

**Etude de lignes thérapeutiques multiples dans le cancer
colorectal métastatique non résécable de type RAS sauvage.
Etude GERCOR de phase III randomisée en ouvert.**

SYNOPSIS ETUDE CLINIQUE

STRATEGIC-1 : C12- 2

Numéro Eudract : 2013-001928-19

Promoteur :	GERCOR Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie 151 rue du Faubourg St Antoine 75011 PARIS – France Tel.: +33 (0)1 40 29 85 00 Fax: +33 (0)1 40 29 85 08
Investigateur Coordonateur	Dr Benoist CHIBAUDEL Dept Medical Oncology – Institut Hospitalier Franco- Britannique 4, rue Kléber – 92300 Levallois Perret Tél :+33 (0)1 47 59 19 23 Benoist.chibaudel@ihfb.org
Investigateur Co-coordonateur	Pr Aimery de GRAMONT Dept Medical Oncology – Institut Hospitalier Franco- Britannique 4, rue Kléber – 92300 Levallois Perret Tél :+33 (0)1 47 59 19
Biostatistiques	Pr Franck BONNETAIN Département de méthodologie et qualité de vie en oncologie CHRU 2 Place St Jacques, 25 030 Besançon

Synopsis Version 7.0 / Datée du 19 janvier 2016

NOM DE L'ETUDE NUMERO EUDRACT	Etude STRATEGIC-1 C12-2 2013-001928-19
TITRE DE L'ETUDE	Etude de lignes thérapeutiques multiples dans le cancer colorectal métastatique non résecable de type RAS sauvage. Etude GERCOR de phase III randomisée en ouvert.
PROMOTEUR	GERCOR Groupe coopérateur multidisciplinaire en Oncologie, 151 Rue du Faubourg St Antoine, 75011 Paris-France
INVESTIGATEUR COORDONATEUR INVESTIGATEUR CO-COORDONATEUR	Dr Benoist Chibaudel Département d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France Pr Aimery de Gramont Département d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France
RATIONNEL	<p>FOLFIRI-cetuximab est un traitement standard de première intention chez les patients ayant une tumeur de type KRAS sauvage, qui repose sur les résultats de l'étude CRYSTAL positifs en termes de taux de réponse (RR), de survie sans progression (PFS, l'objectif principal) et de survie globale. En plus des tests KRAS, les résultats des études PRIME et FIRE-3 ont mis en évidence l'importance de la détection d'autres mutations RAS afin de mieux sélectionner le groupe de patients qui pourraient bénéficier des agents anti-EGFR. La seconde ligne thérapeutique approuvée la plus active chez les patients ayant présentés une progression sous chimiothérapie à base d'irinotécan est un traitement par FOLFOX plus bevacizumab, d'après les résultats de l'essai ECOG E3200, positifs en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale (l'objectif principal).</p> <p>OPTIMOX-bevacizumab est une autre stratégie standard de première intention qui repose sur les résultats des études OPTIMOX 1 & 2 et de l'étude NO16966. Après progression tumorale, le traitement de deuxième ligne est une chimiothérapie à base d'irinotécan plus bevacizumab, les résultats positifs de l'étude TML ayant montré un bénéfice de la survie sans progression et de la survie globale (objectif principal) du bevacizumab au-delà de la progression. La troisième ligne, l'irinotécan-cetuximab est également un standard chez les patients qui ont présenté un échec à la chimiothérapie, ceci repose sur les résultats de l'essai BOND et des études de troisième ligne du cetuximab et panitumumab seuls.</p> <p>Cet essai STRATEGIC-1 vise à déterminer la meilleure séquence de traitements et à définir des sous-ensembles de patients qui bénéficieront le plus d'une certaine séquence. Cet essai fait suite aux essais menés avec succès par le GERCOR pour déterminer le meilleur usage des médicaments disponibles: l'essai C97-1 qui a comparé FOLFIRI suivi par FOLFOX et ces mêmes traitements en ordre inverse, l'essai OPTIMOX-1 qui a démontré une toxicité réduite de l'oxaliplatine en utilisant la stratégie 'stop-and-go', l'essai OPTIMOX-2 qui a évalué l'arrêt complet de la chimiothérapie et l'essai DREAM (OPTIMOX-3) qui a évalué un traitement d'entretien avec des agents ciblés (bevacizumab + / - erlotinib).</p> <p>L'étude STRATEGIC-1, en caractérisant l'enchaînement des séquences</p>

