



## ENGIC 01 (PRODIGE 107) – FFCD 2306 – COLOSOTO

**A single-arm phase II study evaluating 5-fluorouracil plus Panitumumab (anti-EGFR) and Sotorasib (KRAS G12C inhibitor) in first-line treatment of patients non-eligible for a doublet/triplet chemotherapy with advanced unresectable KRAS G12C mutated colorectal adenocarcinoma**

**Single-arm – multicenter phase II – A PRODIGE and ENGIC (EUROPEAN NETWORK OF COOPERATIVE GROUPS in GI CANCERS) clinical trial**

EU n° 2024-514030-20-00

### ENGIC – PRODIGE (FFCD – UNICANCER GI – GERCOR)

**COORDINATOR (FFCD):**

**Pr David TOUGERON**

CHU de Poitiers

Service d'Hépatogastro-entérologie

2 Rue de la Milétrie - 86021 POITIERS-FRANCE

Phone : +33 (0)5 49 44 37 51- Fax : +33 (0)5 49 44 48 60

Email : [david.tougeron@chu-poitiers.fr](mailto:david.tougeron@chu-poitiers.fr)

**CO-COORDINATOR (UNICANCER-GI):**

**Thibault MAZARD**

IRCM - Service d'Oncologie Digestive

Service d'Oncologie Digestive

208 Rue des Apothicaires- 34298 MONTPELLIER-FRANCE

Tel: 04 67 61 30 29- Fax: 04 67 61 23 47

Email: [thibault.mazard@icm.unicancer.fr](mailto:thibault.mazard@icm.unicancer.fr)

**CO-COORDINATOR (GONO):**

**Chiara CREMOLINI**

University Hospital of Pisa,

Unit of Oncology,

Via Roma 67- PISA-ITALY

Phone : +39050992192-Fax.: +39050992069

E-mail: [chiaracremolini@gmail.com](mailto:chiaracremolini@gmail.com)

**CO-COORDINATOR (TTD):**

**Javier SASTRE**

Servicio de Oncología Medica,

Hospital Clínico San Carlos- 28040 MADRID-SPAIN

Phone : +34 913303000

E-mail: [jsastrev@salud.madrid.org](mailto:jsastrev@salud.madrid.org)

**CO-COORDINATOR (AIO):**

**Dominik MODEST**

Medizinische Klinik m.S.

Hämatologie, Onkologie und Tumourimmunologie

Charité Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1- 13353 BERLIN-GERMANY

T: +49 30 450-553222

E-mail: [dominik.modest@charite.de](mailto:dominik.modest@charite.de)

**CO-COORDINATOR (GERCOR):**

**Emilie SOULARUE**

Institut Mutualiste Montsouris

Service oncologie

42 Boulevard Jourdan- 75014 PARIS- FRANCE

Tel: 01 45 21 37 20-Fax: 01 45 21 20 42

Email: [emilie.soularue@imm.fr](mailto:emilie.soularue@imm.fr)

**DITORIAL COMMITTEE** : Thomas APARICIO, Chiara CREMOLINI, Claire GALLOIS, Thibault MAZARD, Dominik MODEST, Julien TAIEB, David TOUGERON, Javier SASTRE, Emilie SOULARUE

**BIOLOGICAL AND RADIOLOGICAL COMMITTEE** : Frédéric BIBEAU, Jean-François EMILE, Elena ELEZ, Claire GALLOIS, Pierre LAURENT-PUIG, Filippo PIETRANTONIO, David TOUGERON, Javier SASTRE

**SPONSOR AND CENTRE FOR RANDOMISATION-MANAGEMENT-ANALYSIS (CRGA):**

French Federation of Digestive Oncology (FFCD), Faculty of Medicine, 7, Boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon Cedex

**Administrative and Technical Director:** **Cécile GIRAULT**

Phone. : 03 80 66 80 13 – Fax : 03 80 38 18 41

E-mail : [cecile.girault@u-bourgogne.fr](mailto:cecile.girault@u-bourgogne.fr)

**Confidential**

This document is the property of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive and may not be transmitted, reproduced, published or used - in whole or in part - without the express permission of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Sponsors accept no responsibility for the accuracy of content reproduced from this protocol and incorporated into additional documentation developed by collaborating or third-party organisations.

