

SYNOPSIS

Titre	PRODIGE 104 A (FFCD 2307) – NEOPREDICT : Un essai multicentrique de phase II utilisant des signatures transcriptomiques pour personnaliser la chimiothérapie néoadjuvante pour les patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique borderline résécable.
N°EU	2024-519753-11-00
Promoteur	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
Schéma	Étude comparative randomisée de phase II – multicentrique.
Rationnel	Le cancer du pancréas (PDAC) présente une hétérogénéité importante, rendant difficile le choix optimal de la chimiothérapie. Alors que les thérapies ciblées bénéficient de biomarqueurs compagnons, peu d'outils existent pour guider le choix des chimiothérapies. Des signatures transcriptomiques permettent désormais de prédire la sensibilité aux agents cytotoxiques. Plusieurs classifications moléculaires ont été établies (basal-like, classique, etc.), corrélées au pronostic, mais rarement utilisées en pratique clinique. Le programme PaCaOmics a développé des signatures prédictives robustes, regroupées sous le nom <i>Pancreas-View Signature</i>, capables d'analyser des échantillons FFPE avec peu de matériel. Le cancer pancréatique localement avancé ou borderline résectable (BR-PDAC) représente 20 % des cas. Le traitement néoadjuvant (NAC) est devenu standard, améliorant les taux de résection complète et la survie. Les deux principales chimiothérapies utilisées sont mFOLFIRINOX et GEM/NAB-paclitaxel, avec des efficacités et toxicités comparables. Il n'existe pas de consensus clair sur la supériorité de l'une sur l'autre. Il est donc crucial de disposer de biomarqueurs prédictifs pour choisir la chimiothérapie la plus adaptée en situation néoadjuvante, éviter les toxicités inutiles, et maximiser les chances de chirurgie curative.
Objectifs de l'étude	Objectif principal : Évaluer l'efficacité du traitement des patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique borderline résécable (BR PDAC) identifiés par une signature transcriptomique de sensibilité positive à la gemcitabine (GEM+) avec le régime GEMCITABINE + NAB-PACLITAXEL comparé au traitement standard mFOLFIRINOX en tant que chimiothérapie néoadjuvante (NAC) sur la survie sans événement (EFS) à 1 an. Le critère principal de l'étude sera la survie sans événement (EFS) à 1 an dans la population randomisée GEM+. Les événements à prendre en compte pour ce critère seront : • Progression de la maladie, • Absence de résection pancréatique (toutes causes), • Décès quelle qu'en soit la cause,

	• Neutropénie fébrile de grade IV ou diarrhée de grade IV pendant la chimiothérapie néoadjuvante (NAC). Cette étude permettra, ou non, de donner le signal pour lancer un essai de phase III de confirmation. Objectifs secondaires : Les objectifs secondaires seront de comparer les bras de traitement pour les critères suivants : • Objectif Response Rate (ORR) • Grade de régression tumorale (TRG) selon le TRG simplifié de Ryan sur la tumeur primaire après la chirurgie • Complications post-opératoires selon Clavien-Dindo • Taux de résection • Paramètres de resection: ypTNM et marge (R0-R1) • Toxicités de la NAC • Survie Globale (SG) • Survie Sans Progression (SSP) pour les patients non opérés • Survie Sans Récidive (SSR) pour les patients opérés • Temps jusqu'à la récurrence (TTR) pour les patients ayant été opérés • Qualité de vie (QLQ-C30 et PAN26) , • Pourcentage de complétion de la NAC • Proportion de chimiothérapie adjuvante (début/complétion) Objectifs Ancillaires: • Sur les échantillons sanguins et les blocs tumoraux : ○ Identifier des biomarqueurs et développer des signatures combinées ○ Comprendre la biologie des tumeurs après traitement médicamenteux • Sur les images radiologiques : ○ Analyses radiomiques sur les scans CT réalisés pendant l'étude. Les paramètres extraits des images seront intégrés avec les données biologiques (ctDNA, données transcriptomiques, CA 19-9), cliniques et pathologiques pour établir un score de réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante (NAC). Cet outil sera testé dans d'autres cohortes internationales pour confirmer ses performances et sera proposé dans les futurs protocoles de NAC.
Critères d'inclusion	• Adénocarcinome canalaire pancréatique limite résécable (BR-PDAC) défini par les critères v2.2025 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sur un tomodensitogramme avec produit de contraste (y compris l'acquisition sans contraste, la phase pancréatique et la phase veineuse portale), le stade étant confirmé par un comité d'experts pancréatiques local comprenant au moins un oncologue médical/onco-gastroentérologue, un chirurgien pancréatique et un radiologue expert en

