), de gabapentine (Neurontin), de prégabaline (Lyrica) ; 2) les substances neurotrophiques suivantes : venlafaxine (Effexor), desvenlafaxine (Pristiq®), milnacipran (Savella®) ou duloxétine (Cymbalta®) ; 3) des antidépresseurs tricycliques (comme l'amitriptyline) ou 4) toute autre substance spécifiquement donnée pour prévenir ou traiter la neuropathie
- Antécédents familiaux de neuropathie génétique/familiale
- Participation à un autre protocole avec une molécule à l'essai dans les 30 jours avant l'entrée dans l'étude
- Incapacité légale ou conditions physique, psychologue, social ou géographique ne permettant pas au patient de signer le consentement ou de compléter l'étude.
- Antécédent d'autre tumeur solide dans les 3 ans avant l'inclusion, à l'exception du cancer in-situ du col de l'utérus et des cancers

	<p>cutanés (basocellulaire ou spinocellulaire) traités et contrôlés.</p> <p>* Pour les femmes : un moyen de contraception doit être suivi au moins 4 mois après l'arrêt du traitement par Oxaliplatine et au moins 30 jours après l'arrêt du 5-FU.</p> <p>Pour les hommes : un moyen de contraception doit être suivi au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par Oxaliplatine et au moins 30 jours après l'arrêt du 5-FU.</p>
<p><b>PRODUIT A L'ETUDE</b></p>	<p>Protocole FOLFOX 4 simplifié : Association Oxaliplatine (85 mg/m<sup>2</sup> ou dose calculée selon la LBM) + LV5FU2 simplifié (cf. Figure 1)</p> <p>Durée d'une cure : 2 jours</p> <p>Intervalle entre 2 cures : 2 semaines (J1=J15)</p> <p>Nombre de cycles prévus : 12</p> <div data-bbox="523 680 1382 1003" style="text-align: center;"> <p>Figure 1</p> </div>
<p><b>PROCEDURE D'INCLUSION</b></p>	<p>Après validation des critères d'inclusion du patient screené et signature du consentement, le centre recruteur envoie sur la plateforme internet dédiée le scanner abdominal du patient. L'anonymisation se fait automatiquement. L'équipe de radiologues de l'ICM en charge du projet reçoit automatiquement un mail les avertissant de l'arrivée d'un scanner à traiter sur la plateforme. Le radiologue de l'ICM récupère le scanner et effectue la lecture sur le logiciel Myrian® créé à cet effet. Un rapport des résultats est généré puis retransféré sur la plateforme internet. Un mail automatique est envoyé au centre recruteur l'avertissant de la disponibilité des résultats à récupérer sur la plateforme (cf. Figure 2).</p> <p>L'équipe de radiologie de l'ICM s'engage à réaliser cette lecture dans les 72h.</p> <p>Le patient peut ensuite être inclus via l'e-CRF, un numéro d'inclusion ou randomisation est attribué ainsi que le groupe d'étude et la dose d'Oxaliplatine à délivrer.</p>