	<p>thérapeutiques devrait avoir un impact important dans la prise en charge du cancer colorectal. Il est à noter que des essais évaluant l'association d'une chimiothérapie au bevacizumab ou à des anti-EGFR tels que le cetuximab ou le panitumumab sont en cours mais les lignes de traitements successives ne sont pas déterminées à l'avance par le protocole, et le déséquilibre introduit par les cross-overs ne permettra pas d'interpréter les résultats en termes de survie globale.</p> <p>Garder les patients sur plusieurs lignes de traitement est un défi. Ainsi, l'étude STRATEGIC-1 présente une flexibilité contrôlée et des contraintes qui semblent limitées et réalisables: un calendrier identique pour l'évaluation qui a conduit à choisir un intervalle de 2 mois entre l'évaluation de la tumeur et les schémas toutes les 2 semaines. Il est à noter que l'étude DREAM ayant utilisé soit un traitement par q2mFOLFOX ou mXELOX a suggéré que les deux schémas sont équivalents, mais avec une éventuelle toxicité réduite pour le XELOX toutes les 2 semaines par rapport au traitement classique par XELOX toutes les 3 semaines.</p> <p>L'étude STRATEGIC-1 utilise comme critère principal la durée de contrôle de la maladie (DDC) qui est un critère composite (comme dans les études OPITMOX 1&2) validé par un article récent ; en effet la DDC est une alternative fiable par rapport à la survie globale, mais plus rapide à obtenir et nécessitant un plus petit échantillon.</p>
OBJECTIFS DE L'ETUDE	<p>Objectif principal Evaluation de deux stratégies thérapeutiques chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique de type RAS sauvage: (1) FOLFIRI-cetuximab, suivi d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine avec bevacizumab versus (2) OPTIMOX-bevacizumab, suivi d'une chimiothérapie à base d'irinotecan avec bevacizumab, suivi d'un traitement anti-EGFR avec ou sans irinotecan. La durée de contrôle de la maladie (DDC) sera le critère d'évaluation principal.</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluation de la qualité de vie liée à la santé (EORTC QLQ C-30), ▪ Evaluation de la survie globale (OS), ▪ Evaluation du temps d'échec à la stratégie (TFS), ▪ Evaluation de la survie sans progression (PFS) par séquence thérapeutique, ▪ Evaluation de la durée de contrôle de la maladie (DDC) par médicament, ▪ Evaluation du taux de réponse tumorale (RR) par séquence thérapeutique (RECIST v1.1), ▪ Evaluation du taux de chirurgie curative (globale et par séquence thérapeutique), ▪ Evaluation du profil de sécurité de chaque séquence thérapeutique (NCI CTCAE v4.0).
METHODOLOGIE	Etude en ouvert de phase III randomisée, multicentrique
NOMBRE DE PATIENTS	Un total de 500 patients est à inclure (250 par bras) pour l'analyse finale. Première analyse intermédiaire à 150 patients randomisés. Deuxième analyse intermédiaire à 385 patients randomisés.
DUREE DE L'ETUDE	Estimation de la moyenne mensuelle de recrutement : 10 patients Estimation de la durée du recrutement: 48 mois

