

SYNOPSIS

Titre	<p style="text-align: center;">PRODIGE 85- (FFCD 1804)– KANALRAD</p> <p style="text-align: center;">Etude prospective randomisée de phase III comparant la chimiothérapie d'induction (DCF modifié 4 cycles) suivie d'une chimioradiothérapie à la chimioradiothérapie standard dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'anus localement évolué (T3-4 ou N1a, b ou c).</p>
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Nationale, multicentrique, ouverte, phase III comparative randomisé (2 bras)
Objectifs	<p>Objectif principal :</p> <p>Efficacité de la chimiothérapie d'induction par DCFm (4 cycles) suivie d'une chimioradiothérapie (CRT) standard par rapport à la CRT standard seule en comparant la survie sans événement à 2 ans. (progression définie selon RECIST 1.1 par CT-scan ou selon RECIST 1.1 et mrTRG par IRM et évaluée par l'investigateur,)</p> <p>Objectifs secondaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie globale à 2 et 3 ans • Taux de respect des contraintes de doses (contrôle qualité de la radiothérapie) • Toxicités aiguës dans les 2 bras selon NCT-CTC v4.0 • Toxicités tardives dans les 2 bras jusqu'à 3 ans après la fin du traitement selon NCT-CTC v4.0 • Taux de réponse complète à 6 mois après la fin de la CRT évalué par IRM (RECIST 1.1 et mrTRG) et PET-CT-Scan ou CT-Scan selon RECIST 1.1 • Taux de récurrence pelvienne à 2 ans déterminé par CT-Scan selon Recist 1.1 ou IRM selon Recist 1.1 et mrTRG • Taux de récurrence métastatique à 2 ans déterminé par CT-Scan • Survie sans colostomie à 2 et 3 ans • Qualité de vie (EORTC QLQ-C30 + EORTC QLQ-ANL27 + Score Jorge & Wexner) et évaluation de la santé sexuelle (EORTC SHQ-22) • Survie sans maladie à 3 ans
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cancer épidermoïde du canal anal histologiquement prouvé 2. Tumeur localement évoluée sans métastase <ul style="list-style-type: none"> ○ T3 or T4 ○ N1 (a, b ou c) – quel que soit T (T1 to T4) 3. Age ≥ 18 et ≤ 75 ou > 75 en cas de score oncogériatrique favorable 4. Tumeur mesurable sur l'IRM 5. Capacité à recevoir une chimiothérapie et une radiothérapie 6. Aucune comorbidité majeure susceptible d'empêcher la mise en œuvre du traitement. 7. Fonction hématologique adéquat: numération des neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$, numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, Hb $\geq 9\text{g/dl}$ 8. Fonction rénale adéquat: clairance de la créatinine (selon la formule MDRD) $\geq 60\ \text{ml/min}$ 9. Fonction hépatique adéquat: AST et ALT $\leq 2.5 \times$ limite supérieure normal (LSN) et bilirubine totale $\leq 1.5 \times$ LSN 10. OMS < 2 11. Signature du consentement éclairé 12. Un test de grossesse négatif pour l'inclusion dans l'étude pour toutes les patientes en âge de procréer. En cas de "test de grossesse urinaire", il doit s'agir d'un test de grossesse urinaire hautement sensible, conformément aux recommandations de la CTFG concernant la gestion du risque de grossesse (Recommandations relatives à la contraception et aux tests de grossesse dans les essais cliniques). 13. Femmes ménopausées depuis au moins un an ou chirurgicalement stériles depuis au moins 6 semaines, ou contraception efficace pour les hommes (pendant 6 mois après la fin du

	<p>traitement) et les femmes en âge de procréer (pendant 7.5 mois après la fin du traitement par cisplatine.)</p> <p>14. Patient affilié à un régime de sécurité sociale français .</p>
Critères de non inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Présence de métastase 2. Stade T1N0 ou T2N0 3. Antécédent de radiothérapie pelvienne 4. Déficit partiel ou complet en Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (uracilémie ≥ 16 ng/mL) 5. Sérologie VIH positive avec CD4 < 400 / mm³ 6. Présence de neuropathie $>$ grade 2 selon NCIC-CTC 4.0 7. Contre-indication à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie 8. Traitement concomitant par inhibiteurs ou inducteurs de CYP3A4 9. Insuffisance cardiaque ou coronarienne symptomatique 10. Infection active évolutive ou toute affection grave évolutive déséquilibrée au cours des 6 derniers mois 11. Contre-indication à l'IRM 12. Autre cancer traité au cours des 3 dernières années, à l'exception du carcinome du col de l'utérus in situ ou du carcinome basocellulaire/spinocellulaire ou de tout autre carcinome in situ considéré comme guéri. 13. Femme allaitante. 14. Personnes privées de liberté, sous tutelle ou incapables de donner leur consentement 15. Toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique susceptible d'entraver le respect du protocole de l'étude ou du calendrier de suivi. 16. Vaccins vivants atténués dans les 4 semaines précédant la randomisation 17. En cas de problème d'audition 18. En cas d'association avec la phénytoïne à visée prophylactique 19. En cas de traitement récent ou concomitant par la brivudine
Traitement de l'étude	<p>Bras A (bras contrôle) : chimioradiothérapie pelvienne</p> <p>La radiothérapie consiste en une irradiation externe conformationnelle à modulation d'intensité avec boost intégré simultané (IMRT-SIB) avec 2 niveaux de doses (30 séances)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 49,5 Gy (5 x 1,65 Gy/semaine) au bassin - 60 Gy (5 x 2 Gy/semaine) au niveau de la tumeur primitive et des ganglions initialement atteints <p>La chimioradiothérapie concomitante consiste en l'administration de Mitomycine-C (10 mg/m² en perfusion intraveineuse à J1 et J29) et de Capecitabine (1650 mg/m²/jour divisé en deux prises par voie orale 825 mg/m² deux fois par jour, cinq jours par semaine). Il faut conseiller aux patients de ne prendre la capécitabine que les jours de radiothérapie.</p> <p>Bras B (Bras expérimental) : Chimiothérapie d'induction par DCFm (4 cycles) suivi de chimioradiothérapie pelvienne</p> <p>La chimiothérapie d'induction consiste à l'administration de DCFm toutes les 2 semaines:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel (40 mg/m², Jour 1), - Cisplatine (40 mg/m², Jour 1) - 5-FU (1200 mg/m²/day IV sur 2 jours) <p>Le schéma de la CRT est identique à celui décrit dans le bras A ci dessus</p>
Randomisation	<p>La randomisation sera effectuée via un eCRF après validation des critères d'éligibilité.</p> <p>La randomisation sera équilibrée entre les 2 bras de traitement selon un ratio de 1:1, en utilisant les techniques de minimisation, et stratifiée selon les facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centres - Sexe : Homme versus Femme - Statut N : N0 versus N+

