

ENGIC 06 (PRODIGE 114) – FFCD 2401 – FRUQUITAS
Essai randomisé de phase III comparant la trifluridine/tipiracil + fruquintinib à la trifluridine/tipiracil seule chez les patients atteints d'un adénocarcinome oesogastrique métastatique.

EU CT n° 2025-522395-92-00

ENGIC – PRODIGE (FFCD – UNICANCEGI – GERCOR)

COORDONNATEUR (FFCD):

Pr David TOUGERON

CHU de Poitiers

Service d'Hépatogastro-entérologie

2 Rue de la Milétrie - 86021 POITIERS-FRANCE

Téléphone : +33 (0)5 49 44 37 51- Fax : +33 (0)5 49 44 48 60

E-mail: david.tougeron@chu-poitiers.fr

CO- COORDONNATEUR (AIO):

Florian LORDICK

University of Leipzig Medical Center, University Cancer Center Leipzig (UCCL)

Liebigstraße 22, Haus 7, 04103 Leipzig, Germany

Téléphone : +49 341 97 12560 -Fax :+49 341 97 12569

E-mail: Florian.Lordick@medizin.uni-leipzig.de

CO- COORDONNATEUR (SPAIN):

Dr Fernando Rivera

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL

Santander. Spain

Téléphone : + 34 942203424 Fax :+34 942203362

E-mail: fernando.rivera@scsalud.es

COMITE DE REDACTION : David Tougeron, Nadim Fares, Emilie Soularue, Karine Le Malicot, Florian Lordick, Melanie Dosantos, Salah-Eddin Al-Batran, Fernando Rivera

COMITÉ BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE : Mathilde Wagner, Pierre Laurent-Puig, Sophie Mouillet-Richard, Ulrich Hacker

PROMOTEUR ET CENTRE DE RANDOMISATION-GESTION-ANALYSE (CRGA) : Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD), Faculté de Médecine, 7, Boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon Cedex

Directrice administrative et technique : **Cécile GIRAULT**

Téléphone : +33 3 80 66 80 13 – Fax: +33 3 80 38 18 41

E-mail: cecile.girault@u-bourgogne.fr

Confidentiel

Ce document est la propriété de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive et ne peut être transmis, reproduit, publié ou utilisé, en tout ou en partie, sans l'autorisation expresse de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Les promoteurs déclinent toute responsabilité quant à l'exactitude du contenu reproduit à partir de ce protocole et incorporé dans toute documentation supplémentaire élaborée par des organisations collaboratrices ou tierces.

SYNOPSIS

Titre	ENGIC 06 (PRODIGE 114) – FFCD 2401 – FRUQUITAS Essai randomisé de phase III comparant la trifluridine/tipiracil + fruquintinib à la trifluridine/tipiracil seule chez les patients atteints d'un adénocarcinome oeso-gastrique métastatique.
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Essai clinique de phase III randomisé, multicentrique, ouvert.
Objectifs	Objectif principal : comparer la survie globale (OS) entre le trifluridine/tipiracil associé au fruquintinib (Bras B) et le trifluridine/tipiracil seul (Bras A). Objectifs secondaires : - survie sans progression, - délai jusqu'à la progression, - taux de réponse objective et taux de contrôle de la maladie, - profil de tolérance selon le NCI-CTCAE v5.0, - qualité de vie selon l'EORTC QLQ-C30 et le STO22. - survie sans progression,, délai jusqu'à la progression , Taux de réponse objective et taux de contrôle de la maladie par évaluation centralisée en aveugle .
Critères d'inclusion	1. Âge ≥ 18 ans (patients inclus quel que soit leur sexe). 2. Adénocarcinome métastatique histologiquement confirmé de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) ou de l'œsophage. 3. Traitement antérieur par deux ou trois lignes thérapeutiques en situation métastatique (les patients ayant reçu une thérapie adjuvante et développé une maladie métastatique dans les 6 mois suivant la fin du traitement doivent être considérés comme des échecs de la première ligne métastatique. 4. Traitement antérieur (progression ou intolérance) par sels de platine (oxaliplatine ou cisplatine), fluoropyrimidines et irinotécan et/ou taxane (+/- agents anti-HER2 +/- inhibiteurs de points de contrôle immunitaire +/- ramucirumab +/- anti-claudine 18.2). Les patients HER2 positifs doivent avoir reçu un traitement anti-HER2, y compris le trastuzumab deruxtecan (s'il est disponible dans le pays). Les patients présentant une tumeur dMMR/MSI-H doivent avoir reçu un traitement anti-PD1. 5. Lésions mesurables ou non mesurables, selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). 6. Statut OMS 0 ou 1. 7. Fonction adéquate des organes : $ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$, hémoglobine ≥ 9 g/dL, plaquettes ≥ 100 G/L, $AST/ALT \leq 3 \times LSN$ ($\leq 5 \times LSN$ en cas de métastases hépatiques), bilirubine totale $\leq 1,5 \times LSN$, clairance de la créatinine > 30 mL/min (calculée selon CKD-EPI). 8. Tests de coagulation adéquats (INR et temps de céphaline activée [TCA] $\leq 1,5 \times LSN$), sauf si le patient reçoit un traitement anticoagulant. 9. Preuve de statut post-ménopausique ou test de grossesse urinaire ou sanguin négatif pour les patientes non ménopausées. 10. Homme et femme en âge de procréer s'engagent à utiliser deux méthodes (une pour le patient et une pour le partenaire) de contraception médicalement acceptable pendant l'étude et durant les 6 mois suivant la dernière prise du traitement. 11. Patient capable de comprendre, de signer et de dater le formulaire de consentement éclairé écrit lors de la visite de sélection, avant toute procédure spécifique au protocole. 12. Bloc tumoral disponible (pièce chirurgicale de la tumeur primitive et, à défaut, biopsies tumorales). 13. Volonté du patient de participer aux études biologiques.