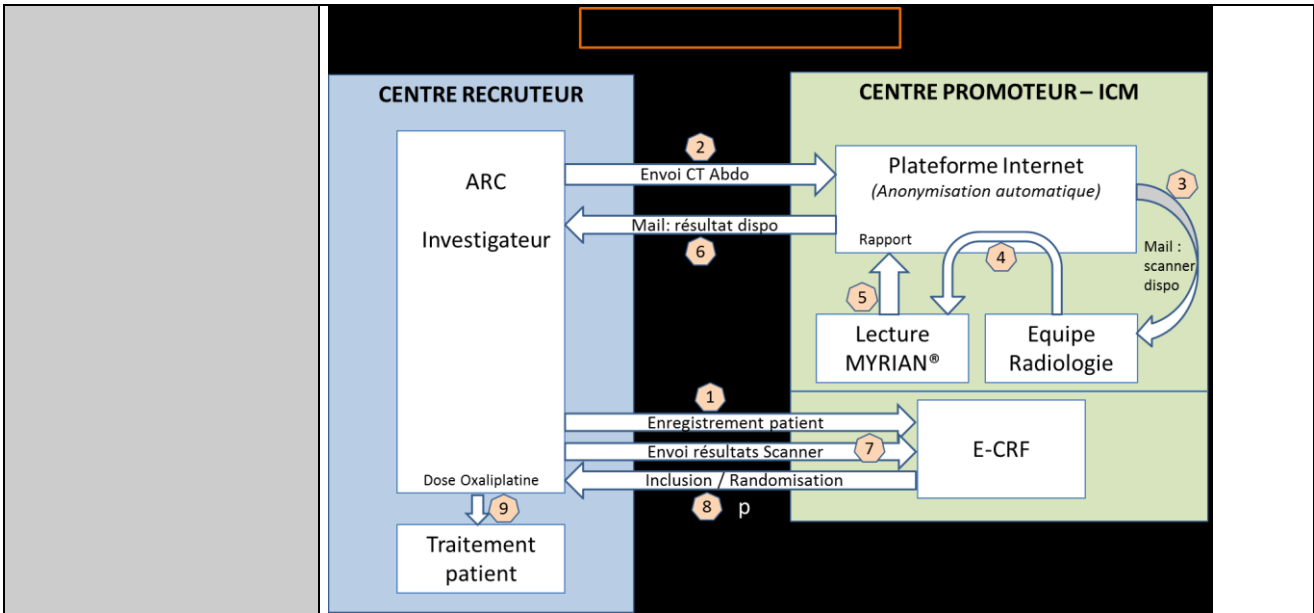


Figure 2

**MODALITES DE TRAITEMENT**

Nous proposons une étude clinique pragmatique multicentrique (20 centres français) de Phase II randomisée afin de déterminer si l'adaptation/normalisation des doses d'Oxaliplatine par rapport à l'indice corporel de masse maigre (LBM) peut diminuer le risque de neurotoxicité induite par l'Oxaliplatine, chez les patients traités en situation adjuvante pour un cancer du côlon de stade III.

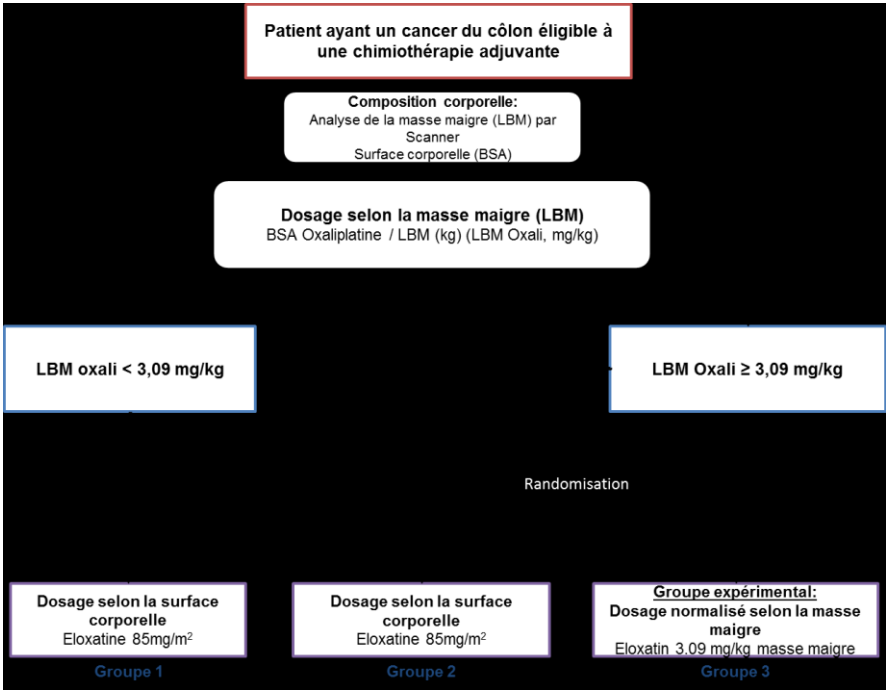


Figure 3

Mesure du LBM :  
 - La surface du tissu musculaire squelettique au niveau L3 est