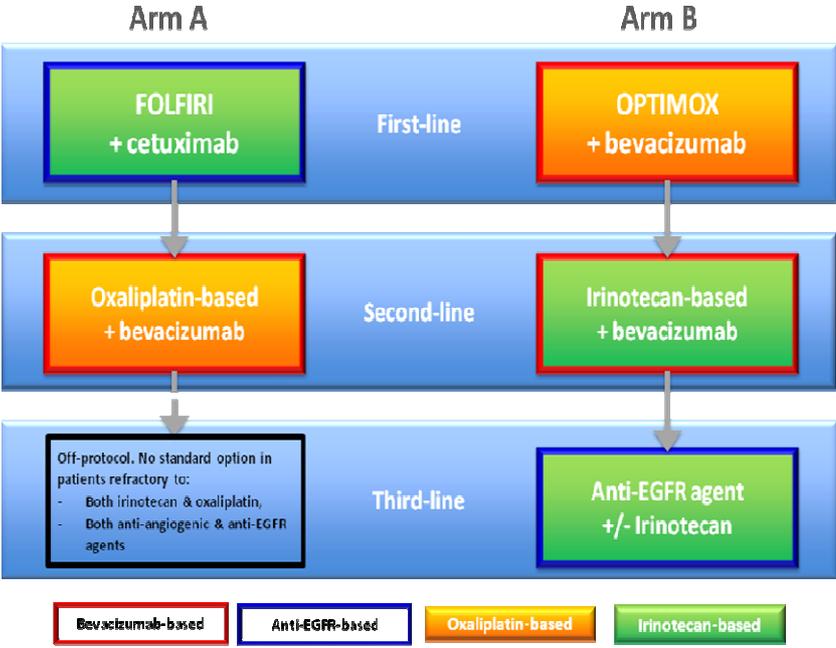
DUREE DE PARTICIPATION PAR PATIENT	Estimation de la durée totale de l'étude : 80 mois Environ 32 mois
CALENDRIER PREVISIONNEL	Début d'étude: 2T 2013 (1 ^{er} patient inclu). 1 ^{ère} analyse intermédiaire : 3T 2016. 2 ^{ème} analyse intermédiaire en 2018. Dernier patient inclu : 2T 2017 Fin d'étude : 2019 (dernier patient sorti d'étude)
POPULATION DE L'ETUDE	<p>Critères d'inclusion:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Information-consentement daté et signé par le patient avec volonté et aptitude à adhérer aux requis du protocole, 2. Adénocarcinome du colon et/ou rectum histologiquement documenté, 3. Tumeur de type RAS sauvage, c'est-à-dire pas de mutation des exons 2 (codon 12/13), exon 3 (codon 59/61) et exon 4 (codon 117/146) pour les gènes KRAS et NRAS (évaluation locale, réalisée soit sur la tumeur primaire soit sur les métastases), dans des circonstances exceptionnelles, le statut mutationnel RAS (KRAS et NRAS) pourra être en attente au moment de la randomisation, à condition qu'il soit obtenu dans les deux premiers cycles du traitement de première ligne 4. Maladie métastatique confirmée, 5. Pas de traitement antérieur pour la maladie métastatique (en cas de thérapie adjuvante antérieure, l'intervalle de la fin de la chimiothérapie jusqu'à la rechute doit être >6mois pour la fluoropyrimidine seule ou >12 mois pour les traitements à base d'oxaliplatine, de bevacizumab ou de cetuximab), 6. Maladie métastatique non résécable bien documentée, c'est-à-dire non éligible pour une résection chirurgicale carcinologique complète à l'inclusion [NB: les patients avec une maladie non résécable au moment de l'inclusion mais avec une possible chirurgie curative après la thérapie d'induction sont éligibles], 7. Au moins une lésion mesurable ou évaluable d'après un CT-scan ou IRM (Imagerie Résonance Magnétique) selon les critères RECIST v1.1, 8. Age ≥18 ans, 9. Indice de performance ECOG (PS) 0-2, 10. Bilan hématologique : neutrophiles (ANC) ≥1.5x10⁹/L; plaquettes ≥100x10⁹/L; hémoglobine ≥9g/dL, 11. Fonction rénale adéquate : créatinine sérique <150µM, 12. Fonction hépatique adéquate : bilirubine sérique ≤1.5 x limite supérieure normale (LSN), phosphatases alcalines <5xLSN, 13. Protéinurie <2+ (bandelettes urinaires) ou ≤1g/24h, 14. Evaluations à baseline réalisées avant randomisation quand le