Critères de non inclusion	1. Participation à une autre étude clinique concurrente – sauf s’il s’agit d’une étude observationnelle ou de la phase de suivi (mise à jour du statut de survie uniquement) d’une étude interventionnelle. 2. Administration de la dernière dose de traitement anticancéreux et de radiothérapie palliative ≤ 2 semaines avant la première dose du médicament à l’étude. 3. Occlusion intestinale en cours ou antérieure dans les 28 jours précédant la première prise des médicaments de l’étude. 4. Toute toxicité cliniquement significative de grade ≥ 2 (NCI-CTCAE v5.0) non résolue, liée à un traitement anticancéreux antérieur (sauf neuropathie). 5. Plus de trois lignes de traitement antérieures. 6. Intervention chirurgicale majeure (p. ex. une laparoscopie exploratrice n’est pas considérée comme majeure) dans les 2 semaines précédant la première dose de traitement. 7. Antécédents de carcinomatose leptoméningée ou de métastases cérébrales symptomatiques ou non traitées. Les patients dont les métastases cérébrales ont été traitées peuvent participer, si les symptômes neurologiques induits sont résolus ou stables. 8. Pathologies cardiaques sévères (notamment, sans s’y limiter, infarctus aigu du myocarde, AVC, angor instable, insuffisance cardiaque NYHA III/IV ou FEVE $< 50\%$) au cours des 6 mois précédents. 9. Insuffisance hépatique sévère (cirrhose Child-Pugh B ou C). 10. Ulcère gastrique ou duodénal actif. 11. Épisodes thromboemboliques (y compris thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) dans les 6 derniers mois. 12. Maladie concomitante non contrôlée, incluant mais sans s’y limiter : infection active, hypertension non contrôlée (tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg et/ou diastolique ≥ 90 mm Hg malgré un traitement optimal), pneumopathie interstitielle, affections gastro-intestinales chroniques graves associées à la diarrhée. 13. Troubles psychiatriques ou situations sociales limitant la conformité aux exigences de l’étude, augmentant substantiellement le risque d’effets indésirables ou compromettant la capacité du patient à donner son consentement éclairé écrit. 14. Patients présentant une protéinurie $\geq 2+$ à la bandelette urinaire et une excrétion protéique $\geq 1,0$ g/24 h sur la collecte d’urines de 24 heures. 15. Test positif connu pour le VIH, hépatite B active, hépatite C active ou tuberculose active. 16. Allergie ou hypersensibilité connue à l’un des médicaments de l’étude ou à l’un de leurs excipients (excipients à risque : tartrazine [E102], jaune soleil FCF [E110], lactose monohydraté). 17. Traitement antérieur par trifluridine/tipiracil et/ou fruquintinib et/ou régorafénib et/ou tout inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGFR. 18. Infection active nécessitant des antibiotiques intraveineux au Jour 1 du Cycle 1. 19. Autre cancer dans les 3 ans précédant l’inclusion, sauf cancer localisé in situ, carcinome basocellulaire ou épidermoïde cutané, ou toute autre tumeur localisée totalement réséquée. 20. Traitement par inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP 450 21. Patiente enceinte ou allaitante. 22. Galactosémie congénitale, déficit total en lactase (intolérance au lactose) ou syndrome de malabsorption glucose-galactose. 23. Saignement cliniquement significatif au cours des 2 derniers mois.
Traitement de l’étude	Bras A (bras témoin) : trifluridine/tipiracil (35 mg/m²) Cycle de 28 jours. 35 mg/m² par voie orale deux fois par jour, du jour 1 à 5, 2 jours de repos, puis 35 mg/m² par voie orale deux fois par jour du jour 8 à 12. Bras B (bras expérimental) : trifluridine/tipiracil (35 mg/m²) + fruquintinib (5 mg), cycle de 28 jours Pour la Trifluridine/tipiracil : 35 mg/m² par voie orale deux fois par jour du jour 1 à 5, 2 jours de repos, puis 35 mg/m² par voie orale deux fois par jour du jour 8 à 12. Pour le Fruquintinib : 5 mg par voie orale une fois par jour du jour 1 au jour 21 (3 semaines). Le traitement sera répété toutes les 4 semaines jusqu’à progression radiologique de la maladie, toxicité inacceptable ou refus du patient.

