

SYNOPSIS

Titre	PRODIGE 49 - FFCD 1501 – ETUDE OSCAR
	Etude de phase III randomisée multicentrique Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intra-ARTérielle combiné au LV5FU2 ± Irinotécan, et une thérapie ciblée en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie
	EudraCT n°2016-002393-12
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Etude de Phase III randomisée, ouverte, multicentrique
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal :</p> <p>L'objectif principal est la comparaison de la survie sans progression radiologique et/ou clinique entre les bras avec administration de l'oxaliplatine en intra-artériel (bras A et C) et les bras avec administration de l'oxaliplatine en intraveineux (bras B et D). La progression est évaluée selon les critères RECIST v1.1 et selon l'investigateur.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicités selon le NCI CTC v4.0 - Evaluation de la meilleure réponse sous traitement, et survie sans progression (radiologique) après relecture centralisée des imageries - Meilleure réponse obtenue sous traitement selon l'investigateur - Survie globale (Médiane) - Survie sans progression hépatique (médiane) - Evaluation de la qualité de vie (QLQ C30) - Fonte tumorale précoce (différence > 20%) à 8 semaines - Profondeur de réponse - Taux de résection secondaire - Réponse histologique en cas de chirurgie secondaire - Evolution du marqueur tumoral (ACE) - Survie sans progression sous traitement « actif » - Analyse en sous groupe des patients ayant reçu l'oxaliplatine IAH versus IV dans le cadre d'une bichimiothérapie et dans le cadre d'une trichimiothérapie <p>La population sera dichotomisée en deux groupes (patients aptes à recevoir la trichimiothérapie versus patients inaptes à recevoir la trichimiothérapie selon le choix de l'investigateur, en fonction de l'évaluation clinique impliquant les paramètres : âge, bilirubine, OMS et comorbidités.</p> <p>Pour les patients inaptes à recevoir une trichimiothérapie, la thérapie ciblée sera soit du bévacizumab si le patient présente une mutation du KRAS soit du panitumumab si le patient est RAS sauvage.</p> <p>Pour les patients aptes à recevoir une trichimiothérapie, les patients recevront du bévacizumab en thérapie ciblée quel que soit leur stat RAS du fait que le panitumumab n'a pas l'AMM avec le mFOLFIRINOX.</p> <p>Des analyses en sous-groupe seront planifiées dans le plan d'analyses statistiques (PAS).</p>
Critères d'inclusion	<p>Pour tous les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé avec métastase(s) hépatique (s) - Au moins une métastase hépatique mesurable selon les critères RECIST v1.1 - Pas d'autres sites métastatiques excepté des nodules pulmonaires accepté si nombre ≤ 3 et ≤ 10 mm - Statut mutationnel RAS connu (détermination de la mutation KRAS (exons 2,3 et 4) et NRAS (exons 2,3 et 4)) - Pas de chimiothérapie antérieure excepté la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante arrêtée depuis plus de 12 mois et la 1^{ère} cure de FOLFOX ou mFOLFIRINOX IV iv sans thérapie ciblée effectuée avant randomisation dans le