	pancréas. Aucun examen central n'est requis, • Lésion pancréatique mesurable selon RECIST 1. 1 (CT scan ou IRM < 28 jours), • WHO PS 1 ou 0, • Adénocarcinome canalaire du pancréas histologiquement prouvé, • Echantillon de tumeur pancréatique FFPE disponible avec > 10% de cellules tumorales (évalué par un pathologiste pancréatique expert local), • Pas de chimiothérapie ou de radiothérapie préalable pour le cancer du pancréas, ni de résection du cancer du pancréas, à l'exception d'un cycle de mFOLFIRINOX pendant le temps d'attente pour la signature GEM +, • Âge ≥ 18 ans et ≤ 80 ans si l'évaluation gériatrique standardisée valide l'administration du régime de chimiothérapie de l'étude pour les patients âgés de 75 à 80 ans, • Consentement éclairé écrit obtenu du patient avant toute intervention liée au protocole, • Acceptation et capacité à se conformer aux exigences du protocole pendant toute la durée de l'investigation, y compris le traitement, les visites programmées, les examens cliniques et biologiques et le suivi. • Fonctionnement adéquat des organes, tel que défini par les éléments suivants : - o AST et ALT < 3.5 x la limite supérieure de la normale (ULN), - o Bilirubine sérique totale < 3 x ULN, (pour les patients dont la bilirubine sérique totale se situe entre 1,5 et 3 x ULN, la dose d'irinotécan sera ajustée conformément au RCP) - o Albumine sérique > 30 g/l, - o Hémoglobine > 9,0 g/dl, - o Nombre absolu de neutrophiles (ANC) > 1.5 G/L, - o Plaquettes > 100 G/L, - o Clairance de la créatinine > 50 ml/min (selon CKD-EPI) - o Normal Kalemia, calcemia, magnesemia • Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception pendant le traitement et pendant au moins 15 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux. Les hommes ayant des relations sexuelles avec des femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une contraception pendant le traitement et pendant au moins 12 mois après l'arrêt des traitements expérimentaux. • Patient affilié à la sécurité sociale française
Critères de non inclusion	• PDAC strictement résécable ou localement avancé selon les critères du NCCN, • Métastases à distance (y compris les ganglions lymphatiques inter aortiques),

	• Toute condition empêchant l'utilisation d'IRINOTECAN, OXALIPLATIN, 5 FU, GEMCITABINE ou NAB-PACLITAXEL, • Déficit partiel ou complet en DPD (uracilémie ≥ 16 ng/mL), • Toute pathologie évolutive non stabilisée au cours des 6 derniers mois : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire ou cardiaque. • Autre cancer concomitant ou antécédent de cancer au cours des 3 dernières années, à l'exception d'un cancer localisé in situ, d'un cancer cutané basocellulaire ou épidermoïde traité de façon adéquate, • Autre essai clinique interventionnel à l'exception d'un essai non interventionnel (c'est-à-dire ne modifiant pas l'EFS à 1 an), • Intervalle QT/QTc(Fredericia Correction) > 450 msec pour les hommes et > 460 msec pour les femmes, • Femme enceinte ou allaitante, • Syndrome de Gilbert connu ou homozygotie connue pour le polymorphisme UGAT1A1*28, • Traitement par millepertuis, • Asthme non compensé, • Infection potentiellement sévère < 7 jours, • Maladie inflammatoire de l'intestin et/ou obstruction intestinale, • Allergie sévère connue au colorant de contraste (pour CT ou IRM) sans substitution possible, • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients d'un des traitements de l'étude, • Traitement par brivudine dans les 4 semaines précédant l'administration du traitement du protocole, • Traitement concomitant avec un inhibiteur (par exemple le kétoconazole) ou un inducteur (par exemple la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, l'apalutamide) puissant du cytochrome P450 3A4 ou 2C8 (CYP3A4 ou CYP2C8) • Patient ayant reçu un vaccin vivant atténué (contre la fièvre jaune, la varicelle, le zona, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose, le rotavirus) dans les 6 semaines précédant la randomisation, • Patient présentant une neuropathie périphérique sensitive avec gêne fonctionnelle, • Impossibilité de se soumettre à un suivi médical pendant l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques, • Patient sous protection judiciaire (patient légalement institutionnalisé ou sous tutelle ou curatelle) ou inapte à donner son consentement. (art. art. L. 1121-6, art. L. 1121-8, art. L. 1121-8-1 du Code de la Santé Publique)
Signature transcriptomique	La signature transcriptomique sera obtenue à partir de la biopsie initiale d'une tumeur pancréatique après fixation en formaldéhyde et inclusion en paraffine.