	<p>statut RAS sauvage est connu : bilans clinique et sanguin datant de moins de 2 semaines (14 jours) avant randomisation, évaluation tumorale (radio thoracique, CT-scan ou IRM, évaluation des lésions non mesurables) datant de moins de 3 semaines (21 jours) avant la randomisation,</p> <p>15. Les femmes doivent s'engager à recourir à une méthode contraceptive fiable et efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins 6 mois après la fin du traitement (si applicable). Les hommes ayant une partenaire pouvant procréer doivent recourir à une autre méthode contraceptive en plus de celle utilisée par leur partenaire pendant toute la durée de l'essai et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.</p> <p>16. Patient affilié à un régime de sécurité sociale (y compris la CMU en France).</p> <p><u>Critères d'exclusion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antécédents ou évidence à l'examen clinique de métastases du système nerveux central, à moins d'un traitement adéquate (ex. métastases du SNC non irradiées, convulsions non contrôlées par un traitement médical standard), 2. Métastases osseuses exclusives, 3. Hypercalcémie non contrôlée, 4. Neuropathie permanente préexistante (NCI grade ≥ 2), 5. Hypertension non contrôlée (définie par pression systolique >150 mmHg et/ou diastolique >100 mmHg), ou antécédents de crises d'hypertension ou encéphalopathie à hypertension, 6. Thérapie anti-tumorale concomitante non planifiée (ex. chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie), 7. Traitement avec tout produit d'investigation dans les 28 jours avant inclusion dans l'étude, 8. Autre maladie grave non maligne non contrôlée (incluant les infections actives) 9. Syndrôme de Gilbert, 10. Antécédent d'autre tumeur maligne, ou concomitante, sauf si : i/ carcinome <i>in-situ</i> du cervix utérin traité de façon adéquate, ii/ cancers squameux ou basocellulaires de la peau, iii/ cancer en rémission complète > 5ans, 11. Chirurgie importante (biopsie ouverte, résection chirurgicale, révision de plaie ou toute autre chirurgie majeure impliquant l'entrée dans la cavité corporelle) ou atteinte traumatique significative dans
--	---

	<p>les 28 jours avant la randomisation,</p> <ol style="list-style-type: none"> 12. Femmes enceintes ou allaitant, 13. Patients avec une allergie/hypersensibilité connue aux composants des produits de l'étude, 14. Antécédents d'événements artériels thrombotiques et/ou emboliques (e.g. infarctus du myocarde, congestion cérébrale,...) dans les 6 mois avant randomisation. 15. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin 16. Occlusion intestinale totale, 17. Antécédent de fistule abdominale, perforation gastro-intestinale, abcès intra-abdominal ou saignements gastro-intestinaux actifs dans les 6 mois avant le début de traitement de l'étude, 18. Plaie non cicatrisée grave, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée, 19. Antécédents ou évidence de saignements héréditaires du diathèse ou coagulopathie significative à risque de saignements, 20. Utilisation récente ou concomitante (dans les 10 jours après la randomisation) d'aspirine (>325 mg/j), de clopidogrel (>75 mg/j) ou utilisation d'anticoagulants oraux ou d'agents thrombolytiques. 21. Administration concomitante de vaccins viraux vivants atténués comme le vaccin contre la fièvre jaune 22. Administration concomitante de phénytoïne à visée prophylactique 23. Traitement par sorivudine ou des analogues chimiquement apparentés, tels que la brivudine. 24. Patients présentant un déficit connu à la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) 25. Administration concomitante de millepertuis 26. Patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire.
<p>STRATEGIES THERAPEUTIQUES DE L'ETUDE</p>	<p>Bras A (irinotecan-cetuximab en 1^{ère} ligne)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Première ligne : FOLFIRI-cetuximab jusqu'à progression ou toxicité limitante ▪ Deuxième ligne : FOLFOX (ou XELOX) + bevacizumab jusqu'à progression ou toxicité limitante <p>Bras B (OPTIMOX-bevacizumab en 1^{ère} ligne)</p>

