

SYNOPSIS – PRODIGE 29 (UCGI 26)

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI

NOM DE CODE ATTRIBUE PAR LE PROMOTEUR : PRODIGE 29 (UCGI 26)

VERSION ET DATE : VERSION N°4.0, 25/05/2020

TITRE : Essai randomisé de phase III comparant une chimiothérapie selon le protocole Folfirinox à la gemcitabine pour le traitement du carcinome localement avancé du pancréas.

TITRE ABREGE : NEOPAN

INVESTIGATEUR PRINCIPAL : Prof. Michel DUCREUX

NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS (ESTIMATION) : 40

NOMBRE DE PATIENTS : 170

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM : UNICANCER

PERSONNE A CONTACTER : LAURE MONARD

Adresse : 101 rue de Tolbiac - 75654 PARIS CEDEX 13

Tél. : +33 (0)1.73.79.73.09

Fax : +33 (0)1.71.93.61.66

c-jouffroy@unicancer.fr

C) INFORMATIONS GENERALES

INDICATION : Carcinome pancréatique localement avancé

METHODOLOGIE : Essai de phase III, national, multicentrique, évaluant une chimiothérapie par Folfirinox ou gemcitabine dans le carcinome pancréatique localement avancé

Objectif principal : Comparer la survie sans progression de la maladie (SSPM) entre les deux bras de traitement

Objectifs secondaires :

Comparer les critères suivants entre les deux bras de traitement :

- 1) Indice composite de toxicité sévère précoce du traitement : Infection des voies biliaires de Grade 3-4 + toute toxicité de grade 5 + interruption de la chimiothérapie pour toxicité pendant les quatre premiers cycles
- 2) Événements indésirables (critères NCI-CTCAE version 4.0) ; observance de la chimiothérapie
- 3) Survie globale
- 4) Modalité des événements de la Survie sans progression de la maladie
- 5) Pourcentage d'interventions chirurgicales à visée curative secondaire
- 6) Réponse tumorale objective, contrôle de la maladie et durées de réponse objective et de stabilisation de la maladie (critères RECIST version 1.1)
- 7) Délai avant l'échec du traitement
- 8) Qualité de vie (QLQ C30)

Étude biologique ancillaire :

Identifier, au moyen d'études pharmaco-génétiques et génomiques, les facteurs biologiques laissant prévoir la SSPM et la toxicité du traitement évalué (facultatif).

CRITERES D'INCLUSION :**Tous les critères suivants doivent être remplis pour participer à l'étude :**

1. Adénocarcinome du pancréas, confirmé par l'examen histologique ou cytologique.
2. Inopérabilité avérée après une discussion pluridisciplinaire impliquant un chirurgien et un radiologue
3. Tumeur(s) localement avancée(s) (sans métastases ni suspicion de métastases) et inopérable(s) : par exemple atteinte de la veine porte ou mésentérique ou gainage >180°, de l'artère mésentérique supérieure, ou tronc coeliaque (critères NCCN 2012)
4. Lésions tumorales mesurables, avec un grand diamètre ≥ 20 mm par des techniques classiques ou ≥ 10 mm par TDM hélicoïdale (critères RECIST 1.1)
5. OMS 0-1
6. Age ≥ 18 ans
7. Exigences minimales quant aux fonctions organiques :
 - nombre absolu de neutrophiles (PNN) $\geq 1,5 \times 10^9/L$
 - hémoglobine ≥ 10 g/dL
 - plaquettes (PQT) $\geq 75 \times 10^9/L$
 - AST/ALT $\leq 2,5 \times$ LSN
 - bilirubine $\leq 1,5 \times$ LSN
 - créatinine $\leq 2 \times$ LSN
 - albumine $> 0,75 \times$ LLN
 - urée $\leq 2 \times$ LSN
8. Fonctions vitales satisfaisantes
9. Les patients biologiquement capables de procréer (pour les femmes : entrée dans l'étude un test de grossesse négatif) doivent accepter d'utiliser une méthode contraceptive médicalement fiable pendant l'étude et les 4 mois qui suivent la dernière prise du traitement à l'étude pour les femmes (6 mois pour les hommes).
10. Remise du consentement éclairé signé par le patient
11. Couverture maladie (publique ou privée)
12. Uracilémie < 16 ng/ml

