

## FOLFIRINOX-R

**Etude de phase I/II avec escalade de dose évaluant la sécurité, l'efficacité et la tolérance de l'association du FOLFIRINOX avec le régorafénib chez des patients porteurs d'une tumeur colorectale métastatique RAS muté**

**Phase** : II, Précoce

**Type d'essai** : Académique / Institutionnel

**Etat de l'essai** : Ouvert

## Objectif principal

---

Évaluer le taux de contrôle de la maladie à 48 semaines.

## Objectifs secondaires

---

Évaluer la sécurité de l'association selon les critères NCI-CTC v5.

Évaluer le taux de réponse global et le taux de contrôle de la maladie selon les critères RECIST v1.1.

Évaluer la durée de la réponse chez les patients qui n'ont pas été opérés pour leurs métastases.

Évaluer le taux de réponse à 8 semaines selon les critères RECIST v1.1.

Évaluer la profondeur de la réponse.

Évaluer le taux de resectabilité et de non résectabilité chez les patients ayant des métastases strictement localisées au foie.

Évaluer la survie sans progression.

Évaluer la survie globale.

## Résumé / Schéma de l'étude

---

Il s'agit d'une étude de phase 1-2, randomisée, séquentielle et multicentrique.

L'étude comprend 2 phases :

Phase 1 (escalade de dose) : les patients reçoivent une chimiothérapie de type FOLFIRINOX IV de J1 à J3 associée à du regorafenib PO de J4 à J10 selon un schéma d'escalade de dose. Le traitement est répété tous les 14 jours en

l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

**Phase 2 (expansion de cohortes)** : les patients reçoivent une chimiothérapie de type FOLFIRINOX IV associée à du regorafenib PO à la dose la mieux adaptée déterminée lors de l'étape 1. Le traitement est répété tous les 14 jours en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

## Critères d'inclusion

---

- 1 Âge  $\geq$  18 ans.
- 2 Cancer colorectal métastatique à type d'adénocarcinome du côlon ou du rectum confirmé histologiquement synchrone ou métachrone non résecable.
- 3 Mutation RAS homozygote, mutation sauvage du gène de la DPD et mutation hétérozygote, homozygote sauvage du gène de l'UGT1A1 documentée.
- 4 Au moins une lésion mesurable radiographiquement par tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique selon les critères RECIST v1.1.
- 5 Indice de performance  $\leq$  1 (OMS).
- 6 Espérance de vie  $\geq$  3 mois.
- 7 Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles  $\geq$   $1,5 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq$   $100 \times 10^9/L$  et hémoglobine  $\geq$  9 g/dL.
- 8 Fonction de coagulation : INR  $<$   $1,5 \times$  LSN ; PT  $\leq$   $1,5 \times$  LSN et aPTT  $\leq$   $1,5 \times$  LSN.
- 9 Fonction hépatique : bilirubine sérique  $\leq$   $1,5 \times$  LSN, phosphatase alcaline  $\leq$   $2,5 \times$  LSN ( $5 \times$  LSN dans le cas de des métastases hépatiques et/ou osseuse et transaminases  $\leq$   $2,5 \times$  LSN ( $\leq$   $5 \times$  LSN dans le cas de métastase hépatique).
- 10 Fonction cardiaque : intervalle QT corrigé  $\leq$  470 msec (facteur de correction de Fredericia).
- 11 Fonction rénale : clairance de la créatinine  $\geq$  50 mL /min (formule de Cockcroft-Gault) ou  $\leq$   $1,5 \times$  LSN et protéinurie de 24h de grade 3  $\leq$  3.5 g/24 h (NCI-CTCAE v5).
- 12 Fonction ionique : calcium  $\leq$   $1,2 \times$  LNS ; magnésium  $\leq$   $1,2 \times$  LSN et potassium  $\geq$  LIN.
- 13 Fonction pancréatique : lipase  $\leq$   $1,5 \times$  LSN.
- 14 Test de grossesse urinaire ou sérique négatif dans les 7 jours précédant le début du traitement à l'étude.
- 15 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude et au moins pendant 4 mois après la fin de du traitement à l'étude.
- 16 Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- 17 Consentement éclairé signé.

