

**PRODIGE S8 – (FFCD 1705) – DONEPEZOX**  
**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU DONEPEZIL DANS LE TRAITEMENT DES**  
**NEUROPATHIES PERIPHERIQUES INDUITES PAR L'OXALIPLATINE**

**Etude preuve de concept**  
**PHRC-K 2020**

Phase II randomisée – en double aveugle - non-comparative - multicentrique

EudraCT n° 2021-005326-23

SYNOPSIS

<b>Titre</b>	<b>PRODIGE S8 – (FFCD 1705) – DONEPEZOX</b> Evaluation de l'efficacité du Donépézil dans le traitement des neuropathies périphériques induites par l'oxaliplatine Etude preuve de concept PHRC-K 2020 EudraCT n°. 2021-005326-23
<b>Coordonnateurs</b>	Pr Denis PEZET ( <i>coordonnateur</i> ) Dr David BALAYSSAC ( <i>co-coordonnateur</i> ) Dr Morgane HELYON ( <i>co-coordonnatrice</i> )
<b>Promoteur</b>	CHU Clermont Ferrand
<b>Gestion opérationnelle</b>	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
<b>Schéma</b>	Phase II randomisée – en double aveugle - non-comparative – multicentrique
<b>Objectifs de l'étude</b>	<b>Objectif principal :</b> Evaluer l'efficacité thérapeutique du donépézil sur la sévérité des neuropathies périphériques induites par l'oxaliplatine (taux de répondeur en utilisant le score sensitif du questionnaire QLQ-CIPN20, comparaison avant et après traitement), chez des patients survivants d'un cancer colorectal ou pancréatique et ayant reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine.  <b>Objectifs secondaires :</b> Efficacité du donépézil : évaluation avant <i>et</i> après le traitement (donépézil ou placebo) et comparaison <i>vs</i> groupe placebo, sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>- La sévérité de la neuropathie tout au long de l'étude (scores QLQ-CIPN20 et taux de répondeur),</li> <li>- Le grade de neuropathie périphérique (NCI-CTCAE v4.0),</li> <li>- La douleur neuropathique, si présente (NPSI, ENS 0-10),</li> <li>- Les comorbidités associées (HADS),</li> <li>- La qualité de vie liée à la santé (QLQ-C30),</li> <li>- Le ressenti du patient sur l'efficacité du traitement (PGIC),</li> <li>- Le nombre de patients à traiter pour avoir un patient répondeur (NNT),</li> <li>- Le délai avant l'échec du traitement,</li> <li>- La consommation d'antalgiques, le cas échéant tout au long de l'étude.</li> </ul> Evaluation de la tolérance du traitement (type, intensité, fréquence des effets indésirables et taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables).
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consentement éclairé signé, obtenu préalablement à toute procédure spécifique à l'étude</li> <li>- Homme / Femme <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>- Patient ayant reçu une ou plusieurs <u>chimiothérapie(s) à base d'oxaliplatine</u> pour le traitement d'un cancer colorectal ou pancréatique quelque soit son stade.</li> <li>- Score sensitif du <b>QLQ-CIPN20 <math>\geq</math> 30</b> (= grade de neuropathie NCI-CTCAE v4.0 <math>\geq</math> 2)</li> <li>- Diagnostic de neuropathie périphérique induite par l'oxaliplatine, traitée ou non par un</li> </ul>

