SYNOPSIS / RESUME

Titre	**PRODIGE 88 (FFCD 2002) – CIRCULATE PAC** **Phase III multicentric, open-label, randomized, study to investigate the efficacy of chemotherapy in patients with positive ctDNA after surgery and adjuvant chemotherapy for a stage III Colorectal Cancer** **PHRC K-2022** N° UE. 2023-505046-26-00
Coordonnateur	Pr Julien Taïeb *(coordonnateur scientifique - FFCD)* Pr Côme Lepage *(coordonnateur administratif - FFCD)*
Promoteur	CHU Dijon Bourgogne
Gestion	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Etude de Phase III randomisée comparative, multicentrique
Objectifs de l'étude	**Objectif principal :** L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité sur le temps jusqu'à récidive (TTR) du traitement de la maladie résiduelle minimale diagnostiquée par la présence d'ADN tumoral circulant (ADNtc) après une prise en charge thérapeutique complète (chirurgie + chimiothérapie) dans les adénocarcinomes du côlon ou du haut rectum de stade III ou de stade II à haut risque. **Le critère d'évaluation principal** de l'étude sera le temps jusqu'à récidive (TTR), chez les patients traités par FOLFIRI par rapport à la norme actuelle de soins et chez les patients traités par Trifluridine Tipiracil par rapport à la norme actuelle de soins. Ce TTR est défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la récidive de la maladie, y compris la rechute locorégionale ou métastatique, le décès avec preuve de récidive et le décès lié au cancer colorectal (CCR). **Objectifs secondaires :** - Survie globale (OS) chez les patients dont l'ADNtc est positif, avec ou sans traitement supplémentaire. - Survie sans maladie (DFS) chez les patients dont l'ADNtc est positif, avec ou sans traitement supplémentaire. - Délai de négativation de l'ADNtc dans les deux groupes expérimentaux. - Chirurgie secondaire pour récidive de la maladie - Tolérance des traitements expérimentaux - Qualité de vie à l'aide des questionnaires QLQ-C30 et EQ5D - Taux de récidive à 36 mois chez les patients dont l'ADNtc initial était négatif ou n'a pas été confirmé par le deuxième test (NGS).
Critères d'inclusion	- Adénocarcinome du côlon ou du haut rectum de stade III ou de stade II† à haut risque, entièrement réséqué, précédemment traité par chimiothérapie adjuvante standard ou chimiothérapie péri-opératoire (FOLFOX ou CAPOX) pendant 3 ou 6 mois selon les recommandations de la RCP locale et/ou les recommandations du TNCD. - Dépistage initial d'ADNtc positif (méthylation) et confirmation (NGS) sur les échantillons prélevés lors de la visite de suivi à 3 ou 6 mois après la chimiothérapie adjuvante. - Patients ≥ 18 ans et ≤ 80 ans (à condition que le score du questionnaire gériatrique G8 soit >14 pour les patients âgés de 70 ans ou plus). - Statut OMS < 2 - Pas de maladie documentée à l'imagerie [scanner TAP et IRM hépatique en cas de contre-indication au contraste du colorant, ou le scanner TEP peut être utilisé en complément selon le choix des médecins et les disponibilités locales]. - Fonction hématologique adéquate : avec neutrophiles ≥ 1 500 /mm3, numération plaquettaire ≥ 100 000/mm3, hémoglobine ≥ 9 g/dL (≥5,6 mmol/l). - Bilirubine totale ≤ 1,5 x LNS (limite normale supérieure) - ASAT et ALAT ≤ 2,5 x LNS (limite normale supérieure)

