

## Groupe gastro-intestinal UNICANCER

### UCGI 28

Protocole n° : UC-0110/1608

EudraCT n° : 2016-001490-33

**Etude de phase II comparant FOLFIRINOX + Panitumumab versus mFOLFOX6 + Panitumumab dans les cancers colorectaux métastatiques chez des patients dont le statut B-RAF et RAS sauvage a été déterminé à partir de l'analyse de l'ADN tumoral.**

Titre abrégé : **PANIRINOX**

### SYNOPSIS

Version n° 5.0 –7 Septembre 2020

<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b>	<b>Dr. Thibault MAZARD</b> Institut régional du Cancer Montpellier Parc Euromedecine 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier Cedex 5 Phone: + 33 (0)4 67 61 30 29 Fax: + 33 (0)4 67 61 30 22 Email: Thibault.Mazard@icm.unicancer.fr
<b>CO-INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b>	<b>Dr. Alain THIERRY</b> Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier Unité Inserm 1194 Parc Euromedecine 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier Cedex 5 Phone: + 33 (0)6 63 82 19 94 Fax: + 33 (0)4 67 61 24 53 Email: alain.thierry@inserm.fr
<b>PROMOTEUR</b>	<b>UNICANCER</b> 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 (France) Téléphone : + 33 (0)1 44 23 04 04 Fax : + 33 (0)1 44 23 55 69

## SYNOPSIS - PROTOCOLE UCGI 28 N° UC 0110/1608

### A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

NUMERO DE CODE DU PROMOTEUR - PROTOCOLE : UCGI 28

VERSION (N° & DATE) : V5.0 – 7 SEPTEMBRE 2020

INTITULE DE L'ESSAI : Etude de phase II comparant FOLFIRINOX + Panitumumab versus mFOLFOX6 + Panitumumab dans les cancers colorectaux métastatiques chez des patients dont le statut B-RAF et RAS sauvage a été déterminé à partir de l'analyse de l'ADN tumoral.

TITRE ABREGE : PANIRINOX

INVESTIGATEUR COORDONATEUR : Dr. Thibault MAZARD

NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS (ESTIMATION) : 20

NOMBRE DE PATIENTS :  
SCREENES : 546  
INCLUS : 209

### B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM : **UNICANCER**  
101, rue de Tolbiac  
75654 Paris Cedex 13 (France)

CONTACT : **VERONICA PEZZELLA**  
Chef de projets  
**R&D UNICANCER**  
Téléphone : +33 (0)1 44 23 04 77  
Fax : + 33 (0)1 71 93 61 66  
E-mail : [v-pezzella@unicancer.fr](mailto:v-pezzella@unicancer.fr)

### C) INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR L'ESSAI

INDICATION : Cancer colorectal métastatique avec gène RAS et B-RAF de type sauvage.  
La mutation des gènes RAS et B-RAF sera étudiée à partir de l'ADN libre circulant (ccfDNA) avec la méthode IntPlex.

METHODOLOGIE : Étude de phase II nationale, multicentrique, randomisée évaluant le FOLFIRINOX + Panitumumab et le mFOLFOX6 + Panitumumab chez des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique chez des patients dont le statut B-RAF et RAS sauvage a été déterminé à partir de l'analyse de l'ADN tumoral.

OBJECTIF PRINCIPAL : Évaluation du taux de réponse complète au traitement associant le FOLFIRINOX et le panitumumab.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

- Survie globale
- Survie sans progression
- Résection secondaire
- Rétrécissement précoce de tumeur
- Profondeur de la réponse
- Toxicité (classification NCI CTCAE v 4.03)
- Performance diagnostique de l'analyse de l'ADN libre circulant comparée à l'analyse du tissu tumoral (gold standard actuel)

CRITERES D'INCLUSION :

