

SYNOPSIS – PROTOCOLE CSET N° 20XX/XXXX

Numéro EudraCT		Version et Date	V1.0	23/09/2014
Titre de l'Essai	Chimiothérapie intra-artérielle hépatique adjuvante chez les patients à risque élevé de récurrence hépatique après résection de métastases hépatiques d'origine colorectale			
Titre abrégé ou Acronyme	PACHA-01	Phase de l'essai	2/3	
Promoteur	Gustave Roussy 114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif Cedex France			
Investigateur Coordonnateur	GOERE Diane, MD, PhD			
Nombre de centres	Total	20	France	20
Indication	Patients opérés de métastases hépatiques colorectales à risque élevé de récurrence (au moins 4 métastases traitées)			
Objectif Principal	Analyse de l'efficacité (critère de jugement principal : la survie sans récurrence hépatique à 18 mois) d'une chimiothérapie intra-artérielle hépatique à base d'oxaliplatine associée à du LV5FU2 systémique, chez les patients opérés de métastases hépatiques colorectales (au moins 4 métastases traitées) à risque élevé de récurrence.			
Objectif(s) secondaire(s)	<ol style="list-style-type: none"> Déterminer la faisabilité d'administrer au moins 4 cycles d'oxaliplatine par voie artérielle hépatique (ou systémique) après traitement chirurgical d'au moins 4 métastases Déterminer la toxicité d'une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine par voie artérielle hépatique (ou systémique), comprenant les complications liées au cathéter artériel Déterminer l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine par voie artérielle hépatique sur la survie sans récurrence et la survie globale 			
Plan de l'étude	Etude de phase 2 non comparative 1 ^{ère} étape d'une étude de phase 3 randomisée			
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> Cancer colorectal de stade IV, avec confirmation histologique, Résection chirurgicale (ou destruction par radiofréquence) à visée curative, R0, d'au moins 4 métastases (confirmation histologique du diagnostic sur au moins 1 métastase, et conservation de tissu tumoral dans une banque biologique) Chimiothérapie préopératoire à base d'oxaliplatine- et/ou d'irinotecan (successivement ou concomitamment) +/- thérapie ciblée (non expérimental, e.g. anti-EGFR ou antiangiogénique) Contrôle tumoral des métastases par la chimiothérapie préopératoire confirmée radiologiquement (réponse objective ou stabilité selon les critères RECIST1.1) Statut de performance WHO de 0 ou 1, Age ≥ 18 ans, Fonction hématologique conservée : polynucléaires neutrophiles (PNN) 1.5 x 10⁹/L; plaquettes 100 x 10⁹/L, hémoglobine (Hb) 9 g/dL. Fonction hépatique conservée : bilirubinémie 1.5 x ULN; phosphatase alcaline et transaminases <5 x ULN Créatininémie ≤ 1.5 x ULN. Consentement signé par le patient ou son représentant légal Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer, dans les 14 jours avant le début du traitement (préménopause ou moins 12 mois d'aménorrhée en période post-ménopause, en l'absence d'une stérilisation chirurgicale). Une contraception efficace doit être utilisée par les hommes et femmes ayant une vie sexuelle active pendant au moins 6 mois après la fin du 			

	traitement.
Critères d'exclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Métastases extra-hépatiques (excepté ≤ 3 nodules pulmonaires (< 10 mm) jugés résécables ou destructibles par radiofréquence), 2. Tumeur primitive symptomatique nécessitant une chirurgie en urgence 3. Contre-indication aux fluoropyrimidines ou à l'oxaliplatine, 4. Progression sous chimiothérapie sous oxaliplatine (incluant une récurrence hépatique précoce (moins de 6 mois) après la fin d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine après la résection du primitif, 5. Antécédents de traitement artériel hépatique (chimiothérapie, radioembolisation ...) 6. Neuropathie périphérique $>$ grade 1, 7. Antécédent de cancer datant de moins de 5 ans (excepté un cancer bas-cellulaire cutané ou cancer du col in situ) 8. Comorbidités ou traitement concomitant n'autorisant pas l'administration d'un des traitements de l'étude, 9. Patient inclus dans un autre essai thérapeutique, 10. Grossesse ou allaitement, 11. Personnes privées de liberté ou sous tutelle (y compris la curatelle), 12. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques. 13. Pathologies non contrôlées, incluant entre autres, infection sévère ou non contrôlée, insuffisance cardiaque non contrôlée, angor instable, arythmie cardiaque, diabète non contrôlé, affections psychiatriques qui pourraient limiter l'observance du traitement.
Traitements étudiés	<p>A. Bras standard : chimiothérapie systémique adjuvante par FOLFOX: Commencée dans les 8 semaines suivant le traitement chirurgical, pour une durée maximale de 6 mois et d'au moins 3 mois, tous les 14 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 heures IV jour (J)1, - Leucovorin 400 mg/m² en 2 heures IV (durant la perfusion d'oxaliplatine) J1, suivi de 5FU bolus 400 mg/m² en 5-10 minutes IV J1 suivi de 5FU 2400 mg/m² IV en 46 heures. <p>B. Bras expérimental : Chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) à base d'oxaliplatine et de 5FU systémique :</p> <p>Commencée dans les 8 semaines suivant le traitement chirurgical, pour une durée maximale de 6 mois et d'au moins 3 mois, tous les 14 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 heures intra-artériel hépatique jour (J)1, - Leucovorin 400 mg/m² en 2 heures IV (durant la perfusion d'oxaliplatine) J1, suivi de 5FU bolus 400 mg/m² en 5-10 minutes IV J1 suivi de 5FU 2400 mg/m² IV en 46 heures. <p>Dans les 2 bras de traitement, les patients pourront reprendre la thérapie ciblée administrée en préopératoire (si tel est le cas).</p>
Critère d'évaluation principal	Survie sans récurrence hépatique à 18 mois
Critères d'évaluation secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Faisabilité : proportion de patients qui auront reçus au moins 4 cycles de chimiothérapie à base d'oxaliplatine (IA dans le bras expérimental, IV dans le bras contrôle). - Toxicité : évaluée selon l'échelle du National Cancer Institute (NCI-CTCAE 4.0). - Efficacité: taux de survie sans récurrence et de survie globale

Nombre de patients	<p>Two-step optimum Simon design pour le bras expérimental, avec le même nombre de patients dans le bras contrôle. Hypothèses: - survie sans récurrence hépatique à 18 mois égale à 30% pour le bras contrôle - survie sans récurrence hépatique à 18 mois égale à 50% pour le bras expérimental - Suivi minimum de 18 mois Avec ces hypothèses et pour une puissance de 95% (risqué beta = 5 %) et un risque alpha de 10%, un total de 108 patients seront randomisés, soit un nombre total de 114 patients inclus (5% de patients non évaluables). Pour la phase 3: le critère de jugement principal sera la survie sans récurrence (RFS) à 3 ans. Les patients randomisés dans l'essai de phase 2 seront inclus dans la phase 3: - α- risk, 5 % (two-tailed); β- risk, 20 % - 3-year RFS rate: bras contrôle, 15%; bras expérimental 30 %; (HR 0.63) - Nombre de patients: 204 (+ 5%), total: 220, i.e. 110 pts/bras, Phase 2, 114 patients; Phase 3, 106 patients supplémentaires;</p>		
	Total 114	France 114	Gustave Roussy
Durée de l'essai	Durée d'inclusion	24 mois	
	Durée maximale de traitement	6 mois	
	Durée maximale de suivi	8 ans	
	Durée globale de l'essai	42 mois	

DRAFT