	- Phosphatase alcaline ≤ 2,5 x LNS (limite normale supérieure) - Clairance de la créatinine ≥50 ml/min selon MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). - Échantillon de tumeur disponible pour l'analyse NGS - Consentement éclairé signé, obtenu préalablement à toute procédure spécifique à l'étude, - Patient affilié à un régime de sécurité sociale
Critères de non inclusion	- Patients déjà traités par trifluridine tipiracil ou irinotecan au cours des 5 dernières années. - Maladie intercurrente non contrôlée† - Antécédents de tumeurs malignes autres qu'un carcinome in situ du col utérin ou un carcinome basocellulaire ou spinocellulaire de la peau traités de manière adéquate, sauf s'il y a eu un intervalle sans maladie d'au moins 3 ans. - Femmes enceintes ou allaitantes, femmes en âge de procréer n'ayant pas eu de test de grossesse négatif. - Toute contre-indication spécifique connue ou allergie aux traitements utilisés dans l'étude†. - Déficience totale ou partielle en DPD (définie par une uracilémie > 16 ng/ml) - Maladie de Gilbert connue (génotype UGT1A1*28) - Utilisation concomitante avec le millepertuis selon le RCP de l'irinotécan - Obstruction intestinale selon le RCP de l'irinotécan - Traitement concomitant récent avec la brivudine, selon le RCP du fluorouracile. - Participation à une autre étude interventionnelle pour le traitement postopératoire. - Personnes privées de liberté ou sous tutelle ou incapables de donner leur consentement. - Toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique susceptible d'entraver le respect du protocole de l'étude ou du calendrier de suivi.
Traitements de l'étude	**Bras A (bras expérimental)** : FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m^2, leucovorine 400mg/m^2, 5FU bolus 400 mg/m^2, 5FU perfusion continue 2400 mg/m^2) tous les 14 jours pendant 6 mois ou jusqu'à progression de la maladie à l'imagerie. **Bras B (bras expérimental)** : Trifluridine tipiracil 35 mg/m2 bid pendant 5 jours/w la semaine 1 et 2 toutes les 4 semaines pendant 6 mois ou jusqu'à progression de la maladie à l'imagerie. **Bras C (bras contrôle, Surveillance dans le cadre de l'étude)** : Ce groupe inclus les patients ADNtc+ (confirmés ou non par NGS), ainsi que des patients ADNtc – . Ils seront suivis dans le cadre de l'étude. **Bras D (Surveillance en dehors de l'étude)** : Ce groupe inclus les patients ADNtc négatifs qui seront suivis en dehors de l'étude. Le standard de soins actuel est : pas de traitement et une surveillance par TAP CT-scan tous les 3 mois. Seules les données sur la récidive et la survie seront surveillées dans le cadre de l'étude. Un suivi TAP CT-scan sera également effectué pour les patients des bras A, B et C. En outre, l'ADNtc sera contrôlé à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois (ou jusqu'à la récidive de la maladie) pour les patients des bras A, B et C. Un total de 249 patients ctDNA+ devrait être randomisé dans l'étude, 83 par bras
Randomisation	Seuls les patients éligibles positifs à l'ADNtc (par méthylation confirmée par NGS) seront randomisés dans un rapport 1:1:1 (3 bras : "FOLFIRI" ou "Trifluridine Tipiracil" ou "Surveillance dans le cadre de l'étude") en utilisant la technique de minimisation et avec les facteurs de stratification suivants : - Centre/Site - Mutant BRAF vs. mutant RAS vs. double sauvage (déterminé par biopsie liquide) - Niveau de CEA (<10 vs > 10 ng/ml) - ADNtc positif détecté 3 mois après la CT (jusqu'à 4,5 mois) vs. détecté 6 mois après la CT adjuvante (ou entre [4,5 inclus et 6] mois) Les patients dont l'ADNtc est négatif seront randomisés selon un ratio 1:9 (2 bras : "surveillance dans le cadre de l'étude" ou "surveillance en dehors de l'étude") ; les patients

