

Titre	<p align="center">PRODIGE 61 – (FFCD 1702) – FUNGEMAX Étude de Phase II randomisée visant à comparer 5-FU/LV+Nal-IRI, gemcitabine+Nab-paclitaxel ou un schéma thérapeutique séquentiel de 2 mois avec 5-FU/LV+Nal-IRI, suivi de deux mois sous gemcitabine+Nab-paclitaxel, en cas de cancer du pancréas métastatique EudraCT n° 2017-004309-41</p>
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Méthodologie	Étude de Phase II multicentrique, ouverte, randomisée, comparative
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer la survie sans progression à 6 mois dans les bras expérimentaux (bras A : Nal-IRI + 5-FU/LV et Nab-Paclitaxel + Gemcitabine, alternativement ; bras B : Nal-IRI + 5-FU/LV) à celle du bras de référence (bras C : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine) conformément aux critères RECIST 1.1 (selon l'investigateur). <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression 6 mois (selon la relecture centralisée) - Meilleure réponse objective - Profondeur de réponse - Fonte tumorale précoce - Survie sans progression (selon l'investigateur et selon la relecture centralisée) - Survie globale - Temps jusqu'à échec thérapeutique - Tolérance - Qualité de vie (Questionnaire EORTC QLQ-C30) - Surveillance des marqueurs CA 19-9 et de l'ACE
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adénocarcinome pancréatique histologiquement ou cytologiquement prouvé (sur lésion primitive ou métastatique) - Maladie métastatique à distance - Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1 - Âge : ≥ 18 ans et ≤ 75 ans - Espérance de vie > 12 semaines - Indice de performance (OMS) < 2 - Patient en première ligne de traitement : la chimiothérapie adjuvante avec gemcitabine +/- capécitabine est autorisée si elle a pris fin au moins 12 mois avant l'inclusion et la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante avec FOLFIRINOX est autorisée si elle a pris fin au moins 12 mois avant l'inclusion - Douleur bien contrôlée avant l'inclusion du patient - PNN $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ (sans utiliser de facteurs de croissance hématopoïétiques) ; Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$; hémoglobine ≥ 9 g/dl (les transfusions sont permises pour les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl) - Fonction hépatique satisfaisante : ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN si des métastases hépatiques) ; bilirubine totale sérique $\leq 1,5 \times$ LSN. Drainage biliaire autorisé en cas d'obstruction biliaire - Taux d'albumine $\geq 3,0$ g/dl - Fonction rénale normale (clairance MDRD de la créatinine ≥ 50 ml/min) - ECG normal ou ECG sans résultats cliniquement significatifs - Patient capable de comprendre et de signer un consentement éclairé - Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif au moment de 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
Critère de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Métastases cérébrales non contrôlées, métastases méningées ou osseuses connues (TDM systématique inutile) - Radiothérapie antérieure (sauf s'il persiste au moins une cible mesurable en dehors de la zone irradiée) - Trouble gastro-intestinal cliniquement significatif, y compris les troubles hépatiques, les saignements, l'inflammation, l'occlusion ou la diarrhée $> \text{Grade } 1$ - Antécédents de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

	<ul style="list-style-type: none"> - Autres types de tumeurs pancréatiques, en particulier tumeurs endocrines ou à cellules acineuses - Maladie de Gilbert - Présence de neuropathie > grade 1 selon le NCI-CTC - Antécédents de cancer au cours des 5 dernières années ; les patients présentant des antécédents de cancer <i>in situ</i> ou de carcinome basocellulaire ou épidermoïde, considéré comme guéri, sont éligibles. - Événements de type thromboembolique artérielle grave (infarctus du myocarde, angor instable, AVC) datant de moins de 6 mois avant l'inclusion. - Insuffisance cardiaque congestive de Classe III ou IV selon la classification du NYHA, arythmie ventriculaire ou tension artérielle non contrôlée - Tout autre problème médical ou social qui, selon l'investigateur, pourrait être susceptible d'entraver la capacité du patient à signer le consentement éclairé, coopérer et participer à l'étude, interférer dans l'interprétation des résultats - Hypersensibilité connue à l'un des médicaments / composants du traitement, ou à l'irinotécan non liposomal. - Utilisation d'inducteurs / inhibiteurs du CYP3A4 / UGT1A1 - Utilisation d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP2C8, ou présence de toute autre contre-indication à l'administration de Nab-paclitaxel ou de gemcitabine. - Déficit complet ou partiel en DPD (Uracilémie \geq 16 ng/ml) - Présence d'une pneumopathie interstitielle. - Les femmes enceintes ou en phase d'allaitement.
<p>Traitement à l'étude</p>	<p><u>Bras A (bras expérimental) : Alternance tous les 2 mois Nal-IRI + 5-FU/LV et Nab-Paclitaxel + Gemcitabine</u></p> <p>- Nal-IRI à 70 mg/m² (4.3 mg/m² de base anhydre libre d'irinotécan) IV pendant 90 minutes, suivi par 400 mg/m² IV de leucovorine (ou Elvorine à 200 mg/m²) pendant 30 minutes puis par 2 400 mg/m² IV de 5-FU pendant 46 heures, toutes les 2 semaines.</p> <p>Selon les recommandations de la Commission de la Transparence, une recherche systématique du polymorphisme de UGT1A1*28 avant l'instauration du traitement par Nal-IRI est recommandée.</p> <p>- Nab-Paclitaxel + Gemcitabine (6 injections, une cure ; 3 semaines sur 4 ; soit environs 2 mois par cycle) Jour 1 (J1) : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine à une dose de : - Gemcitabine : 1 000 mg/m² dans 500 ml de solution saline en perfusion pendant 30 min. - Nab-Paclitaxel : 125 mg/m². Ce traitement est administré à J1, J8, J15, et à J29, J36, J43.</p> <p>Cette séquence thérapeutique (Nal-IRI + 5-FU/LV suivi de Nab-Paclitaxel + Gemcitabine) sera répétée jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable sous les 2 traitements. Pour chaque traitement, la réponse ou la progression sera censurée. En cas de progression, toxicité limitante avec l'un des deux traitements, il est recommandé (sauf contre-indication ou refus) de poursuivre l'autre traitement jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou refus du patient. Des évaluations cliniques, biologiques et morphologiques seront réalisées tous les 2 mois.</p> <p><u>Bras B (bras expérimental) : Nal-IRI + 5-FU/LV</u></p> <p>- Nal-IRI à 70 mg/m² (4.3 mg/m² de base anhydre libre d'irinotécan) IV pendant 90 minutes, suivi par 400 mg/m² IV de leucovorine (ou Elvorine à 200 mg/m²) pendant 30 minutes puis par 2 400 mg/m² IV de 5-FU pendant 46 heures, toutes les 2 semaines. Selon les recommandations de la Commission de la Transparence, une recherche systématique du polymorphisme de UGT1A1*28 avant l'instauration du traitement par Nal-IRI est recommandée.</p> <p>Ce traitement sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie (clinique et/ou radiologique), apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'au refus du patient ; et une évaluation sera réalisée tous les 2 mois.</p>

