

## RÉSUMÉ

<b>Titre</b>	<b>PRODIGE 71 - (FFCD 1710) – BEVAMAIN</b> <b>Essai de phase III comparant le traitement d'entretien par fluoropyrimidine + bevacizumab versus fluoropyrimidine après chimiothérapie d'induction pour un cancer colorectal métastatique.</b> <b>PHRC-K 2018</b>
<b>Promoteur</b>	CHU Dijon
<b>Opérationnel et traitement des données</b>	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
<b>Méthodologie</b>	Étude de phase III multicentrique, randomisée, comparative, à centres ouverts
<b>Objectifs de l'étude</b>	<b>Étude de phase III :</b> <b>Critère principal :</b> - Temps jusqu'à échec du traitement (TTF) <b>Critères secondaires :</b> - Toxicité selon NCI-CTC v4.0 - Qualité de vie (selon QLQ-C30) - Survie sans progression 1 (SSP1) - selon l'investigateur et selon la relecture centralisée (RECIST V1.1) - Survie sans progression 2 (SSP2) - Survie globale (SG)
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Adénocarcinome colorectal métastatique histologiquement prouvé avant la chimiothérapie d'induction</li><li>- Lésion mesurable ou non mesurable avant la chimiothérapie d'induction selon les critères RECIST 1.1</li><li>- Maladie métastatique, non résécable selon la pratique du centre après chimiothérapie d'induction</li><li>- Indice de performance ECOG <math>\leq 2</math></li><li>- Contrôle de la maladie (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable) après 4 à 6 mois d'une bichimiothérapie (fluoropyrimidine + irinotécan ou oxaliplatine) ou d'une trichimiothérapie (fluoropyrimidine + irinotécan + oxaliplatine) d'induction en première ligne +/- (cétuximab, panitumumab, bévacizumab, ou chimiothérapie IAH)</li><li>- Espérance de vie <math>&gt; 3</math> mois</li><li>- Âge <math>\geq 18</math> ans</li><li>- Pas d'intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines avant la randomisation.</li><li>- Bilirubinémie totale <math>&lt; 25 \mu\text{mol/L}</math>, ASAT <math>&lt; 3 \times \text{LSN}</math>, ALAT <math>&lt; 3 \times \text{LSN}</math> (patient avec métastase hépatique ASAT, ALAT <math>&lt; 5 \times \text{LSN}</math>), PAL <math>&lt; 2.5 \times \text{LSN}</math> (patient avec métastase hépatique PAL <math>&lt; 5 \times \text{LSN}</math>), TP <math>&gt; 60\%</math></li><li>- Neutrophiles <math>&gt; 1500/\text{mm}^3</math>, plaquettes <math>&gt; 100\,000/\text{mm}^3</math>, hémoglobine <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math></li><li>- Clairance de la créatinine <math>&gt; 30 \text{ ml/min}</math> (MDRD) - si la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 ml/min, voir les RCP pour les adaptations de doses</li><li>- Protéinurie <math>&lt; 2+</math> (bandelette urinaire) (si <math>\geq 2+</math>, alors la protéinurie des 24h doit <math>\leq 1\text{g}</math>)</li><li>- Patient est capable de comprendre, de signer et de dater le consentement éclairé</li><li>- Preuve de la ménopause ou test de grossesse urinaire ou sérique négatif pour les femmes non ménopausées</li><li>- Méthode de contraception médicalement efficace pour les patients en âge de procréer, hommes ou femmes</li><li>- Patient affilié à un système de sécurité sociale</li><li>- Les patients peuvent être inclus si la récurrence est survenue au moins 12 mois après la chirurgie de métastase(s) et au moins 6 mois après la fin d'une chimiothérapie péri-opératoire pour métastase(s)</li></ul>

