

**Prise en charge des adénocarcinomes du pancréas avancés  
symptomatiques : “Urgence Pancréas”  
Etude A.R.C.A.D de cohorte**

**RESUME DU PROTOCOLE  
D16-1**

N° RCB : 2016-A01077-44

**Promoteur:** **GERCOR**  
**Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie**  
151 rue du Faubourg St Antoine  
75011 PARIS – France  
Tel: +33 (0)1 40 29 85 00 Fax: +33 (0)1 40 29 85 08

**Expertise Médicale** **Dr Benoist CHIBAUDEL**  
Tel: +33 (0)1 40 29 85 00 Fax: +33 (0)1 40 29 85 08

**Investigateur Coordinateur** **Dr Benoît Rousseau**  
**Oncologie médicale**  
**Hôpital Henri Mondor – AP-HP**  
**Oncologie médicale**  
**51 av du Maréchal de Lattre de Tassigny**  
**94010 Créteil, FRANCE**  
Tel: +33 (0)1 49 81 21 11  
Fax: 33 (0)1 49 81 25 79  
E-mail [benoit.rousseau@aphp.fr](mailto:benoit.rousseau@aphp.fr)

Steering committee: Prof Pascal Hammel, Prof Franck Bonnetain, Prof Aimery de Gramont, Dr Cindy Neuzillet, Prof Philippe Rougier, Prof Christophe Louvet, Prof Thierry André, Dr Jean-Baptiste Bachet, Dr Jérôme Cros, Dr Christelle de la Fouchardière.

Financé par la Fondation A.R.C.A.D. (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive)

**Synopsis Version 2.0 / Date 18 mai 2017**

### SYNOPSIS

<b>ETUDE N° NUMERO RCB</b>	<b>URGENCE Pancréas – D16-1</b> 2016-A01077-44
<b>TITRE</b>	<b>Prise en charge des adénocarcinomes du pancréas avancés symptomatiques : “Urgence Pancréas” - étude A.R.C.A.D de cohorte prospective</b>
<b>PROMOTEUR</b>	GERCOR Groupe coopérateur multidisciplinaire en Oncologie, 151 Rue du Faubourg St Antoine, 75011 Paris-France
<b>INVESTIGATEUR- COORDINATEUR</b>	Dr Benoît Rousseau Oncologie médicale Hôpital Henri Mondor, 51 av Mal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil, France
<b>COORDINATEUR SCIENTIFIQUE</b>	Pr Pascal Hammel Oncologie médicale, Hôpital Beaujon, 100 Boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France
<b>COMITE SCIENTIFIQUE</b>	Franck Bonnetain, Aimery de Gramont, Cindy Neuzillet, Philippe Rougier, Christophe Louvet, Jean-Baptiste Bachet, Jérôme Cros, Christelle de la Fouchardière
<b>MEDICAMENT EXPERIMENTAL</b>	Non applicable
<b>DESIGN DE L’ETUDE</b>	Etude nationale de cohorte prospective à deux étapes : <b>Etape 1:</b> programme de soins de support intégrés de 14 jours initié dès connaissance d’une suspicion clinique d’un adénocarcinome du pancréas <b>Etape 2:</b> Suivi clinique après le programme de soin de support
<b>RATIONNEL DE L’ETUDE</b>	Un nombre important de patients présentant un cancer du pancréas avancé sont adressés trop tardivement aux unités traitant les cancers digestifs, souvent après plusieurs semaines d’investigations. Le cancer du pancréas est une urgence thérapeutique et un retard de prise en charge peut se solder par une aggravation rapide de l’état général, des anomalies du bilan hépatique, une dénutrition et/ou des douleurs ce qui engendre une altération de la qualité de vie. Ceci peut être responsable d’une détérioration de la qualité de vie voire empêcher l’administration d’une chimiothérapie.  L’étude URGENCE pancréas vise à évaluer l’intérêt d’un programme de soins de support intégrés de 14 jours +/- 2 débutant dès suspicion de cancer du pancréas avancé.
<b>OBJECTIFS</b>	<b><u>Etape 1: Programme de soins de supports intégrés</u></b> <u>Objectif primaire de l’étape 1:</u> Evaluer le taux de succès d’un programme de soins de supports intégrés, réalisé dans les 14jours (+/-2 jours) suivant le premier rendez-vous médical, chez des patient symptomatiques ayant une suspicion ou un

diagnostic confirmé d'adénocarcinome pancréatique avancé.