CRITERES DE NON-INCLUSION**La présence d'un seul des critères suivants interdit de participer à l'étude :**

1. Traitement pour un cancer autre dans les 5 ans avant le recrutement, à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou d'un cancer in situ du col utérin
2. Présence de métastases ou antécédents de métastases
3. Troubles cardiaques de grade III/IV, selon les critères de la New York Heart Association (insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde dans les 6 mois avant la visite de référence)
4. Comorbidité majeure, infection active (VIH ou hépatite chronique de type B ou C) ou diabète incontrôlé pouvant gêner l'administration du traitement.
5. Neuropathie préexistante (Grade ≥ 2) ou maladie de Gilbert ou génotype UGT1A1 *28 / *28
6. Grossesse
7. Intolérance au fructose
8. Traitement en cours par la warfarine
9. Personnes privées de liberté ou sous tutelle
10. Conditions psychologiques, familiales, sociologiques ou géographiques susceptibles de compliquer l'observance du protocole d'étude et du suivi.

CRITERS D'EVALUATION :

La réponse tumorale et la progression de la maladie seront évaluées par TDM, selon les critères RECIST version 1.1.

Critère principal

Survie sans progression de la maladie (SSPM) : temps écoulé entre la date de randomisation et la date de progression tumorale ou de décès (quelle qu'en soit la cause) ou la date de la dernière visite de suivi (pour les patients vivants ne présentant pas de progression tumorale).

La progression est, par définition :

- toute augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des lésions cibles pendant l'étude, y compris l'évaluation de référence (avec une augmentation absolue de la somme d'au moins 5 mm) (RECIST 1.1).
- apparition de nouvelles lésions (RECIST 1.1).

Critères secondaires

Efficacité

- Le taux de réponse objective – qui est, par définition, le pourcentage de sujets présentant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) selon l'évaluation par l'investigateur (critères RECIST 1.1) – la durée de réponse objective et la durée de stabilisation ; le taux de contrôle de la maladie = taux de réponse objective + taux de stabilisation de la maladie
- Survie globale (SG) – qui est, par définition, le temps écoulé entre la date de randomisation et la date du décès (ou de la dernière visite de suivi pour les patients vivants)
- Pourcentage d'interventions chirurgicales à visée curative,
- Modalité des événements de la SSPM,
- Délai avant l'échec du traitement,
- Qualité de vie : EORTC QLQ-C30 Indice composite de toxicité sévère précoce, événements indésirables et observance du traitement.

RANDOMISATION : FACTEURS DE STRATIFICATION

- Centre
- Site de la tumeur (tête du pancréas Oui / Non)
- Score de performance OMS (0 / 1)
- Age (≤ 60 ans *versus* > 60 ans)

D) PRODUITS EXPERIMENTAUX

<u>Produits :</u>				
Nom du produit (DCI/INN)	Nom déposé	Forme pharmaceutique	Administration	Posologie/dosage

Gemcitabine	Gemzar®	Poudre pour solution injectable	IV	1 000 mg/m² en perfusion de 30 min toutes les semaines pdt 3 semaines + 1 semaine de repos (= 1 cycle) à l'exception du premier cycle qui comptera une administration supplémentaire à J22 répété 6 fois (6 cycles) soit 24 semaines.
Acide folinique (racémique)	-	Poudre pour solution injectable	IV	400 mg/m² en perfusion IV de 2 heures
OU				
Acide L-folinique	-	Solution pour perfusion	IV	200 mg/m² en perfusion IV de 2 heures
Irinotécan	Campto®	Concentré pour solution à perfuser	IV	180 mg/m² à J1 pdt 90 minutes, à entamer 30 min après le début de la perfusion d'acide folinique
Oxaliplatine	Eloxatin® ou son générique	Concentré pour solution à perfuser ou poudre	IV	85 mg/m² à J1 pdt 2 heures
5-Fluoro-uracile		Poudre pour solution injectable	IV	2 400 mg/m² IV en perfusion IV continue de 46 heures (1200 mg/m ² / day)

Bras A :

Gemcitabine 1 000 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 3 semaines (J1, J8, J15) à chaque cycle, suivi d'une semaine de repos, à l'exception du premier cycle qui comptera une administration supplémentaire à J22 (19 administrations, 6 cycles, 24 semaines).

