

**SYNOPSIS**

<p><b>Titre</b></p>	<p align="center"><b>PRODIGE 55 - SOCRATE</b>  <u>Sec</u><u>O</u><u>n</u><u>d</u><u>e</u> ligne de <u>C</u><u>h</u><u>i</u><u>m</u><u>i</u><u>o</u><u>t</u><u>h</u><u>é</u><u>r</u><u>a</u><u>p</u><u>i</u><u>e</u> avec <u>R</u><u>A</u><u>m</u><u>u</u><u>c</u><u>i</u><u>r</u><u>u</u><u>m</u><u>a</u><u>b</u> +/- <u>p</u><u>a</u><u>c</u><u>l</u><u>i</u><u>T</u><u>a</u><u>x</u><u>e</u><u>l</u> chez le <u>s</u><u>u</u><u>j</u><u>e</u><u>t</u> <u>â</u><u>g</u><u>e</u> avec un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique</p> <p align="center">EudraCT n° 2017-001683-37</p>
<p><b>Promoteur</b></p>	<p>Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)</p>
<p><b>Schéma</b></p>	<p>Etude de Phase II randomisée non-comparative, ouverte, multicentrique</p>
<p><b>Objectifs de l'étude</b></p>	<p><b>Objectif principal (co-critère) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux de patients vivants à 6 mois</li> <li>• Qualité de vie à 4 mois évaluée sur les 3 dimensions cibles suivantes du questionnaire EORTC QLQ-ELD14: mobilité, fardeau de la maladie et inquiétudes face au futur</li> </ul> <p><b>Objectifs secondaires:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres dimensions de la qualité de vie à 4 mois (questionnaire EORTC QLQ-C30 et autres dimensions du questionnaire QLQ-ELD14)</li> <li>• Temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie relative à la santé (EORTC QLQC30 et QLQ-ELD14)</li> <li>• Temps jusqu'à dégradation de l'autonomie (4-IADL)</li> <li>• Survie globale</li> <li>• Toxicité (NCI CTC 4.0)</li> <li>• Dose intensité pour chaque produit</li> <li>• Temps jusqu'à échec du traitement (temps entre la randomisation et la progression de la maladie, l'interruption du traitement ou le décès)</li> <li>• Survie sans progression (clinique et/ou radiologique) selon l'investigateur et selon la relecture centralisée</li> <li>• Meilleure réponse tumorale (si maladie mesurable) durant le traitement selon l'investigateur et en relecture centralisée</li> <li>• Identifier des facteurs gériatriques pronostiques et prédictifs de l'efficacité et de la tolérance du traitement</li> <li>• Identifier des facteurs nutritionnels pronostiques et prédictifs de la tolérance du traitement</li> </ul>
<p><b>Critères d'inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique, métastatique ou localement évolué, non résecable, histologiquement prouvé, quel que soit le statut HER2</li> <li>• Patient <math>\geq</math> 70 ans</li> <li>• OMS <math>&lt;</math> 2</li> <li>• Espérance de vie estimée <math>&gt;</math> 3 mois</li> <li>• Maladie mesurable ou non mesurable selon les critères RECIST 1.1</li> <li>• Progression documentée lors d'une première ligne de chimiothérapie ou dans les 4 mois après le dernier cycle administré pour la maladie métastatique ou localement évoluée, ayant compris une fluoropyrimidine et un sel de platine ou de l'irinotécan (avec ou sans anthracycline) ou dans les 6 mois suivant la dernière dose de traitement adjuvant comprenant une fluoropyrimidine et un sel de platine (un traitement par immunothérapie est autorisé)</li> <li>• Fonctions hématologique, rénale et hépatique adéquates :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PNN <math>\geq</math> 1 500 / mm<sup>3</sup>, plaquettes <math>\geq</math> 100 000/mm<sup>3</sup>, hémoglobine <math>\geq</math> 9 g/dl</li> <li>○ créatininémie <math>\leq</math> 1,5 x LNS et clairance de la créatinine (MDRD) <math>\geq</math> 40 ml/min</li> <li>○ Bilirubine totale <math>\leq</math> 1,5 x LNS, ASAT et ALAT <math>\leq</math> 3 x LNS (<math>\leq</math> 5 x LNS en présence de métastases hépatiques)</li> <li>○ INR <math>\leq</math> 1,5 ou INR <math>\leq</math> 3 pour les patients sous AVK et TCA <math>\leq</math> 5 s sous la LNS</li> <li>○ Protéinurie sur bandelette <math>\leq</math> 1+ ou protéinurie des 24 heures <math>&lt;</math> 1 g au total</li> </ul> </li> </ul>