SCHEMAS

- Première ligne : OPTIMOX-bevacizumab
 - Induction: chimiothérapie à base d'oxaliplatine + bevacizumab (6 cycles)
 - Schéma recommandé : FOLFOX7 modifié
 - Shéma optionnel : XELOX modifié
 - Maintenance: fluoropyrimidine (sLV5FU2 ou capecitabine)-bevacizumab jusqu'à progression ou toxicité limitante.
 - Réintroduction: FOLFOX7 modifié (ou XELOX modifié) +bevacizumab (en accord avec les critères de réintroduction), pendant 6 cycles, suivi d'une phase de maintenance si réponse ou stabilité, jusqu'à progression ou toxicité limitante
- Deuxième ligne: chimiothérapie à base d'irinotecan + bevacizumab (si ECOG PS 0-2 et bilirubine sérique ≤3xULN),
 - Schéma de chimiothérapie recommandé : FOLFIRI3 modifié jusqu'à progression ou toxicité limitante
 - Schéma optionnel : FOLFIRI
- Troisième ligne : anticorps anti-EGFR (cetuximab +/- irinotecan ou panitumumab)



BRAS A (FOLFIRI-cetuximab en 1^{ère} ligne)

	<p><u>1^{ère} ligne: FOLFIRI-cetuximab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cetuximab : 400 mg/m² IV /2h (jour 1, cycle 1), puis 250 mg/m² IV /1h (jour 1, toutes les semaines), or cetuximab 500 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Acide folinique : 400 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Irinotecan : 180 mg/m² IV /1h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Bolus 5-FU : 400 mg/m² IV /15min (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Perfusion 5-FU : 2400 mg/m² IV /46h (jour 1-2, toutes les 2 semaines) <hr/> <p><u>2^{ème} ligne: chimiothérapie à base d'oxaliplatine + bevacizumab</u> <u>mFOLFOX6-bevacizumab (schéma recommandé)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab: 5 mg/kg IV (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Acide folinique : 400 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Oxaliplatine : 85 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Bolus 5-FU : 400 mg/m² IV /15min (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Perfusion 5-FU : 2400 mg/m² IV /46h (jour 1-2, toutes les 2 semaines) <p><u>mXELOX-bevacizumab (schéma optionnel)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab: 5 mg/kg IV (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Oxaliplatine : 85 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Capecitabine : 1250-1500 mg/m² x2 /jour, jour 1 (le soir) à jour 8 (le matin), toutes les 2 semaines. <hr/> <p><u>3^{ème} ligne: selon la décision de l'investigateur (hors protocole)</u></p>	
	<p style="text-align: center;">BRAS B (OPTIMOX-bevacizumab en 1^{ère} ligne)</p> <hr/> <p><u>1^{ère} ligne: OPTIMOX-bevacizumab</u> <u>mFOLFOX7-bevacizumab (induction, schéma recommandé)</u></p>	

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab: 5 mg/kg IV (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Acide folinique : 400 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Oxaliplatine : 100 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Perfusion 5-FU : 3000 mg/m² IV /46h (jour 1-2, toutes les 2 semaines) <p><u>mXELOX-bevacizumab (induction, schéma optionnel)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab: 5 mg/kg IV (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Oxaliplatine : 100 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Capecitabine : 1250-1500 mg/m² x2 /jour, jour 1 (le soir) à jour 8 (le matin), toutes les 2 semaines. <p><u>sLV5FU2-bevacizumab (maintenance : option #1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab: 5 mg/kg IV (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Acide folinique : 400 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Bolus 5-FU: 400 mg/m² IV /15min (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Perfusion 5-FU : 2400 mg/m² IV /46h (jour 1-2, toutes les 2 semaines) <p><u>Capecitabine-bevacizumab (maintenance : option #2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab: 7.5 mg/kg IV (jour 1, toutes les 3 semaines) ▪ Capecitabine: 1000 mg/m² x2 /jour (jour 1 à 14, toutes les 3 semaines) <p><u>Intervalle sans chimiothérapie</u></p> <p>Autorisée après 3 mois de maintenance (décision investigateur) pour les patients répondant aux critères ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1/ contrôle de la maladie, - 2/ durée de la chimiothérapie depuis le début de l'induction : 6 mois, - 3/ Taux de plaquettes à baseline <400.000/mm³, - 4/ niveau ACE normal à la première ou seconde évaluation à partir du début de l'induction 	
<p>-----</p> <p><u>2^{ème} ligne : chimiothérapie à base d'irinotecan + bevacizumab</u></p> <p><u>Schéma recommandé : mFOLFIRI3-bevacizumab</u></p>		

