

1	Promoteur : Centre Jean Perrin	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Taxotère® + curcumine ou placebo	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Docétaxel et curcumine	
4	Titre complet de la recherche : Essai multicentrique randomisé de phase II en double aveugle comparant l'association Taxotère® plus curcumine versus Taxotère® plus placebo en première ligne de traitement des cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration	
5	Investigateur(s) ¹ : Dr H. MAHAMMEDI, Dr I. VAN PRAAGH, Dr A-F DILLIES, Dr P. DALLOZ, Dr J.C. EYMARD, Pr T.D. NGUYEN, Dr S.PERIN, Dr G. YAZBEK, Dr MONANGE, Dr PANTEet Dr BENMAMMAR	
6	Lieux de recherche et centres ² : Centre Jean Perrin 58, rue Montalembert 63011 Clermont-Ferrand Cedex Clinique la Châtaigneraie Rue châtaigneraie BP 125 63541 BEAUMONT Cedex Institut Jean Godinot 1, rue du Général Koenig 51056 REIMS Cedex Centre Hospitalier Emile Roux 12 Boulevard Docteur André Chantemesse BP 352 - 43012 LE PUY EN VELAY	
7	Publications ³ : Pas de publication à ce jour	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : Phase II
8.1	- date de la première inclusion : 02/06/2014	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 06/10/2016	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : - Objectif principal : Evaluer le bénéfice thérapeutique apporté par l'apport de curcumine dans le traitement du cancer de la prostate métastatique, en comparaison à un placebo - Objectifs secondaires : • Evaluer la réponse du PSA (diminution de 50% par rapport à la valeur du pré-traitement). • Evaluer le taux de réponse tumorale objective (RC+RP) selon les critères RECIST. • Evaluer la tolérance de l'association Taxotère®/curcumine. • Evaluer la douleur selon le questionnaire concis sur les douleurs (QCD), version française courte du brief Pain inventory. • Evaluer la qualité de vie selon le questionnaire QLQ C30 et QLQ PR25 • Evaluer les marqueurs neuroendocrines sériques : la chromogranine A (CgA) et l'énolase neurone spécifique (NSE). • Evaluer la survie globale (entre l'inclusion et le décès quelle qu'en soit la cause). • Evaluer l'activité anti-angiogénique de l'association Taxotère® plus curcumine (dosage de VEGF sérique). • Evaluer la compliance au traitement par curcumine/placebo per os pour tous les patients inclus dans l'étude.	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Il s'agit d'un essai multicentrique de phase II, randomisé et en double aveugle comparant l'association Taxotère ® + curcumine versus Taxotère ® + placebo	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche : 50
12.1	- nombre de personnes prévues : 100 et 50 pour l'analyse intermédiaire
12.2	- nombre de personnes analysées : 44
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> • Patient âgé de plus de 18 ans. • Performance status ≤ 2 selon les critères de l'OMS. • Espérance de vie > 3 mois. • Patient sous blocage hormonal reposant sur une castration chirurgicale par orchidectomie ou pulpectomie, ou médicale par agonistes ou antagonistes de la LH-RH associés ou non aux antiandrogènes ou à tout autre traitement bloquant la fraction de la testostérone non gonadique, résultant en une testostéronémie $< 0,5$ ng/mL. • Patient présentant un adénocarcinome de la prostate histologiquement prouvé et métastatique au stade résistant à la castration, défini par : <ul style="list-style-type: none"> o la progression objective d'au moins une cible tumorale mesurable et/ou évaluable selon les critères RECIST, o et/ou l'augmentation du taux de PSA (« rising PSA »). • Augmentation du taux de PSA selon les critères du PCWG2 (Prostate Cancer Working Group 2) : taux de PSA ≥ 2 ng/ml, qui a augmenté par la suite à au moins 2 occasions successives, à au moins 2 semaines d'intervalle. Si la seconde valeur augmentée est inférieure à la première valeur augmentée, alors un dosage supplémentaire du PSA sera requis pour affirmer la progression tumorale. La valeur du dosage supplémentaire doit être supérieure à la première valeur augmentée. • Bilan biologique adéquat (LNS : limite normale supérieure) : <ul style="list-style-type: none"> o bilirubinémie $< \text{LNS}$ (sauf maladie de Gilbert documentée) o taux de transaminases (ALAT et ASAT) $< 2 \text{ LNS}$ o phosphatases alcalines $\leq 2,5 \text{ LNS}$ en l'absence d'atteinte osseuse et $< 10 \text{ LNS}$ en cas d'atteinte osseuse sans atteinte hépatique associée. o créatininémie $< 140 \text{ mmol/L}$ ou clairance de la créatinine $> 60 \text{ mL/min}$ (méthode de Cockcroft) o taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 2.10^9 L^{-1} o taux de plaquettes supérieur à 100.109 L^{-1} o hémoglobine $\geq 10 \text{ g/dL}$. • Absence de chimiothérapie antérieure, sauf Estracyt. • Absence d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévère, non contrôlée. • Absence de pathologie gastro-intestinale ou générale non contrôlée. • Un traitement antérieur par corticostéroïdes est autorisé. • Un ou plusieurs traitements antérieurs par radiothérapie sont autorisés, s'il a eu lieu plus de 4 semaines avant l'entrée dans l'étude, et s'il concerne moins de 25 % des réserves médullaires. Le patient devra avoir récupéré des effets secondaires de cette radiothérapie. • Une chirurgie antérieure est autorisée si elle a