<p><b>Critères de non-inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infarctus du myocarde, coronaropathie grave ou dysfonction cardiaque grave dans les 6 mois précédant l'inclusion</li> <li>- Suivi impossible</li> <li>- Patients réséqués de l'ensemble de leurs métastases (R0/R1) après une chimiothérapie d'induction</li> <li>- Syndrome Mains-Pieds &gt; 1 avant la chimiothérapie d'entretien</li> <li>- Métastase cérébrale ou métastase leptoméningée connue</li> <li>- Autre tumeur maligne concomitante ou antérieure, excepté : carcinome <i>in situ</i> traité et en rémission complète pendant plus de 3 ans.</li> <li>- Hypertension non contrôlée (définie comme une tension artérielle systolique &gt; 140 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique &gt; 90 mmHg), ou antécédents d'hypertension ou d'encéphalopathie hypertensive.</li> <li>- Patiente enceinte ou allaitante</li> <li>- Traitement par sorivudine ou analogues (brivudine)</li> <li>- Traitement par phénytoïne ou analogues</li> <li>- Déficit complet et partiel en DPD (Uracilémie <math>\geq</math> 16 ng/ml)</li> <li>- Ulcère gastro-duodéal non guéri</li> <li>- Toute contre-indications au traitement par bévacizumab ou fluoropyrimidine</li> <li>- Fistule ou perforation gastro-intestinale</li> <li>- Antécédent ou de saignement gastro-intestinal actif</li> <li>- Accident thrombo-embolique veineux datant de moins de 3 mois</li> <li>- Insuffisance hépatique sévère</li> <li>- Accident thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire) survenu sous traitement antiangiogénique</li> <li>- Persistance de symptômes cliniquement significatif après un accident thromboembolique malgré un traitement anticoagulant</li> </ul>
<p><b>Traitement de l'étude</b></p>	<p><b>Bras A (Bras de référence) :</b>  <u>Option 1 :</u> Capécitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour (soit 2500 mg/m<sup>2</sup>/j) (J1 à J14, J1 = J22)  Chez les patients fragiles, à la discrétion de l'investigateur, la dose de capécitabine administrée peut être réduite à 1000 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour (2000 mg/m<sup>2</sup>/j).  <b>Ou</b>  <u>Option 2 :</u> Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour (soit 1250 mg/m<sup>2</sup>/j) (J1 à J21, J1 = J22)  <b>Ou</b>  <u>Option 3 :</u> LV5FU2 simplifié (acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou Elvorine 200 mg/m<sup>2</sup>) en IV pendant 2h suivi d'un bolus en IV de 5-FU à 400 mg/m<sup>2</sup> pendant 10 min et du 5-FU continu à 2400 mg/m<sup>2</sup> pendant 46h en IV). (J1 = J15).</p> <p><b>Bras B (Bras expérimental) :</b>  <u>Option 1 :</u> Capécitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (soit 2500 mg/m<sup>2</sup>/j) (J1 à J14, J1 = J22) + J1 bevacizumab 7,5 mg/kg IV (J1 = J21). Voir les RCP pour le temps de perfusion du bevacizumab.  Chez les patients fragiles, à la discrétion de l'investigateur, la dose de capécitabine peut être réduite à 1000 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour (2000 mg/m<sup>2</sup>/j).  <b>Ou</b>  <u>Option 2 :</u> Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour (soit 1250 mg/m<sup>2</sup>/j) (J1 à J21, J1 = J22) + J1 bevacizumab 7,5 mg/kg IV, (J1 = J22). Voir les RCP pour le temps de perfusion du bevacizumab.  <b>Ou</b>  <u>Option 3 :</u> LV5FU2 simplifié (acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou Elvorine 200 mg/m<sup>2</sup>) en IV pendant 2h suivi d'un bolus en IV de 5-FU à 400 mg/m<sup>2</sup> pendant 10 min et du 5-FU continu à 2400 mg/m<sup>2</sup> pendant 46h en IV). (J1 = J15).+ J1 bevacizumab 5 mg/kg IV (J1 = J15). Voir les RCP pour le temps de perfusion du bevacizumab.</p>
<p><b>Randomisation</b></p>	<p>La randomisation se fera en utilisant la technique de minimisation selon un ratio 1:1.  Les facteurs de stratifications sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre</li> <li>- Réponse complète/réponse partielle vs stabilisation après chimiothérapie d'induction</li> <li>- Indice de performance ECOG 0-1 vs 2</li> <li>- LV5FU2 simplifié Vs capécitabine 2500 mg/m<sup>2</sup>/j (ou 2000 mg/m<sup>2</sup>/j) J1 à J14 Vs capécitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>/j</li> <li>- Résection de la tumeur primitive (oui vs non)</li> </ul>