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab : 5 mg/kg IV (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Acide folinique : 400 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Irinotecan : 90 mg/m² IV /1h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Perfusion 5-FU : 2400 mg/m² IV /46h (jour 1-2, toutes les 2 semaines) ▪ Irinotecan : 90 mg/m² IV / 1h (jour 3, toutes les 2 semaines) <p><u>Schéma optionnel : FOLFIRI-bevacizumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab : 5 mg/kg IV (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Acide folinique : 400 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Irinotecan : 180 mg/m² IV /1h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Bolus 5-FU : 400 mg/m² IV /15min (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Perfusion 5-FU : 2400 mg/m² IV /46h (jour 1-2, toutes les 2 semaines) <p>-----</p> <p><u>3^{ème} ligne: Agent Anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) +/- irinotecan</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cetuximab : 400 mg/m² IV /2h (jour 1, cycle 1), puis 250 mg/m² IV /1h (jour 1, toutes les semaines), ou cetuximab 500 mg/m² IV /2h (jour 1, toutes les 2 semaines), ▪ +/- irinotecan: 180 mg/m² IV /1h (jour 1, toutes les 2 semaines) ▪ Panitumumab 6 mg/kg /1h (jour 1, toutes les 2 semaines)
<p>CRITERES PRINCIPAL ET SECONDAIRES</p>	<p>Critère principal : Durée de contrôle de la maladie (DDC) de la stratégie prévue</p> <p>Critères secondaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Temps de détérioration de la qualité de vie (EORTC QLQ C-30) pour des paramètres définis, ▪ Survie globale (OS), ▪ Temps d'échec à la stratégie (TFS), ▪ Survie sans progression (PFS) par séquence thérapeutique, ▪ Durée de contrôle de la maladie (DDC) par médicament, ▪ Taux de réponse tumorale (RR) par séquence thérapeutique (RECIST v1.1), ▪ Taux de chirurgie curative (globale et par séquence thérapeutique), ▪ Profil de sécurité (NCI CTCAE v4.0).

<p>CALENDRIER DES EVALUATIONS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visite de pré-sélection (V1) : dans les 21 jours avant le début du traitement ▪ Visite d'éligibilité (V2): dans les 14 jours avant le début du traitement ▪ Début du traitement de l'étude : jour 1 ▪ Visites d'évaluation tumorales (V3): tous les 2 mois (RECIST 1.1) ▪ Visite de fin de stratégie thérapeutique (V4) ▪ Suivi jusqu'au décès
<p>SOUS-ETUDES TRANSLATIONNELLES</p>	<p>Sous-étude translationnelle #1 (obligatoire pour tous les patients) : circuit EGF</p> <p>Tissu tumoral : bloc tumoral ou métastases (paraffine ou tissu congelé) Echantillon sanguin : sang total</p> <p>Objectif principal : comparer la DDC entre les bras d'après la voie mutationnelle du statut EGF évaluation centralisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : population "sauvage" - Groupe 2 : population "muté" <p>Sous-étude translationnelle #2 (optionnelle) : angiogénèse</p> <p>Echantillon sanguin : plasma pauvre en plaquettes</p> <p>Objectif principal : comparer la DDC entre les bras en fonction des biomarqueurs VEGF.</p>
<p>ANALYSES STATISTIQUES</p>	<p>Nombre total de patients : 500 randomisés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erreur de type I bilatérale (α): 5%, ▪ Erreur de type II (β): 10% (puissance 90%), ▪ Hypothèse réelle (H0): DDC médiane de 16 mois ▪ Hypothèse alternative (H1): DDC médiane de 24 mois (HR=0.67) ▪ Taux anticipé de sortie d'étude : (incluant les patients pour lesquels le statut RAS est déterminé muté après la randomisation ou pour lesquels le statut mutationnel RAS complet est encore inconnu après deux cycles de traitements): 10% <p><u>Randomisation</u></p> <p>Randomisation par technique de minimisation, ratio 1:1</p> <p>Critères de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centre, - Score pronostique GERCOR, utilisant ECOG PS et taux sérique HDL (groupe à faible risqué vs groupe à risque intermédiaire vs groupe à risque élevé) - Utilisation antérieure d'oxaliplatine en situation adjuvante (oui vs non)

