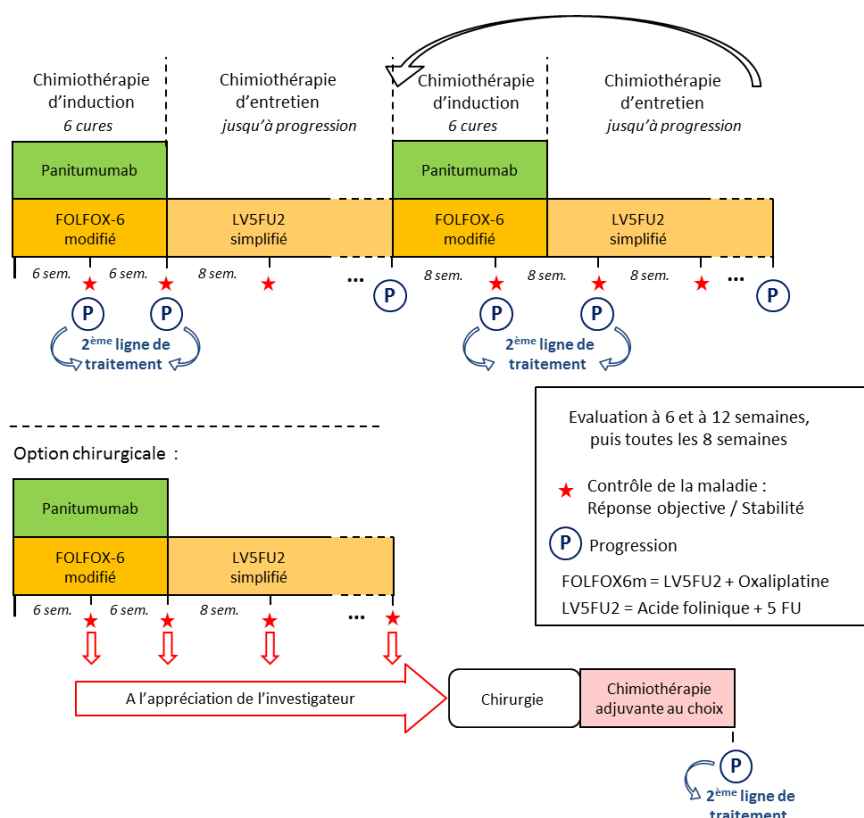


<b>Titre</b>	<p style="text-align: center;"><b>FFCD 1605 – ETUDE OPTIPRIME</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Etude de phase II évaluant le FOLFOX + panitumumab selon une stratégie de « stop-and-go » avec boucle de ré-introduction après progression sous fluoropyrimidine en traitement d’entretien, en 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients atteints d’un adénocarcinome colorectal métastatique sans mutation RAS</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Phase II monobras - multicentrique</b></p> <p style="text-align: center;">EudraCT n° 2017-001587-38</p>
<b>Promoteur</b>	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
<b>Schéma</b>	Etude de Phase II monobras, multicentrique
<b>Objectifs de l’étude</b>	<p><b>Objectif principal :</b></p> <p>L’objectif principal est d’évaluer le temps jusqu’à échec de la stratégie.</p> <p><b>Objectifs secondaires:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La survie sans progression (SSP) 1 (1<sup>ère</sup> progression radiologique ou décès)</li> <li>- Les survies sans progression successives</li> <li>- La meilleure réponse tumorale sous traitement, le taux de réponse précoce à 8 semaines et la profondeur de réponse maximale, évalués selon les critères RECIST V1.1 selon l’investigateur et selon la relecture centralisée des imageries</li> <li>- La survie globale</li> <li>- La qualité de vie des patients (EORTC QLQ-C30)</li> <li>- Le temps jusqu’à détérioration définitive du score de santé globale</li> <li>- Le profil de sécurité, en particulier concernant les toxicités cutanées (rash acnéiforme, xérose, paronychie)</li> <li>- La valeur prédictive de l’évolution précoce (à 2 semaines) du taux d’ADN tumoral circulant avec corrélation avec le taux de réponse RECIST 1.1 et la SSP 1</li> <li>- L’apparition de mutations de résistance et de sélection clonale par l’analyse de l’ADN tumoral circulant tous les deux mois.</li> </ul>
<b>Critères d’inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé sans mutation RAS</li> <li>- Maladie métastatique confirmée et non résecable (Stade IV)</li> <li>- Pas de chimiothérapie antérieure exceptée la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante arrêtée depuis plus de 12 mois</li> <li>- Au moins une lésion mesurable métastatique selon les critères RECIST 1.1</li> <li>- Age <math>\geq 18</math> ans</li> <li>- OMS <math>\leq 2</math></li> <li>- PNN <math>\geq 1500</math> /mm<sup>3</sup>, plaquettes <math>\geq 100\ 000</math>/mm<sup>3</sup>, Hb <math>\geq 9</math> g/dL</li> <li>- Clairance de la créatinine <math>\geq 50</math> mL/min selon formule MDRD</li> <li>- Bilirubinémie <math>\leq 25</math> <math>\mu</math>mol/L, ASAT, ALAT, PAL <math>\leq 2.5</math> x LSN ou <math>\leq 5</math> x LSN en cas de métastases hépatiques</li> <li>- TP <math>\geq 60\%</math>, albumine <math>\geq 25</math>g/L</li> <li>- Espérance de vie estimée <math>\geq 3</math> mois</li> <li>- Patient affilié au régime de sécurité social</li> <li>- Information du patient et signature du consentement éclairé</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de métastase(s) cérébrale(s) symptomatiques non contrôlées</li> <li>- RAS muté (KRAS ou NRAS muté)</li> <li>- Patient prenant de la coumadine. En cas de traitement anticoagulant à dose efficace indiqué, un relai par héparine de bas poids moléculaire doit être réalisé avant inclusion</li> <li>- Déficit connu en DPD</li> <li>- Neuropathie périphérique <math>\geq 1</math> (NCI CTCAE v4.0)</li> <li>- Patient présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire</li> <li>- Antécédent de diarrhée chronique ou de maladie inflammatoire du côlon ou du rectum, ou d’occlusion ou de sub-occlusion non résolues sous traitement symptomatique</li> <li>- Pathologie cutanée chronique mal contrôlée</li> </ul>

- Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans l'étude
- Patient inclus simultanément dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale (exemple : chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie)
- Hypertension artérielle non contrôlée par un traitement médical (PAS  $\geq$  160 mmHg et/ou PAD  $\geq$  90 mmHg)
- Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire
- Atteintes suivantes au cours des 6 mois précédant l'inclusion : infarctus du myocarde, angine de poitrine sévère/instable, pontage aorto-coronarien, insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA II, III ou IV, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire
- Patient transplanté, séropositif pour VIH, hépatite B ou hépatite C, ou autres syndromes d'immunodéficience
- Antécédent de pathologies malignes dans les 5 dernières années à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou du carcinome in situ du col utérin correctement traités
- Intervalle QT/QTc > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes
- K<sup>+</sup> < LIN, Mg<sup>2+</sup> < LIN, Ca<sup>2+</sup> < LIN
- Absence de contraception efficace chez les patients (homme ou/et femme) en âge de procréer, femme enceinte ou allaitante, femme en âge de procréer n'ayant pas réalisé de test de grossesse
- Personne privée de liberté ou sous tutelle
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

### Traitement de l'étude



Les traitements ne sont pas fournis car ils sont dans leur indication

### FOLFOX6 modifié + Panitumumab

#### 1 cure tous les 14 jours :

**Panitumumab :** 6 mg/kg en IV (J1) durée 60 minutes à la 1<sup>ère</sup> perfusion puis 30 à 60 minutes si bonne tolérance de l'administration. En cas de dose totale supérieure à 1000 mg, administration en 90 minutes pour toutes les cures. Dilution dans du Na Cl 0.9 %, 100 mL

