










| | | | |
|---|----------------------------|---|---|
|   | APACaPOp PRODIGE-56 | Réf : P/2017/317 |  |
| | Résumé | N° Version : 2 Date : 11/11/2017 Page 1 sur 6 | |




| | |
|--|---|
| Titre | Etude multicentrique de phase II randomisée d'évaluation d'un programme d'Activité Physique Adaptée chez des patients ayant un Cancer du Pancréas Opéré (Etude APACaPOp PRODIGE-56) |
| Numéro d'enregistrement | 2017-A00997-46 |
| Phase | IIb |
| Promoteur | Centre Hospitalier Universitaire de Besançon 2, place Saint-Jacques 25030 BESANCON cedex |
| Investigateurs coordonnateurs | <p>Dr Cindy NEUZILLET</p> <p>Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université Paris Est Créteil (UPEC) 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex Email : cindy.neuzillet@gmail.com</p> <p>Pr Pascal HAMMEL</p> <p>Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Université Paris VII, Hôpital Beaujon 100 boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy Email : pascal.hammel@aphp.fr</p> |
| Responsable méthodologique | <p>Dr Amélie ANOTA</p> <p>Unité de méthodologie et de qualité de vie en cancérologie (INSERM UMR 1098) CHU de Besançon 3 boulevard Fleming, 25030 Besançon Cedex Email : aanota@chu-besancon.fr</p> |
| Design d'étude | Etude interventionnelle multicentrique nationale, comparative, randomisée contrôlée, en ouvert, évaluant l'efficacité d'un programme d'activité physique adaptée de 6 mois, supervisé ou pas, ayant un cancer du pancréas opéré (catégorie 2° de la loi Jardé) |
| Contexte et rationnel de la recherche | <p>La pratique d'exercice physique a un effet protecteur bien connu contre le risque d'apparition de certains cancers, notamment du côlon, du sein ou de l'utérus. Chez les malades atteints de cancer, les effets bénéfiques de l'activité physique ont été démontrés en terme d'amélioration symptomatique, avec notamment une diminution de la fatigue et une amélioration de la qualité de vie. Un effet bénéfique sur la survie a aussi été rapporté pour certaines localisations tumorales (sein, côlon) mais reste à démontrer par des études prospectives. A l'échelon moléculaire, l'activité physique entraîne notamment une diminution de l'insulinorésistance, ainsi qu'une décroissance des concentrations circulantes en insuline et IGF-1, facteurs qui favorisent la croissance tumorale. L'activité physique agirait aussi favorablement sur le syndrome inflammatoire systémique qui joue un rôle majeur dans le développement de la cachexie liée au cancer. Sur la base de</p> |

| | | | |
|--|----------------------------|---|---|
|   | APACaPOp PRODIGE-56 | Réf : P/2017/317 |  |
| | Résumé | N° Version : 2 Date : 11/11/2017 Page 2 sur 6 | |