1. Âge compris entre 18 et 75 ans.
2. Score de performance ECOG compris entre 0 et 1.
3. Adénocarcinome du côlon ou du rectum confirmé par histologie.
4. Maladie métastatique synchrone ou métachrone non-traitée jugée inopérable avec intention curative.
5. Tumeur avec un statut KRas (codons 12, 13, 59, 61, 117, 146), NRas (codons 12, 13, 59, 61) et B-Raf (codon 600) de type sauvage selon l'analyse plasmatique de l'ADN libre circulant avec la technologie Intplex.
6. Maladie mesurable selon les critères RECIST version 1.1.
7. Fonctions hématologiques, hépatologiques et rénales adéquates :
  - Nombre absolu de neutrophiles (NAN)  $\geq 2 \times 10^9/L$
  - Hémoglobine  $\geq 9$  g/dL.
  - Plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ .
  - ASAT/ALAT  $\leq 5 \times$  ULN.
  - Phosphatase alcaline  $\leq 2,5 \times$  ULN.
  - Bilirubine  $> 1.5 \times$  ULN.
  - Clairance de la créatinine  $\geq 50$  mL/min.
8. Espérance de vie d'au moins 3 mois.
9. Contraception adéquate si applicable.
10. Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
11. Formulaire d'information du patient et consentement écrit signés.
12. Uracilémie  $< 16$  ng/ml

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Antécédents d'autre tumeur maligne au cours des 5 années précédentes (sauf carcinome in situ du col de l'utérus correctement traité et carcinome cutané non mélanomateux).
2. Traitement adjuvant avec oxaliplatine.
3. Traitement antérieur pour maladie métastatique.
4. Patient ayant reçu de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie dans les 15 jours précédant le prélèvement sanguin pour la détermination du statut RAS et B-RAF.
5. Métastases cérébrales.
6. Patients avec des antécédents d'hypersensibilité sévère ou représentant un danger de mort aux principes actifs ou à l'un des excipients utilisés dans cette étude.
7. Patients avec des antécédents de fibrose pulmonaire ou de pneumonie interstitielle.
8. Antécédent de transplantation d'organe, de VIH ou d'autres syndromes d'immuno-déficience.
9. Traitements concomitants/comorbidités qui pourraient empêcher le patient de recevoir les traitements prévus dans l'étude telle qu'une maladie intercurrente incontrôlée (par exemple : infection active, troubles inflammatoires actifs, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, occlusion intestinale, insuffisance cardiaque, hypertension non contrôlée...).
10. Neuropathie périphérique persistante > grade 1 (NCI CTCAE v4.03).

---

11. Troubles ioniques tels que:
  - Kaliémie  $\leq 1 \times$  LLN
  - Magnésium  $< 0.5$ mmol/L
  - Calcium  $< 2$ mmol/L
12. Patient présentant un déficit connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)
13. QT/QTc  $>450$ msec pour les hommes et  $>470$ msec pour les femmes
14. Patient ayant des contre-indications à l'utilisation des médicaments utilisés dans cet essai (les investigateurs doivent se référer au RCP, Annexe 7)
15. Prise concomitante de millepertuis
16. Autre cancer concomitant.
17. Patient inclus dans un autre essai clinique avec une molécule expérimentale.
18. Femme enceinte ou allaitante.
19. Patients avec des problèmes psychologiques, familiaux, sociologiques ou géographiques qui peuvent entraver le respect du protocole et du suivi.
20. Incapacité juridique ou capacité juridique limitée.

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

Taux de réponse complète, où la réponse macroscopique complète est définie comme la disparition totale des lésions métastatiques après un maximum de 12 cycles de chimiothérapie et une normalisation des marqueurs tumoraux (ACE).

La disparition totale des lésions métastatiques sera évaluée selon les critères RECIST version 1.1 : Disparition de toutes les lésions cibles et non cibles avec la même méthode d'évaluation qu'au départ (tomodensitométrie ou IRM).

Chaque réponse complète doit être confirmée, dans le mois suivant le dernier traitement, par l'absence d'activité d'une maladie résiduelle sur la tomodensitométrie effectuée 3 mois après la fin du dernier traitement.

Cela peut être obtenu avec une chimiothérapie uniquement ou avec une démarche multimodale (résection chirurgicale, procédures régionales comme la radio-fréquence, la cryoablation, la radiothérapie).