Ce programme comprend selon l'évaluation des besoins du patient par l'investigateur : (1) la prise en charge antalgique, (2) nutritionnelle, (3) diagnostique pathologique (par exemple : l'endoscopie guidée ou biopsies percutanées ou une cytologie de l'ascite), (4) une imagerie et (5) pose de stent par voie endoscopique de la voie biliaire et / ou du duodénum lorsque cela est nécessaire.

### **Définition du succès du programme pour l'étape 1:**

Le succès du programme est défini par l'association d'un critère de faisabilité du programme ET d'un critère de bénéfice clinique (cf. définitions dans le paragraphe statistiques).

### **Objectifs secondaires de l'étape 1 :**

- Evaluer le délai entre le premier symptôme d'adénocarcinome du pancréas avancé et le premier rendez-vous médical
- Evaluer le taux de patients qui ont une amélioration du performance status (ECOG-PS) et des paramètres clinico-biologiques à la fin de la période de 14+/-2 jours.
- Evaluer le taux de patients capables de recevoir une chimiothérapie et le type de chimiothérapie effectivement donnée à la fin du programme.
- Evaluer le taux de patients avec un diagnostic histologiquement prouvé d'adénocarcinome pancréatique parmi les cas suspectés dans le programme de 14+/-2 jours.
- Analyser les autres dimensions et le changement longitudinal de la qualité de vie (QLQ-C15-PAL) avant et après le programme à 14 +/- 2 jours – en cas de chimiothérapie administrée avant la fin du programme, le score QLQ-C15-PAL devra être obtenu avant le début de la chimiothérapie.

### **Etape 2: Après le programme de soins de support intégré**

#### **Objectif primaire de l'étape 2:**

Evaluer la survie globale à 3 mois dans des sous-groupes prédéfinis.

**Groupe 1 :** suivi des patients qui ont amélioré leur performance status (<2) à la fin du programme de 14+/-2 jours et/ou qui ont pu recevoir du FOLFIRINOX ou du Nab-Paclitaxel+ Gemcitabine et/ou les patients qui sont devenus éligibles à un essai thérapeutique.

**Groupe 2.** Traitement et suivi des patients restant de mauvais pronostic à la fin du programme de 14+/-2 jours définis par: persistance d'un ECOG-performance status  $\geq 2$  et/ou des caractéristiques clinico-biologiques les rendant inéligibles pour un traitement de type FOLFIRINOX ou nab-

	<p>paclitaxel+ gemcitabine et/ ou inéligible à tout autre essai thérapeutique.</p> <p>En cas de biopsie négative et/ou de résultat diagnostique histologique retardé, la chimiothérapie pourra débutée même en l'absence de diagnostic histologique selon l'avis de l'investigateur dès qu'il le juge nécessaire.</p> <p>Selon l'avis d'experts du cancer du pancréas, ces patients pourront recevoir une dose du protocole mFOLFOX 7 allégé (85 mg/m<sup>2</sup> sans bolus de 5FU) peu toxique pour lequel une réponse meilleure que la gemcitabine est attendue dans cette situation.</p> <p>De plus le protocole mFOLFOX7 est aussi recommandé chez les patients ayant un cancer gastro-intestinal de primitif inconnu.</p> <p><b><u>Objectifs secondaire de l'étape 2:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyser le changement longitudinal de la qualité de vie (QLQ-C15-PAL) après le programme de 14 +/-2 jours</li> <li>- Evaluer la survie globale et la survie sans progression des patients selon le traitement effectivement reçu</li> <li>- Effectuer un modèle pronostique multivarié chez les patients ayant un adénocarcinome du pancréas avancé ECOG-PS<math>\geq</math>2 permettant d'établir un score pronostique</li> <li>- Effectuer un abaque pronostique des adénocarcinomes pancréatiques avancés</li> <li>- Identifier des biomarqueurs de mauvais pronostic</li> </ul>
--	---