Randomisation	La randomisation sera réalisée selon la technique de minimisation, dans un ratio 1:1, et les facteurs suivants seront pris en compte pour la stratification : - Ligne 3 vs ligne 4 - Intervalle entre le diagnostic de la maladie métastatique et la randomisation (< 12 mois vs ≥ 12 mois) - PS OMS (0 vs 1) - Traitement antérieur par un anti-angiogénique (ramucirumab ou autre médicament agissant sur la voie VEGF)
Détermination de la taille de l'échantillon	<u>Hypothèse (d'après l'essai TAGS) :</u> La survie globale (OS) observée avec le trifluridine/tipiracil est de 5,7 mois. Une survie globale médiane de 6 mois est attendue dans le bras témoin. H_0 : aucune différence entre les deux bras pour l'OS. H_1 : une différence de 2,5 mois est attendue en faveur du bras trifluridine/tipiracil + fruquintinib, passant de 6 à 8,5 mois de survie globale médiane (HR = 0,70). Avec un risque alpha bilatéral de 5 % et une puissance de 80 %, 266 événements sont requis. Avec 36 mois de recrutement et 18 mois de suivi pour chaque patient (à compter de la randomisation), 281 patients sont nécessaires. En tenant compte d'un taux de patients non évaluable de 10 %, 324 patients doivent être randomisés (162 par bras). Ce calcul intègre une analyse intermédiaire prévue à 67 % des événements (178 événements). L'analyse intermédiaire visera à conclure sur l'efficacité (rejet de H_0) ou la futilité (acceptation de H_0), en appliquant respectivement une dépense alpha de type O'Brien & Fleming et une dépense bêta de type Hwang, Shih & DeCani (gamma = -4). Une première analyse de sécurité sera réalisée après la randomisation de 20 patients (phase préliminaire de sécurité avec 10 patients dans le groupe expérimental et 10 patients dans le groupe témoin), puis une deuxième analyse de sécurité sera effectuée sur 50 patients randomisés (25 dans le groupe expérimental et 25 dans le groupe témoin) ayant reçu au moins deux cycles de traitement expérimental (trifluridine/tipiracil + fruquintinib dans le bras expérimental). Si un patient a arrêté le traitement expérimental ou est décédé avant d'avoir terminé ces 2 cycles, mais a reçu au moins une dose du traitement expérimental, il sera inclus dans l'analyse. Si un patient n'a reçu aucun traitement (quelle qu'en soit la raison), il ne sera pas inclus dans l'analyse. Les résultats seront examinés par un IDMC. Un résumé des données de sécurité issues de cette analyse préliminaire de sécurité et l'avis de l'IDMC concernant ces données seront transmis aux autorités réglementaires.
Analyses Statistiques	Les analyses principales seront effectuées selon le principe de l'intention de traiter (ITT), c'est-à-dire qu'elles incluront tous les patients randomisés, qu'ils satisfassent ou non les critères d'inclusion ou de non-inclusion. Toutes les statistiques seront présentées par bras de traitement. Les statistiques descriptives des caractéristiques de base seront également fournies pour l'ensemble de la population. Les variables qualitatives seront décrites par leur effectif et leur proportion, assortis, si nécessaire, d'un intervalle de confiance (IC) à 95 %. Les variables quantitatives seront décrites par la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum, le maximum, l'intervalle interquartile, ainsi que les premier et troisième quartiles. Si nécessaire, une transformation sera appliquée pour rapprocher la distribution de la normalité ; un IC 95 % sera alors estimé. Des représentations graphiques seront utilisées autant que possible au cours des analyses. Les variables qualitatives seront comparées au moyen du test du Chi-carré ou du test exact de Fisher, selon les effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance. Les variables quantitatives seront comparées à l'aide du test t de Student si les conditions de validité sont respectées (distribution normale, variances homogènes). Si les variances

