

FRENCH SYNOPSIS

EudraCT	2016-002209-20
Version et date	V5 23/05/2022
Titre	Etude prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K. Etude française PRODIGE 50- ASPIK
Investigateur principal Coordinateur	Pr. P. Michel, CHU Rouen (pierre.michel@chu-rouen.fr)
Co coordinateurs	UNICANCER: Dr V. BOIGE (valerie.boige@gustaveroussy.fr) GERCOR: Pr T. ANDRE (Thierry.Andre@sat.aphp.fr)
Promoteur	CHU hôpitaux de Rouen, France
Gestion	FFCD
Groupes Coopérateurs	FFCD, UNICANCER, GERCOR (PRODIGE)
Comité de rédaction	thomas.aparicio@avc.aphp.fr , jean-baptiste.bachet@apr.aphp.fr , laetitia.dahan@ap-hm.fr , quimbaud.r@chu-toulouse.fr , come.lepage@u-bourgogne.fr , Sylvain.manfredi@chu-dijon.fr , david.tougeron@chu-poitiers.fr , julien.taieb@eqp.aphp.fr , Karine.le-malicot@u-bourgogne.fr , selves.j@chu-toulouse.fr , frederic.di-fiore@chu-rouen.fr
Protection légale	Le schéma de l'étude a été enregistré à l'institut national de la propriété industrielle sous le numéro (INPI): 533492 16 03 15
Rationnel	Quatre études rétrospectives ont été récemment publiées sur l'efficacité de l'aspirine chez les patients opérés d'un cancer du côlon. Deux de ces études suggèrent un effet très significatif d'une faible dose quotidienne d'aspirine (100mg/j) chez les patients opérés d'un adénocarcinome avec mutation PI3K. L'aspirine agirait comme une thérapie ciblée en diminuant le risque de récurrence de cancer (N Engl J Med 2012; 367: 1596-1506, J Clin Oncol 2013; 31: 4297-305). Les deux autres études rétrospectives ne confirment pas l'effet bénéfique de l'aspirine (JAMA Intern Med 2014; 174: 732-9, Acta Oncol 2015; 54: 487-92). Ces quatre études rétrospectives apportent un niveau de preuve insuffisant pour démontrer un bénéfice réel de l'aspirine dans cette population particulière. La méta-analyse récente sur 3 de ces études suggère un effet bénéfique de l'aspirine avec une diminution du risque de décès de 16%, HR = 0,84; 95% IC 0,75–0,94). Chez les consommateurs d'aspirine avec une tumeur mutée pour PI3K, le HR est estimé à 0,58 (95% IC 0,37 –0,90). (Gut 2015;64:1419-25). Toutes ces publications recommandent la réalisation d'une étude prospective randomisée de validation (Clin Cancer Res 2014; 20: 1087-1094).
Objectif principal	Evaluer l'efficacité de l'aspirine sur la survie sans maladie à 3 ans après chirurgie curative d'un adénocarcinome du côlon avec une mutation PI3K.
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - La survie globale à 5 ans - La survie sans maladie à 5 ans (pour évaluer un éventuel effet suspensif de l'aspirine). - Les évènements indésirables graves grade 3 et 4 selon la classification du NCI-CTC (version 4.0) - La compliance par la collecte des coffrets d'aspirine à chaque visite

	<ul style="list-style-type: none"> - Analyses de sous-groupes sur mutations KRAS et BRAF pour la survie sans maladie et la survie globale.
Design	<p>Etude randomisée prospective en double aveugle de phase III Screening en 2 étapes:</p> <p>1/ screening des patients opérés d'un adénocarcinome du côlon stade III ou II à haut risque (cf infra) ET non consommateur d'aspirine en préopératoire (critères cf infra) : consentement pour l'étude moléculaire de la tumeur colique</p> <p>2/ Recherche d'une mutation de PI3K sur exon 9 ou 20 et inclusion pour les patients présentant la mutation PI3K</p> <p>Une randomisation sera réalisée selon un ratio 1 :1 ;, aspirine 100 mg/j (1 comprimé) <i>versus</i> placebo (1 comprimé) par jour pendant 3 ans. Le traitement doit débuter dans les 120 jours post-opératoires. Après l'intervention chirurgicale la décision de chimiothérapie postopératoire sera prise en réunion de concertation pluridisciplinaire selon les recommandations du thésaurus national.</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Adénocarcinome du côlon de stade III (N+,M0) - Adénocarcinome Stade II à haut risque MSS : <ul style="list-style-type: none"> a. -T4bN0 ou T4aN0 tumeur pénétrant la surface du péritoine viscéral b. - T3N0 avec moins de 12 ganglions examinés c. - T3N0 sur au moins 12 ganglions examinés MAIS au moins deux des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> i. envahissement lymphatique ii. invasion péri-nerveuse iii. invasion veineuse ; d. T3N0 sur au moins 12 ganglions examinés MAIS au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> i. diagnostic sur syndrome occlusif ou sur une perforation ; ii. tumeur peu différenciée - Mutation <i>PI3K</i>, exon 9 ou 20 (tumeur) - Statut mutationnel RAS connu - Résection R0 - OMS 0-2 - Tomodensitométrie thoracique et abdominale datant de moins de 12 semaines. - Consentement écrit signé - Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception efficace.
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement anticoagulants et/ou anti agrégants incluant le clopidogrel - Consommation d'aspirine régulière (plus de 3 prises par semaine pendant au moins 3 mois pendant la dernière année) - Contre-indication à l'aspirine : allergie à l'aspirine, antécédent d'ulcère gastroduodénal