<p><b>PARAMETRES ET/ OU CRITERES D'EVALUATION</b></p>	<p><b><u>Etape 1:</u></b></p> <p><b><u>Objectif primaire:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de succès du programme de soins intégrés de 14jours +/-2 (cf. définition du succès dans le paragraphe nombre de patients et statistiques).</li> </ul> <p><b><u>Objectifs secondaires:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Délai entre le premier symptôme d'adénocarcinome du pancréas avancé et le premier rendez-vous médical et délai entre le premier rendez-vous médical et le début d'une chimiothérapie.</li> <li>- Taux de patients qui ont une amélioration du performance status et des paramètres clinico-biologiques (bilan hépatique incluant la bilirubine) à la fin de la période de 14jours +/-2 des soins de support.</li> <li>- Taux de patients capables de recevoir (1) une chimiothérapie, (2) une chimiothérapie dans les 14 jours, (3) une chimiothérapie dans les 21 jours suivant le premier rendez-vous médical.</li> <li>- Type de chimiothérapie administrée après le programme de 14jours +/-2, c'est à dire FOLFIRINOX, Nab-paclitaxel + gemcitabine, gemcitabine seule, mFOLFOX7 ou soins de support exclusifs.</li> <li>- Evaluer le taux de patients inclus dans un protocole d'essai clinique à la fin des 14 jours.</li> <li>- Taux de patient avec un diagnostic histologiquement prouvé d'adénocarcinome pancréatique parmi les cas suspectés dans le programme de 14+/-2 jours.</li> <li>- Score de qualité de vie liée à la santé (QLQ-C15-PAL) avant et après le programme.</li> </ul> <p><b><u>Etape 2:</u></b></p> <p><b><u>Objectif primaire:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de survie à 3 mois.</li> </ul> <p><b><u>Objective secondaire :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de patients rentrant dans le groupe 1 ou 2.</li> <li>- Score de qualité de vie (QLQ-C15-PAL)</li> <li>- La survie sans progression de chaque groupe.</li> <li>- La survie globale</li> <li>- Les facteurs pronostics des patients ECOG PS<math>\geq</math>2</li> </ul> <p>Les biomarqueurs pronostiques (sang et tissu, cf. section 7 – Translational research)</p>
---	--

<p><b>NOMBRE DE PATIENTS ET STATISTIQUES</b></p>	<p><b><u>Etape 1:</u></b></p> <p><b><u>Nombre de patient :</u></b></p> <p>H0 : Un taux de 50% de succès du programme de soins de support intégrés est défini comme inintéressant.</p> <p>H1 : Un taux de succès de 64% sera considéré comme satisfaisant.</p> <p>En utilisant le design à une étape de Fleming avec une erreur alpha de 5% et une puissance de 90%, il est nécessaire de recruter 105 patients évaluable. Pour rejeter l'hypothèse H0, il faudra qu'au moins 61 patients aient été pris en charge avec succès selon la définition de l'étude. En prenant en compte un taux de perdu de vue de 5% il faudra inclure 110 patients.</p> <p>Le taux de succès du programme sera calculé sur l'ensemble de la population initiale des patients métastatiques.</p> <p>Une analyse exploratoire sera réalisée pour les patients avec un adénocarcinome du pancréas localement avancé.</p> <p><b>Le succès du programme est défini par l'association d'un critère de faisabilité du programme ET d'un critère de bénéfice clinique :</b></p> <p><b>-Définition du critère de faisabilité :</b></p> <p>La stratégie est considérée comme faisable si tous les points planifiés ont été réalisés à la fin des 14jours +/-2 ou avant chimiothérapie (fin du programme en cas de chimiothérapie). Ces procédures comprennent : la prise en charge antalgique et nutritionnelle, les endoscopies +/- pose de prothèse pour une sténose biliaire et/ou duodénale, la biopsie tumorale à visée diagnostique si nécessaire.</p> <p>A l'inclusion, l'investigateur déterminera pour chaque patient le programme de soins intégré comme mentionné auparavant et faxera le document au promoteur. A la fin du programme (14+/-2 jours), un formulaire comprenant les dates des différents soins intégrés et procédures reçues par le patient sera faxé au promoteur. Un contrôle sera réalisé pour vérifier si chaque point du programme a été réalisé et une comparaison sera faite entre la date d'inclusion et la date de réalisation.</p> <p>Le questionnaire QLQ-C15-PAL sera à faxer au promoteur après la première visite.</p> <p><b>- Définition du critère de bénéfice clinique :</b></p> <p>On considère que le programme a apporté un bénéfice clinique si le patient présente à la fin du programme de 14 jours+/-2 ou au jour de la chimiothérapie (en cas d'administration plus précoce) (1) une amélioration de l'ECOG-PS selon l'OMS à 0 ou 1 ; ou (2) une amélioration d'un des 3 scores ciblés du questionnaire QLQ-C15-PAL <math>\geq 5</math> points (dimension fatigue et/ou douleur et/ou Etat général du QLQ-C15-PAL) sans dégradation de l'ECOG-PS et sans dégradation d'au moins <math>\geq 5</math> points d'un des 3 autres scores ciblés.</p> <p>En l'absence de donnée de qualité de vie à J14+/-2, la réalisation d'une</p>
--	--