CRITERE(S) D'EVALUATION SECONDAIRE(S) :

- La survie globale est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date d'enregistrement du décès, quelle qu'en soit la cause.
- La survie sans progression est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date d'enregistrement de progression ou de décès, quelle qu'en soit la cause. La progression sera évaluée par tomodensitométrie ou IRM selon les critères RECIST version 1.1.
- Le taux de résection secondaire est défini comme le pourcentage de patients qui présentaient initialement des métastases inopérables, et qui bénéficieront d'une résection secondaire R0 ou R1 de leurs métastases.
- Le rétrécissement précoce de la tumeur est défini comme le changement relatif de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles selon les critères RECIST après 4 cycles comparé à la baseline.
- La profondeur de réponse est définie comme le changement relatif de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles selon les critères RECIST au point nadir, en l'absence de nouvelles lésions ou de progression de lésions non cibles, comparé au départ.
- Le taux d'effets indésirables sera évalué à partir de la classification NCI CTCAE v4.03.
- Performance diagnostique de l'analyse de l'ADN libre circulant comparée à l'analyse du tissu tumoral (gold standard actuel)

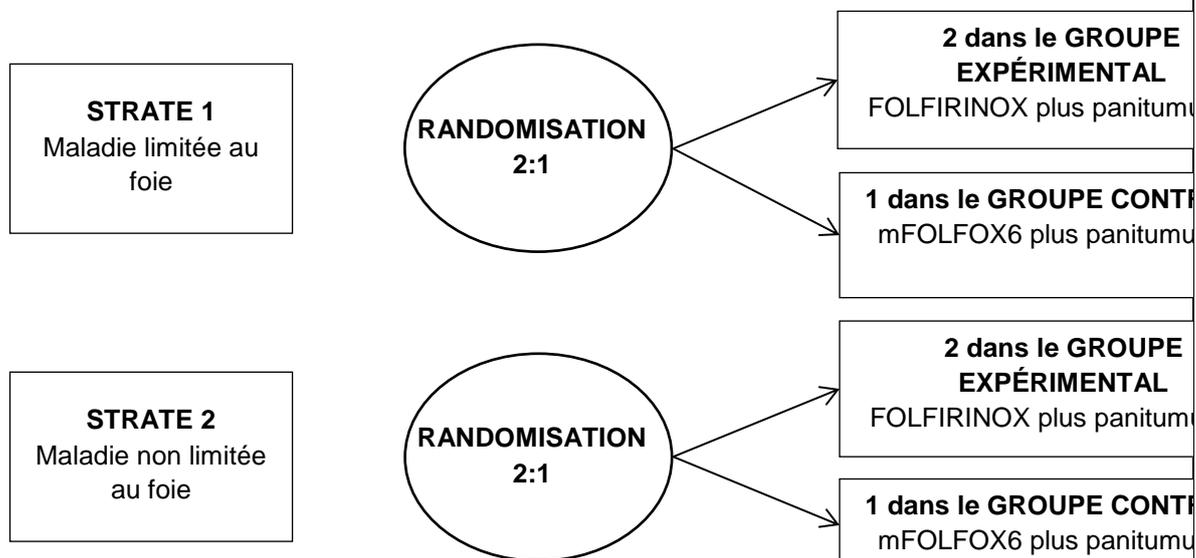
RANDOMISATION :

Étude de phase II ouverte randomisée et multicentrique

Conformément à une randomisation stratifiée par centre et le site primitif de la tumeur, les patients répartis selon un ratio de 2:1 recevront jusqu'à 12 cycles de FOLFIRINOX plus panitumumab (groupe expérimental) ou de mFOLFOX6 plus panitumumab (groupe de contrôle) en l'absence de progression de la maladie, d'apparition d'effets indésirables inacceptables ou de retrait de consentement.

Pour chaque groupe, il y aura deux strates selon l'étendue de la maladie :

1. Strate 1 : maladie limitée au foie
2. Strate 2 : maladie non limitée au foie



## D) MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

### NOMS ET ADMINISTRATION DES PRODUITS :

Nom du médicament (DCI)	Nom déposé <sup>(1)</sup>	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie
Panitumumab	VECTIBIX®	Concentré pour solution pour perfusion	IV	<b>6 mg/kg</b> toutes les deux semaines
Nom du médicament (DCI)	Nom déposé <sup>(1)</sup>	Forme pharmaceutique	Administration	Posologie
Oxaliplatine	Eloxatine® ou médicament générique	Concentré pour solution pour perfusion ou poudre	IV	<b>85 mg/m<sup>2</sup></b> par perfusion intraveineuse sur 2 heures
Nom du médicament (DCI)	Nom déposé <sup>(1)</sup>	Forme pharmaceutique	Administration	Posologie/dosage