	- HPV + versus HPV-
Détermination de la taille de l'échantillon	<p>Les hypothèses sont les suivantes: H0 : Absence de différence dans la survie sans évènement à 2 ans entre les deux groupes. H1 : Différence en faveur du bras expérimental sur la survie sans évènement à 2 ans. Une amélioration de 12 % est attendue : de 68 % dans le groupe témoin à 80 % dans le groupe expérimental ; HR=0,58).</p> <p>Avec une puissance de 90 % et une erreur alpha bilatérale de 5 %, 142 événements sont nécessaires (méthode de Schoenfeld). Avec une période d'inclusion de 36 mois et un suivi minimal de 36 mois, 294 patients doivent être randomisés. En tenant compte de 5% de patients perdus de vue, nous randomiserons 310 patients (155 par bras).</p>
Analyses Statistiques	<p>Les analyses principales seront effectuées selon le principe de l'intention de traiter (ITT), c'est-à-dire correspondant aux patients randomisés quels que soient les critères d'inclusion ou de non-inclusion.</p> <p>Toutes les statistiques seront effectuées par bras de traitement et pour les caractéristiques de base sur l'ensemble de la population.</p> <p>Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence et leur proportion et, si nécessaire, par leur intervalle de confiance à 95 %. Les variables quantitatives seront décrites par la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum, le maximum, le premier et le troisième quartile. Si nécessaire, une transformation sera effectuée pour tenir compte de la distribution normale, et l'intervalle de confiance à 95 % sera estimé. Les graphiques seront utilisés autant que possible lors des analyses.</p> <p>Les variables qualitatives seront comparées à l'aide du test du chi carré ou du test exact de Fisher en fonction des valeurs attendues sous l'hypothèse d'indépendance. Les variables quantitatives seront comparées à l'aide du test t de Student si les conditions de validité sont respectées (distribution normale, variances homogènes). Si les variances sont différentes entre les deux groupes, le test t de Student pour variances inégales sera utilisé. En cas de distribution non normale, le test de Mann-Whitney-Wilcoxon sera utilisé. Les variables relatives au temps écoulé avant l'évènement, y compris l'objectif principal, seront comparées à l'aide d'un test de Logrank. Des modèles de régression de Cox seront utilisés pour ajuster les principaux facteurs de confusion. Les hypothèses des modèles (proportionnalité du risque dans le temps ainsi que la log-linéarité) seront systématiquement vérifiées.</p>
Etudes ancillaires	<p>La biopsie tumorale de tous les patients inclus sera récupérée. Le génotypage de P16, p53, HPV et la présence de cellules immunitaires seront évalués par séquençage de l'ADN (UMR 1098 INSERM) et immunohistochimie. L'analyse translationnelle sera effectuée sur des échantillons déjà archivés.</p> <p>Des prélèvements sanguins seront effectués à l'inclusion (première évaluation), après la chimiothérapie = avant la CRT (uniquement dans le bras expérimental), et 8 semaines après la fin de la CRT (dernière évaluation). Cette recherche translationnelle sera réalisée avec pour objectifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'étudier la valeur pronostique et prédictive de la réponse spécifique des cellules lymphocytaires T au HPV, à la télomérase et à un panel d'antigènes spécifiques. La réponse sera contrôlée avant et après le traitement. - De caractériser la valeur prédictive des biomarqueurs solubles et de la surveillance de l'ADN HPV plasmatique (ADNtc).
Nombre de sujets à recruter	310 patients
Durée d'inclusion et de suivi pour tous les patients	<p>Rythme théorique d'inclusion : 7 patients / mois Nombre théorique de centre investigateur: 50 Date théorique de début d'inclusion: Q4 2023 Date théorique de fin d'inclusion: Q4 2026 Date théorique de fin d'étude (analyse des critères principal et secondaires): Q4 2029</p>