	<p>chimiothérapie dans cet intervalle est considérée comme un succès.</p> <p><b>- Définition de l'échec du programme :</b></p> <p>Si au moins un des points planifiés n'a pas été réalisé (non faisabilité), si le patient n'a pas eu de bénéfice clinique (absence de bénéfice clinique) ou en cas de décès du patient pendant les 14jours +/-2 alors le programme sera considéré comme un « échec ».</p> <p><b><u>Etape 2:</u></b></p> <p><b><u>Dans la cohort de mauvais pronostic (Groupe 2)</u></b></p> <p>Le taux de survie à 3 mois attendu dans la cohorte de mauvais pronostic (groupe 2) est évalué à 40% (H0), la survie attendue à 3 mois est de 60% avec cette stratégie (H1).</p> <p>C'est pourquoi, avec 50 patients dans le groupe 2 et un taux d'erreur unilatérale alpha à 5%, nous aurons une puissance statistique de 89% avec une valeur critique supérieure de 53%. Nous supposons que la moitié des patients ECOG-PS<math>\geq</math>2 à la fin de l'étape 1, correspondra à une cohorte globale de 110 patients.</p>
--	--

<p><b>POPULATION ETUDIEE</b></p>	<p><b><u>ETAPE 1</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Critères d'inclusion pour l'étape 1:</u></b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Une suspicion élevée ou confirmée d'adénocarcinome pancréatique inopérable à l'imagerie, sans argument à l'imagerie suggérant un diagnostic de tumeur neuro endocrine, et/ou des anomalies clinico-biologiques compatibles avec ce diagnostic.</li> <li>2. Age <math>\geq</math> 18 ans.</li> <li>3. Patients ECOG-PS<math>\geq</math>2 dont l'état général et les données clinico-biologiques ne permettent pas l'inclusion dans un essai thérapeutique ou un traitement de type FOLFIRINOX ou Gemcitabine+ Nab-paclitaxel.</li> <li>4. Pas d'antécédent de cancer excepté un cancer en rémission depuis au moins 3 ans, ou un antécédent de cancer du sein localisé, un cancer du col ou un cancer basocellulaire.</li> <li>5. Affiliés à un régime de sécurité sociale (CMU incluse).</li> <li>6. Patient capable de suivre le parcours de soin selon le point de vue de l'investigateur.</li> <li>7. Avant l'enregistrement du patient dans l'étude, celui-ci doit avoir signé un consentement en accord avec les recommandations ICH/GCP et les recommandations nationales/ locales.</li> <li>8. Les patients doivent avoir besoin de recevoir au moins deux parties du programme de soins intégrés (prise en charge de la douleur, prise en charge nutritionnelle, confirmation diagnostique, endoscopie/pose de stent, ou imagerie).</li> </ol> </li> <li>• <b><u>Critères d'exclusion de l'étape 1</u></b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Toutes conditions psychologiques, familiales, sociales ou géographiques pouvant empêcher le respect et le déroulement de l'étude.</li> <li>2. Patient protégé par la loi (tutelle, curatelle).</li> <li>3. Femme enceinte ou allaitante.</li> </ol> </li> </ul> <p><b><u>ETAPE 2</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Critères d'inclusion de l'étape 2:</u></b></li> </ul> <p><b><u>Groupe 1:</u></b> Patients devenant éligible pour un essai clinique et/ou un traitement par FOLFIRINOX ou Nab-paclitaxel+Gemcitabine.</p> <p><b><u>Groupe 2:</u></b></p>
----------------------------------	---