	<p>mesurée sur des ordinateurs dédiés, par des opérateurs spécialement formés, sur une coupe sélectionnée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cette surface est communiquée à l'unité de Biométrie pour le calcul de la masse maigre et la dose théorique d'Oxaliplatine selon l'indice corporel de masse maigre.</li> </ul> <p>-</p> <p>Dans le cas d'un LBM d'Oxaliplatine &lt; 3.09mg/kg, les patients seront affectés au groupe 1.</p> <p>Dans le cas d'un LBM d'Oxaliplatine ≥ 3.09mg/kg, les patients seront randomisés entre les groupes 2 et 3. (cf. Figure 3)</p> <p><b><u>Groupes 1 et 2:</u></b></p> <p>Le patient recevra 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine, à raison de 85 mg/m<sup>2</sup> d'Oxaliplatine toutes les 2 semaines (Protocole FOLFOX 4 simplifié)</p> <p><b><u>Groupe 3:</u></b></p> <p>Le patient recevra 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine toutes les 2 semaines avec une dose d'Oxaliplatine ajustée à l'indice corporel de masse maigre (Protocole FOLFOX 4 simplifié)</p>
<p><b>EVALUATION STATISTIQUE</b></p>	<p><b><u>Détermination du nombre de sujets nécessaire:</u></b></p> <p>Pourcentage de patients sans neurotoxicité de grade ≥ 2 (paresthésie selon le NCI-CTCAE version 4.03) durant les 6 premiers cycles de chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine.</p> <p>. Compte tenu de la prévalence de la sarcopénie observée dans cette population (35% de patients avec sarcopénie et 65% sans sarcopénie) [9], il sera nécessaire d'inclure 308 patients, afin d'inclure 200 patients dans le groupe 1 et randomiser 108 patients entre les groupes 2 et 3.</p> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon pour les groupes randomisés est fondé sur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La comparaison binomiale du critère principal avec un risque alpha = 5% et un risque bêta = 20%, P1 = 55% et P2 = 80% pour les groupes 2 et 3</li> <li>- 108 patients sont nécessaires, soit 54 par groupe</li> </ul> <p><b><u>Facteurs de stratification:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centre</li> <li>• Age : ≤ 65 vs &gt; 65</li> <li>• Perte de poids par rapport au poids habituel : ≤ 5% vs &gt; 5%</li> </ul> <p><b><u>Analyse statistique:</u></b></p> <p>Un plan d'analyse statistique sera rédigé avant le gel de la base de données.</p> <p>Tous les paramètres seront décrits par groupe et globalement. Tous les</p>



	<p>tests statistiques seront bilatéraux et le niveau de signification sera fixé à 5% (soit <math>p &lt; 0,05</math>). Les analyses statistiques seront effectuées avec le logiciel STATA v13.0 et un rapport statistique sera fourni.</p> <p>Les variables continues seront décrites par le nombre d'observations (N), la médiane, le minimum et le maximum. Et seront comparées par les tests de Kruskal-Wallis ou Wilcoxon</p> <p>Les variables qualitatives seront décrites par le nombre d'observations (N) et la fréquence (%). Et seront comparés par le test du <math>\chi^2</math> (ou test exact de Fisher si les fréquences attendues sont inférieures à 5). Les intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) pour les proportions seront déterminés par la méthode binomiale exacte.</p> <p>Le critère principal sera présenté par le pourcentage et son intervalle de confiance à 95%. Et la comparaison des proportions entre le groupe 2 et 3 se fera avec le test du <math>\chi^2</math> ou le test exact de Fisher.</p> <p>Le suivi médian sera calculé selon la méthode inverse de Kaplan-Meier avec son intervalle de confiance à 95%.</p> <p>La durée de suivi est définie par l'intervalle entre la date d'inclusion et la date de dernières nouvelles. Les décès seront censurés.</p> <p>La méthode de Kaplan-Meier sera utilisée pour l'analyse des données de survie et pour estimer les taux et les temps médian de survie. Les courbes de survie seront présentées.</p>
<b>DUREE DE L'ETUDE</b>	<p>Durée prévue des inclusions: 24 mois  Durée de participation de chaque patient: 3 ans  Durée prévue de l'étude: 5 ans</p> <p>Soumission aux autorités compétentes réglementaires: 11/2016  Date de début des inclusions: 04/2017  Date de fin des inclusions: 03/2019  Date de fin des suivis des patients: 04/2022</p>