eu lieu plus de 4 semaines avant l'entrée dans l'étude. • Patient ayant signé le consentement de participation avant l'entrée dans l'étude. • Affiliation à un régime de Sécurité Sociale (ou être bénéficiaire d'un tel régime) selon les termes de la loi du 9 août 2004. - Critères de non inclusion <ul style="list-style-type: none"> • Age < 18 ans. • Performance status > 2 selon les critères de l'OMS. • Patient privé de liberté ou sous tutelle. • Patient présentant une (des) condition(s) psychologique, familiale, sociale ou géographique pouvant gêner le bon déroulement de l'étude. • Diagnostic d'une seconde affection maligne au cours des 5 dernières années, exception faite d'un cancer basocellulaire cutané considéré comme guéri. • Patient présentant de métastases cérébrales au bilan initial. • Patient présentant une autre pathologie jugée comme incompatible avec l'inclusion dans le protocole. • Bilan biologique inadéquat (LNS : limite normale supérieure) : <ul style="list-style-type: none"> o bilirubinémie $> \text{LNS}$ o taux de transaminases (ASAT et ALAT) $> 2 \text{ LNS}$ o phosphatases alcalines $> 2,5 \text{ LNS}$ en l'absence d'atteinte osseuse et $\geq 10 \text{ LNS}$ en cas d'atteinte osseuse sans atteinte hépatique associée.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque, rénale, médullaire, respiratoire ou hépatique, non contrôlée. • Antécédents de syndrome de malabsorption ou de résection étendue du tractus digestif supérieur. • Infection intercurrente non contrôlée. • Pathologie auto-immune et/ou inflammation chronique active. • Neuropathie périphérique ³ grade 2 selon les critères du National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, version 4.0). • Antécédents d'allergie au Polysorbate 80 (Annexe 1). • Traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (COXIBS) datant de moins 3 semaines. • Traitement concomitant par un médicament en essai ou participation à un autre essai clinique dans un délai < 30 jours. • Prise régulière de compléments alimentaires.
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>La curcumine sera prise :</p> <ul style="list-style-type: none"> - par voie orale, sans ouvrir les gélules. - au cours des repas, avec un verre d'eau. - de J-4 à J2 de chaque cycle de Taxotère®, soit pendant 7 jours consécutifs (J0 étant le jour de la chimiothérapie) - à la dose de 6000 mg par jour (4 gélules le matin, 4 gélules à midi et 4 gélules le soir).
15	<p>Durée du traitement⁶ : La curcumine sera prise sur toute la durée des 6 cycles de chimiothérapie (soit environ 5 mois) pendant 7 jours consécutifs, de J-4 à J2 de chaque cycle de chimiothérapie par Taxotère®.</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <p>Le Taxotère® sera administré (toutes les 3 semaines) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A J1 de chaque cycle pour 6 cures - A la dose de 100 mg/m² - Dans une veine périphérique ou centrale - Associé à une pré- et post-médication par méthylprednisolone per os 50 mg 12 h, 3h et 1 h avant la perfusion de Taxotère® puis 12 h, 24 h et 36 h après la perfusion de Taxotère®. <p>La posologie du Taxotère® devra être réduite initialement à la dose de 75 mg/m² chez les patients ayant un taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) > 1,5 LNS et/ou de phosphatases alcalines > 2,5 LNS. Pour ces patients, un bilan de la fonction hépatique sera réalisé en début de traitement et avant chaque cure. Chez les patients ayant une bilirubinémie > LNS et/ou ASAT et ALAT > 3,5 LNS et phosphatases alcalines > 6 LNS, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le Taxotère® ne doit pas être administré.</p>
17	<p>Critère(s) d'évaluation :</p>
17.1	<p>- d'efficacité :</p>
17.2	<p>L'étude de l'efficacité portera sur :</p>
17.3	<ul style="list-style-type: none"> - l'analyse du critère principal : Évaluation du temps jusqu'à progression sera réalisée par le temps écoulé entre le premier jour de traitement dans l'essai et le moment où la maladie progresse objectivement quelle que soit la réponse initiale au traitement. - les critères secondaires : <p>La réponse tumorale sera évaluée sur les lésions cibles selon les critères RECIST</p> <p>La réponse biologique sera évaluée sur l'évolution du taux de PSA, d'après les recommandations du « PSA Working Group » qui est défini par une diminution de plus de 50% par rapport à la valeur de départ (confirmée par une deuxième valeur 3 semaines plus tard)</p> <p>La survie globale correspond au temps écoulé entre la date de d'inclusion et la date de survenue du décès quelle qu'en soit la cause, ou des dernières nouvelles. Un point sera fait tous les 3 mois auprès des centres investigateurs.</p> <p>L'évaluation des marqueurs neuroendocriniens (la CgA et la NSE) consistera en un dosage sérique, à l'inclusion, à chaque intercure et à la visite de suivi.</p> <p>Pour tous les patients ayant reçu au moins une dose des traitements à l'essai, l'observance sera évaluée.</p> <p>La compliance au traitement oral par curcumine/placebo sera évaluée à l'aide d'un carnet d'observance rempli par le patient, bénéficiant de l'association, à chaque cure de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> - de sécurité : Tous les patients ayant reçu au moins une dose des traitements à l'essai seront évalués