	différent entre les groupes, le test t de Student avec variances inégales sera appliqué. En cas de distribution non normale, le test de Mann-Whitney-Wilcoxon sera utilisé. Les variables de temps jusqu'à événement, y compris l'objectif principal, seront estimées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec un test du Log-rank. Des modèles de régression de Cox serviront à ajuster les principaux facteurs de confusion. Les hypothèses des modèles (proportionnalité des risques dans le temps, log-linéarité des associations) seront systématiquement vérifiées. Un Plan d'Analyse Statistique détaillé sera rédigé avant le verrouillage de la base de données.
Étude biologique et radiologique	Pour tous les patients, un échantillon tumoral disponible et des prélèvements sanguins seront obligatoires afin d'établir des biomarqueurs associés à la réponse ou à la résistance au traitement. - Des échantillons de sang (plasma) et de tumeur seront recueillis chez tous les patients pour permettre des projets de recherche translationnelle visant à identifier des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du traitement (OS et PFS), incluant au minimum : ADN tumoral circulant (valeur initiale et cinétique), étude protéomique (cytokines circulantes et paramètres inflammatoires, y compris le score pronostique modifié de Glasgow), analyses d'immunohistochimie, charge mutationnelle tumorale, RNA-seq, séquençage de l'exome complet et sous-groupes moléculaires gastriques. Tout biomarqueur nouveau et pertinent au moment de l'analyse pourra également être évalué. <u>Les prélèvements sanguins pour l'ADN libre circulant sont effectués :</u> - avant le premier cycle de traitement - avant le cycle 2 (jour 28) - avant le cycle 3 (jour 56) - à progression <u>Les tubes BCT (Blood collection tubes) de sang pour l'étude protéomique sont prélevés :</u> - avant le premier cycle de traitement - avant le cycle 2 (jour 28) - avant le cycle 3 (jour 56) - à progression <u>Les échantillons tumoraux sont collectés après l'inclusion :</u> - Pièce tumorale de la tumeur primitive si disponible ; à défaut, biopsie de la tumeur primitive (ou biopsie d'un site métastatique) <u>Imagerie :</u> - Un scanner thoraco-abdomino-pelvien sera recueilli pour une relecture centralisée et l'analyse des paramètres de composition corporelle (sarcopénie et densité musculaire moyenne) (en cas de contre-indication au scanner injecté, une IRM abdomino-pelvienne associée à un scanner thoracique sans injection de produit de contraste sera réalisée).
Nombre de sujets	324 patients (162 par bras)
Durée d'inclusion	Taux de sélection : 1 patient / 4 mois / centre Centres actifs : 70 % (au moins 98 centres) Taux d'échec au screening : 30 % Taux théorique de randomisation : 9 patients par mois

	Nombre de centres : 115 (environ 60 en France, 40 en Allemagne, 15 en Espagne) Recrutement : 36 mois Suivi des patients : jusqu'à 18 mois après la randomisation Analyse de sécurité : après la randomisation de 10 et 50 patients dans le bras expérimental ayant reçu au moins 2 cycles de traitement Analyse intermédiaire à 67 % des événements de survie globale (178 événements) et l'analyse finale sera effectuée à 266 événements de survie globale. Début théorique des inclusions : janvier 2026 Fin théorique des inclusions : janvier 2029 Fin de l'essai (analyse des critères principal et secondaires) : novembre 2030
--	--