	dont la positivité de l'ADNtc n'a pas été confirmée par NGS, seront dans le bras "surveillance dans le cadre de l'étude"
Détermination de la taille de l'échantillon	Nous nous attendons à une augmentation du TTR médian de 5 à 9 mois en faveur des bras expérimentaux : HR=0,56. Comme deux hypothèses seront testées (FOLFIRI ou LONSURF vs surveillance), nous avons appliqué la méthode de Bonferroni pour les comparaisons multiples afin d'ajuster l'erreur de type I à 2,5 % et de contrôler l'erreur de type I globale à 5 %. Avec un risque α bilatéral de 2,5% (2 comparaisons pour maintenir le risque alpha global à 0,05 (0,025+0,025) et une puissance de 90% (2 comparaisons, soit une puissance globale de 0,81 (0,90*0,90)), 150 événements seront nécessaires pour une comparaison unique (méthode Schoenfeld). Avec une hypothèse de 30 mois de recrutement, 36 mois de suivi, et avec un taux de 10% de patients perdus de vue, 249 patients ANDtc+ à randomiser seront nécessaires (83 patients*3 bras). Il en va de même pour la seconde comparaison, sauf qu'il n'est pas nécessaire d'ajouter des patients au bras de contrôle. Pour les 2 comparaisons, 249 patients ADNtc + (méthylation et NGS) devront être randomisés (83 patients*3 bras). Le nombre total d'événements ne peut pas être prédit, selon que le groupe traité obtient de meilleurs résultats ou non. Comme mentionné ci-dessus, nous avons besoin de 150 événements par comparaison afin de lancer les analyses. 1660 patients devraient être examinés en supposant un taux de 15% de patients confirmés ctDNA+. Une analyse intermédiaire sera effectuée à 50 % des événements (c'est-à-dire la récidive de la maladie, y compris la rechute anastomotique ou métastatique, le décès avec preuve de récidive et le décès dû au cancer colorectal). L'analyse intermédiaire est prévue pour l'efficacité (H0 rejeté) ou la futilité (H0 accepté). Les valeurs p seront calculées avec la fonction O'Brien-Fleming sur la base du nombre réel d'événements.
Analyses statistiques	Les analyses seront effectuées en intention de traiter. Toutes les statistiques seront réalisées par groupe de traitement. Pour les caractéristiques de base, les statistiques seront réalisées sur l'ensemble de la population. La description des toxicités et des autres variables de base sera effectuée à l'aide de statistiques standard. Pour les variables quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, écart interquartile et intervalle ; et pour les variables qualitatives : fréquences et pourcentages. Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et chaque bras expérimental sera comparé au bras contrôle à l'aide du test log-rank. Les rapports de risque seront calculés en utilisant des modèles de Cox (non ajustés ou ajustés pour les variables de stratification). Les comparaisons entre les 3 bras pourront être effectuées à l'aide du test t de Student, ou de Wilcoxon (selon la distribution des variables quantitatives) ou du test de Chi² ou de Fischer Exact ou de Kruskall et Wallis pour les variables qualitatives. Les patients seront suivis régulièrement jusqu'à la fin de l'étude. Évaluation du critère d'évaluation principal : Chaque bras expérimental sera comparé au bras contrôle à l'aide du test du log-rank stratifié. Les rapports de risque (HR) seront estimés à l'aide d'un modèle de Cox stratifié (Cox, 1984) ; l'hypothèse de proportionnalité des taux sera vérifiée à l'aide de la représentation graphique et du test basé sur les résidus de Schöenfeld (Grambsch, 1994) ; la linéarité de l'effet des variables

	continues sur le risque sera évaluée à l'aide de la représentation graphique des résidus de la martingale. Les intervalles de confiance pour les estimations des coefficients du modèle de Cox seront calculés à l'aide de la méthode de Wald. Si l'hypothèse de non-proportionnalité n'est pas vérifiée, des méthodes de temps de survie moyen restreint (RMST) peuvent être appliquées. Le RMST est le temps de survie attendu sur un horizon temporel spécifique et constitue une mesure alternative pour résumer le profil de survie. De même, des tests alternatifs pour tenir compte de la non-validité des HR ont été proposés dans la littérature et peuvent être appliqués (par exemple, le test de Qiu et Shen). La durée médiane de suivi est calculée à l'aide de la méthode inverse de Kaplan-Meier (Shemper, 1996).
Etudes ancillaires	Dans cet essai, tous les patients feront l'objet de prélèvements initiaux de sang et de tissus. Ces échantillons seront utilisés pour évaluer les facteurs prédictifs de l'efficacité des traitements adjuvants par FOLFIRI ou Trifluridine tipiracil. Dans les études auxiliaires, nous nous concentrerons sur : • La caractérisation de différents phénotypes moléculaires tumoraux incluant (mais non limité à) : Phénotype CIMP, classification CMS, études du microenvironnement tumoral, y compris Immunoscore IC. • Évaluation du rôle du statut de l'ADNtc en tant que prédicteur de la récidive tumorale au cours du suivi des patients. • Évaluation des cellules infiltrant la tumeur (lymphocytes...) dans les tissus.
Nombre de patients	• Patients screenés : 1660 • Patients randomisés : 249 patients ADNtc+ (par méthylation et par NGS)
Calendrier de l'étude	Rythme théorique des inclusions : 8 à 9 patients / mois Nombre de centres : 50 Date théorique de 1ère inclusion : 3ème trimestre 2023 Date théorique de fin des inclusions : 3ème trimestre 2026 Durée de suivi des patients : de 3 ans (36 mois) après randomisation pour le dernier patient inclus et suivi dans le cadre de l'étude

† se référer au protocole pour plus de détails