

RESUME PRODIGE 33 (FFCD 1405) - BALLAD

Titre	PRODIGE 33 - BALLAD ÉTUDE DE PHASE III VISANT À ÉVALUER LE BÉNÉFICE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE DANS L'ADÉNOCARCINOME DE L'INTESTIN GRÊLE
Promoteur	CHU de Dijon
Schéma	<p>L'étude BALLAD GLOBAL a été développée en collaboration avec différentes organisations, c'est une étude internationale. Il y a un accord pour mettre en commun les bases de données de ces études afin d'atteindre le nombre total de patients spécifié dans le protocole de BALLAD GLOBAL.</p> <p>BALLAD-Royaume-Uni est l'étude initiale et BALLAD-France est l'une des études parallèles, avec les mêmes caractéristiques et objectifs.</p> <p>L'étude BALLAD France est une étude nationale ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique.</p>
Objectifs	<p>La population de l'étude sera divisée en deux groupes (groupe 1 et groupe 2) selon le choix de l'investigateur, après une évaluation multidisciplinaire, avec deux randomisations indépendantes.</p> <p>Groupe 1 : bénéfice incertain de la chimiothérapie adjuvante Groupe 2 : bénéfice certain de la chimiothérapie adjuvante</p> <p>L'objectif principal est :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante versus l'observation après résection d'un adénocarcinome de l'intestin grêle (AIG) de stade I-III. 2. Évaluation de l'efficacité du traitement adjuvant par fluoropyrimidine en monothérapie versus fluoropyrimidine plus oxaliplatine après résection d'un AIG de stade I-III. <p>Les objectifs secondaires de l'étude seront : la survie globale, la toxicité de la chimiothérapie, le rapport coût-efficacité des alternatives thérapeutiques, la qualité de vie et la réalisation d'une collection biologique.</p>
Population	<p>Critères d'inclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adénocarcinome de l'intestin grêle de stade I, II ou III, complètement réséqué (R0) 2. Absence de maladie résiduelle ou métastatique visible par TDM/IRM TAP 3. Patient devant être inscrit et randomisé dans les 12 semaines suivant la chirurgie, et pouvant débuter la chimiothérapie dans les 14 semaines suivant la chirurgie 4. ECOG \leq 1 5. Âge \geq 18 ans 6. Bilan biologique : neutrophiles \geq 2000/mm³; plaquettes \geq 100000/mm³ ;

RESUME PRODIGE 33 (FFCD 1405) - BALLAD

hémoglobine ≥ 9 g/dL (une transfusion préalable est possible) et bilirubinémie $\leq 1,5$ x la limite supérieure de la normale (LSN).

7. ASAT et ALAT $\leq 2,5$ x LSN
8. Clairance de la créatinine > 50 mL/min (calculée par la formule de Cockcroft Gault)
9. Les femmes en âge de procréer (les femmes post-ménopausées doivent être aménorrhéiques depuis au moins 12 mois pour être considérées comme n'étant pas en âge de procréer) doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement et au moins 4 mois après l'arrêt du traitement ; pour les patients de sexe masculin une méthode de contraception sera utilisée pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement
10. Consentement éclairé daté et signé avant l'inclusion.

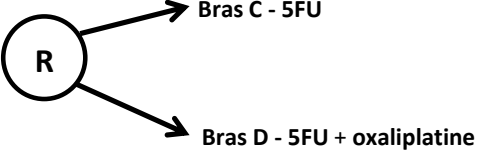
Critères de non-inclusion :

1. Tumeur de l'intestin grêle avec une histologie non adénocarcinome, incluant, mais non exclusivement, les lymphomes, les GIST, les carcinoïdes ou autres tumeurs neuroendocrines, les carcinomes épidermoïdes, les mélanomes et les sarcomes
2. Chimio(radio)thérapie néo-adjuvante pour l'AIG
3. Maladie cardiovasculaire cliniquement significative : active ou délai < 12 mois depuis l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, l'angor instable, l'insuffisance cardiaque congestive de grade NYHA II ou plus, l'arythmie cardiaque grave requérant un traitement, ou l'hypertension non contrôlée
4. Antécédents de cancer, excepté le carcinome in situ du col utérin traité ou le carcinome basocellulaire ou spinocellulaire de la peau, sauf si traité à visée curative et considéré guéri depuis au moins 3 ans
5. Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) partiel ou complet (défini par une uracilémie ≥ 16 ng/ml)
6. Maladie cœliaque connue non traitée (possibilité d'inclusion si contrôlé par un régime), maladie inflammatoire chronique de l'intestin non traitée, ou autre cause de malabsorption ou d'occlusion intestinale
7. Neuropathie périphérique grade ≥ 2
8. Femme enceinte/allaitante
9. Administration de tout autre médicament expérimental dans les 28 jours précédant le premier cycle du traitement de l'étude
11. Incapacité de respecter les visites programmées, les schémas thérapeutiques, les examens biologiques et toutes autres procédures de l'étude
12. Hypersensibilité connue aux sels de platine.