	<ul style="list-style-type: none"> - Suivi impossible pour des raisons psychologiques, sociales ou géographiques - Insuffisance hépatique ou rénale sévère - Femme enceinte ou allaitante - Cancer du rectum - Forme héréditaire (i.e. syndrome de Lynch) - Antécédent d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens - Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise incluant hémorragie digestive, antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique et thrombocytopénique - Insuffisance cardiaque non contrôlée
Randomisation/Stratification	<p>La randomisation des patients se fera au ratio 1 :1 selon la technique de minimisation selon les facteurs de stratification suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centre - Stade II <i>versus</i> III - Mutation <i>RAS</i> présence <i>versus</i> absence - Chimiothérapie : avec oxaliplatine (FOLFOX-XELOX) <i>versus</i> sans oxaliplatine (5FU seul ou pas de chimiothérapie)
Critère de jugement principal	<p>Survie sans maladie à 3 ans définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récurrence (locale ou à distance) ou 2nd cancer colorectal ou décès quelle qu'en soit la cause ; peu importe quel événement se produit en premier.</p>
Critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans maladie à 5 ans - Survie globale à 5 ans - Compliance à l'aspirine (comptabilité des comprimés) - Hémorragie sévère grade 3-4 (hospitalisation) selon la classification NCI-CTC grade 4.0 - Évènement indésirable selon la classification NCI-CTC version 4.0 - Les événements indésirables graves seront également décrits. - Analyse de sous-groupe selon le statut mutationnel (KRAS et BRAF) pour la survie sans progression et la survie globale
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>L'objectif est de démontrer une réduction de 44% du risque de récurrence à 3 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le taux de récurrence du groupe contrôle (placebo) est estimé à 28%. Cette estimation est fondée sur les données des études récentes de traitement adjuvant. Dans l'étude IDEA, l'estimation du taux de survie sans récurrence à 3 ans est de 72%. • Le taux de récurrence attendu du groupe aspirine est de 17%. Cette estimation est fondée sur les données de la méta-analyse de données publiées démontrant une diminution du risque de décès de 42% (HR 0,58). Une hypothèse d'une survie sans récurrence à 3 ans de 83% dans le groupe aspirine semble réaliste. <p>H₀: absence de différence de survie sans maladie à 3 ans H₁: différence de survie sans maladie à 3 ans en faveur du groupe aspirine (72% groupe Placebo <i>versus</i> 83% groupe Aspirine); HR=0,56</p>

	<p>Avec une puissance de 80% et un risque d'erreur alpha bilatéral de 5%, 94 évènements sont nécessaires (méthode de Schoenfeld) Avec un taux d'inclusion de 5 patients par mois, le temps d'inclusion prévu est de 24 mois. Le suivi est de 60 mois (36 mois de traitement + 24 mois de suivi). Le taux de perdu de vue estimé est de 10%, il est donc nécessaire de randomiser 264 patients. Une mutation PI3K est présente dans 15% des adénocarcinomes coliques, le pourcentage de la population en âge de présenter un cancer du côlon qui consomme de l'aspirine est estimé à 20%. Le nombre de patients à enregistrer et à screener après chirurgie d'un adénocarcinome du côlon stade III ou II à haut risque est de 2200.</p>
Méthodes statistiques	<p>Tous les patients randomisés seront inclus dans l'analyse en intention de traiter. Les données initiales seront décrites sur la population globale et par groupe de traitement. La description des toxicités et des données à l'inclusion sera réalisée en utilisant les statistiques descriptives usuelles : pour les données quantitatives : moyennes, les déviations standards, les intervalles inter-quartiles, et pour les données qualitatives : fréquences et les pourcentages. Les données de survie seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier et les deux groupes seront comparés en utilisant le test du log-rank. Un modèle de Cox sera utilisé (non ajusté et ajusté sur les facteurs de stratification, excepté le centre). Les comparaisons entre les deux groupes se feront pour les variables quantitatives grâce au test t de Student, ou test de Wilcoxon selon la distribution de la variable, et pour les variables qualitatives grâce au test du Chi² ou le test exact de Fischer</p>
Suivi	<p>Sur une période de 5 ans Selon les recommandations nationales du thesaurus Un scanner thoracique et abdominal et une coloscopie à 3 ans (soin courant)</p>
Levée d'aveugle	<p>La levée d'aveugle est demandée par l'investigateur en cas de justification médicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - indication d'un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant - hémorragie sévère - allergie sans cause évidente
Etudes translationnelles	<p>1/ Cohorte Les patients non randomisés dans l'étude PRODIGE 50- ASPIK auront la possibilité d'être suivi dans le cadre d'une cohorte</p> <p>2/ Biologie (tous les patients)</p> <p>1/ Tous les 6 mois pendant 3 ans prélèvement d'un échantillon de sang de 2x 10ml pour dosage de l'ADN circulant (total et tumoral)</p> <p>2/ Etude sur la tumeur de l'expression de la Cox2 et du HLA en immunohistochimie</p>
Durée de l'étude	<p>Inclusion: 5 ans (60 mois)</p>

	Traitement: 3 ans (36 mois)
	Surveillance: 2 ans (24 mois)
	Durée globale: 10 ans