

SYNOPSIS

Titre	PRODIGE 51 – FFCD 1601 – GASTFOX ESSAI DE PHASE III RANDOMISE EVALUANT LE FOLFOX AVEC OU SANS DOCETAXEL (TFOX) EN 1^{ère} LIGNE DE CHIMIOTHERAPIE DES ADENOCARCINOMES OESO-GASTRIQUES LOCALEMENT AVANCES OU METASTATIQUES
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Etude de Phase III randomisée, ouverte, multicentrique
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal : L'objectif principal de cette étude de phase III est de comparer la survie sans progression (radiologique et/ou clinique) entre les deux bras FOLFOX (Bras A) et TFOX (Bras B) de traitement.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale - Taux de réponse objective - Index thérapeutique - Toxicités (événements indésirables) selon le NCI CTC v4.0 - Qualité de vie (questionnaire EORTC QLQ-C30 + STO- 22)
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique (tout Siewert), histologiquement prouvé (sur tumeur primitive ou lésion métastatique), - HER2 négatif (le statut HER2 positif est défini par un test IHC positif à 3+ ou IHC à 2+ avec FISH positif) - Maladie métastatique ou non résecable (localement avancée) - Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 (au moins une lésion mesurable) - Pas d'acte chirurgical majeur dans les 4 semaines précédant la randomisation - Patient éligible pour une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de 5FU, d'acide folinique et d'oxaliplatine (FOLFOX) sans ou avec docétaxel (TFOX) - OMS : 0-1 - Age \geq 18 ans - IMC $>$ 18 - Espérance de vie \geq à 3 mois - PNN \geq 1500/mm³, plaquettes \geq 100 000/mm³, hémoglobine \geq 10 g/dL - ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) \leq 3,5 fois la LSN, PAL \leq 6 fois la LSN - Bilirubine \leq 1,5 fois la LSN, - Clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft and Gault \geq 50 mL/min - Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif (β HCG) avant le début du traitement - Les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes (ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer) doivent s'engager à utiliser un moyen de contraception efficace, sans interruption et pendant toute la durée du traitement et les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose de traitement - Patient affilié au régime de sécurité sociale - Information du patient et signature du consentement éclairé
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Présence de métastases cérébrales ou méningées - Présence de neuropathie \geq grade 2 selon NCIC-CTC 4.0 - Déficit connu en DPD - Intervalle QT/QTc $>$ 450 msec pour les hommes et $>$ 470 msec pour les femmes - $K^+ <$ LIN, $Mg^{2+} <$ LIN, $Ca^{2+} <$ LIN - Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans l'étude (cf RCP annexe 7) - Chimiothérapie ou radio-chimiothérapie en situation adjuvante terminée depuis moins de 12 mois - Chimiothérapie antérieure par oxaliplatine (exceptée pour la chimiothérapie adjuvante) - Chimiothérapie antérieure par docétaxel - Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, cardiaque - Patients VIH+ - Radiothérapie dans les 4 semaines précédant la randomisation - Autre cancer concomitant ou antécédents de cancer dans les 5 ans, à l'exception d'un carcinome <i>in situ</i> du col de l'utérus ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde, considéré comme guéri - Patient inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale

	<ul style="list-style-type: none"> - Femme enceinte ou allaitante - Personnes privées de liberté ou sous tutelle - Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques
Traitement de l'étude	<p>Bras A (bras de référence) : FOLFOX Une cure tous les 14 jours : Acide folinique : 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si Elvorine) en IV sur 2 heures Oxaliplatine : 85 mg/m² en IV sur 2 heures 5FU bolus : 400 mg/m² en IV en bolus de 10 minutes 5FU continu : 2400 mg/m² en IV sur 46 heures</p> <p>Bras B (bras expérimental) : TFOX Une cure tous les 14 jours : Acide folinique : 400 mg/m² (ou 200 mg/m² si Elvorine) en IV sur 2 heures Oxaliplatine : 85 mg/m² en IV sur 2 heures Docetaxel : 50 mg/m² en IV sur 1 heure 5FU continu : 2400 mg/m² en IV sur 46 heures</p> <p>Dans les deux bras, les cures seront répétées jusqu'à progression, toxicité inacceptable, refus du patient ou décision de l'investigateur.</p>
Randomisation	<p>La randomisation (1:1) des patients se fera selon la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs de stratification suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centre - OMS : 0 vs 1 - Chimiothérapie ou radio-chimiothérapie adjuvante : oui vs non - Stade de la tumeur : localement avancée vs métastatique - Localisation de la tumeur : estomac vs JOG - Type pathologique : adénocarcinomes à cellules indépendantes (ADCI) vs non ADCI
Calcul de la taille de l'échantillon	<p>Les hypothèses concernant le critère de jugement principal sont : H₀ : Les médianes de SSP ne sont pas différentes entre les deux bras. H₁ : Une différence de 2 mois de la médiane de SSP est espérée (HR=0,733, passage de 5,5 mois dans le bras A (FOLFOX) à 7,5 mois dans le bras B (TFOX)).</p> <p>En considérant un risque α bilatéral de 5% et une puissance de 90%, 454 évènements (progression radiologique ou clinique ou décès) sont nécessaires pour démontrer cette différence.</p> <p>Avec un suivi de 24 mois, un taux de recrutement de 11 patients par mois et en prenant compte 10% de patients perdus de vue, il est nécessaire d'inclure 506 patients au total (253 patients/bras).</p> <p>Une analyse intermédiaire est prévue à 50% des évènements soit 227 évènements (progression radiologique ou clinique ou décès). L'analyse intermédiaire est planifiée pour mettre en évidence précocement l'efficacité (rejet de H₀) ou la futilité (accepter H₀). Les p-values seront calculées avec la fonction d'O'Brien – Fleming selon le nombre réel d'évènements.</p>
Analyse statistique	<p>Les analyses seront faites en intention de traiter (ITT) sur tous les patients randomisés, quels que soient leur éligibilité et le traitement reçu.</p>
Etude ancillaire	<p>Une étude biologique évaluera :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les polymorphismes génétiques constitutionnels pouvant influencer l'efficacité et la tolérance des molécules de chimiothérapie (UGT1A1, ERCC1, MTHFR, DPD, TS ...). - La recherche de biomarqueurs immuno-histochimiques (coupe de paraffine) prédictifs de réponse aux traitements - La corrélation entre la concentration d'ADN tumoral circulant et la réponse au traitement ainsi que le pronostic de la maladie. Détermination des facteurs de résistance à la maladie.
Nombre de patients	506 patients
Durée d'inclusion et de participation de chaque patient	<p>Rythme des inclusions théoriques : 11 patients par mois théorique Nombre de centres : 40 centres Début théorique des inclusions : octobre 2016 Fin théorique des inclusions : 46 mois après le début des inclusions, soit août 2020 Fin de l'étude : 2 ans de suivi pour le dernier patient inclus soit août 2022</p>