RESUME PRODIGE 33 (FFCD 1405) - BALLAD

	<p>13. Patient avec une infection active, cliniquement significative, ou avec toute autre condition médicale grave pour laquelle la chimiothérapie est contre-indiquée</p> <p>14. Patient avec carence en vitamine B12 non traitée ne doit pas recevoir une chimiothérapie contenant l'acide folinique. Cependant, ce patient peut être éligible à une chimiothérapie à base de capécitabine</p> <p>15. Patient ayant une déficience auditive neurosensorielle, cliniquement significative, ne doit pas recevoir de l'oxaliplatine. Cependant, ce patient peut être randomisé dans le groupe 1 pour être attribué soit à l'observation seule, soit à la monothérapie de fluoropyrimidine</p>
<p>Stratification</p>	<p>Les patients seront stratifiés en fonction des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pays • Stade tumoral • Localisation de la tumeur • Choix de la fluoropyrimidine (5-FU/AF ou capécitabine) • Pour les patients du groupe 1, choix de l'oxaliplatine (s'ils sont assignés à recevoir la chimiothérapie adjuvante) : <ul style="list-style-type: none"> o Non-administration d'oxaliplatine o Administration d'oxaliplatine o Randomisation du patient pour recevoir ou non l'oxaliplatine <p>Tous les patients devront être randomisés avant l'initiation du traitement de l'étude.</p>
<p>Traitement</p>	<p>Les patients du groupe 1, pour lesquels le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est incertain, seront randomisés entre l'observation (bras A) versus chimiothérapie (bras B). La chimiothérapie consistera en 12 cycles (ou 8 cycles si capécitabine) de fluoropyrimidine avec ou sans oxaliplatine ; ces patients <u>pourront être randomisés</u> pour recevoir l'oxaliplatine ou non comme les patients du groupe 2 ci-dessous. Le choix de la fluoropyrimidine devra être spécifié avant la randomisation.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD G1[GROUPE 1] --> R1((R)) R1 --> BA[Bras A - Observation seule] R1 --> BB[Bras B - Chimiothérapie par 5FU] BB --> R2((R)) R2 --> S1[5FU seul] R2 --> S2[5FU + oxaliplatine] R2 --- C1[RANDOMISATION ou CHOIX DU MEDECIN /PATIENT] </pre> </div> <p>Les patients du groupe 2, pour lesquels le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est certain, <u>seront randomisés</u> pour recevoir 12 cycles (ou 8 cycles si capécitabine) de chimiothérapie par fluoropyrimidine avec (bras D) ou sans oxaliplatine (bras C). Le choix de la fluoropyrimidine devra être précisé avant la randomisation.</p>

RESUME PRODIGE 33 (FFCD 1405) - BALLAD

	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-bottom: 10px;">GROUPE 2</div> 												
<p>Nombre de patients analyses statistiques</p>	<p>Patients ayant un AIG de stade I, II ou III. Le tableau ci-dessous présente le nombre de patients requis pour les questions sur le traitement adjuvant et sur l'oxaliplatine, en supposant un recrutement sur 5 ans.</p> <table border="1" data-bbox="411 734 1412 1014"> <thead> <tr> <th></th> <th>Puissance de 80%</th> <th>Puissance de 90%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Question Adjuvant (Groupe 1)</td> <td>300</td> <td>455</td> </tr> <tr> <td>Question Oxaliplatine (Groupe 2)</td> <td>280</td> <td>425</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>580</td> <td>880</td> </tr> </tbody> </table> <p>En supposant qu'aucun patient du groupe « chimiothérapie » pour la question du traitement adjuvant ne participe à la randomisation de la question liée à l'oxaliplatine, la taille d'échantillon totale pour l'étude varie de 580 (puissance de 80%) à 880 patients (puissance de 90%). En supposant que 100% des patients du groupe « chimiothérapie » pour la question du traitement adjuvant participent à la randomisation de la question liée à l'oxaliplatine, la taille d'échantillon varie de 430 (puissance de 80%) à 655 (puissance de 90%) patients.</p> <p>Ces chiffres représentent l'objectif global de la collaboration BALLAD GLOBAL ; il est attendu que BALLAD France y apportera une contribution de 100 patients.</p>		Puissance de 80%	Puissance de 90%	Question Adjuvant (Groupe 1)	300	455	Question Oxaliplatine (Groupe 2)	280	425	Total	580	880
	Puissance de 80%	Puissance de 90%											
Question Adjuvant (Groupe 1)	300	455											
Question Oxaliplatine (Groupe 2)	280	425											
Total	580	880											
<p>Recherche translationnelle biologique</p>	<p>La recherche translationnelle biologique est une partie intégrante de l'étude BALLAD. Elle renforcera significativement l'impact potentiel et l'applicabilité clinique des résultats.</p> <p>Les projets de recherche prévus incluront notamment la détermination de nouveaux marqueurs pronostiques et prédictifs, ainsi que la détermination de marqueurs pharmacogénétiques de la toxicité du 5-FU/capécitabine et de l'oxaliplatine, en particulier les diarrhées et la neurotoxicité de haut grade.</p>												
<p>Période d'inclusion</p>	<p>Début des inclusions : Février 2016</p> <p>Fin théorique des inclusions : Août 2024</p> <p>Fin d'étude : Août 2031</p>												

RESUME PRODIGE 33 (FFCD 1405) - BALLAD