	<p>traitement à visée antalgique stable (opioïdes, prégabaline, gabapentine, duloxétine et autres antidépresseurs ou anticonvulsivants) <u>depuis au moins 1 mois</u> avant inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimiothérapie terminée depuis au moins <u>6 mois</u> avant inclusion</li> <li>- Patient affilié à l'assurance maladie française</li> </ul>
<p><b>Critères de non inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Récidive du cancer (colorectal ou pancréas) au moment de l'inclusion</li> <li>- Patient atteint d'une maladie chronique progressive avec douleur chronique associée (à l'exclusion de la neuropathie périphérique induite par l'oxaliplatine)</li> <li>- Patient diabétique (hors diabète non-insulinorequérant ou insulinorequérant de moins de 5 ans) ou présence d'une neuropathie diabétique avérée</li> <li>- Autres types de neuropathies non liées à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine</li> <li>- ALAT / ASAT &gt; 3 x LSN</li> <li>- <b>Maladies cardiovasculaires graves (selon avis du clinicien), bradycardie (&lt; 55 bpm), troubles de la conduction cardiaque telle que maladie du sinus ou d'autres anomalies de la conduction supra-ventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire (évaluation par électrocardiogramme)</b></li> <li>- Acte de chirurgie prévu durant l'étude</li> <li>- Antécédents d'ulcère gastroduodénal ou ulcère gastroduodénal actif</li> <li>- Asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive</li> <li>- Allergie connue aux dérivés du donépézil ou de la pipéridine</li> <li>- Prise en cours d'inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole et érythromycine) ; inhibiteurs du CYP2D6 (fluoxétine, quinidine) et inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine)</li> <li>- Intolérance connue au galactose, déficit connu en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose connu (maladies héréditaires rares)</li> <li>- Absence de contraception efficace chez les patientes (femme) en âge de procréer, femme enceinte ou allaitante, femme en âge de procréer n'ayant pas réalisé de test de grossesse</li> <li>- Personne sous tutelle, sous curatelle et sauvegarde de justice ou personne privée de liberté</li> <li>- Dépendance à l'alcool et/ou aux drogues connue</li> <li>- Troubles psychotiques connus, patient sous antipsychotiques</li> <li>- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques</li> </ul>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p><b>Bras A : Donépézil = bras expérimental (1 période = 4 semaines)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ 1 comprimé / jour (5 mg de donépézil)</li> <li>→ 1 ou 2 comprimés / jour (en fonction de la tolérance ou efficacité)</li> </ul> <p><b>Bras B : Placebo = bras contrôle (1 période = 4 semaines)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ 1 comprimé / jour de placebo</li> <li>→ 1 ou 2 comprimés / jour (en fonction de la tolérance ou efficacité)</li> </ul> <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>V0</b> : Début du traitement (1 à 2 sem. après V0). Un n° de kit/patient est attribué. Le traitement est en aveugle.</li> <li><b>V0bis</b> : Visite de suivi.</li> <li><b>V1, V2, V3, V4</b> : Visites de suivi à chaque période (1, 2, 3, 4).</li> <li><b>V5</b> : Appel post suivi.</li> </ul> <p>À chaque visite, les évaluations comprennent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Questionnaires (QLQ-CIPN20 à V0, 1, 2, 3, 4 et post-suivi ; QLQ-C30 et HADS à V0 et 4 ; PGIC à V4)</li> <li>Evaluation de la douleur</li> <li>Examen clinique et biologique</li> <li>Recueil des toxicités (NCI CTCAE) à V1, 2, 3 et 4</li> </ul>
<p><b>Calcul de la taille de l'échantillon</b></p>	<p>Un plan statistique de Fleming en une étape a été utilisé pour l'estimation de la taille de l'échantillon. L'hypothèse nulle selon laquelle le taux de réponse est de 10 % (seuil maximal de non efficacité, selon Smith et al.) sera testée uniquement pour le bras donépézil. 66 patients évaluables (33 par bras) seront nécessaires. L'hypothèse nulle sera rejetée si 7 réponders ou plus sont observés chez les 33 patients dans le bras du donépézil. Cette conception donne un taux d'erreur de type I de 0,0417 et une puissance de 91% pour un taux de réponders d'au moins 30% dans le bras donépézil (seuil d'efficacité minimal). En tenant compte des pertes de vue et sorties d'essai (20%, selon la pratique clinique avec les patients Alzheimer, ce qui correspond principalement à une mauvaise tolérance à la dose de 5 mg/jour ou lors du passage de 5 mg/jour à 10 mg/jour), un total de 80 patients (2 x 40) sera inclus.</p>
<p><b>Analyse statistique</b></p>	<p><b>Analyse principale</b></p> <p>Dans le cadre d'une preuve de concept, seuls les patients ayant terminé l'étude (traitement reçu dans son intégralité) seront analysés pour le critère d'évaluation principal. Le pourcentage de réponders sera décrit en utilisant la fréquence et le pourcentage. Un intervalle de confiance</p>

	unilatéral de 95% sera également calculé. L'effet thérapeutique du donépézil sera confirmé statistiquement si 7 répondeurs ou plus sont observés chez les 33 patients dans le bras du donépézil. Cette conception donne un taux d'erreur de type I de 0,0417 et une puissance de 91% pour un taux de répondeurs d'au moins 30% dans le bras donépézil (seuil d'efficacité clinique minimal).
<b>Nombre de patients</b>	80 patients
<b>Durée d'inclusion et de participation de chaque patient</b>	Rythme théorique des inclusions : 3 à 4 patients /mois Nombre de centres : 25 Début théorique des inclusions : Mars-Avril 2022 Fin théorique des inclusions : Mars-Avril 2025 Durée de suivi pour chaque patient : 6 mois Durée totale de l'étude : 42 mois Fin d'étude prévisionnelle (dernière visite du dernier patient) : Septembre-Octobre 2025 Analyse du critère principal et des critères secondaires) : 1er trimestre 2026