Bras B :

Folfirinix : acide folinique 400 mg/m² J1 (ou acide L-folinique 200 mg/m² J1), irinotécan 180 mg/m² J1, oxaliplatine 85 mg/m² J1, 5 fluoro-uracile 2400 mg/m² IV en perfusion continue de 48 heures (1 200 mg/m²/jour), traitement répété toutes les deux semaines pendant 24 semaines (12 cycles).

Les traitements seront suspendus et/ou réduits en cas d'événements indésirables. Si une réduction de la dose est nécessaire, la posologie réduite sera maintenue jusqu'à la fin du traitement.

En cas de toxicité de grade 4 récurrente malgré la réduction de la dose, l'investigateur et le patient peuvent discuter de l'éventualité de mettre fin au traitement.

E) PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

Taille de l'échantillon : 170 patients (142 événements) avec augmentation de la SSPM de 5 à 8 mois, alpha (bilatéral) = 5%, puissance = 80%, recrutement sur 7.5 ans (2 patients par mois), 6 mois minimum de suivi.

L'indice composite de toxicité précoce du traitement sera surveillé dans le groupe folfirinox au moyen d'un test triangulaire basé sur un P0 = 15% et un P1 = 30%, une erreur de type I (unilatéral) de 5% et une puissance de 80% et une analyse après l'inclusion de chaque nouveau groupe de 20 patients. La taille maximum de l'échantillon est de 80 patients et il y aura au maximum quatre analyses.

ANALYSE STATISTIQUE :

Le plan d'analyse statistique (PAS) détaillé sera élaboré avant le premier gel de base de données pour l'analyse intermédiaire. Toutes les analyses seront conduites selon le principe ITT ("intention de traiter").

Les variables qualitatives seront présentées par des pourcentages et intervalles de confiance (IC) à 95% et les comparaisons entre les groupes de traitement seront faites au moyen du test du χ^2 .

Les variables quantitatives seront présentées par valeurs moyennes, écarts-types, valeurs médianes et limites. Les comparaisons entre les groupes de traitement seront faites au moyen du test t de Student ou du test de Kruskal-Wallis, selon le cas.

La méthode de Kaplan-Meier sera utilisée pour les courbes de survie. L'analyse principale (de la SSPM) sera conduite selon un modèle de Cox stratifié par centre et corrigé par les facteurs de stratification. L'effet du traitement expérimental, par comparaison au bras témoin, sera présenté avec son hazard ratio et son IC 95%. Les facteurs pronostiques de progression de la maladie ou de décès ("événements SSPM") seront évalués à l'aide du modèle de Cox.

ANALYSE(S) INTERMEDIAIRE(S) :

L'indice composite de toxicité sévère précoce du traitement sera surveillé à l'aide d'un test triangulaire sur le groupe Folfirinox, avec analyse après inclusion de chaque série de 20 patients dans ce bras. Il sera comparé à l'indice dans le groupe gemcitabine, si une toxicité excessive est détectée.