## SYNOPSIS

Titre	<p align="center"><b>ENGIC 01 (PRODIGE 107)– COLOSOTO</b></p> <p align="center"><b>Étude de phase II monobras évaluant le 5-fluorouracile associé au panitumumab (anti-EGFR) et au Sotorasib (inhibiteur de KRAS G12C) dans le traitement de première intention des patients non éligibles à une chimiothérapie double/triplet présentant un adénocarcinome colorectal avancé et non résécable avec mutation de KRAS G12C.</b></p>
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Design	Multicentrique, mono bras, phase II
Objectifs	<p><b>Objectif principal :</b> Survie sans progression sous 5-fluorouracile plus Panitumumab et Sotorasib (inhibiteur de KRAS G12C) à 8 mois dans le traitement de première ligne des patients non éligibles pour une double/triple chimiothérapie avec un adénocarcinome colorectal avancé non résécable muté KRAS G12C (basé sur RECIST 1.1 évalué par l'investigateur).</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediane de survie sans progression</li> <li>- Taux de contrôle de la maladie</li> <li>- Temps jusqu'à progression</li> <li>- Survie Gloable</li> <li>- Taux de meilleure réponse</li> <li>- Durée de la réponse</li> <li>- Toxicité</li> <li>- Questionnaires de qualité de vie et FACIT-GP5</li> <li>- Evaluation gériatrique (G8 et G-CODE)</li> </ul>
Critère d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Age <math>\geq</math> 18 ans.</li> <li>2. <b>Adénocarcinome colorectal non résécable, localement avancé ou métastatique, histologiquement prouvé à un stade avancé.</b></li> <li>3. <b>Mutation G12C du KRAS prouvée, évaluée localement au moyen d'un test conforme à l'IVDR.</b></li> <li>4. <b>Accord du patient pour participer aux études biologiques (échantillons de sang pour analyse ADNc et échantillon de tumeur).</b></li> <li>5. <b>Patient non éligible au traitement double/triplet :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Patients avec un PS=2 de l'OMS</li> <li>b. patients âgés de 70 à 75 ans avec un PS = 1 de l'OMS</li> <li>c. patients <math>\geq</math> 75 ans</li> </ol> </li> <li>6. Lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1</li> <li>7. Pas de traitement antérieur de la maladie métastatique. Une chimiothérapie adjuvante antérieure est autorisée s'il s'est écoulé plus de 6 mois entre la fin du traitement adjuvant et la rechute.</li> <li>8. Fonction des organes adéquate: Hémoglobine <math>&gt;</math> 9 g/dl, neutrophiles <math>&gt;</math> 1500 /mm<sup>3</sup>, plaquettes <math>&gt;</math> 80 000/mm<sup>3</sup>, taux de clairance de la créatinine <math>\geq</math>50 ml/min calculé selon la formule MDRD, ALT/AST <math>\leq</math>5<math>\times</math>ULN et bilirubine totale <math>\leq</math>1,5<math>\times</math>ULN.</li> <li>9. Capacité à comprendre et à signer un consentement pour participer à l'étude.</li> <li>10. Fournir un consentement éclairé pour la participation à l'étude.</li> <li>11. Espérance de vie <math>&gt;</math> 6 months.</li> <li>12. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception pendant l'essai et pendant au moins 6 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux. Les hommes qui ont des relations sexuelles avec des femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux.</li> <li>13. Patient affilié à un régime de sécurité sociale.</li> </ol>
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient répondant l'un des critères suivants :             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Patient apte à recevoir un régime doublet/triplet</li> <li>b. Patient avec un PS 3 ou 4 de l'OMS</li> <li>c. Patient <math>&lt;</math> 75 ans avec un PS = 0 de l'OMS</li> </ol> </li> </ol>