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<p>pour les toxicités rencontrées.</p> <p>La tolérance sera évaluée selon les critères NCI-CTCAE de toxicité tels qu'ils sont définis dans la version 4.0. Au moment de chaque nouveau cycle, l'interrogatoire, les examens cliniques et biologiques établiront les effets survenus au cours du cycle précédent (intercure).</p> <p>- autre(s) : Non applicable</p>
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>La description de la population portera sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La population en intention de traiter (ITT) : il s'agit de l'ensemble des patients inclus dans l'étude, qu'ils aient reçu ou non les traitements de l'étude. - La population éligible : un patient sera dit éligible s'il remplit l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion. En cas d'écart à ces critères, l'éligibilité des patients sera discutée au cas par cas avec le coordonnateur de l'essai. - La population per-protocol (PP) : il s'agit des patients éligibles et évaluables pour la réponse tumorale et pour l'évaluation de la tolérance au traitement. <p>- Analyse principale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le temps jusqu'à progression sera estimé sur la population en ITT. Tous les patients seront inclus dans l'analyse même si aucune évaluation n'a pu être faite relativement aux objectifs secondaires. • La méthode Kaplan-Meier sera utilisée pour étudier le TTP, et le test du log-rank permettra de comparer les bras de traitement. Il en sera de même pour la survie globale incluse dans les objectifs secondaires. • Pour l'analyse intermédiaire, le risque α sera abaissé à 0.03. Elle sera faite 6 mois après l'inclusion du 50ème patient. • En fin d'étude, l'objectif principal sera aussi analysé selon l'âge des patients à l'inclusion (\pm 75 ans). <p>- Analyses secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méthodologie statistique : Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence et leur pourcentage. Les variables quantitatives seront décrites par la moyenne, l'écart-type, la médiane, le maximum et le minimum. • On indiquera l'intervalle de confiance à 95% des différents taux de réponses (clinique, biologique et paraclinique). • Description des populations : Le nombre de patients dans chaque population, les déviations majeures au protocole, les raisons d'arrêt du traitement et les causes de décès seront décrites. L'équilibre des principaux facteurs cliniques sera vérifié afin de valider l'efficacité de la randomisation. • Description à l'inclusion : Les principales caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion seront présentées sur la population en ITT. • Exposition au traitement : L'analyse de l'exposition au traitement sera réalisée sur la population en ITT. On présentera le nombre médian de cycles reçus, le nombre de cycles par patient, le nombre de patients par numéro de cycle. • Analyse de l'efficacité : L'étude de l'efficacité portera sur le taux de réponse tumorale globale sur des arguments cliniques, biologiques et paracliniques et sera réalisée sur les populations en ITT et PP. • Analyse de la tolérance : La tolérance sera étudiée sur la population en PP. La tolérance hématologique, biochimique et extra-hématologique sera décrite à l'aide des critères NCI-CTCAE version 4.0, pour chaque séquence, par cycle et par patient. On distinguera la toxicité selon l'imputabilité au traitement. • Analyse de compliance : La compliance au traitement per os sera évaluée pour l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose des traitements à l'essai. La compliance sera essentiellement analysée de manière descriptive. Les taux de compliance seront analysés par bras et par cure de traitement. • Analyse de la douleur : La douleur est mesurée à l'aide d'un questionnaire de 9 questions. Un score sera calculé pour synthétiser les items 9a à 9g. La douleur sera analysée par dimension selon les bras à C1, C3, C6 et lors de la visite de suivi à l'aide d'une analyse de la variance pour mesures répétées. • Analyse de la qualité de vie : Les deux questionnaires utilisés pour évaluer la qualité de vie (QdV) sont le QLQ-C30 et le PR-25. Ces questionnaires sont remplis par les patients à l'inclusion et après la 6ème cure. L'analyse portera sur l'évolution des scores globaux ainsi que des différentes dimensions de la QdV, en particulier celles spécifiques du cancer de la prostate que l'on extrait du PR-25 (symptômes urinaires, problèmes liés à l'incontinence, symptômes intestinaux, sexualité) et les deux grandes dimensions du QLQ-C30