	<p>cadre du protocole</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espérance de vie ≥ 3 mois - PNN $\geq 1500 /\text{mm}^3$, plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, Hb ≥ 9 g/dL - Bilirubinémie totale $\leq 1.5 \times \text{LSN}$, ASAT $\leq 5 \times \text{LSN}$, ALAT $\leq 5 \times \text{LSN}$, PAL $\leq 5 \times \text{LSN}$, TP $\geq 60\%$, protéinurie des 24 h < 1 g - Clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min selon formule de MDRD - Patient affilié à un régime de sécurité sociale - Information du patient et signature du consentement éclairé <p>Pour les patients non éligibles à la trichimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans - OMS ≤ 2 <p>Pour les patients éligibles à la trichimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 ans \leq Age ≤ 75 ans - Absence de comorbidités significatives - OMS 0-1
<p>Critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patient porteur d'un adénocarcinome colorectal métastatique MSI-H ou dMMR éligible pour une immunothérapie de 1^{ère} ligne - Contre-indications spécifiques à la pose d'un KTIAH: thrombose de l'artère hépatique, anatomie vasculaire artérielle pouvant compromettre une résection hépatique secondaire. - Patient éligible d'emblée pour un traitement curatif (chirurgical ou/et percutané) après discussion en RCP - Atteintes suivantes au cours des 6 mois précédant l'inclusion : infarctus du myocarde, angine de poitrine sévère/instable, pontage aorto-coronarien, insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA II, III ou IV, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire - HTA non contrôlée par un traitement médical (PAS > 140 mmHg et/ou PAD > 90 mmHg avec prise de la tension artérielle selon le schéma de l'HAS) - Antécédents de fistule abdominale, perforation gastro-intestinale, abcès intra-abdominal ou saignement gastro-intestinal actif dans les 6 mois précédant le début du traitement - Ulcère gastroduodéal évolutif, plaie ou fracture osseuse - Acte chirurgical abdominal ou extra-abdominal majeur (excepté la biopsie diagnostique) ou irradiation dans les 4 semaines précédant le début du traitement - Patients transplantés, séropositifs pour le VIH, ou autres syndromes d'immunodéficience - Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire - Neuropathie périphérique > 1 (NCI CTC v4.0) - Patient présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire - Antécédent de diarrhée chronique ou de maladie inflammatoire du côlon ou du rectum, ou d'occlusion ou de sub-occlusion non résolues sous traitement symptomatique - Antécédent de pathologies malignes dans les 5 dernières années à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou du carcinome <i>in situ</i> du col utérin correctement traités - Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale - Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans l'étude (cf RCP annexe 7) - Patient présentant une hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés - Déficit complet ou partiel en DPD (Uracilémie ≥ 16 ng/ml) - Intervalle QT/QTc > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes - $\text{K}^+ < \text{LIN}$, $\text{Mg}^{2+} < \text{LIN}$, $\text{Ca}^{2+} < \text{LIN}$ - Absence de contraception efficace chez les patients (homme ou/et femme) en âge de procréer, femme enceinte ou allaitante, femme en âge de procréer n'ayant pas réalisé de test de grossesse - Personnes privées de liberté ou sous tutelle - Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques
<p>Traitement de l'étude</p>	<p>1 cure avant randomisation par FOLFOX ou mFOLFIRINOX (pour les patients éligibles à la trichimiothérapie) intraveineux sans thérapie ciblée puis après randomisation 1 cure tous les 15 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable, selon les indications suivantes :</p>