**Oxaliplatine :** 85 mg/m<sup>2</sup> dans G5% ou NaCl 0.9% en IV (J1) sur 2 heures

	<p><i>Acide folinique</i> : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV (J1) sur 2 heures  <i>5Fu bolus</i> : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV 10 min  <i>5FU continu</i> : 2400 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 46 heures</p> <p><b>LV5FU2</b></p> <p><b>1 cure tous les 14 jours :</b>  <i>Acide folinique</i> : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV (J1) sur 2 heures  <i>5FU bolus</i> : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV 10 min  <i>5FU continu</i> : 2400 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 46 heures</p> <p>Ou (au choix du centre)</p> <p><i>Capécitabine (Xéroda)</i> : 1250 mg/m<sup>2</sup>/j en deux prises matin et soir (625 mg/m<sup>2</sup> matin et 625 mg/m<sup>2</sup> soir) J1=J15 (sans interruption)</p>
<b>Calcul de la taille de l'échantillon</b>	<p>Le critère de jugement est le temps jusqu'à échec de la stratégie. Les hypothèses cliniques pour la conception de l'étude sont les suivantes :</p> <p>H0 : le temps médian jusqu'à échec de la stratégie est de 14 mois ;  H1 : le temps médian jusqu'à échec de la stratégie est de 20 mois ;</p> <p>Avec un risque d'erreur alpha unilatéral de 5% et une puissance de 80%, en utilisant la méthode de calcul non paramétrique du nombre de sujets sur des données de survie (essai monobras), il est requis d'inclure 107 patients. En comptant 10 % de patients perdus de vue, il est nécessaire d'inclure au total 118 patients.</p> <p>Avec une durée de recrutement de 36 mois et une durée de suivi de 24 mois, la valeur critique supérieure pour rejeter H0 est de 17,84 mois.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les caractéristiques de la population à l'inclusion (sur la population ITT) seront décrites à l'aide de statistiques descriptives sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives et de moyenne (écart-type), médiane (avec l'intervalle inter-quartile et minimum – maximum) pour les variables quantitatives.</p> <p>Pour le critère principal, un intervalle de confiance bilatéral à 90% sera calculé. Les critères d'efficacité concernant les données de survie et les temps seront estimés à partir de la date d'inclusion et l'estimation se fera par la méthode de Kaplan Meier.</p> <p>Les événements indésirables seront décrits durant la période de traitement de l'étude (quel que soit le nombre de cures reçues de FOLFOX + panitumumab ou de LV5FU2), durant la phase d'induction (6 premières cures de FOLFOX + panitumumab) et durant la phase de d'entretien par LV5FU2 (population de Tolérance).</p> <p>Un plan d'analyse statistique sera rédigé avant le gel de la base de données.</p>
<b>Etude ancillaire</b>	<p>L'étude ancillaire sera réalisée sur échantillons tumoraux prélevés avant début du traitement, ainsi que sur échantillons sanguins.</p> <p>Prélèvement de 2 tubes Cell free DNA de sang avant la 1<sup>ère</sup> cure, puis à 2 semaines (avant C2), à 6 semaines (avant C4), à 12 semaines (avant C7), puis tous les 2 mois jusqu'à arrêt du traitement ou progression ayant entraîné un changement de ligne (dans ce cas, un prélèvement sera à réaliser avant la première cure de la 2<sup>ème</sup> ligne).</p>
<b>Nombre de patients</b>	118 patients
<b>Durée d'inclusion et de participation de chaque patient</b>	<p>Rythme des inclusions théoriques : 3 patients / mois  Nombre de centres prévus : 50 centres  Début des inclusions : novembre 2017  Fin des inclusions : novembre 2020  Fin de suivi du dernier patient inclus : novembre 2022  Dernière analyse : juin 2023</p>