

SYNOPSIS

Titre	<p style="text-align: center;">PRODIGE 62 – FFCD 1701 – OESIRI</p> <p style="text-align: center;">NaI-IRI/LV5FU VERSUS PACLITAXEL EN DEUXIEME LIGNE DE TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CARCINOME DE L'ŒSOPHAGE EPIDERMOIDE METASTATIQUE</p> <p style="text-align: center;">Étude de phase II multicentrique, randomisée, non comparative</p>
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Plan	Essai de phase II multicentrique, randomisé, non comparatif, mené en ouvert
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Évaluer le taux de patients vivants à 9 mois <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression (SSP) (clinique et/ou radiologique) • Survie globale (SG) • Taux de meilleure réponse sous traitement selon les critères RECIST 1.1 (selon l'investigateur et en relecture centralisée) • Toxicités (NCI CTC 4.0) • Qualité de vie (questionnaires QLQ-C30 et OES18 de l'EORTC)
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome épidermoïde de l'œsophage métastatique prouvé histologiquement • Patient en échec de traitement de 1^{ère} ligne à base d'oxaliplatine ou de cisplatine. Les patients présentant une maladie résécable traitée par chirurgie ou chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base d'oxaliplatine ou de cisplatine (avec ou sans radiothérapie) peuvent être inclus si une récurrence est survenue moins de 6 mois après la fin du traitement • Âge ≥ 18 ans • Maladie non résécable, mesurable ou non mesurable selon les critères RECIST 1.1 • Statut de performance OMS ≤ 2 • PNN ≥ 1500/mm³ (sans utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques), plaquettes ≥ 100 000/mm³, hémoglobine ≥ 9 g/dl (les transfusions sanguines sont autorisées pour les patients ayant des taux d'hémoglobine inférieurs à 9 g/dl) • Bilirubine totale ≤ 2 x LNS (le drainage biliaire est autorisé en cas d'obstruction biliaire) ; albumine ≥ 25 g/L ; ASAT ≤ 2,5 x LNS, et ALAT ≤ 2,5 x LNS (≤ 5 x LNS si métastases hépatiques) • Clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min selon la formule MDRD • ECG normal ou ECG sans aucun résultat cliniquement significatif • Patient capable de comprendre et de signer un consentement éclairé (ou ayant un représentant légal capable de le faire) • Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif dans les 7 jours précédant l'inclusion • 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 des moyens de contraception efficaces tout au long de l'étude et au cours des 7 mois suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude • Patient affilié à la Sécurité sociale • Suivi régulier possible
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Métastases cérébrales sauf si elles sont asymptomatiques ou stables sous corticothérapie pendant deux semaines. La radiothérapie est nécessaire avant l'inclusion s'il y a des symptômes • Troubles gastro-intestinaux cliniquement significatifs, incluant les affections hépatiques, hémorragiques, inflammatoires, obstructives ou une diarrhée > grade 1 • Antécédent de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin non contrôlé • Maladie de Gilbert connue (UGT1A1*28 homozygote) • Pneumopathie interstitielle • Association avec traitement par millepertuis • Antécédent d'opération de Whipple • Indice de masse corporel < 18.5 kg/m² • Association avec la Sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD comme la brivudine • Antécédents de cancer évolutif ou en rémission datant de moins de 3 ans (les patients ayant présenté un cancer in situ ou un cancer basocellulaire ou épidermoïde de la peau au cours des 3 dernières années sont éligibles).