| | |
|------------------------------|--|
| | <p>l'ensemble de ces données, l'Institut National du Cancer (INCa) recommande la pratique d'activité physique adaptée (APA), c'est-à-dire d'exercices prenant en compte les particularités de la maladie et des traitements de chaque patient, pendant et après les soins en cancérologie.</p> <p>L'APA faite après l'ablation chirurgicale d'une tumeur est sans danger. Sa pratique pendant la chimiothérapie post-opératoire permet de diminuer la fatigue et les effets secondaires des traitements, et d'améliorer ainsi la qualité de vie (QdV) des patients. De plus, l'exercice physique semblant exercer des effets anti-tumoraux propres, l'APA pourrait prévenir les rechutes de cancer et augmenter la survie. Les connaissances sur les effets de l'APA actuellement disponibles concernent essentiellement le cancer du sein et du côlon, et on ne dispose pas de données pour les autres cancers digestifs.</p> <p>Le cancer du pancréas (CaP) est fréquent (près de 13 000 nouveaux cas par an en France, deuxième cancer digestif après celui du côlon) et on connaît sa gravité. Seuls 15 à 20% des patients peuvent être opérés pour tenter d'enlever la tumeur en totalité ; cette chirurgie est systématiquement suivie d'une chimiothérapie pendant 6 mois (3 mois si le patient a reçu une chimiothérapie avant l'opération) pour diminuer le risque de rechute. Cependant, même avec ce traitement « optimal », moins d'un patient sur trois est vivant 5 ans après l'opération.</p> <p>On ne connaît pas à ce jour les effets de l'APA chez les patients opérés d'un CaP. On sait, en revanche, que plus de 80% d'entre eux souffrent de fatigue durant les semaines qui suivent l'opération, que l'APA pourrait améliorer. De même, elle pourrait améliorer la tolérance à la chimiothérapie post-opératoire et donc globalement la QdV. En outre, les effets anti-tumoraux de l'APA pourraient augmenter les chances de survie à long terme de ces patients. Enfin, la période qui suit l'opération constitue un moment privilégié pour tenter de modifier dans le bon sens les habitudes et comportements des patients.</p> <p>Afin d'évaluer l'utilité de l'APA chez les patients opérés d'un CaP, nous avons conçu une étude prospective proposant de tester différentes modalités d'APA pendant 6 mois chez ces patients.</p> |
| Objectif principal | Evaluer à 6 mois (M6) l'effet du programme d'Activité Physique Adaptée (APA) sur la qualité de vie liée à la santé (QdV), à travers 3 dimensions ciblées |
| Objectifs secondaires | Evaluer les effets du programme d'APA sur : <ul style="list-style-type: none"> - les autres dimensions de la QdV, - l'évolution longitudinale de chaque dimension de la QdV, - la fatigue, - la douleur, - l'anxiété/la dépression, - la tolérance de la chimiothérapie, |

| | | | |
|--|----------------------------|---|---|
|   | APACaPOp PRODIGE-56 | Réf : P/2017/317 |  |
| | Résumé | N° Version : 2 Date : 11/11/2017 Page 3 sur 6 | |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - l'état nutritionnel, - le diabète/contrôle de la glycémie, - l'inflammation, - la survie sans maladie, - la survie globale, - la compliance au programme d'APA, - les changements de comportement vis à vis de l'activité physique. |
| Nombre de patients | 252 patients (84 patients par bras) |
| Produits à l'étude | Non applicable |
| Principaux critères de sélection des patients | <p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Consentement éclairé daté et signé 2. Age \geq 18 ans 3. Adénocarcinome canalaire pancréatique opéré (R0 or R1) dans les 12 semaines précédant l'inclusion 4. Eligibilité à une chimiothérapie (CT) adjuvante 5. Score de performance PS 0-2 sur l'échelle ECOG 6. Affiliation à un régime de sécurité sociale français (y compris CMU). <p><u>Critères de non inclusion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Exérèse R2 2. Contre-indication cardiovasculaire, respiratoire, psychiatrique, musculo-squelettique, ou neurologique à la pratique de l'exercice physique 3. Femmes enceintes ou allaitantes 4. Tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice. |
| Critères d'efficacité | <p><u>Principal</u> : la QdV sera évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), à M6, au travers des dimensions suivantes : QdV globale, fonctionnement physique et fatigue</p> <p><u>Secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autres dimensions de l'EORTC QLQ-C30 et questionnaire QLQ-PAN26 à M6 |

| | | | |
|--|----------------------------|---|---|
|   | APACaPOP PRODIGE-56 | Réf : P/2017/317 |  |
| | Résumé | N° Version : 2 Date : 11/11/2017 Page 4 sur 6 | |