	Le pathologiste local vérifiera que le bloc contient plus de 10% de cellules tumorales, puis il l'enverra à PREDICTING MED, qui extraira l'ARN et le séquencera à l'aide de leur test marqué CE. L'analyse transcriptomique et la signature prédictive seront donc réalisées et les résultats seront renseignés dans l'eCRF pour effectuer la randomisation si GEM +. Les patients avec une signature négative de gemcitabine (GEM-) seront suivis dans l'étude en vie réelle PRODIGE 104 B NEOPREDICT, s'ils acceptent. Les objectifs de cette étude sont de comparer les critères cliniques (taux de résection, survie globale (OS), survie sans progression (DFS), temps de progression (TTR)) entre les bras GEMCITABINE – NAB-PACLITAXEL et mFOLFIRINOX de l'étude PRODIGE 104 A – NEOPREDICT (patients avec signature GEM+) et les patients avec signature GEM- traités par mFOLFIRINOX.
Traitement de l'étude	<u>Pour tous les patients inclus: 1 cycle de mFOLFIRINOX sera administré avant le résultat de la signature transcriptomique.</u> • Oxaliplatine 85 mg/m² pendant 2 heures le jour 1, • Acide Folinique 400 mg/m² (ou Leucovorin 200 mg/m²) le jour 1 pendant 2h (après la fin de l'oxaliplatine), en Y avec l'Irinotecan, • Irinotecan 180 mg/m² (150 mg/m² pour les patients âgés après l'évaluation gériatrique standard (SGA)) pendant 1h30 le jour 1, • Perfusion de 5-FU sur 46 heures à 2400 mg/m² (sans bolus de 5-FU) <u>Bras A (bras expérimental - NAB-PACLITAXEL - GEMCITABINE):</u> Les patients GEM + randomisés dans le groupe expérimental seront traités avec 4 cycles de GEMCITABINE 1000 mg/m² et NAB-PACLITAXEL 125 mg/m², à J1-D8-D15, répétés tous les 28 jours. 4 cycles complets seront effectués pour chaque patient de ce groupe. <u>Bras B (bras de contrôle - mFOLFIRINOX):</u> GEM - les patients recevront 7 cycles supplémentaires de mFOLFIRINOX: • Oxaliplatine 85 mg/m² pendant 2 heures le jour 1, • Acide Folinique 400 mg/m² (ou Leucovorin 200 mg/m²) le jour 1 pendant 2h (après la fin de l'oxaliplatine), en Y avec l'Irinotecan, • Irinotecan 180 mg/m² (150 mg/m² for pour les patients âgés après SGA) pendant 1h30 le jour 1, • Perfusion de 5-FU sur 46 heures à 2400 mg/m² (sans bolus de 5-FU) Le cycle de traitement est administré tous les 14 jours, pour un total de 8 cycles (1^{er} cycle en attente des résultats de la signature GEM et 7 cycles supplémentaires après la randomisation).

Randomisation	La randomisation (selon un ratio 1:1) des patients GEM + sera effectuée en utilisant la technique de minimisation et sera stratifiée selon les facteurs suivants: • Centre • Localisation de la tumeur (tête ou autre) • CA 19-9 à l'inclusion (normal,]normal – 59*ULN], > 59*ULN) • Stent biliaire (oui/non)
Détermination de la taille de l'échantillon	H₀: Pas de différence entre les deux bras de traitement. H₁: Avec un taux d'EFS de 50% dans le bras standard (mFOLFIRINOX), nous visons une augmentation cliniquement pertinente de 15% du taux d'EFS à 1 an (65%) dans le bras GEMCITABINE + NAB-PACLITAXEL. Une augmentation de 15% correspond à un HR de 0,62. Avec un risque alpha unilatéral de 10% et une puissance de 80%, 82 événements seront nécessaires pour détecter cette différence. Avec une durée de recrutement de 48 mois et une durée de suivi de 18 mois, nous devons randomiser 100 patients. En considérant un taux potentiel de 10% de patients non évaluable (les patients évaluable sont les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement) ou perdus de vue, nous randomiserons 110 patients au total. Une analyse intermédiaire est prévue à 50% des événements (41 événements). L'objectif de cette analyse intermédiaire est d'interrompre prématurément l'essai si la démonstration d'une différence cliniquement significative est improbable (H₀ acceptée), afin de ne pas exposer les patients à un traitement inefficace. Pour atteindre l'objectif de 110 patients randomisés, nous devons sélectionner 367 patients (patients GEM + signature estimée à 30% dans le PDAC). Les patients ayant une signature GEM - seront suivis dans l'étude PRODIGE 104 B NEOPREDICT – étude de vie réelle.
Analyses statistiques	Les principaux critères seront analysés sur la population en intention de traiter modifiée (mITT). Pour les caractéristiques de base, toutes les statistiques seront effectuées par bras de traitement et sur la population globale. Les toxicités et les autres variables de base seront décrites à l'aide des statistiques habituelles : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile et fourchette pour les comparaisons dans GEM + variables quantitatives, et fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives.

