

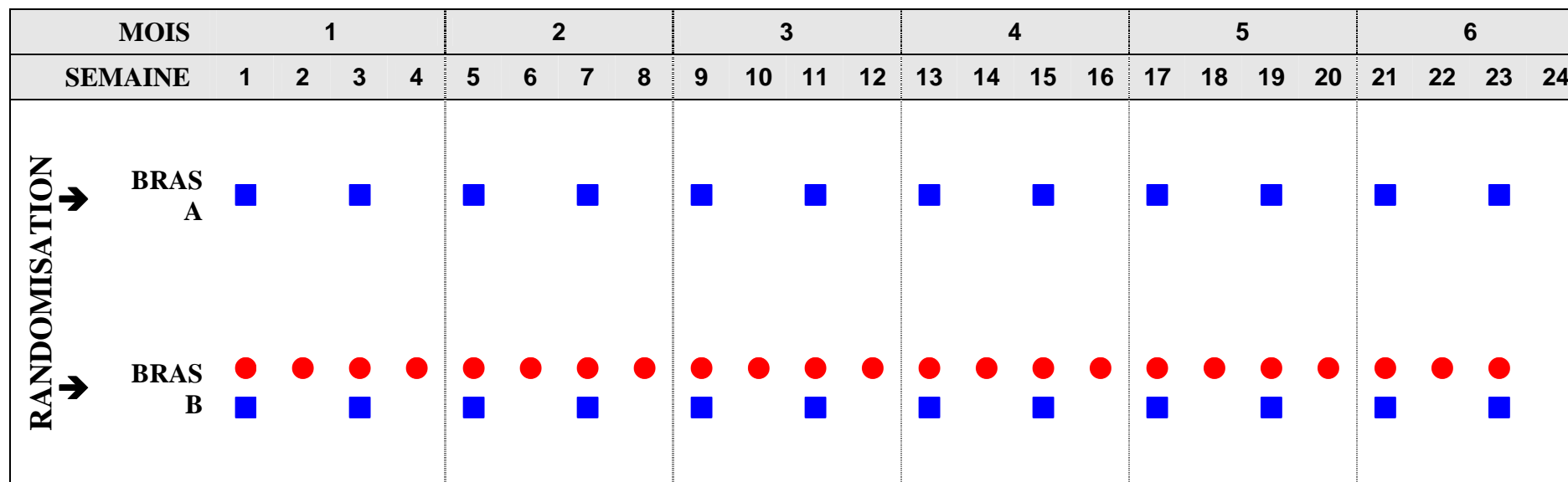
<b>Titre</b>	<b>PETACC 8 :</b> <b>Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection complète de la tumeur primitive par FOLFOX-4 versus FOLFOX-4 plus cetuximab</b>
<b>Phase de l'étude</b>	III
<b>Promoteur et Groupe de coordination</b>	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Faculté de Médecine 7, Boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900 F-21079 Dijon Cedex, France Tél. : + 33 (0)3 80 66 80 13 Fax : + 33 (0)3 80 38 18 41
<b>Investigateur principal</b>	Julien Taïeb, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris Tél. : + 33 (0)1 42 16 10 02 Fax : + 33 (0)1 42 16 14 25
<b>Groupes coopératifs</b>	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), Association Européenne de Recherche en Oncologie (AERO) ( <b>France</b> ) ; Grupo Español para el Tratamiento de Tumores Digestivos (TTD) ( <b>Espagne</b> ) ; Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) ( <b>Allemagne</b> ) ; Belgian Group of Digestive Oncology (BGDO), European Organization for Research and Treatment of Cancer / Gastrointestinal Group (EORTC GI Group) ( <b>Belgique</b> ) ; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSSG) ( <b>Autriche</b> ) ; Australian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG) ( <b>Australie</b> )
<b>Comité de rédaction du protocole</b>	Laurent Bedenne, Ullrich Bethé, Franck Bonnetain, Catherine Julié, Pierre Laurent-Puig, Bernard Nordlinger, Michel Praet, Philippe Rougier, Josep Taberero, Julien Taïeb, Eric Van Cutsem, Marc Ychou, Ayman Zawadi.
<b>Date / Version</b>	14 décembre 2005 / version 8.022 VF