| | |
|-------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Evolution longitudinale de la fatigue et de la QdV (QLQ-C30 et QLQ-PAN26) à tous les temps de mesure, y compris à M36 : temps jusqu'à détérioration du score de QdV, modèles linéaire à effets mixtes (analyse de variance pour mesures répétées) et modèles conjoints - Fatigue : échelle visuelle analogique (EVA) et questionnaire EORTC-QLQ-FA12 - Douleur : EVA, consommation d'antalgiques, et questionnaire <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF) - Anxiété/dépression : questionnaire <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS) et consommation d'anxiolytiques/antidépresseurs - Etat nutritionnel/inflammation : poids, IMC (kg/m²), ingesta (EVA), besoins en enzymes pancréatiques, paramètres biologiques (albumine, préalbumine, CRP, LDH, cholestérol HDL et LDL, triglycérides et ratio neutrophiles/lymphocytes), et évaluation des surfaces musculaires et adipeuses sur coupes transversales de scanner abdomino-pelvien au niveau de la 3ème vertèbre lombaire (L3) - Diabète : glycémie à jeun, HbA1c et besoins en antidiabétiques - Tolérance à la CT : toxicités (CTCAE v4.0), retard/annulation de cures, et administration de la CT adjuvante dans sa totalité (6 mois si il n'a pas été administré de chimiothérapie pré-opératoire, 3 mois si chimiothérapie pré-opératoire) - Survie globale et survie sans maladie (consensus DATECAN) - Effets sur le déconditionnement physique, les capacités cardio-respiratoires et la force musculaire : fréquence cardiaque au repos et pression artérielle, test de marche de 6 minutes et tests de force maximale (avec élastiques) - Changements de comportement vis à vis de l'activité physique : questionnaire <i>International Physical Activity Questionnaire</i> (IPAQ) - Compliance au programme d'APA : livret-patient, appels vidéo et participation aux séances en groupe. |
| Durée de l'étude | 72 mois dont : <ul style="list-style-type: none"> - 36 mois d'inclusion - 36 mois de suivi |

Calendrier de l'étude

| | Visite de sélection | Visite d'inclusion | Visites de suivi | | | | | Fin de l'intervention | Visites de follow-up | | | | | | | | | | |
|---|---------------------|--------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| | J-7 | J0 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 | M9 | M12 | M15 | M18 | M21 | M24 | M27 | M30 | M33 | M36 Fin d'étude |
| Consentement éclairé | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Randomisation | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Critères d'éligibilité | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Données démographiques et cliniques, antécédents médicaux, traitements en cours | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Traitements concomitants y compris chimiothérapie | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Compte-rendu opératoire et données anatomo-pathologiques | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Visite médicale [†] | X | X | X | | X | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Examen physique | X | X | X | | X | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Electrocardiogramme | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Questionnaires | | X ^a | X ^b | X ^c | X ^b | X ^c | X ^c | X ^b | X ^c | X ^b | X ^b | X ^c | X ^b | X ^c | X ^b | X ^c | X ^b | X ^c | X ^b |

Calendrier de l'étude

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Test de marche de 6 minutes | | X | X | | X | | | X | | | X | | X | | X | | X |
| Tests de force maximale | | X | X | | X | | | X | | | X | | X | | X | | X |
| Evaluation nutritionnelle ^{#,**} | | X | X | | X | | | X | | | | | | | | | |
| Tests biologiques ^{*,**} | | X | X | | X | | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Scanner thoraco-abdomino-pelvien | X | | | | X | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| CA-19.9 ^{**} | X | | | | X | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Etudes ancillaires ^{**} | X | | X | | X | | | X | | X | X | | X | | X | | X |
| Evénements indésirables | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

incl. l'évaluation des *ingesta* et intervention nutritionnelle si besoin selon les recommandations de la SFNEP

* NFS (incl. le ratio neutrophiles/lymphocytes), CRP, LDH, cholestérol LDL et HDL, triglycérides, transaminases, phosphatase alcaline, bilirubine, créatinine, glycémie à jeun, HbA1c, albumine, préalbumine

** Un intervalle de +/- 2-semaines est considéré comme acceptable

† poids, taille, index de masse corporelle (IMC), échelle ECOG, signes vitaux (pouls et tension artérielle)

a: GPAQ, IPAQ, EORTC QLQ-C30, QLQ-PAN26, QLQ-FA12, BPI-SF, HADS, EVA pour la douleur et la fatigue,

b: IPAQ, EORTC QLQ-C30, QLQ-PAN26, QLQ-FA12, BPI-SF, HADS, EVA pour la douleur et la fatigue, compliance au programme d'APA (jusqu'à M6)

c: EORTC QLQ-C30, QLQ-PAN26 et QLQ-FA12, EVA pour la douleur et la fatigue, compliance au programme d'APA (jusqu'à M6)