	- Extension de la maladie métastatique (foie seulement vs autre).
--	---

PLANNING DES PROCEDURES DE L'ETUDE

Calendrier des visites	Avant randomisation		Phase de traitement		Fin de stratégie	SUIVI
	Présélection		Traitement (chaque cycle)	V3 Evaluations (tous les 2 mois)		
	jour ≤21	jour ≤14				
Consentement patient	X					
Démographie, taille	X					
Cancer et antécédents thérapeutiques	X					
Status RAS sauvage ¹ (obligatoire)	X					
ECC ²	X					
Examen Clinique et signes vitaux ³		X	X	X	X	
Poids		X	X	X	X	
Indice de performance ECOG		X	X	X	X	
Evaluation tumorale (RECIST v1.1)	X			X		
Bilan hématologique ⁴		X	X	X	X	
Bilirubine		X	X (irinotecan)	X	X	
Biochimie 1: INR, aPTT, D-Dimères,		X				
Biochimie 2: créatinine, Ca, Mg, ASAT, ALAT, PAL, HDL, CRP		X		X	X	
Biochimie 3: ACE		X		X		
Biochimie 4: analyse urinaire ⁵		X (tous les patients)	X (bevacizumab)		X (tous les patients)	
Test de grossesse (urinaire ou sanguin) pour femmes en âge de procréer ⁶		X ⁶				
Questionnaire qualité de vie (EORTC QLQ C-30)		X		X	X	
Sous-étude translationnelle #1 (obligatoire) ✓ Tissu tumoral (primitif ou métastases)	X					
✓ Sang total ⁷ (pour analyse non-génétique)		X ⁷	X ⁷			
Sous-étude translationnelle #2 (optionnelle)						
✓ Echantillon de plasma pauvre en plaquettes ⁸		X ⁸	X ⁸			
Evénements indésirables			X	X	X	X
Survie and statut tumoral, traitements anti-cancéreux autres						X

1. Status RAS sauvage selon évaluation locale - Dans des circonstances exceptionnelles, le statut mutationnel RAS pourra être en attente au moment de la randomisation, à condition qu'il soit obtenu dans les deux premiers cycles du traitement de première ligne; les patients pour lesquels le statut RAS est déterminé muté après l'inclusion ou pour lesquels le statut mutationnel RAS est encore inconnu après avoir reçu deux cycles seront exclus de l'étude
2. ECG: à renouveler pendant le traitement si cliniquement pertinent.
3. Y compris un examen neurologique, pression artérielle
4. Formule sanguine : hémoglobine, plaquettes, globules blancs incluant répartition (neutrophiles, lymphocytes, monocytes)
5. Si test bandelette urine ≥2+ en protéine : les urines des 24h doivent contenir ≤1g de protéine pour éligibilité
6. Test de grossesse à faire dans les 7 jours avant randomisation
7. Avant cycles 1&2 de la 1^{ère} ligne dans les deux bras et avant cycles 1&2 de la 3^{ème} ligne dans le bras 2
8. Avant cycles 1,2,3 de chaque ligne de traitement dans les deux bras