# 1. Synopsis

<b>Titre de l'étude</b>	<b>PETACC 8 : TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU COLON DE STADE III APRES RESECTION COMPLETE DE LA TUMEUR PRIMITIVE PAR FOLFOX-4 <i>VERSUS</i> FOLFOX-4 PLUS CETUXIMAB</b>
<b>Critères de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Principal</u> : Survie sans maladie</li> <li>• <u>Secondaires</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de survie sans maladie (SSM) à 3 ans</li> <li>- Survie globale</li> <li>- Taux de survie globale à 5 ans</li> <li>- Observance du traitement</li> <li>- Identification des facteurs pronostiques</li> <li>- Tolérance</li> <li>- Recherche translationnelle pour l'évaluation des marqueurs prédictifs de rechute et/ou d'efficacité du traitement</li> </ul> </li> </ul>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 18 et <math>&lt;</math>75 ans</li> <li>- Adénocarcinome du côlon de stade III confirmé par l'anatomopathologie, indépendamment du statut EGFR</li> <li>- Résection curative R0 pratiquée entre 28 et 56 jours avant la randomisation</li> <li>- Pas de chimiothérapie ni de radiothérapie antérieures</li> <li>- Indice de performance OMS inférieur ou égal à 1</li> <li>- Consentement éclairé écrit signé obtenu préalablement à la mise en œuvre de toutes procédures spécifiques à l'étude</li> <li>- Nécessité d'une contraception efficace chez les patients en âge de procréer.</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie métastatique</li> <li>- Maladies inflammatoires intestinales (Crohn ou RCH)</li> <li>- Cancer rectal localisé à moins de 15 cm de la marge anale en endoscopie ou bien au-dessous de la réflexion péritonéale à la chirurgie, ou ayant fait l'objet d'une radiothérapie avant chirurgie</li> <li>- Femme enceinte ou allaitant</li> <li>- Neuropathie connue</li> <li>- Réaction d'hypersensibilité connue à l'un des composants des traitements à l'étude.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude et plan de traitement</b>	<p>Cette étude européenne de phase III ouverte, randomisée, contrôlée, multinationale/multicentrique vise à évaluer l'efficacité de l'adjonction de cetuximab au FOLFOX-4 pendant 6 mois chez des patients porteurs d'un cancer du côlon de stade III complètement réséqué.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bras A</b> : FOLFOX-4 seul toutes les 2 semaines</li> <li>- <b>Bras B</b> : Cetuximab toutes les semaines + FOLFOX-4 toutes les 2 semaines</li> </ul> <p>La durée du cycle dans les bras A et B est de 14 jours (2 semaines) avec un total de 12 cycles prévus (24 semaines).</p> <p>Les patients seront suivis pour évaluer les rechutes/ nouvelles survenues de cancer du côlon et la survie.</p> <p>La randomisation sera stratifiée sur la base des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>absence d'obstruction et de perforation vs obstruction et/ou perforation</li> <li>T1-3 vs T4</li> <li>N1 vs N2</li> </ul> <p>Moment de la randomisation : J28 à J56 après la chirurgie. Intervalle maximum entre la randomisation et le traitement = 14 jours.</p>

<p><b>Méthodes statistiques</b></p>	<p>L'analyse principale d'efficacité s'effectuera selon le principe de l'intention de traiter : les données de tous les patients randomisés (EGFR+ et EGFR-) seront analysées en fonction du traitement attribué à la randomisation. A titre exploratoire, des analyses de sous-groupes seront réalisées chez les patients présentant des tumeurs EGFR+ et EGFR-.</p> <p>Les données de sécurité d'emploi seront présentées pour l'ensemble des patients ayant commencé le traitement, et résumées en fonction du traitement effectif reçu.</p> <p>Les critères de délai de survenue des événements (survie sans maladie et survie globale) seront mesurés à partir de la date de randomisation.</p> <p>Les courbes de survie sans maladie et de survie globale seront estimées à l'aide de la technique de Kaplan-Meier.</p> <p>Les courbes de SSM et de survie globale seront comparées au moyen d'un test de log-rank bilatéral stratifié. Afin d'ajuster les variables confondantes potentielles et des variables de stratification, le modèle de hasard proportionnel de Cox sera utilisé. Tous les tests seront effectués de manière bilatérale au seuil de signification de 5 %.</p> <p>Les données de sécurité d'emploi des différents schémas de perfusion seront comparées à l'aide du test de Kruskal-Wallis.</p> <p><i>Une réduction de 23 pour cent du risque de récurrence de la maladie (récurrence loco-régionale ou métastatique ou second cancer colorectal) ou de décès (HR = 0,771) est attendue de l'adjonction de cetuximab à la chimiothérapie adjuvante. Cette estimation se fonde sur un gain absolu de 5,6 % au niveau de la SSM à 3 ans, qui devrait passer de 72,2 % (bras contrôle) à 77,8 % (bras expérimental). Il faudra inclure 1900 patients pour observer les 626 événements requis sur la base d'un test du log-rank bilatéral avec <math>\alpha = 5\%</math> et <math>\beta = 10\%</math>, à partir du postulat d'une distribution exponentielle des courbes de SSM. Si l'on admet un taux de perdu de vue de 5 % par an, il est nécessaire de prévoir l'inclusion de 100 patients supplémentaires afin d'atteindre la puissance voulue pour une comparaison statistique des événements, soit un total de 2000 patients.</i></p> <p><i>L'évaluation des données de sécurité d'emploi sera réalisée par un Comité Indépendant de Surveillance des Données (CISD) à intervalles réguliers au cours de l'étude.</i></p> <p><i>Recrutement attendu par an : 667 patients</i></p> <p><i>Durée de recrutement estimée : 3 ans</i></p> <p><i>Durée prévue de l'essai pour observer les 626 événements nécessaires à l'atteinte de la puissance statistique : 6 ans (5,7 ans)</i></p>
<p><b>Période d'étude prévue</b></p>	<p>Durée globale de l'étude (suivi compris) : de décembre 2005 à novembre 2011 (6 ans)  Période de recrutement cible : décembre 2005 - novembre 2008 (3 ans)  Aucune analyse intermédiaire d'efficacité n'est prévue.</p> <p>Durée du suivi par sujet : 3 à 6 ans</p> <p>Analyse finale (critère de jugement principal) : 6 ans</p> <p>Analyse de la survie globale : 9 ans.</p>

Figure 1-1 Bras de traitement



**Légende :**

- **FOLFOX-4 (administré une fois toutes les 2 semaines) :**
  - jour 1 : Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> iv sur 2 h avec  
Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> iv sur 2 h suivi de  
5-fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> iv en bolus suivi de 5-fluorouracile 600 mg/m<sup>2</sup> iv en perfusion continue sur 22 h.
  - jour 2 : Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> iv sur 2 h suivi de  
5-fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> iv en bolus suivi de 5-fluorouracile 600 mg/m<sup>2</sup> iv en perfusion continue sur 22 h.
  
- **Cetuximab (administré une fois par semaine) :**
  - jour 1 : Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> iv sur 120 minutes lors de la première perfusion (= semaine 1),  
pour toutes les perfusions suivantes, donner le cetuximab à raison de 250 mg/m<sup>2</sup> iv sur 60 minutes (= semaines 2 à