	<p>Patients qui, à la fin du programme de 14jours -/+2, restent avec soit:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Un ECOG-PS <math>\geq 2</math> persistant;</li> <li>Des caractéristiques clinico-biologiques ne permettant pas un traitement par FOLFIRINOX ou Nab-Paclitaxel+Gemcitabine,</li> <li>Patient inéligible à une inclusion dans un essai thérapeutique.</li> </ol>
<b>DUREE DE PARTICIPATION</b>	Pour chaque patient, la participation prévue est de 2 ans ou jusqu'au retrait du consentement ou au décès
<b>DATES DE DEBUT ET FIN D'ETUDE ENVISAGEES</b>	<p>Date du début de l'étude: 09/2016 (premier patient inclus).</p> <p>Date de la fin de l'étude: 09/2018 (dernier patient inclus)</p>
<b>ANALYSES STATISTIQUES</b>	<p>Toutes les analyses seront faites dans un but descriptif avec une analyse de l'objectif principal selon les règles de décision de Fleming.</p> <p>Les critères d'évaluation de type « temps jusqu'à événement » sera estimée selon la méthode de Kaplan Meier.</p> <p>La PFS et la OS seront définies selon le consensus Datecan (Bonnetain F et al . EJC 2014)</p> <p>La méthodologie « Time to QoL score » sera utilisée pour analyser les données de qualité de vie (Bonnetain F et al EJC 2010).</p>
<b>COLLECTION BIOLOGIQUE</b>	<p>Afin de mener une recherche translationnelle, des collections biologiques seront constituées et centralisées :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Collection de tissus tumoraux Prélèvements avant traitement.</li> <li>Collection d'échantillons sanguins : ADN tumoral circulant 2 strecks tubes ® (10mL) seront prélevés lors des procédures habituelles avant traitement. Deux autres tubes seront prélevés à un mois après la première chimiothérapie.</li> </ol> <p>Ces collections auront pour but d'évaluer le profil moléculaire de ces cancers (entre autres : AKT1, ALK, BRAF, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB4, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, KRAS, MAP2K1, MET, NOTCH1, NRAS, PIK3CA, PTEN, SMAD4, STK11, TP53), d'étudier le pronostic en fonction des anomalies et d'évaluer l'apport de l'ADN tumoral circulant pour prédire la réponse précoce au traitement.</p>

## CALENDRIER DES PROCEDURES DE L'ETUDE

Examens attendus	Etape 1: Programme de soins de supports intégrés de 14 jours +/- 2			Etape 2: Après le programme de 14 jours		
	Visite d'inclusion (V1-D1)	Dx	A la fin des 14 jours (V2)	M1 (D45)	Tous les 2 mois	Sortie d'étude
Eligibilité	X					
Données démographiques/Histoire médicale /tabac	X					
Consentement éclairé	X					
Examination Clinique /Signes vitaux	X		X	X	X	
Indice de performance	X		X	X	X	
Signes et symptômes	X		X			
Poids / Taille	X		X	X	X	
Type de chimiothérapie			X	X	X	X
Traitements concomitants	X		X			
Evénements indésirables	X		X	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>
Date de progression				X	X	X
Statut vital		X	X	X	X	X
Collection biologique (tumeur et prélèvements sanguins)*		X		X		
<b>Soins de support intégrés</b>						
Première consultation médicale (D1)	X					
Programme de soins programmés pendant les 14 jours D1, à faxer au sponsor	X					
Prélèvements sanguins		X <sup>1,2,3</sup>				
Hospitalisation		X <sup>2</sup>				
Prise en charge de la douleur		X <sup>2</sup>	X	X	X	
Prise en charge nutritionnel		X <sup>2</sup>	X	X	X	
Psychological support				X	X	
Endoscopie (stent)		X <sup>2</sup>				
Biopsie et gestes techniques (endoscopie guidé, biopsie du foie, autres)		X <sup>2</sup>				
Imagerie		X <sup>4</sup>				
QLQ-C15-PAL <sup>5</sup> à faxer au sponsor	X	X <sup>5</sup>	X		X	X <sup>6</sup>
Evaluation du succès du programme			X			



<sup>1</sup>Elements dosés dans le sang: numération de formule sanguine (NFS), Plaquettes, sodium (Na<sup>+</sup>), bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), potassium (K<sup>+</sup>), calcium, Créatinine, urée, taux de filtration glomérulaire (MDRD), asparatate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alcaline phosphatase (PAL), gamma-glutamyltransferase (GGT), bilirubine total et conjuguée, glycémie, PT, PTT, fibrinogène, antigène carbohydate 19.9 (CA 19.9), albumine, transthyréline (=préalbume), Protéine C réactive (PRC), lactate dehydrogénase (LDH)

<sup>2</sup>Quand c'est indiqué dans le programme du patient, incluant les imageries et pose de stent

<sup>3</sup>Albumine, CA19.9 and PRC doivent être réalisés tous les mois

<sup>4</sup>Si le scanner date de plus de 14 jours avant la première consultation avec l'investigateur

<sup>5</sup>QLQ-C15-PAL A compléter à D1 et à la fin du programme de soins intégrés de 14 jours puis tous les deux mois. Si la chimiothérapie est débutée avant la fin du programme, le questionnaire QLQ-C15-PAL doit être complété le premier jour de la chimiothérapie.

<sup>6</sup>Réalisé toutes les 8 semaines

<sup>7</sup> A la fin de chaque ligne

<sup>4</sup> 4 prélèvements sanguins (streck tubes<sup>®</sup> de 10 mL) pour collection du sérum, ADN tumoral circulant, analyses centralisées