Acide folinique	-	Solution injectable	IV	<b>400 mg/m<sup>2</sup></b> par perfusion intraveineuse sur 2 heures (ou 200mg/m <sup>2</sup> si acide folinique)
Nom du médicament (DCI)	Nom déposé <sup>(1)</sup>	Forme pharmaceutique	Administration	Posologie/dosage
5Fluorouracile	-	Concentré pour solution pour perfusion	IV	<b>400 mg/m<sup>2</sup></b> par bolus IV puis <b>2400 mg/m<sup>2</sup></b> par perfusion IV continue pendant 46h
Nom du médicament (DCI)	Nom déposé <sup>(1)</sup>	Forme pharmaceutique	Administration	Posologie/dosage
Irinotécan	Campto®	Concentré pour solution pour perfusion	IV	<b>150 mg/m<sup>2</sup></b> pendant 90 minutes à commencer 30 min après le début de la perfusion d'acide folinique

(1) Si n'importe quel médicament générique peut être utilisé, veuillez indiquer uniquement le nom DCI. Le choix du nom déposé ou du nom de marque est laissé à la décision du centre de recherche.

SCHEMAS THERAPEUTIQUES :

Le panitumumab sera administré par voie intraveineuse pendant 1 heure à 6 mg/kg toutes les 2 semaines à partir du jour 1 avant :

1. Dans le groupe contrôle (= Bras B: mFOLFOX6 toutes les 2 semaines : oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> par perfusion IV pendant 2 heures immédiatement suivie par de l'acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> par perfusion IV pendant 2 heures suivie par le fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus IV puis 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue pendant 46 heures.
2. Dans le groupe expérimental (= Bras A) : FOLFIRINOX toutes les 2 semaines : oxaliplatine 85mg/m<sup>2</sup> par perfusion IV pendant 2 heures immédiatement suivie par de l'acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> par perfusion IV pendant 2 heures avec supplément, après 30 minutes d'irinotécan 150 mg/m<sup>2</sup> administré par perfusion intraveineuse de 90 minutes via un connecteur en Y immédiatement suivi par le fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus IV puis 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue pendant 46 heures.

Dans le groupe expérimental, un G-CSF prophylactique sera systématiquement donné après chaque cycle.

## E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

### NOMBRE REQUIS DE PATIENTS A SELECTIONNER / INCLURE :

L'objectif principal de cet essai est d'évaluer le taux de réponse macroscopique complète au traitement associant FOLFIRINOX et panitumumab :

**Strate 1 (maladie limitée au foie) :** Avec un plan de Fleming à une étape,  $\alpha = 5\%$ ,  $\beta = 10\%$ ,  $p_0$  (probabilité maximale d'inefficacité) = 20% et  $p_1$  (probabilité d'efficacité minimale) = 35%, il serait nécessaire d'inclure 72 patients évaluable (76 patients/ 5 % de patients non évaluables). L'association peut être considérée comme suffisamment efficace s'il y a au moins 20 réussites (réponse macroscopique complète) sur 72 patients évaluables.

**Strate 2 (maladie non limitée au foie) :** Avec un plan de Fleming à une étape,  $\alpha = 5\%$ ,  $\beta = 10\%$ ,  $p_0$  (probabilité maximale d'inefficacité) = 3% et  $p_1$  (probabilité d'efficacité minimale) = 12%, il serait nécessaire d'inclure 60 patients évaluables (63 patients/ 5 % de patients non évaluables). L'association peut être considérée comme suffisamment efficace s'il y a au moins 4 réussites (réponse macroscopique complète) sur 60 patients évaluables.

**Au total, 209 patients seront inclus :** 139 patients dans le groupe FOLFIRINOX plus panitumumab (strate 1 N = 76 et strate 2 N = 63) et 70 patients dans le groupe FOLFOX plus panitumumab (strate 1 N = 38 et strate 2 N = 32).

Un groupe de contrôle recevant du FOLFOX plus panitumumab sera utilisé comme groupe de contrôle interne.

### ANALYSE STATISTIQUE :

Des analyses descriptives (dans chaque groupe) seront menées en utilisant la médiane et la gamme pour des paramètres continus, la fréquence et le pourcentage pour les variables catégoriques.