(symptômes et fonctionnelle). Pour comparer l'influence des traitements sur la QdV, on utilisera la variation entre l'inclusion et la 6ème cure de chaque score par dimension. Les tests standards seront utilisés pour ces comparaisons.

- Facteurs pronostiques et prédictifs : Une étude des facteurs pronostiques de la survie et prédictifs de la réponse sera effectuée (ITT). Pour les analyses multivariées, le modèle de COX sera utilisé. Pour la réponse, ce sera la régression logistique. L'analyse de la sensibilité et de la spécificité des marqueurs biologiques sera faite à l'aide de courbes ROC. Les tests autres utilisés pour rechercher des liens entre divers cofacteurs seront ceux utilisés en standard (Chi², ANOVA, test-t, test H, coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman selon les distributions).

- **L'analyse intermédiaire :**

- Une analyse intermédiaire sera réalisée après l'inclusion de 50 patients au total. Elle permettra en premier de juger de la taille de l'effet par rapport aux hypothèses de départ. Le fait de rajouter une analyse intermédiaire entraîne une augmentation de conclure à tort (consommation du α). **Aussi $\alpha = 3\%$ a été retenu pour cette analyse intermédiaire.** Si une différence de taux de progression supérieure ou égale 25% est obtenue entre les 2 bras de traitement avec $p < 3\%$, l'essai sera stoppé avec une conclusion de supériorité. L'analyse finale sera réalisée avec un $\alpha = 5\%$.
- L'essai sera arrêté si lors de l'analyse intermédiaire : On observe significativement plus de toxicités de grade 3-4 dans le bras curcumine (sans avoir en parallèle de bénéfice sur le TTP), avec $p \leq 0.01$. **Pour futilité, si une différence significative à la fin de l'essai est peu probable $p \leq 0.001$ (c'est à dire par exemple si l'on constate plus de 11 progressions sur 25 patients à 6 mois dans le bras curcumine alors que le taux observé de progression est de 50% dans le bras contrôle).**
- Au vu de la taille de l'effet observé lors de cette analyse intermédiaire, une réévaluation du nombre de sujets nécessaires sera faite. Un amendement pourra éventuellement être apporté au protocole s'il faut augmenter de moins de 50% l'effectif initialement prévu.
- Une analyse de la compliance sera en outre effectuée à ce niveau, afin de déterminer si des mesures doivent être prises pour l'améliorer.

19 Résumé – conclusions de la recherche

19.1 - Population d'analyse : Dans le cadre de l'essai, une analyse intermédiaire était prévue après l'inclusion des 50 premières patientes avec en moyenne 25 patientes dans chaque bras. Parmi eux, seuls 44 patients présentaient des données analysables (22 dans le bras A (Taxotère® + placebo) et 22 dans le bras B (Taxotère® + curcumine).