F) ECHANTILLONS BIOLOGIQUES PRELEVES pour la recherche translationnelle

TYPE D'ECHANTILLON : BLOC DE TISSU TUMORAL ET SANG

QUANTITE : 10 mL (2 tubes EDTA de 5 ml)

G) DATES DE L'ETUDE

PERIODE D'INCLUSION : 7.5 ans

DUREE DU TRAITEMENT : jusqu'à progression de la maladie

PERIODE DE SUIVI (MEDIANE) : 2 ans

DUREE PREVISIBLE DE L'ETUDE AVANT L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL : 8.5 ans

DUREE TOTALE DE L'ETUDE (SUIVI COMPRIS) : 9.5 ans

H) DEROULEMENT DU TRAITEMENT ET CALENDRIER DES EXAMENS

Bras A : Gemcitabine

	Référence	Visites de traitement (± 3 jours)				Visite de fin de traitement (±1 semaine)	Visites de suivi jusqu'à progression (± 2 semaines)	Évaluation de la survie après progression (± 2 sem.)
		J1 de chaque cycle (1 cycle = 4 semaines)	J8 de chaque cycle	J15 de chaque cycle	J22 du cycle 1 seulement			
	J0	J1 de chaque cycle (1 cycle = 4 semaines)	J8 de chaque cycle	J15 de chaque cycle	J22 du cycle 1 seulement	30 jours après la dernière prise de traitement	Toutes les 8 semaines pendant 2 ans puis toutes les 12 semaines pendant 3 ans (maximum)	Tous les 3 mois après progression.
Signature du Consentement éclairé	X							
Critères d'inclusion/Non inclusion	X							
Randomisation	X							
Traitement à l'étude								
Gemcitabine		X	X	X	X			
Examen clinique								
Poids	X	X		X		X	X	
Taille	X							
Signes vitaux	X	X		X		X	X	
SP OMS	X							
Comorbidités	X							
Toxicités		X		X		X	X	
Statut vital								X
Examens biologiques								
NFS, plaquettes	X	X		X		X		
Ionogramme	X	X				X		
Glycémie	X	X				X		
Urémie	X							
Créatininémie	X	X		X		X		
Clairance de la créatinine	X	X		X		X		
Tests de la fonction hépatique ^a	X	X		X		X		
Albumine	X							
Protidémie	X	X				X		
CA 19-9	X							
Test de grossesse	X							
Tests/examens para-cliniques								
TAP-TDM	X	X				X	X	
ECG	X							
QLQ C30 (EORTC)	X	X ^b				X	X	

^a Le bilan fonctionnel hépatique comprend : Phosphatases alcalines, bilirubine totale, AST, ALT et gamma-GT, à pratiquer toutes les 2 semaines ;

^b Toutes les 8 semaines à partir de la date de randomisation seulement pendant les 2 premières années.

Bras B : Folfirinox

	Référence	Visites de traitement (± 3 jours)		Visite de fin de traitement (±1 semaine)	Visites de suivi jusqu'à progression (± 2 semaines)	Évaluation de la survie après progression (± 2 sem.)
	J0	J1 des Cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11	J1 des Cycles 2, 4, 6, 8, 10, 12	30 jours après la dernière prise de traitement.	Toutes les 8 semaines pendant 2 ans puis toutes les 12 semaines pendant 3 ans (maximum)	Tous les 3 mois après progression.
Signature du Consentement éclairé	X					
Critères d'inclusion/Non inclusion	X					
Randomisation	X					
Traitement à l'étude						
Folfirinox		X	X			
Examen clinique						
Poids	X	X	X	X	X	
Taille	X					
Signes vitaux	X	X	X	X	X	
SP OMS	X					
Comorbidités	X					
Toxicités		X	X	X	X	
Statut vital						X
Examens biologiques						
NFS, plaquettes	X	X	X	X		
Ionogramme	X	X		X		
Glycémie	X	X		X		
Urémie	X					
Créatininémie	X	X	X	X		
Clairance de la créatinine	X	X	X	X		
Tests de la fonction hépatique ^a	X	X	X	X		
Albumine	X					
Protidémie	X	X		X		
CA 19-9	X					
Test de grossesse	X					
Tests/examens para-cliniques						
TAP-TDM	X	X		X	X	
ECG	X					
QLQ C30 (EORTC)	X	X ^b		X	X	

^a Le bilan fonctionnel hépatique comprend : Phosphatases alcalines, bilirubine totale, AST, ALT et gamma-GT, à pratiquer toutes les 2 semaines ;

^b Toutes les 8 semaines à partir de la date de randomisation, seulement pendant les 2 premières années