Les caractéristiques de départ des patients randomisés de chaque groupe seront comparées à l'aide des tests de Kruskal-Wallis ou Wilcoxon pour les variables continues, ou du test exact du chi 2 ou de Fisher pour les variables catégoriques.

Le critère d'évaluation principal, le taux de réponse macroscopique complète, sera décrit à l'aide d'un pourcentage et de l'intervalle de confiance de 95 % qui y est associé.

Le taux d'incidence des effets indésirables et des effets indésirables graves sera calculé à l'aide des fréquences et pourcentages.

Le suivi médian sera calculé à l'aide de la méthode Kaplan-Meier inversée dans chaque groupe et de manière globale avec son intervalle de confiance de 95 %.

Toute survie sans événement (survie sans progression, survie globale) sera évaluée à l'aide de la méthode Kaplan-Meier, puis décrite avec les médians et les taux de leurs intervalles de confiance de 95 %.

## F) ÉCHANTILLONS PRÉLEVÉS POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

TYPES D'ÉCHANTILLONS :

Sang

QUANTITE DE L'ÉCHANTILLON :

Échantillon de sang : 3 tubes de sang périphérique (5 mL) lors de chaque évaluation tumorale (tous les 4 cycles pendant le traitement et 4 à 6 semaines après le dernier traitement si une réponse complète est obtenue).

## G) DURÉE DE L'ESSAI

PÉRIODE D'INCLUSION :

5 ans

PÉRIODE DE TRAITEMENT :

24 semaines minimum (12 cycles de chimiothérapie ± procédures régionales ± résection chirurgicale)

SUIVI :

3 ans

DURÉE AVANT L'ÉVALUATION DU CRITÈRE PRINCIPAL :

12 mois

DURÉE TOTALE DE L'ÉTUDE (SUIVI INCLUS) :

8,5 ans

## H) CALENDRIER DE L'ESSAI

VISITES	Sélection		Visite initiale J0	Suivi pendant le traitement						Visite de confirmation de réponse complète <sup>(3)</sup>	Suivi tous les 3 mois pendant 1 an	Suivi tous les 6 mois pendant 2 ans
	J-30	J-7		V1/C1 V2/C2 V3/C3 V4/C4	V Post-C4	V5/C5 V6/C6 V7/C7 V8/C8	V Post-C8	V9/C9 V10/C10 V11/C11 V12/C12	V Post-C12			
Visites n°	Screening		V0							V13	V14 → V17	V18 → V22
<b>TRAITEMENT</b>												
Critères d'inclusion / de non-inclusion		X										
Signature du consentement éclairé	X											
Screening (S) / Randomisation (R)			X									
<b>EXAMENS PHYSIQUES</b>												
Taille, Poids, PS		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Antécédents médicaux, traitement antérieur		X										
Tolérance, toxicité				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vérification des traitements concomitants			X	X	X	X	X	X	X			
<b>EXAMENS PARACLINIQUES</b>												
Scanner thoraco-abdomino-pelvien ou IRM adomino-pelvienne et scanner thoracique (si allergie au produit de contraste)	X				X <sup>(1)</sup>		X <sup>(1)</sup>		X <sup>(1)</sup>	X	X	X
ECG	X			X <sup>(2)</sup>		X <sup>(2)</sup>		X <sup>(2)</sup>				
PET Scan											X <sup>(4)</sup>	
<b>PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES</b>												
NFS, plaquettes		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ionogramme		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fonction hépatique		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fonction rénale		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Marqueur biologique (ACE)		X			X <sup>(1)</sup>		X <sup>(1)</sup>		X <sup>(1)</sup>	X	X	X
Test de grossesse		X										
Analyse de l'ADN libre circulant pour la détermination du status RAS et BRAF	X											
<b>RECHERCHE TRANSLATIONNELLE</b>												
Analyse de l'ADN tumoral : Plasma (3 x 5 mL)					X <sup>(1)</sup>		X <sup>(1)</sup>		X <sup>(1)</sup>	X		

<sup>(1)</sup> après 4 cycles (entre 5 et 10 jours suivants C4, C8, C12) / <sup>(2)</sup> à réaliser avant et après chaque perfusion intraveineuse d'oxaliplatine / <sup>(3)</sup> 4 à 6 semaines après le dernier traitement / <sup>(4)</sup> une seule fois : lors du premier suivi si une réponse complète est obtenue