19.3 - Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :

- L'efficacité est évaluée selon deux critères distincts : soit au niveau tumoral quand on dispose de cibles mesurables (critères RECIST), soit en relation avec le taux de PSA sérique.

- Efficacité quant au PSA :

Effet	SCE	d.d.l.	F	p associé	conclusion
Effet courbes	649.5	1 et 206	0,01	0.88	n.s.
Effet classes	155235	6 et 206	0,43	0.86	n.s.

- Efficacité quant au critère RECIST (sur la tumeur) :

réponses	3 cures		6 cures		suivi +3 mois		suivi + 6 mois		meilleure réponse	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Progression	3	6	1	1	2	0	1	1	3	7
Stabilité	19	13	15	12	6	3	0	1	17	13
réponse partielle	0	2	2	0					2	2
réponse complète										
Non évaluable	0	1								
Total	22	22	18	13	8	3	1	2	22	22
Probabilité	0,16		0,46		0,94		0,22		0,35	

Les taux de réponse par temps de suivi ne sont pas en faveur du bras curcumine : globalement on ne trouve pas de différence significative selon le bras de traitement. Il en est de même pour la meilleure réponse obtenue pendant le traitement ($p = 0.35$) : le pourcentage de réponse partielle est de 10% dans les 2 bras, de stabilité de 72% dans A versus 59% dans B et celui de progression de 14% versus 32% respectivement ($p = 0.15$).

- Analyse de l'objectif principal : temps jusqu'à progression

Avec des médianes à 5.3 mois et 3.7 mois pour respectivement les bras A et B, on n'observe pas de différence entre les deux bras : **p = 0.75**.

A 6 mois, le taux de SSP est de 45.5% pour le bras A et de 31.8% pour le bras B (**p = 0.35** et **p = 0.15** si l'on compare les courbes tracées jusqu'à 6 mois).

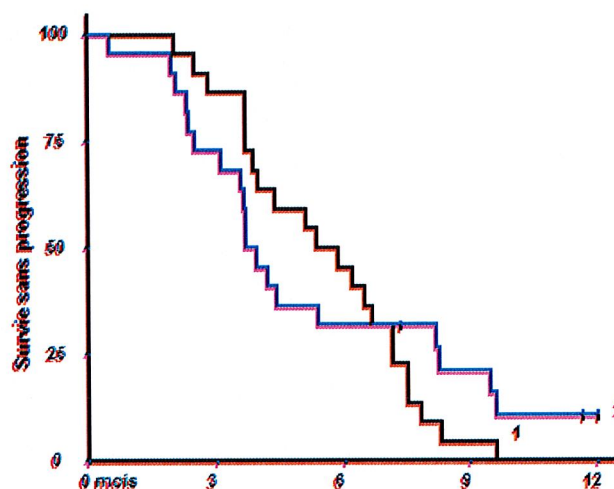


Figure 1 : survie sans progression selon le bras d'inclusion (1 = A, 2 = B)

Bras	Survie sans progression	p
A : Taxotère® + placebo	45.5%	0.35
B : Taxotère® + curcumine	31.8%	

Au vu des résultats de l'analyse intermédiaire, le taux de survie sans progression dans le bras B est inférieur à celui du bras A. Le taux de survie sans progression n'est donc pas celui attendu (différence de 25% en faveur du bras B).

- Analyses des objectifs secondaires :

- Evaluer la réponse du PSA :

- Analyse de la survie globale :

Pas de différence entre les courbes (**p = 0.50**) avec une médiane de 19.8 pour le bras A et 15.8 pour le bras B :

n°	effectif	nb éven.	médiane	obs./est.	définition	minimum	maximum
1	22	11	19,8	0.87	ExAna = "n" et bras = "A"	1.22	28.4
2	22	13	15,8	1.144	ExAna = "n" et bras = "B"	0.493	34.6