	<p>d. Patient &lt; 70 ans avec un PS de 0 ou 1 de l'OMS</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Maladie intercurrente non contrôlée incluant une insuffisance hépatique (cirrhose du foie Child Pugh B ou C) et pulmonaire (volume expiratoire forcé d'une seconde &lt;50%) sévère.</li> <li>3. Les patients dont la tumeur présente une instabilité des microsattellites (MSI-H) ou un statut de réparation des mésappariements déficient (dMMR).</li> <li>4. Anomalies cardiaques cliniquement significatives, y compris antécédents de l'un des éléments suivants : cardiomyopathie sévère, insuffisance cardiaque congestive de grade <math>\geq 3</math> de la New York Heart Association, antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement significative (c'est-à-dire active) (infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral dans les 6 mois précédant la première dose des traitements à l'étude).</li> <li>5. Patients présentant un déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (uracilémie <math>\geq 16</math> ng/mL).</li> <li>6. Immunothérapie dans les 3 mois précédant le début de l'étude de traitement.</li> <li>7. Patient sous traitement par des inducteurs puissants du CYP3A4.</li> <li>8. Patients traités à la brivudine dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude, ou traitement concomitant à la brivudine.</li> <li>9. Patient souffrant d'une infection potentiellement grave.</li> <li>10. Administration d'un vaccin vivant ou vivant atténué dans les 30 jours précédant le début de la première dose du traitement à l'étude.</li> <li>11. Mauvais état nutritionnel (albuminémie &lt; 25 g/l ou perte de poids &gt; 10 % au cours du dernier mois).</li> <li>12. Problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactase totale ou de malabsorption du glucose et du galactose.</li> <li>13. Autre tumeur maligne dans les 2 ans précédant l'inscription à l'étude, à l'exception d'un cancer localisé in situ, d'un cancer de la peau basocellulaire ou squameux traité de manière adéquate.</li> <li>14. Moins de 4 semaines après une intervention chirurgicale majeure et pas suffisamment rétabli de l'intervention et/ou de toute complication liée à l'intervention.</li> <li>15. Patients présentant des toxicités persistantes liées à un traitement antérieur de grade supérieur à 1.</li> <li>16. Participer ou avoir participé à une étude portant sur un agent expérimental ou avoir utilisé un dispositif expérimental dans les 3 semaines ou 5 demi-vies (selon la durée la plus longue) précédant l'entrée dans l'étude.</li> <li>17. Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients des traitements de l'essai.</li> <li>18. Patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire.</li> <li>19. Patient souffrant d'une maladie pulmonaire interstitielle ou d'une fibrose pulmonaire.</li> <li>20. Patient souffrant d'un trouble psychiatrique ou d'un abus de substances connu qui pourrait interférer avec la capacité du patient à coopérer avec les exigences de l'étude.</li> <li>21. Patient sous protection judiciaire et patient légalement institutionnalisé ou sous tutelle ou incapable de donner son consentement.</li> <li>22. Femme enceinte ou allaitante.</li> <li>23. Incapacité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques.</li> </ol>
<p><b>Traitements</b></p>	<p><b>Un cycle toutes les 2 semaines jusqu'à progression ou intolérance : Panitumumab, LV5FU2 et Sotorasib :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Panitumumab:</b> 6 mg/kg le premier jour de chaque cycle, toutes les 2 semaines par perfusion IV d'une heure pour le premier cycle et de 30 minutes pour le cycle 2 et plus.</li> <li>▪ <b>Folinic acid:</b> 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> side type levogyre) par perfusion IV de 2 heures : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bolus de 5-FU : 400 mg/m<sup>2</sup> par bolus IV de 10 minutes,</li> <li>○ 5-FU continu : 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV de 46 heures.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Sotorasib:</b> 960 mg par jour, par voie orale</li> </ul>

