

SYNOPSIS

Nom de l'étude	<p align="center">PRODIGE 87 – FFCD 2104 – FOXTROT</p> <p align="center">Personnaliser et affiner l'utilisation de la chimiothérapie néo-adjuvante* dans le cancer du côlon localement avancé mais résecable chez les personnes âgées de 70 ans ou plus</p> <p align="center">N° EU : 2023 – 505214 – 23 – 00</p>
Promoteur	CHU DIJON BOURGOGNE
Gestionnaire	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Essai de phase III multicentrique randomisé et contrôlé
Objectifs de l'étude	<p><u>Objectif principal:</u></p> <p>L'objectif principal est de comparer la survie sans maladie à 3 ans entre les deux groupes de traitement (groupe expérimental : 6 semaines de NAC avec FOLFOX, suivies d'une intervention chirurgicale contre le groupe témoin : directement à l'intervention chirurgicale).</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <p>Évaluer et comparer les groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade de régression tumorale sur l'échantillon chirurgical au moment de l'intervention chirurgicale • Critères histopathologiques sur l'échantillon chirurgical au moment de l'opération : <ul style="list-style-type: none"> ○ Densité des cellules tumorales ○ Taille maximale de la tumeur ○ Profondeur de l'invasion ○ Atteinte des ganglions apicaux ○ Implication péritonéale ○ Implication ganglionnaire ○ Taux de résection R0/R1/R2 <p>Seulement pour la France :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nombre de dépôts tumoraux ○ Présence ou absence de budding ○ Efficacité à court terme et association avec des résultats à plus long terme : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Récidive dans l'année qui suit la chirurgie ▪ Réduction des risques après la NAC : ypTNM et TRG après la chirurgie • Survie spécifique au cancer • Survie globale • Morbidité et mortalité chirurgicales (complications postopératoires précoces dans les 4 à 12 semaines suivant l'opération et tardives 1 an après l'opération) • Résultats rapportés par les patients : qualité de vie liée à la santé, toxicité et évaluation économique de la santé, préférence du patient (notation des regrets liés au traitement) : baseline, après la NAC, dans les 12 semaines suivant l'opération, 1 an après la randomisation et 3 ans après la randomisation. • Évaluation gériatrique (questionnaire gériatrique) : baseline, après la chimiothérapie néoadjuvante, dans les 12 semaines suivant l'opération, 1 an après l'opération et 3 ans après l'opération. • Efficacité à moyen et long terme en présence ou non d'une chimiothérapie adjuvante.
Critère d'inclusion	- Adénocarcinome du côlon confirmé par biopsie (ou du haut rectum s'il est trop haut pour la radiothérapie), les dysplasies de haut grade ne sont pas incluables