Résultats : Test : Log-Rank : $\chi^2 = 0.448$ / d.d.l. = 1 ; **p = 0.50 (NS)**

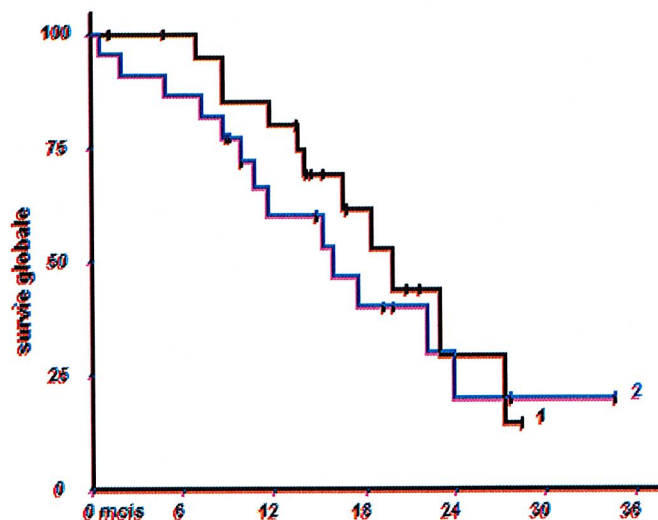


Figure 2 : comparaison des courbes de survie globale selon le bras de traitement (A = 1, B = 2)

Les taux de survie sont respectivement pour les bras A et B : à 1 an 80.0% et 60.1% ($p = 0.17$), à 2 ans 29.3% et 20.0% ($p = 0.62$). On ne met pas en évidence d'effet de la curcumine sur la survie sans progression, ni sur la survie globale des patients.

- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :

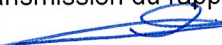
- Analyse de la tolérance : on trouve uniquement un peu plus de diarrhées dans le bras expérimental ; $p = 0.083$. Par contre, on trouve :
 - Moins de lymphopénies : **$p = 0.023$**
 - Moins d'hypocalcémies : **$p = 0.021$**
 - Un peu moins de bas taux de protides : $p = 0.082$
- Analyse de la compliance

On constate des différences significatives dans l'adaptation des doses de taxotère qui sont un peu plus importantes dans le bras curcumine (84.9% versus 89.7% de la dose prévue, $p = 0.039$). Toutefois, cela ne concerne que 3 patients / 14 et 6 patients / 20 pour respectivement le bras A et B.

Quant à la curcumine ou le placebo, il y a eu des adaptations de dose dans 8.9% des cures dans le bras Curcumine contre 1.7% dans le bras contrôle ($p = 0.013$). Il y a eu un peu plus de toxicités limitantes pour le taxotère ($p = 0.056$) dans le bras Curcumine avec un taux de 45.5% contre 14.3% des cures avec adaptation de dose.

Si l'on ramène le nombre de toxicités dose-limitantes (pour le taxotère), on en trouve 2 pour 123 cycles dans le bras contrôle contre 10 sur 112 soit 1.7% contre 8.9% ($p = 0.011$). Il semble donc que la curcumine augmente la fréquence de toxicité dose-limitante du taxotère. Il y a donc peut-être un effet potentialisateur de la curcumine sur le taxotère...

- Rapport final de sécurité - Evénements indésirables graves
 - Evénements indésirables graves totaux : Parmi les 50 patients inclus dans cet essai, 15 notifications initiales et 6 follow-up d'événements indésirables graves ont été rapportées au cours de cette étude correspondant à 11 patients.
 - Evénements reliés aux médicaments expérimentaux (= effets indésirables) : Parmi ces 15 événements indésirables graves notifiés, 2 ont été reliés au traitement expérimental (docetaxel) et ont été jugés comme attendus par le promoteur et l'investigateur de l'essai.
 - Effets indésirables graves inattendus : Aucun effet indésirable grave inattendu n'a été rapporté pour cette étude.
 - Décès : Aucun décès lié à un événement indésirable grave n'a été rapporté pour cette étude.

	- Conclusion : Suite aux résultats de cette analyse intermédiaire et au vue des résultats obtenus pour l'objectif principal, pour conclure à une supériorité du bras B sur le bras A, il faudrait obtenir un taux de survie sans progression de 70.5% (soit 45.5% + 25 %) dans le bras B à l'analyse finale. Dans notre cas, il n'y a que 2% de chances d'atteindre un avantage de 25% en termes de survie sans progression ce qui n'est pas réaliste. Poursuivre les inclusions semble donc parfaitement futile, nous concluons donc à l'arrêt de l'étude.
20	Date du rapport : 19/08/2019
21	Numéro EudraCT : 2013-002138-20
22	Date de transmission du rapport : 20/08/2019 Signature :  Nom / qualité : Dr MAHAMMEDI (coordonnateur de l'étude)