	<p>Bras A (bras expérimental) : FOLFOX avec oxaliplatine IAH + thérapie ciblée adaptée au statut RAS Panitumumab (RAS sauvage): 6 mg/kg en perfusion intraveineuse OU Bévacizumab (RAS muté): 5 mg/kg en perfusion intraveineuse A noter: le bévacizumab ne devra pas être administré en attente de la pose du KT IAH et dans les 7 jours suivant cette pose, et pourra donc être introduit à C2 ou C3 si besoin. Oxaliplatine : 85 mg/m² en intra-artériel Acide folinique : 400 mg/m² en perfusion intra-veineuse (ou 200 mg/m² si Elvorine) 5FU : Bolus de 400 mg/m² à J1 puis 2400 mg/m² sur 46h en intraveineux</p> <p>Bras B (bras de référence) : FOLFOX avec oxaliplatine IV + thérapie ciblée adaptée au statut RAS Panitumumab (RAS sauvage) : 6 mg/kg en intraveineux OU Bévacizumab (RAS muté): 5 mg/kg en perfusion intraveineuse Oxaliplatine : 85 mg/m² en intraveineux Acide folinique : 400 mg/m² en intraveineux (ou 200 mg/m² si Elvorine) 5FU : Bolus de 400 mg/m² à J1 puis 2400 mg/m² sur 46 h en intraveineux</p> <p>Bras C (bras expérimental) : mFOLFIRINOX avec oxaliplatine IAH + bévacizumab quel que soit le statut RAS Bévacizumab : 5 mg/kg en perfusion intraveineuse A noter: le bévacizumab ne devra pas être administré en attente de la pose du KT IAH et dans les 7 jours suivant cette pose, et pourra donc être introduit à C2 ou C3 si besoin. Oxaliplatine : 85 mg/m² en intra-artériel Irinotécan : 150 mg/m² en perfusion intraveineuse Acide folinique : 400 mg/m² en perfusion intraveineuse (ou 200 mg/m² si Elvorine) 5FU : 2400 mg/m² sur 46 h en intraveineux</p> <p>Bras D (bras de référence) : mFOLFIRINOX avec oxaliplatine IV + bévacizumab quel que soit le statut RAS Bévacizumab : 5 mg/kg en perfusion intraveineuse Oxaliplatine : 85 mg/m² en intraveineux Irinotécan : 150 mg/m² en perfusion intraveineuse Acide folinique : 400 mg/m² en intraveineux (ou 200 mg/m² si Elvorine) 5FU : 2400 mg/m² sur 46 h en intraveineux</p>
Randomisation	<p>La randomisation (1:1) des patients des deux groupes de patients, se fera selon la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs de stratification suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centre - Nombre de métastases hépatiques : ≤ 5 vs > 5 - Age ≤ 70 ans vs âge > 70 ans - Statut mutationnel RAS: Sauvage versus Muté <p>La randomisation dans chaque groupe (bichimiothérapie versus trichimiothérapie) sera indépendante.</p>
Calcul de la taille de l'échantillon	<p>L'analyse comparera l'oxaliplatine par voie intra-artérielle (bras A et C) à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (bras B et D) avec un nombre total de patients permettant de montrer une augmentation de 11 à 15 mois de la survie sans progression (SSP), en faveur des bras A ET c (oxaliplatine en intra-artériel)</p> <p>H₀: Pas de différence de médiane de SSP entre les deux types d'administration H₁: Une amélioration de la médiane de SSP de 5 mois avec le type d'administration IA (les bras expérimentaux A et C (de 11 mois à 15 mois) est espérée (HR=0.73)</p> <p>Avec un risque α de 5% (bilatéral) et une puissance de 80%, 318 événements (progression ou décès) sont nécessaires (Méthode de Schoenfeld).</p> <p>Avec un suivi de 36 mois, un taux d'inclusion de 6 patients par mois et en tenant compte d'un taux de patients non évaluables ou perdus de vue de 5 %, nous devons randomiser 348 patients au total (174 patients au total dans les bras A et C, et 174 patients au total dans les bras B et D).</p>
Analyse statistique	<p>En termes de statistiques usuelles, les variables quantitatives seront décrites à l'aide de la médiane, moyenne, écart type de la moyenne, intervalle inter-quartile, minimum et</p>

	<p>maximum. Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence et le pourcentage associé.</p> <p>Une description des patients à la randomisation sera faite par type d'administration et au total. Les 2 types d'administration ((Bras A+C versus Bras B+D) seront comparés pour les variables catégorielles par un test du χ^2 ou un test de Fisher. Pour les variables continues, les tests paramétriques ou non paramétriques standard seront utilisés. Les critères d'efficacité et de tolérance seront décrits par type d'administration.</p> <p>L'évaluation du critère principal et les estimations de la survie globale et de la survie sans progression hépatique seront faites à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les 2 types d'administration seront comparés à l'aide d'un test du log-rank.</p> <p>La description des patients à l'inclusion et l'analyse du critère principal et des critères secondaires d'efficacité seront effectuées en ITTm et PP.</p> <p>L'analyse des critères de tolérance sera effectuée sur la population de tolérance.</p>
Etude ancillaire	<p>Une étude biologique avec étude de l'ADN tumoral circulant sera réalisée (avant C1 (J0), avant la perfusion de C4 et à progression avant le traitement de 2ème ligne).</p> <p>Une étude anatomopathologique du parenchyme tumoral et du parenchyme sain réséqué après traitement par CIAH sera réalisée avec envoi des blocs en fin d'étude.</p> <p>Recherche des différents facteurs prédictifs et pronostiques radiologiques.</p>
Nombre de patients	348 patients
Durée d'inclusion et de participation de chaque patient	<p>Rythme des inclusions théoriques : 6 patients / mois</p> <p>Début des inclusions: 23 décembre 2016</p> <p>Fin des inclusions théorique: septembre 2023</p> <p>Fin d'étude théorique: septembre 2025</p>