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients avec tumeur synchrone sont éligibles, si la tumeur la plus avancée répond aux critères ci-dessus - Stade radiologique T3/T4 et N0/N1/N2 et M0 - Patient éligible pour une chirurgie curative (sans nécessité de chimiothérapie) - Aucune signe clinique, radiologique et par coloscopie d'obstruction intestinale - Patient âgé ≥ 70 au moment de l'inclusion - Statut tumoral MMR/MSS - Un spécialiste du cancer du côlon ou un onco-gériatre (si présent dans le centre investigateur) évalue l'aptitude du patient à recevoir 6 semaines (3 cures) de chimiothérapie néoadjuvante avec FOLFOX (soit la totalité, soit 80 % de la dose de FOLFOX) et une intervention chirurgicale. - Uracilémie < 16 ng/ml, (patient homozygote pour les mutations germinales DPYD) - Numération sanguine complète adéquate : GB $> 3,0 \times 10^9/l$; plaquettes $> 100 \times 10^9/l$ et neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ L'anémie (Hb $< 10,0$ g/dl) n'est pas exclue, mais doit être corrigée par transfusion avant la chirurgie et la chimiothérapie. Si l'Hb reste basse malgré les transfusions, la chirurgie et la chimiothérapie peuvent être administrées selon la décision des équipes chirurgicale et oncologique. - Fonction renal adéquate : GFR > 50 ml/min selon les normes locales - Fonction hépatique et inogramme sanguine adéquate: <ul style="list-style-type: none"> o bilirubine $< 1,5$ ULN (Les patients atteints du syndrome de Gilbert qui présentent une bilirubine élevée mais des tests de la fonction hépatique par ailleurs normaux sont éligibles à l'étude si la bilirubine est < 3 ULN) o AST/ALT $< 2.5 \times$ ULN o Ionogramme sanguin: $Ca^{2+} > 2,1$ mmol/L, $Mg^{2+} > 0,65$ mmol/L, $K^+ > 3,4$ mmol/L - Patient capable de comprendre et de fournir un consentement éclairé écrit pour l'étude - Patient affilié à un régime de sécurité social
<p>Critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tout patient pour lequel la radiothérapie est conseillée par l'équipe médicale . - Signes évidents de métastases à distance ou de nodules péritonéaux. Cependant, les cas présentant des anomalies indéterminées doivent être pris en charge et examinés conformément aux procédures locales standard de l'équipe médicale et peuvent être pris en considération pour l'essai si la RCP estime qu'ils sont très probablement bénins. - Péritonite (secondaire à une tumeur perforée) - T1-T2 - Comorbidité médicale grave, telle qu'évaluée par le clinicien principal (ie : une angine non contrôlée) - Toute autre maladie maligne au cours des 5 dernières années, à l'exception du cancer de la peau non mélanomateux, du carcinome in situ et de la maladie à un stade précoce avec un risque de récurrence $< 10\%$ - Statut tumoral dMMR/ MSI-H connu - Présence d'une neuropathie périphérique sensible avec altération fonctionnelle \geq grade 2 selon NCI-CTCAE v 5.0). - Traitement récent (dans les quatre semaines précédant la randomisation) ou concomitant par la brivudine, la sorivudine ou leurs analogues chimiquement apparentés. - Personne sous tutelle, curatelle et sauvegarde de justice ou personne privée de liberté - Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques - Hypersensibilité connue à la substance active des traitements de l'essai ou à l'un des excipients - Patient présentant un mauvais état nutritionnel à l'appréciation du clinicien - Hypoplasie de la moelle osseuse

	<ul style="list-style-type: none"> - Infection potentiellement sévère 1 mois avant la NAC - Patient ayant reçu des vaccins vivants atténués (fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) 1 mois avant la chimiothérapie néoadjuvante - Patient présentant des signes cliniques de la maladie cardiaque active ou d'infarctus du myocarde dans les 6 mois - Toute affection chronique non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire - Intervalle QT/QTc > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes - Anémie pernicieuse connue ou autres anémies dues à une carence en vitamine B12
Traitement de l'étude	<p>Bras A (bras expérimental) : Dans le bras chimiothérapie néoadjuvante, les patients recevront du FOLFOX (acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine) pendant 6 semaines (3 cures) avant l'intervention chirurgicale.</p> <p>Le traitement consiste en l'administration par voie intraveineuse de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - acide folinique par perfusion intraveineuse : 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si Elvorine) pendant 2 heures - oxaliplatine par perfusion intraveineuse : 85 mg/m² en G5 % 500 ml pendant 2 heures. - 5 FU : 400 mg/m² en bolus IV en 5 minutes - 5 FU continu en perfusion intraveineuse : 2400 mg/m² dans NaCl 0,9 % en IV pendant 46 heures <p>Les traitements seront répétés toutes les 2 semaines jusqu'à 6 semaines ou une toxicité inacceptable et la chirurgie sera effectuée entre 2 et 4 semaines après la dernière dose de chimiothérapie néoadjuvante.</p> <p>Bras B (bras de contrôle) : les patients recevront le traitement standard actuel : chirurgie d'emblée.</p>
Randomisation	<p>L'étude FOXTROT II est une étude internationale dont la conduite générale est assurée par le groupe coopérateur anglais Leeds-ac-uk à laquelle la France participe. Le système de randomisation est le même pour tous les pays participants : "24h randomisation". Il est piloté par l'équipe anglaise.</p> <p>Les patients seront randomisés sur une base 1:2 entre chirurgie directe et chimiothérapie néoadjuvante + chirurgie. La randomisation sera effectuée par le gestionnaire des données (FFCD), via le site internet britannique (https://lictr.leeds.ac.uk/webrand) en utilisant la technique de minimisation avec les facteurs de stratification suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stade T radiologique (T3 vs T4) • Site de la tumeur primaire (droite ou gauche) • Présence de nodules incertains au scanner de référence (oui vs non) • Âge (70-79 vs 80+ ans) • Dose de chimiothérapie prévue (dose complète vs dose de 80 %) • Centre investigateur
Calcul de la taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon pour l'étude globale FOXTROT II a été déterminée dans le protocole maître anglais (N=759) sur la base des hypothèses suivantes :</p> <p>En supposant une distribution exponentielle, la survie sans maladie à 3 ans est estimée à 58,6 % dans le groupe chirurgie d'emblée et on suppose qu'elle est améliorée à 66,9 % dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante + chirurgie, ce qui équivaut à une augmentation de 8,3 % de la survie sans maladie à 3 ans (rapport de risque = 0,75). Ces calculs, un niveau de signification bilatéral de 5 %, une puissance de 80 %, autorisent un taux d'abandon de 2 % avant d'atteindre le critère d'évaluation de la survie sans maladie, avec des périodes de recrutement de 5 ans et de suivi de 3 ans.</p> <p>Pour démontrer cela, il faut observer 409 événements avec le recrutement de 759 patients avec un ratio d'allocation de 1:2.</p> <p>Seules les hypothèses de l'étude globale FOXTROT II permettront de conclure à l'objectif de la survie sans maladie à 3 ans.</p> <p>Pour atteindre cet objectif, il est prévu la participation de plusieurs pays, dont la France. 40 centres français participeront au recrutement et 150 patients seront recrutés dans l'étude FOXTROT 2-France.</p> <p>Des analyses complémentaires seront réalisées sur les patients français à titre exploratoire.</p>