**SYNOPSIS**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 + QLQ-ELD-14, complété, faxé au CRGA</li> <li>• Questionnaire gériatrique IADL complété, faxé au CRGA</li> <li>• Consentement éclairé signé</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métastase cérébrale connue</li> <li>• Traitement antérieur par taxanes</li> <li>• Traitement antérieur par un antiangiogénique</li> <li>• Neuropathie de grade <math>\geq 2</math> (NCI-CTCAE 4.0)</li> <li>• Occlusion ou sub-occlusion intestinale non résolue ou maladie inflammatoire intestinale (Crohn, recto-colite hémorragique,...) ou résection digestive étendue associée à une diarrhée chronique</li> <li>• Perforation digestive et/ou fistule dans les 6 mois précédant la randomisation</li> <li>• Saignement digestif datant de moins de 3 mois de grade <math>\geq 3</math> (NCI-CTCAE 4.0)</li> <li>• Prise chronique d'antiplaquetaires (incluant l'aspirine, mais une prise journalière <math>\leq</math> à 325 mg/jour est acceptée), d'anti inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, naproxen), de dipyridamole ou clopidogrel ou agents similaires</li> <li>• Tout événement thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire,...) dans les 6 mois précédant la randomisation</li> <li>• Antécédent d'embolie pulmonaire ayant mis en jeu le pronostic vital dans les 6 mois précédant la randomisation</li> <li>• Thrombose veineuse profonde, ou embolie pulmonaire, ou toute autre thrombose significative (thrombose de la veine porte ou thrombose sur cathéter ou thrombose veineuse superficielle ne sont pas considérées comme significatives) dans les 3 mois précédant le début du traitement protocolaire</li> <li>• Insuffisance cardiaque congestive non compensée ou arythmie non contrôlée</li> <li>• Hypertension artérielle non contrôlée (<math>\geq 140/90</math> mm Hg <math>&gt;</math> à 4 semaines) en dépit d'un traitement antihypertenseur correctement observé</li> <li>• Cirrhose Child-Pugh B ou C ; ou cirrhose (quel que soit le stade) avec antécédent d'encéphalopathie hépatique, ou ascite cliniquement significative (qui requière des diurétiques ou des ponctions) résultant d'une cirrhose.</li> <li>• Plaie sérieuse ou non cicatrisée ou ulcère peptique ou fracture dans les 28 jours précédant la randomisation</li> <li>• Radiothérapie ou chirurgie majeure dans les 28 jours précédant le début du traitement protocolaire, ou chirurgie mineure/pose de chambre implantable dans les 7 jours précédant le début du traitement protocolaire</li> <li>• Allergie connue au paclitaxel ou au ramucirumab</li> <li>• Autre cancer concomitant ou antécédents de cancer dans les 5 ans, à l'exception d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde ou tout autre carcinome in situ, considéré comme guéri</li> <li>• Absence de contraception efficace chez les patients (homme et/ou femme) en âge de procréer, et/ou leurs partenaires, jusqu'à au moins 6 mois après la fin du traitement par le paclitaxel</li> <li>• Personne sous tutelle, sous curatelle, et sauvegarde de justice ou personne privée de liberté</li> <li>• Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques</li> </ul>
<b>Traitement de l'étude</b>	<p><b>Bras A (bras expérimental) : Ramucirumab (J1=J28)</b>          Ramucirumab IV 8 mg/kg à J1 et J15</p> <p><b>Bras B (bras contrôle) : Ramucirumab plus Paclitaxel (J1=J28)</b>          Ramucirumab IV 8 mg/kg à J1 et J15          Paclitaxel IV 80 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8 et J15</p>

**SYNOPSIS**

<b>Randomisation</b>	<p><b>La randomisation (selon le ratio 1 :1) des patients se fera selon la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centre</li> <li>• Score 4-IADL : <math>\leq 7</math> ou = 8</li> <li>• Type histologique : ADCI (+ de 50% de cellules indépendantes) vs non ADCI</li> </ul>
<b>Calcul de la taille de l'échantillon</b>	<p>L'étude a un co-critère de jugement principal avec un ajustement du risque alpha selon la méthode de Bonferroni. Le risque alpha est réparti de la façon suivante : 2% pour la survie globale et 3% pour le critère sur la qualité de vie (1% pour chacune des 3 dimensions). L'essai sera jugé positif si la conclusion sur la survie globale à 6 mois est positive et/ou si la conclusion sur la qualité de vie relative à la santé est positive.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les analyses seront effectuées en intention de traiter, c'est à dire que les données des patients seront analysées en fonction du traitement attribué à la randomisation et quels que soient les critères d'inclusion et de non inclusion.</p> <p>Un plan d'analyse statistique (PAS) sera rédigé avant le gel de la base de données pour l'analyse intermédiaire sur la SG et pour l'analyse finale de l'essai.</p>
<b>Etudes ancillaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse de l'ADN tumoral circulant avant et pendant le traitement permettant d'identifier des marqueurs prédictifs ou pronostiques de la réponse au traitement</li> <li>• Analyse de la pharmacocinétique du ramucirumab pour la prédiction de la réponse et de la tolérance de ce traitement</li> <li>• Facteurs scannographiques précoces de réponse au traitement</li> </ul>
<b>Nombre de patients</b>	<p>112 patients</p>
<b>Durée d'inclusion et de participation de chaque patient</b>	<p>Rythme des inclusions théoriques : 2 patients par mois          Nombre de centres : 50 centres actifs          Début théorique des inclusions: juin 2018          Fin théorique des inclusions: 54 mois (4.5 ans) après le début des inclusions, soit décembre 2022          Fin d'étude (analyse du critère principal et secondaire) : août 2023</p>