	<p>Afin de vérifier la bonne tolérance de l'association 5-FU plus Panitumumab et Sotorasib, une analyse de sécurité sera réalisée lorsque 10 patients auront été traités pendant au moins 2 mois. L'examen sera effectué par un Comité de Surveillance Indépendant. La décision du CSI et les données disponibles seront envoyées à l'autorité sanitaire (HA) et au comité d'éthique (EC) de chaque pays européen.</p>
<b>Détermination de la taille de l'échantillon</b>	<p>Les hypothèses cliniques sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- H0 : un taux de 50% ou moins de patients en vie et sans progression à 8 mois n'est pas intéressant.</li> <li>- H1 : Un taux de patients vivants et sans progression à 8 mois supérieur à 50% est nécessaire pour considérer le traitement comme efficace. Un taux de 70% est attendu.</li> </ul> <p>Un essai clinique de phase II à deux phases et à un seul bras (Simon, 1989) sera utilisé pour tester si la proportion de patients vivants sans progression à 8 mois (P) justifie le passage à la phase suivante (<math>H_0 : P \leq 0,5</math> versus <math>H_1 : P \geq 0,7</math>). Pour le plan qui minimise la taille de l'échantillon (plan Minimax), avec un taux d'erreur de type T I de 0,1, une puissance de 86% et un taux de réponse minimum au bon traitement de 0,7, le nombre total de sujets requis si l'étude se poursuit jusqu'à la deuxième étape est de 35. Au cours de la première phase, 21 sujets seront nécessaires, avec 14 sujets supplémentaires dans la deuxième phase, si nécessaire. Avec 21 sujets à la première étape, l'essai doit être interrompu si 10 patients ou moins sont en vie sans progression à 8 mois. Si l'essai se poursuit jusqu'à la deuxième phase, l'efficacité du traitement est rejetée si 21 ou moins des 35 sujets au total sont en vie sans progression à 8 mois. Dans le cas contraire, si le nombre de patients qui répondent est supérieur ou égal à 22, l'hypothèse H0 est rejetée et le groupe expérimental est considéré comme efficace.</p> <p>En tenant compte de 5% de patients non évaluables, 37 patients devront être inclus.</p> <p>Les patients évaluables sont tous les patients inclus quels que soient leurs critères d'inclusion ou de non-inclusion et qui ont reçu au moins une dose de traitement.</p> <p>Le délai de recrutement est estimé à 36 mois et le suivi de chaque patient sera de 24 mois.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>La population utilisée pour toutes les analyses sera la population en intention de traiter modifiée (mITT), c'est-à-dire tous les patients inclus, quels que soient leurs critères d'inclusion ou de non-inclusion, et qui ont reçu au moins une dose de traitement. Les caractéristiques de base seront décrites pour la population recrutée et la population mITT.</p> <p>Pour les critères d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité, les statistiques seront décrites pour la population mITT.</p> <p>Les toxicités, les critères secondaires d'efficacité et les variables de base seront décrits à l'aide des statistiques habituelles, pour les variables continues : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile et étendue, et pour les variables catégorielles : fréquences et pourcentages.</p> <p>Pour le critère principal de la SSP à 8 mois, un intervalle de confiance unilatéral à 90 % de la proportion sera donné.</p> <p>Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. Un plan d'analyse statistique (PAS) détaillé sera rédigé avant le verrouillage de la base de données.</p>
<b>Etudes biologiques et radiologiques</b>	<p><b>Pour tous les patients, un échantillon de tumeur disponible et des échantillons de sang seront obligatoires afin d'établir des biomarqueurs associés à la réponse/résistance au traitement.</b></p> <p><b>Des échantillons de sang (plasma) et de tumeur seront prélevés chez tous les patients pour permettre la réalisation de projets de recherche translationnelle (Centre de Ressource Biologique EPIGENETEC, UMR-S 1138, Paris, France, dirigé par le Prof. Pierre Laurent-Puig) afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs et pronostiques de l'efficacité du traitement, y compris des marqueurs génétiques, épigénétiques et protéiques, au moins l'instabilité microsatellite (ADN tumoral et immunohistochimie), la confirmation centralisée de la mutation G12C de KRAS, l'analyse moléculaire somatique et les analyses de l'ADN tumoral circulant (de base et cinétique). En outre, un examen centralisé du CT-scan a été effectué pour confirmer les critères RECIST 1.1..</b></p>

<p>Balance benefice / risque</p>	<p>La toxicité de la combinaison 5-FU, panitumumab et sotorasib reste inconnue à ce jour. Cependant, les données disponibles sur la tolérance du panitumumab en association avec le sotorasib sont très encourageantes et jugées acceptables. Le 5-FU est un traitement standard de première ligne pour les patients fragiles ou âgés atteints d'un cancer colorectal métastatique. Ses toxicités sont bien documentées et maîtrisées. Hors essai clinique, ces patients reçoivent généralement du 5-FU en monothérapie ou en combinaison avec le bévacizumab, ce dernier présentant un risque cardiovasculaire notable en raison de son mécanisme anti-angiogénique. Les données préliminaires sur l'association sotorasib-panitumumab suggèrent une amélioration significative de la survie, et il est raisonnable d'anticiper un bénéfice clinique majeur avec la combinaison 5-FU, sotorasib et panitumumab. Les résultats montrent un taux de survie sans progression (PFS) à 8 mois atteignant 70 % contre 50 % pour les alternatives actuelles. Ainsi, la balance bénéfice-risque de l'essai est favorable, avec une augmentation faible ou nulle de la toxicité attendue et une efficacité significativement accrue. Toutefois, un comité de surveillance indépendant (CSI) sera convoqué annuellement pour évaluer et garantir la balance bénéfice/risque de l'étude. Le promoteur pourra également solliciter ce comité à tout moment en cas de besoin.</p>
<p>Considérations administratives et éthiques</p>	<p>Cet essai clinique sera mené conformément aux normes et cadres réglementaires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonnes pratiques cliniques (BPC) : telles que définies par le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH-E6, version du 17 juillet 1996).</li> <li>• Règlement Européen n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.</li> </ul> <p>La FFCD, en tant que responsable de la gestion et de l'analyse des données personnelles et de santé des patients, garantit une gestion conforme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aux dispositions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), notamment la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 complétant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, et à la méthodologie de référence MR 001 (déclaration n° 2225592).</li> <li>• Au Règlement général sur la protection des données (RGPD), soit le Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données personnelles et à la libre circulation de ces données, remplaçant la directive 95/46/CE. Le consentement éclairé des patients sera recueilli avant toute procédure spécifique à l'étude ENGIC 01 – COLOSOTO.</li> </ul> <p>Une assurance a été souscrite pour chaque pays participant à l'étude.</p> <p>Le promoteur s'engage à assurer la sécurité des participants pendant toute la durée de l'essai. Enfin, cet essai a obtenu l'autorisation des Autorités de santé en date du xx/xx/xxxx</p>
<p>Nombre de sujet nécessaire</p>	<p>37 patients</p>
<p>Calendrier de l'étude</p>	<p>Taux d'inclusion théorique : 1 à 2 par mois          Nombre de sites expérimentaux : 130 sites de dépistage et environ 40 sites actifs (France, Allemagne, Italie et Espagne)          Début théorique des inclusions : Septembre 2025          Fin théorique des inclusions : Septembre 2028 (36 mois d'inclusion)          Fin de l'étude (analyse des critères primaires et secondaires) : Septembre 2030 (24 mois de suivi)          Durée totale de l'étude : 60 mois</p>