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Tumeurs cérébrales ou méningées métastatiques symptomatiques 6 mois après la fin d'une chimiothérapie adjuvante.
- 2 Toute pathologie entraînant une malabsorption.
- 3 Antécédent de fistule gastro-intestinale ou perforation.
- 4 Maladie pulmonaire interstitielle avec signes et symptômes persistants.
- 5 Neuropathie périphérique  $>$  grade 1 (NCI-CTCAE v5).
- 6 Déshydratation  $\geq$  grade 1 selon les critères NCI-CTCAE V5.
- 7 Infection continue  $>$  grade 2 selon les critères NCI-CTCAE v5.
- 8 Antécédents de diathèse hémorragique.
- 9 Plaie non cicatrisée, ulcère ou fracture osseuse.
- 10 Trouble convulsif nécessitant un traitement médicamenteux.
- 11 Cancer antérieur ou concomitant distinct du cancer colorectal 5 ans avant l'inclusion dans l'étude. Les patients ayant un cancer du col de l'utérus traité curativement in situ, un cancer de la peau hors mélanome et des tumeurs superficielles de la vessie (tumeur non invasive, carcinome in situ et invasion de la lamina propria) sont autorisés.

- 12 Hypertension non contrôlée.
- 13 Insuffisance cardiaque congestive NYHA  $\geq 3$ , infarctus du myocarde dans les 6 mois ou avec une fraction d'éjection réduite, angor instable, arythmies cardiaques nécessitant un traitement antiarythmique, évènement thrombotiques ou emboliques artériels ou veineux tels que les accidents vasculaires cérébraux (y compris les accidents ischémiques transitoires), les thromboses veineuses profondes ou les embolies pulmonaires dans les 6 mois précédant le début du traitement.
- 14 Vaccin vivant atténué dans les 10 jours avant de débiter le traitement et dans les 3 mois précédant l'inclusion.
- 15 Antécédent d'allogreffe d'organe.
- 16 Traitement antérieur pour le cancer colorectal métastatique.
- 17 Traitement concomitante de millepertuis.
- 18 Traitement antérieur par radiothérapie dans les 28 jours précédant la première dose du traitement.
- 19 Intervention chirurgicale majeure dans les 28 jours suivant le début du traitement à l'étude.
- 20 Antécédents d'allergie et hypersensibilité connue aux composants de l'un des médicaments à l'étude, ou à l'un des excipients des produits.
- 21 Toute condition sociale, médicale, psychiatrique, toxicomanie ou anomalie de laboratoire pouvant empêcher le patient de se conformer aux contraintes du protocole.
- 22 Être ou avoir un membre de la famille immédiate (par exemple, le conjoint, le parent, le tuteur légal, le frère ou la soeur ou l'enfant) qui travaille dans un site d'investigation ou fait partie du personnel du sponsor directement impliqué dans cet essai, sauf autorisation éthique prospective. Incapacité à avaler un traitement.
- 23 Patient privé de liberté, sous tutelle ou curatelle. Incapacité à avaler un traitement.
- 24 Traitement expérimental au cours des 30 jours précédant l'instauration du traitement de l'étude. Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.
- 25 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Mai 2019  
Fin estimée des inclusions : Décembre 2020  
Nombre de patients à inclure : 87

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Ludovic EVESQUE  
Investigateur principal

## Coordonnateur(s)

---

Pr. Antoine ADENIS

Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) Val d'Aurelle - CLCC Montpellier

**Email** : [Antoine.Adenis@icm.unicancer.fr](mailto:Antoine.Adenis@icm.unicancer.fr)

## **Promoteur(s)**

---

### **Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) Val d'Aurelle - CLCC Montpellier**

Dr. Jean-Pierre BLEUSE

Directeur Scientifique

**Email** : [jean-pierre.bleuse@icm.unicancer.fr](mailto:jean-pierre.bleuse@icm.unicancer.fr)

*Dernière mise à jour le 30 juillet 2019*

---

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >