



Suivi médian à 8 et 10 ans de l'étude AVANT chez des patients atteints d'un cancer du côlon

Protocole GERCOR numéro : C13-1

Numéro EudraCT : non applicable

Promoteur

GERCOR

151 rue du Faubourg St Antoine, 75011 Paris, France

Tél: (+33) 1 40 49 85 00,

Fax: (+33) 1 40 29 85 08

Investigateur coordinateur global

Pr Aimery de Gramont

Oncology Department

Franco-British Institute

4 rue Kléber, 92300 Levallois-Perret, France

E-mail: aimery.degramont@ihfb.org

Pr Paulo M. Hoff

Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Biostatistiques

Pr Franck BONNETAIN

Département de Méthodologie et Qualité de vie en oncologie

CHRU 2 Place St Jacques, 25 030 Besançon, France

Soutien

ROCHE SAS

Date / Version

Version clean V 1.2 du 25 avril 2014

Les informations contenues dans ce document, en particulier les données non publiées, vous sont transmises de manière confidentielle pour votre revue en tant qu'investigateur ou en tant que membre du Comité d'Ethique et/ou Autorité de Santé.

RESUME DU PROTOCOLE

Numéro d'étude	C13-1
Titre	S-AVANT – Suivi médian à 8 et 10 ans de l'étude AVANT chez des patients atteints d'un cancer du côlon.
Promoteur Coordinateur global	GERCOR, 151 rue du Faubourg St Antoine, 75011 Paris, France. Pr Aimery de Gramont, MD Oncology Department Franco-British Institute 4 rue Kléber, 92300 Levallois-Perret, France
Pays participants	Allemagne, Afrique du Sud, Australie, Autriche, Belgique, Brésil, Bulgarie, Canada, Chine/Hong-Kong, Corée du Sud, Espagne, Etats-Unis, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Israël, Italie, Japon, Mexique, Nouvelle-Zélande, Norvège, Panama, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Russie, Singapour, Suède, Suisse, Taïwan, Thaïlande.
Design et rationnel de l'étude	<p>La synergie observée entre le bevacizumab et la chimiothérapie dans le traitement du cancer colorectal métastatique a conduit à la réalisation de l'étude AVANT destinée à évaluer si l'ajout de bevacizumab pendant 24 semaines au protocole de chimiothérapie le plus efficace actuellement (FOLFOX-4 ou XELOX suivi de 24 semaines de bevacizumab seul) apporte un bénéfice chez des patients avec un cancer du côlon réséqué de stade II/III. L'étude AVANT dont le but était de démontrer la supériorité du bevacizumab en combinaison avec le FOLFOX-4 ou XELOX par rapport au FOLFOX-4 seul, n'a pas montré d'allongement de la durée de survie sans récurrence (DFS) à 3 ans avec l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie dans le cancer du côlon réséqué de stade II/III. Dans la population en intention de traiter (n=3451), 2867 patients présentaient une maladie de stade III (FOLFOX4, n=955; bevacizumab-FOLFOX4, n=960; bevacizumab-XELOX, n=952). Après un suivi médian de 48 mois, 237 patients (25%) dans le groupe FOLFOX4, 280 (29%) dans le groupe bevacizumab-FOLFOX4 et 253 (27%) dans le groupe bevacizumab-XELOX avaient rechuté, développé un nouveau cancer du côlon ou étaient décédés. Le hazard ratio de la DFS pour bevacizumab-FOLFOX4 versus FOLFOX4 était de 1.17 (95% CI 0.98-1.39; p=0.07), et pour bevacizumab-XELOX versus FOLFOX4 de 1.07 (95% CI 0.90-1.28; p=0.44). Les effets secondaires étaient conformes au profil de sécurité connu du bevacizumab. Cependant, un nombre plus élevé de rechutes et décès liés à la progression de la maladie ont été observés dans les deux bras avec bevacizumab.</p> <p>Un suivi prolongé est nécessaire pour évaluer la survie globale et les résultats de sécurité et d'efficacité à long terme.</p> <p>L'étude S-AVANT est une extension à 8 et 10 ans du suivi médian des patients précédemment inclus dans l'essai AVANT. Des analyses supplémentaires portant sur la survie sans maladie, le temps de rechute, la survie globale, les cancers secondaires, les comorbidités observées pendant la période de suivi et les traitements de rechute (le cas échéant) seront réalisées. C'est aussi une opportunité d'évaluer la survie globale et les traitements après une 1^{ère} rechute.</p>