Traitement à l'étude	<p>Bras C (bras de référence) : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine Nab-Paclitaxel + Gemcitabine (6 injections, une injection trois semaines sur quatre ; soit environ 2 mois par cycle) Jour 1 (J1) : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine à une dose de : - Gemcitabine : 1 000 mg/m² dans 500 ml de solution saline en perfusion, pendant 30 min). - Nab-Paclitaxel : 125 mg/m². Ce traitement est administré à J1, J8, J15, et à J29, J36, J43.</p> <p>Ce traitement sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie (clinique et/ou radiologique), apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'au refus du patient ; et une évaluation sera réalisée tous les 2 mois.</p>
Randomisation	<p>La randomisation (1:1:1) des patients sera réalisée selon la technique de minimisation et sera stratifiée en fonction des facteurs de stratification suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centre - OMS = 0 vs.1 - Nombre de sites métastatiques = 1 vs. > 1
Calcul de la taille de l'échantillon	<p>Les hypothèses utilisées pour calculer le nombre de sujets nécessaires sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - H0 : Le taux de patients vivants et sans progression à 6 mois, n'est pas différent entre les bras. - H1 : Le taux de patients vivants et sans progression à 6 mois, dans les bras expérimentaux, est différent du taux du bras standard (même hypothèse pour les 2 bras expérimentaux). <p>Nous nous attendons à une différence de 15 % à 6 mois en faveur des bras expérimentaux vs. le bras standard (de 30 à 45 %) : HR = 0,55. En considérant un risque α bilatéral de 10 % et une puissance de 80 %, il sera nécessaire d'observer 182 événements (progression ou décès), (estimation selon la méthode Schoenfeld). Si l'on tient compte d'un recrutement sur 2 ans, d'un suivi du patient sur 3 ans, et d'un pourcentage de patients perdus de vue de 5 %, il faudra randomiser 192 patients (au total 96 patients dans chaque bras comparé, soit 288 patients = 96 patients*3 bras).</p>
Analyse statistique (généralités)	<p>Les caractéristiques à l'inclusion seront décrites à l'aide de statistiques descriptives, sous forme de pourcentages (avec un IC à 95 %) pour les variables catégorielles et ordinales, de moyennes (avec écart type) et de médianes (avec intervalle interquartile et Min-Max) pour les variables continues. Les résultats seront présentés par bras de traitement et pour la population globale.</p> <p>Les comparaisons par bras seront réalisées, pour les variables quantitatives, à l'aide du test de Student ou de Wilcoxon (selon la distribution des variables) ; et, pour les variables qualitatives, à l'aide d'un test du Chi² ou d'un test exact de Fisher.</p> <p>Pour l'analyse du critère principal, une méthode de test hiérarchiques sera appliquée pour démontrer la différence entre les bras expérimentaux et le bras standard.</p> <p>Les critères de survie sans progression et le temps jusqu'à progression (SG) seront mesurés à partir de la date de randomisation et seront estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les durées et taux médians à différents moments devront être décrits, ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 %. Les comparaisons des bras thérapeutiques seront réalisées à l'aide du test du Log-Rank.</p> <p>Les toxicités, les doses reçues seront décrites par bras.</p> <p>Un plan d'analyse statistique (PAS) plus détaillé sera rédigé avant la clôture de la base de données.</p>
Étude ancillaire	<p>Dans l'optique de futurs projets translationnels, du sang et des tissus seront recueillis dans un cadre prospectif au centre de ressources biologiques de la FFCD (CRB EPIGENETEC). Avant le traitement, au moins une analyse de l'ADN constitutionnel et de l'ADN tumoral circulant, sera réalisée pour déceler d'éventuels facteurs prédictifs.</p>
Nombre de patients	288 patients
Durée de la phase d'inclusion et durée de la participation pour chaque patient	<p>Rythme d'inclusion théorique : 5 patients par mois Nombre de centres : 40 centres Début des inclusions : 4^{ème} trimestre 2018 Fin théorique des inclusions : 4^{ème} trimestre 2023 Fin théorique de l'essai (analyse des critères principaux et secondaires) : 4^{ème} trimestre 2026</p>