	<p>Une analyse interne visant à évaluer la faisabilité, la sécurité et la tolérance du traitement préopératoire sera entreprise lorsque 30 patients français seront entrés dans l'essai, soit 20 % du recrutement français. L'analyse sera revue par le comité indépendant de revue de données français.</p>
Analyse statistique	<p>Les analyses seront effectuées selon le principe de l'intention de traiter et sur la population per-protocole. Toutes les statistiques seront effectuées par bras de traitement et sur l'ensemble de la population pour les statistiques des caractéristiques de base.</p> <p>La description des toxicités et des variables de base sera effectuée à l'aide des statistiques habituelles : pour les variables quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile et étendue et pour les variables qualitatives : fréquences et pourcentages.</p> <p>Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et les deux bras seront comparés à l'aide du test du log-rank et du test de log-rank stratifié. Les rapports de risque seront calculés à l'aide de modèles de Cox (non ajustés ou ajustés sur les variables de stratification). Si l'hypothèse de non-proportionnalité n'est pas vérifiée, les méthodes de temps de survie moyen restreint (RMST) pourront être appliquées. De même, des tests alternatifs permettant de tenir compte de la non validité des HR ont été proposés dans la littérature et pourront être appliqués (exemple : Qiu and Shen test).</p> <p>Les comparaisons entre les deux bras pourront être effectuées à l'aide du test t de Student, ou de Wilcoxon (en fonction de la distribution des variables quantitatives) ou du test Chi² ou du test exact de Fischer pour les variables qualitatives.</p> <p>Les patients seront suivis régulièrement jusqu'à la fin de l'étude (3 ans après leur inclusion dans le protocole).</p>
Etude ancillaires	<p>Études biologiques et radiologiques ancillaires (facultatives) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité à court terme (et en cas de dose ajustée/réduite) (et association avec les résultats à plus long terme) : <ul style="list-style-type: none"> ○ ADNtc des cellules et des exosomes : maladie résiduelle minimale par ADNct et altérations de l'ADNct avant le traitement, pendant le traitement, avant la chirurgie et après la chirurgie. (voir la section 8) • Identifier les marqueurs biologiques de la réponse clinique au FOLFOX néoadjuvant et étudier l'impact du microenvironnement sur la réponse clinique au FOLFOX néoadjuvant <ul style="list-style-type: none"> ○ Echantillons de tumeurs (obtenus à partir d'une pièce opératoire) fixés en paraffine pour analyse immunohistochimique et moléculaire après NAC • Évaluer la réponse à la NAC grâce à l'utilisation de biomarqueurs basés sur l'imagerie comme critères de substitution pour la survie, notamment : la survie sans progression, le délai avant récurrence, le taux de réponse objective et la réponse complète.
Nombre de sujet nécessaire	759 patients dont 150 patients français
Calendrier de l'étude	<p>Taux d'inclusion théorique en France: 2 à 3 patients / mois</p> <p>Période de recrutement : 5 ans</p> <p>Période de suivi : 3 ans</p> <p>Durée de l'étude: 8 ans</p>