Objectifs	<p>Objectif principal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer la survie globale (OS) à 8 et 10 ans de suivi médian dans la population randomisée de l'essai AVANT présentant une maladie de stade III. <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer la survie globale (OS) à 8 ans de suivi médian dans le sous-groupe de patients vivants non perdus de vue après la fin de l'étude AVANT. • Evaluer la survie sans maladie (DFS) à 8 et 10 ans de suivi médian chez les patients présentant une maladie de stade III. • Evaluer la survie globale (OS) et la survie sans maladie (DFS) chez des patients présentant une maladie de stade II. • Evaluer la survie sans rechute (RFS) chez des patients présentant un cancer du côlon stade II et stade III. • Evaluer la survie spécifique au cancer (CSS) chez des patients présentant un cancer du côlon stade II et stade III. • Evaluer la survie globale (OS) et la survie sans maladie (DFS) chez les patients âgés (< 70 ans vs ≥ 70 ans et < 75 ans vs ≥ 75 ans) présentant un cancer du côlon de stade II et stade III. • Evaluer le temps jusqu'à rechute (TTR) chez des patients présentant un cancer du côlon stade II et stade III. • Evaluer le taux de cancer secondaire chez des patients présentant un cancer du côlon stade II et stade III. • Evaluer la survie globale après une 1^{ère} rechute et la gestion des rechutes chez des patients présentant un cancer du côlon stade II et stade III. • Evaluer les comorbidités observées pendant la période de suivi chez des patients présentant un cancer du côlon stade II et stade III. • Evaluer les facteurs pronostics liés à la survie globale (OS) et la survie sans maladie (DFS) chez des patients présentant un cancer du côlon stade II et stade III.
Nombre de patients dans l'étude	<p>Un total de 3451 patients a été randomisé dans l'étude AVANT entre décembre 2004 et juin 2007 dans 330 centres et 34 pays.</p> <p>L'objectif de l'étude S-AVANT est de réaliser la mise à jour des données de l'étude AVANT.</p>
Calendrier prévisionnel	<p>Il est prévu que la collection des données cliniques démarre début 2014.</p> <p>Les données cliniques seront collectées à 8 ans de suivi médian (prévu pour le second trimestre 2014) et 10 ans de suivi médian (prévu pour le second trimestre 2016).</p>
Population éligible de patients	<p>Tous les patients randomisés dans l'étude AVANT.</p>
Traitements	<p>Non applicable. Aucun traitement ne sera administré au patient.</p>

<p>Critères d'évaluation</p>	<p>Critères principaux:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie Globale (OS) définie comme la durée entre la randomisation dans l'étude AVANT au décès quelle qu'en soit la cause ou la date de dernier suivi des patients vivants. <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans maladie (DFS) définie comme la durée entre la randomisation et la date de 1^{ère} rechute locale ou à distance du cancer du côlon, de survenue d'un second cancer colorectal primitif ou de décès quelle qu'en soit la cause. Chez les patients vivants sans rechute ni apparition d'un second cancer colorectal primitif, la DFS sera évaluée depuis la date de randomisation à la date du dernier suivi. - Survie sans rechute (RFS) définie comme la durée entre la randomisation et la date de 1^{ère} rechute locale ou à distance du cancer du côlon ou de décès liés au cancer primitif ou au second cancer du côlon primitif. Chez les patients vivants sans rechute ni apparition d'un second cancer colorectal primitif, la RFS sera déterminée depuis la date de randomisation à la date du dernier suivi. - Survie spécifique au cancer (CSS) définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès lié au cancer primitif ou au second cancer du côlon primitif. - Temps jusqu'à récurrence (TTR) défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de 1^{ère} rechute locale ou à distance du cancer du côlon. Les décès toutes causes confondus, les décès non reliés à un cancer, les décès reliés au traitement et les perdus de vue seront censurés. - Temps jusqu'aux seconds cancers (autres cancers) défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de diagnostic du second cancer (second cancer du côlon primitif ou autres cancers). - Survie du second cancer définie comme la durée entre la date de diagnostic du second cancer et la date de décès (toutes causes confondus). Les patients vivants seront censurés à la date du dernier suivi. - Traitements des rechutes, traitements attribués lors de la 1^{ère} rechute dont la chirurgie et/ou la radiofréquence, la chimiothérapie, les thérapies ciblées et tout autre traitement anti-tumoral. - Comorbidités observées pendant la période de suivi dont la cardiomyopathie, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'embolie pulmonaire, l'AVC, les troubles néphrologiques et toutes autres comorbidités pertinentes qui seront spécifiées au préalable. - Facteurs pronostics de la survie globale (OS) et la survie sans maladie (DFS) dont les paramètres démographiques, cliniques et biologiques.
-------------------------------------	---

<p>Statistiques</p>	<p>Les analyses statistiques seront réalisées par le Pr Franck Bonnetain, Responsable du Département de Méthodologie et Qualité de vie en oncologie, CHRU 2 Place St Jacques, 25 030 Besançon, France.</p> <p>Toutes les analyses prévues dans le cadre de l'étude S-AVANT seront exploratoires.</p> <p>Une analyse de la survie globale à 8 ans de suivi médian et une analyse finale de la survie globale à 10 ans de suivi médian seront réalisées dans la population principale (tous les patients randomisés dans l'étude AVANT dont les patients décédés et perdus de vue).</p> <p>Des analyses de sensibilité seront effectuées dans des sous-groupes de la population (tous les patients randomisés dans l'étude AVANT dont les patients vivants non perdus de vue ; tous les patients de stade III randomisés dans l'étude AVANT dont les patients décédés et perdus de vue ; tous les patients de stade II randomisés dans l'étude AVANT dont les patients décédés et perdus de vue).</p> <p>La méthodologie Kaplan-Meier sera utilisée pour analyser les critères sur la durée jusqu'à un évènement et seront décrits à un instant précis incluant un intervalle de confiance à 95%.</p> <p>Le suivi sera estimé selon la méthode d'estimation de Kaplan Meier inversé.</p> <p>Les modèles de Cox univariés et multivariés seront utilisés pour estimer l'Hazard Ratio incluant un intervalle de confiance à 95%.</p>
----------------------------	--