<b>Calcul de la taille de l'échantillon</b>	<p>Les hypothèses sont les suivantes :</p> <p><math>H_0</math> : Le délai médian jusqu'à échec du traitement (TTF) n'est pas différent entre les deux bras.</p> <p><math>H_1</math> : Une différence de 2 mois est attendue en faveur du bras B (fluoropyrimidine + bevacizumab) avec un TTF médian de 8 mois contre 6 mois dans le bras A (fluoropyrimidine seule). HR=0,75.</p> <p>Avec un risque <math>\alpha</math> (bilatéral) de 5%, une puissance de 80%, et selon la méthode Schoenfeld, 379 événements sont nécessaires pour montrer cette différence. Avec un suivi de 36 mois, un taux de recrutement de 12 patients par mois et en tenant compte de 5% de patients perdus de vue, il est nécessaire d'inclure 400 patients (<b>200 patients par bras</b>).</p>
<b>Analyses statistiques (généralités)</b>	<p>Tous les patients randomisés seront analysés en intention de traiter (ITT). Toutes les caractéristiques à l'inclusion seront décrites sur l'ensemble de la population et par groupe de traitement.</p> <p>La description des toxicités et des autres variables à l'inclusion se fera à l'aide des statistiques usuelles : pour les variables quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, pour les variables qualitatives : fréquences et pourcentages. Les analyses de survie seront réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les deux bras seront comparés à l'aide du test du log-rank. Les HR seront calculés à l'aide de modèles de Cox (non ajustés ou ajustés sur des variables de stratification). Les comparaisons entre les deux bras seront effectuées à l'aide du test t de Student, ou du test de Wilcoxon (selon la distribution des variables) pour les variables quantitatives, et du test Chi<sup>2</sup>, ou de Fischer Exact pour les variables qualitatives. Les patients seront suivis régulièrement jusqu'à la fin de l'étude.</p>
<b>Justification de l'essai</b>	<p>Le pronostic des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) a été considérablement amélioré par l'utilisation de plusieurs médicaments de chimiothérapie. En traitement d'induction, la combinaison fluoropyrimidine + bévacizumab a démontré une amélioration de la SSP comparativement à la fluoropyrimidine seule. Néanmoins, le traitement combiné a induit une toxicité accrue dans plusieurs études. La durée de la chimiothérapie de première intention a donc été remise en question en raison de la toxicité pendant de longues périodes ayant un impact négatif sur la qualité de vie des patients. C'est pourquoi une stratégie avec un traitement d'entretien a émergé. Les objectifs du traitement d'entretien sont de : contrôler la progression de la tumeur, éviter la toxicité et maintenir la qualité de vie (QoL).</p> <p>Actuellement, la fluoropyrimidine seule ou la fluoropyrimidine associée au bévacizumab sont des options de traitement d'entretien, mais, à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve de supériorité de l'association fluoropyrimidine + bevacizumab par rapport à la fluoropyrimidine seule après traitement d'induction. L'objectif principal de l'étude PRODIGE 71 est de comparer les deux stratégies de maintenance.</p>
<b>Etude ancillaire</b>	<p>Le sang (plasma) sera prélevé chez tous les patients afin de réaliser des projets de recherche translationnelle (Centre de Ressource Biologique EPIGENETEC, UMR-S 1147, Paris, France, dirigé par le Professeur Pierre Laurent-Puig) sur l'identification de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du traitement (pour plus de détails voir "études ancillaires") incluant au moins la détection de ADNtc (de base et en cinétique), et la collecte de blocs tumoraux.</p>
<b>Nombre de patients</b>	400 patients
<b>Durée de l'inclusion et durée de la participation pour chaque patient.</b>	<p><u>Etude de phase III:</u></p> <p>Nombre de centres : 70 (environ 50 centres actifs)</p> <p>Rythme d'inclusion : 12 par mois</p> <p>Début théorique des inclusions : 4<sup>ème</sup> trimestre 2019</p> <p>Fin théorique des inclusions : 2<sup>ème</sup> trimestre 2022</p> <p>Analyse du critère principal : 3<sup>ème</sup> trimestre 2023</p>