	<ul style="list-style-type: none"> Événements thromboemboliques artériels sévères (infarctus du myocarde, angor instable, AVC) moins de 3 mois avant l'inclusion. Insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III ou IV, arythmie ventriculaire ou pression artérielle non contrôlée. Neuropathie significative \geq grade 2 selon les critères NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v.4.0. Hypersensibilité ou allergie connue à un composant des médicaments utilisés dans l'étude. Déficit en DPD partiel ou complet (dihydropyrimidine déshydrogénase) (défini par une uracilémie \geq 16 ng/ml Traitement expérimental administré au cours des 4 semaines précédant le premier jour de la chimiothérapie programmée dans cette étude. Vaccination par des vaccins vivants atténués pendant l'étude ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement Utilisation de puissants inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, ou présence de quelconques autres contre-indications à l'irinotecan. Patient sous tutelle ou/et privé de liberté Femme enceinte ou allaitante
Traitement à l'étude	<p>Bras A (bras expérimental) : Nal IRI plus LV5FU (J1=J29) Nal-IRI : 70 mg/m² IV (4.3 mg/ml de base d'irinotecan libre) sur 90 minutes Suivi de l'acide folinique 400 mg/m² IV sur 30 minutes ou acide L-folinique : 200 mg/m² sur 30 minutes Puis 5FU 2 400 mg/m² sur 46 heures à J1 et J14 Bras B (bras contrôle) : PACLITAXEL (J1=J29) Paclitaxel : 80 mg/m² à J1, J8 et J15</p>
Randomisation	<p>Les patients seront randomisés selon un ratio 1 :1 en utilisant la technique de minimisation. La randomisation sera stratifiée en fonction des facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Centre Statut de performance OMS : 0/1 versus 2
Calcul de la taille de l'échantillon	<p>Les hypothèses cliniques de l'étude sont les suivantes : H₀ : un pourcentage de patients vivants à 9 mois de 40% n'est pas intéressant. H₁ : un pourcentage de patients vivants à 9 mois de 60% est attendu. Avec un risque α unilatéral de 5 % et une puissance de 85%, en utilisant la méthode binomiale exacte, il convient de randomiser 50 patients par bras. En tenant compte d'un taux de patients perdus de vue de 5%, 53 patients seront randomisés par bras (pour un total de 106 patients). Le Bras B est le bras contrôle. La conclusion de l'étude reposera uniquement sur le Bras A (bras expérimental), selon la règle suivante :</p> <p>Sur 50 patients évaluable, si 27 patients ou plus sont vivants 9 mois après la randomisation, alors le traitement sera considéré comme efficace.</p>
Analyse statistique	<p>Les caractéristiques à l'inclusion seront décrites au moyen de statistiques descriptives habituelles : pourcentages pour les variables qualitatives et moyenne (+/- écart type), médiane (intervalle interquartile et étendue) pour les variables quantitatives. Les résultats seront présentés par bras de traitement et pour l'ensemble de la population. Les résultats concernant les critères d'efficacité et de tolérance seront présentés par bras de traitement. Le critère principal de jugement sera analysé sur la population ITTm, constituée de tous les patients évaluable randomisés (i.e. non perdus de vue à 9 mois et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude). Pour le critère de jugement principal, un intervalle de confiance unilatéral à 95% sera calculé. Les critères de survie (SG et SSP) seront analysés par la méthode de Kaplan-Meier. Toutes les toxicités seront décrites par classe de systèmes d'organes et terme préférentiel et par bras de traitement. Un plan d'analyse statistique sera rédigé avant le gel de la base de données.</p>
Étude ancillaire	<p>Une analyse de l'ADN tumoral circulant (utilisant les mutations génétiques, notamment de TP53, et des analyses de méthylation de l'ADN) sera réalisée avant le traitement de 1^{ère} cure et à J28, afin de rechercher les facteurs prédictifs de réponse au traitement (diminution de l'ADN libre). L'analyse des mêmes biomarqueurs sera réalisée sur un échantillon de tissu tumoral (ou 10 lames) fixé et inclus en paraffine. L'échantillon sanguin et tissulaire seront envoyés au centre de ressources biologiques de la FFCD (EPIGENETEC) à Paris.</p>
Nombre de patients	106 patients
Durée de recrutement et durée de participation de chaque patient	<p>Rythme théorique de recrutement : 3 par mois Nombre de centres : 50 Début théorique du recrutement : octobre 2018 Fin théorique du recrutement : décembre 2023 Fin de l'essai (analyse des critères principal et secondaires de jugement) : décembre 2024</p>

