

## SYNOPSIS

<b>Titre</b>	<b>PRODIGE 51 – FFCD 1601 – GASTFOX</b> <b>ESSAI DE PHASE III RANDOMISEE EVALUANT LE FOLFOX AVEC OU SANS DOCETAXEL (TFOX) EN 1<sup>ère</sup> LIGNE DE CHIMIOTHERAPIE DES ADENOCARCINOMES OESO-GASTRIQUES LOCALEMENT AVANCES OU METASTATIQUES</b>
<b>Promoteur</b>	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
<b>Schéma</b>	Etude de Phase III randomisée, ouverte, multicentrique
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><b>Objectif principal :</b> 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><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie globale</li> <li>- Taux de réponse objective</li> <li>- Index thérapeutique</li> <li>- Toxicités (événements indésirables) selon le NCI CTC v4.0</li> <li>- Qualité de vie (questionnaire EORTC QLQ-C30 + STO- 22)</li> </ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique (tout Siewert), histologiquement prouvé (sur tumeur primitive ou lésion métastatique),</li> <li>- HER2 négatif (le statut HER2 positif est défini par un test IHC positif à 3+ ou IHC à 2+ avec FISH positif)</li> <li>- Maladie métastatique ou non résecable (localement avancée)</li> <li>- Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 (au moins une lésion mesurable)</li> <li>- Pas d'acte chirurgical majeur dans les 4 semaines précédant la randomisation</li> <li>- Patient éligible pour une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie à base de 5FU, d'acide folinique et d'oxaliplatine (FOLFOX) sans ou avec docétaxel (TFOX)</li> <li>- OMS : 0-1</li> <li>- Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>- IMC <math>&gt;</math> 18</li> <li>- Espérance de vie <math>\geq</math> à 3 mois</li> <li>- PNN <math>\geq</math> 1500/mm<sup>3</sup>, plaquettes <math>\geq</math> 100 000/mm<sup>3</sup>, hémoglobine <math>\geq</math> 10 g/dL</li> <li>- ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) <math>\leq</math> 3,5 fois la LSN, PAL <math>\leq</math> 6 fois la LSN</li> <li>- Bilirubine <math>\leq</math> 1,5 fois la LSN,</li> <li>- Clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft and Gault <math>\geq</math> 50 mL/min</li> <li>- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif (<math>\beta</math> HCG) avant le début du traitement</li> <li>- 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</li> <li>- Patient affilié au régime de sécurité sociale</li> <li>- Information du patient et signature du consentement éclairé</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de métastases cérébrales ou méningées</li> <li>- Présence de neuropathie <math>\geq</math> grade 2 selon NCIC-CTC 4.0</li> <li>- Patient présentant un déficit complet ou partiel en DPD, défini par une uracilémie <math>\geq</math> 16 ng/ml Intervalle QT/QTc <math>&gt;</math> 450 msec pour les hommes et <math>&gt;</math> 470 msec pour les femmes</li> <li>- <math>K^+ &lt;</math> LIN, <math>Mg^{2+} &lt;</math> LIN, <math>Ca^{2+} &lt;</math> LIN</li> <li>- Toute contre-indication spécifique ou allergie connue aux médicaments utilisés dans l'étude (cf RCP annexe 7)</li> <li>- Chimiothérapie ou radio-chimiothérapie en situation adjuvante terminée depuis moins de 12 mois</li> <li>- Chimiothérapie antérieure par oxaliplatine (exceptée pour la chimiothérapie adjuvante)</li> <li>- Chimiothérapie antérieure par docétaxel</li> <li>- Toute affection évolutive non équilibrée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, cardiaque</li> <li>- Patients VIH+</li> <li>- Radiothérapie dans les 4 semaines précédant la randomisation</li> <li>- 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</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale</li> <li>- Femme enceinte ou allaitante</li> <li>- Personnes privées de liberté ou sous tutelle</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 de référence) : FOLFOX</b>  Une cure tous les 14 jours :  Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV sur 2 heures  Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 2 heures  5FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV en bolus de 10 minutes  5FU continu : 2400 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 46 heures</p> <p><b>Bras B (bras expérimental) : TFOX</b>  Une cure tous les 14 jours :  Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 200 mg/m<sup>2</sup> si Elvorine) en IV sur 2 heures  Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 2 heures  Docetaxel : 50 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 1 heure  5FU continu : 2400 mg/m<sup>2</sup> 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>
<b>Randomisation</b>	<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"> <li>- Centre</li> <li>- OMS : 0 vs 1</li> <li>- Chimiothérapie ou radio-chimiothérapie adjuvante : oui vs non</li> <li>- Stade de la tumeur : localement avancée vs métastatique</li> <li>- Localisation de la tumeur : estomac vs JOG</li> <li>- Type pathologique : adénocarcinomes à cellules indépendantes (ADCI) vs non ADCI</li> </ul>
<b>Calcul de la taille de l'échantillon</b>	<p>Les hypothèses concernant le critère de jugement principal sont :  H<sub>0</sub> : Les médianes de SSP ne sont pas différentes entre les deux bras.  H<sub>1</sub> : 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 <math>\alpha</math> bilatéral de 5% et une puissance de 90%, 454 événements (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 <b>506 patients au total</b> (253 patients/bras).</p> <p>Une analyse intermédiaire est prévue à 50% des événements soit 227 événements (progression radiologique ou clinique ou décès). L'analyse intermédiaire est planifiée pour mettre en évidence précocement l'efficacité (rejet de H<sub>0</sub>) ou la futilité (accepter H<sub>0</sub>). Les p-values seront calculées avec la fonction d'O'Brien – Fleming selon le nombre réel d'évènements.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<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>
<b>Etude ancillaire</b>	<p>Une étude biologique évaluera :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les polymorphismes génétiques constitutionnels pouvant influencer l'efficacité et la tolérance des molécules de chimiothérapie (UGT1A1, ERCC1, MTHFR, DPD, TS ...).</li> <li>- La recherche de biomarqueurs immuno-histochimiques (coupe de paraffine) prédictifs de réponse aux traitements</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>Nombre de patients</b>	506 patients
<b>Durée d'inclusion et de participation de chaque patient</b>	<p>Rythme des inclusions théoriques : 8 patients par mois théorique  Nombre de centres : 137 centres  Début théorique des inclusions : Décembre 2016  Fin théorique des inclusions : Octobre 2022  Fin d'étude : Février 2025</p>