	Les comparaisons entre les deux bras seront effectuées à l'aide du test t de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives (en fonction de la distribution), et du test Chi² ou du test exact de Fischer pour les variables qualitatives. Les analyses de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et les deux bras seront comparés à l'aide du test log-rank et du test log-rank stratifié. Les rapports de risque seront calculés à l'aide du modèle de Cox et du modèle de Cox stratifié.
Etudes ancillaires	Une analyse translationnelle est prévue dans le cadre de cette étude à partir d'échantillons biologiques : - La Collection de plasma/serum sera centralisée au centre de ressources biologique de la FFCD: CRB EPIGENETEC (Pierre Laurent-Puig, INSERM U1138 -Eq 26, 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris) - Les blocs tumoraux FFPE seront centralisés au centre de ressources biologique de la FFCD: CRB EPIGENETEC (Pierre Laurent-Puig, INSERM U1138 -Eq 26, 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris). Les analyses transcriptomiques et de biologie moléculaire seront sous la responsabilité de Nelson Dusetti au sein de l'équipe Cancer Pancréatique, CRCM, Marseille, Inserm UMR1068). - Une copie des images à l'inclusion, avant la chirurgie et à progression ou à la récurrence doit être récupérée conformément à la procédure de l'étude. Les données d'imagerie seront stockées sur un serveur sécurisé fourni par Keosys.
Balance bénéfice / risque	Le profil bénéfices/risques pour les patients traités par mFOLFIRINOX ou GEMCITABINE + NAB-PACLITAXEL en tant que chimiothérapie néoadjuvante (NAC) pour un adénocarcinome du pancréas borderline (BR-PDAC) a été largement documenté et un équilibre favorable a été observé. Les effets indésirables associés à chaque combinaison (mFOLFIRINOX, GEMCITABINE + NAB-PACLITAXEL) utilisée dans l'essai ainsi que leur efficacité sur le PDAC ont été rapportés dans la littérature. De plus, ces protocoles sont couramment utilisés par les médecins investigateurs. Les patients seront informés, avant leur inclusion, des effets indésirables potentiels, de leur probabilité d'apparition et de leur prise en charge spécifique. Une évaluation clinique et biologique rigoureuse des effets indésirables sera réalisée par les investigateurs avant chaque cycle de NAC. La sécurité des patients sera surveillée au cours de l'étude, et un questionnaire sur la qualité de vie (QoL) sera proposé. Nous anticipons que l'adéquation entre la chimiothérapie et la signature de sensibilité permettra d'optimiser l'efficacité du traitement. Ainsi, le bénéfice pour les patients participant à l'étude NEOPREDICT sera de recevoir une chimiothérapie plus personnalisée, adaptée aux caractéristiques de leur tumeur.

	Cependant, les patients randomisés dans le groupe standard recevront la prise en charge de référence, sans perte de chance attendue par rapport aux patients traités en dehors de l'essai. Cette étude permettra, ou non, de donner le signal pour lancer un essai de phase III de confirmation.
Considérations administratives et éthiques	Cet essai clinique sera mené conformément aux normes et cadres réglementaires suivants : • Bonnes pratiques cliniques (BPC) : telles que définies par le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH-E6, version du 17 juillet 1996). • Règlement Européen n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain. • La FFCD, en tant que responsable de la gestion et de l'analyse des données personnelles et de santé des patients, garantit une gestion conforme : • Aux dispositions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), notamment la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 complétant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, et à la méthodologie de référence MR 001 (déclaration n° 2225592). • Au Règlement général sur la protection des données (RGPD), soit le Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données personnelles et à la libre circulation de ces données, remplaçant la directive 95/46/CE. Le consentement éclairé des patients sera recueilli avant toute procédure spécifique à l'étude. Une assurance a été souscrite. Enfin, cet essai a obtenu l'autorisation des Autorités de santé en date du xx/xx/xxxx
Nombre de sujets à recruter	Nous devons sélectionner 367 patients pour obtenir 110 patients GEM + qui seront randomisés dans l'étude (55 dans chaque bras) ; les 257 patients GEM – se verront proposer une inclusion dans la cohorte de vie réelle PRODIGE 104 B NEOPREDICT.
Calendrier de l'étude	Taux théorique des inclusions : 7 patients inclus/mois = 2-3 patients éligibles pour randomisation/mois Date théorique de début des inclusions : Q3 2025 Date théorique de fin des inclusions : Q3 2029 Fin de l'étude (analyses des critères d'évaluation primaires et secondaires): Q1 2031 Durée totale de l'étude : 6 ans