

# **Marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements chez les patients atteints d'adénocarcinome pancréatique**

## **CANOPE GB-121**

### **RESUME**

**Numéro ID-RCB : 2022-A02299-34**

<b>Promoteur</b>	<p><b>GERCOR</b> 151 rue du Faubourg Saint-Antoine 75011 Paris Tel : + 33 1 40 29 85 00 Fax : + 33 1 40 29 85 08 E-mail : <a href="mailto:gercor@gercor.com.fr">gercor@gercor.com.fr</a></p>
<b>Investigateurs coordinateurs</b>	<p><b>Dr Angélique VIENOT</b> Service d'oncologie médicale CHRU de Besançon - Institut Régional Fédératif du Cancer (IRFC) de Franche-Comté Tel : 03 81 47 99 99 E-mail : <a href="mailto:a3vienot@chu-besancon.fr">a3vienot@chu-besancon.fr</a></p>
<b>Investigateurs coordinateurs</b>	<p><b>Dr Anthony TURPIN</b> Service d'oncologie médicale Hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille Tel : 03 20 44 54 61 E-mail : <a href="mailto:anthony.turpin@chru-lille.fr">anthony.turpin@chru-lille.fr</a></p>
<b>Co-</b>	<p><b>Pr Cindy NEUZILLET</b> Département d'Oncologie Médicale Institut Curie – site Saint Cloud 35, rue Dailly, 92210 Saint Cloud, France Email : <a href="mailto:cindy.neuzillet@curie.fr">cindy.neuzillet@curie.fr</a></p>
<b>Méthodologue</b>	<p><b>PhD Dewi VERNEREY</b> Unité méthodologique et de qualité de vie en cancérologie (UMQVC) E-mail : <a href="mailto:dvernerey@chu-besancon.fr">dvernerey@chu-besancon.fr</a></p>

**Résumé / Version 1.1 du 13/12/2022**

## SYNOPSIS

<b>Titre</b>	Marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements chez les patients atteints d'adénocarcinome pancréatique
<b>Numéro GERCOR</b>	<b>CANOPE GB-121</b>
<b>Numéro ID-RCB</b>	<b>2022-A02299-34</b>
<b>Acronyme</b>	<b>CANOPE : Cohorte d'AdéNOcarcinomes PancréatiquEs</b>
<b>Investigateur coordonnateur</b>	Dr Angélique VIENOT
<b>Co-responsables scientifiques</b>	Dr Anthony TURPIN Pr Cindy NEUZILLET
<b>Promoteur</b>	GERCOR
<b>Centres</b>	Environ 20 centres
<b>Contexte</b>	L'efficacité modeste des thérapeutiques actuelles dans les cancers du pancréas nécessite le <b>développement de facteurs pronostiques susceptibles de guider la sélection des patients et les prises de décisions cliniques</b> en fonction du niveau d'agressivité de la tumeur et du risque de décès.
<b>RATIONNEL</b>	<p>L'adénocarcinome du pancréas est le cancer digestif ayant le pronostic le plus défavorable malgré le développement de nouvelles thérapeutiques. Son incidence croissante le classe comme une priorité en terme de santé publique au niveau national et international (1).</p> <p>La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique (2) et les options thérapeutiques sont limitées. Néanmoins, ces dernières années, les stratégies thérapeutiques à la fois aux stades localisés et aux stades avancés se sont diversifiées avec l'avènement de nouveaux standards de chimiothérapie (FOLFIRINOX [5-FU, oxaliplatin, irinotecan] (3) ou la combinaison gemcitabine plus <i>nab</i>-paclitaxel (4)) et le développement de nouvelles molécules (thérapies ciblées (5), ciblage du stroma tumoral (6), immunothérapies (7)).</p> <p>L'identification de facteurs pronostiques et prédictifs afin de stratifier les patients et de développer une prise en charge individualisée est un enjeu important.</p>

	<p>La valeur pronostique de nombreux facteurs cliniques (liés au patient, à la tumeur, ou au traitement) et biologiques (marqueurs tumoraux, marqueurs de l'inflammation) a été rapportée dans diverses études. La détermination de ces facteurs pronostiques permet de développer des modèles et de proposer des outils pronostiques pouvant être exploités en pratique clinique. Ces modèles pronostiques estimant la survie globale permettraient de mieux guider la sélection des patients et les décisions thérapeutiques pour chacun d'entre eux.</p> <p>Des recommandations TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis) ont spécifiquement été élaborées dans ce cadre (8). Parmi les modèles pronostiques déjà développés dans les cancers du pancréas, plusieurs ont été construits par l'équipe de Besançon, notamment pour les stades localement avancés (9) et en deuxième ligne de chimiothérapie (10).</p> <p>L'objectif de cette étude est d'identifier des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements administrés dans les adénocarcinomes pancréatiques, à partir d'une cohorte multicentrique établie sur une population issue de la pratique clinique courante. Par l'intermédiaire d'une stratification précise des patients selon leur survie estimée, des outils pronostiques pourraient apporter une aide dans les décisions thérapeutiques et permettraient d'optimiser la sélection des patients dans de futurs essais cliniques.</p> <p>Pendant l'étude, la base de données de tous les patients répertoriés, pourra être accessibles à des équipes qui souhaitent mener une thèse. Une demande d'utilisation de cette base devra être soumise et autorisée par le GERCOR avant toute utilisation.</p>
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><u>Objectif principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifier des <b>facteurs pronostiques de la survie globale</b> dans les adénocarcinomes pancréatiques</li> </ul> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifier des <b>facteurs pronostiques de la survie sans progression</b></li> <li>- Identifier des <b>facteurs prédictifs d'efficacité et de tolérance des traitements administrés</b></li> <li>- Etudier la population suivie pour un adénocarcinome pancréatique selon le stade tumoral (localisé, bordeline, localement avancé, métastatique d'emblée ou récidivant suite à chirurgie) et selon les traitements</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudier les profils de patients bénéficiant d'un traitement de maintenance en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie</li> <li>- Etudier les profils de patients bénéficiant d'une 2<sup>ème</sup> et d'une 3<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie.</li> <li>- Base de données accessible pour des sous projets jugés pertinent pour réaliser des recherches exclusivement à des fins scientifiques dans le domaine du cancer y compris la réalisation d'analyses génétiques non identifiantes</li> </ul> <p><b><u>Etudes ancillaires sur le matériel biologique en prospectives :</u></b>  Constitution d'une biobanque transdisciplinaire avec collecte d'échantillons biologiques tumoraux et sanguins accessibles pour des sous projets.  L'objectif de chaque sous projet de recherche ancillaire sera d'identifier, dans un deuxième temps, des biomarqueurs immunologiques et/ou moléculaires pronostiques ou prédictifs de la réponse aux traitements à partir des blocs tumoraux des patients inclus prospectivement.</p> <p><b>Matériels biologiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bloc tumoral du diagnostic initial collecté pendant l'étude.</li> <li>- Sang : Pendant l'étude, un recueil supplémentaire et minime en accord avec les limites fixées pour les RIPH 3 (Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 30 de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique) pourrait être proposé au patient. Les instructions et consignes de prélèvements seront décrites et soumises au CPP avant le début des prélèvements.</li> </ul>
<b>Type d'étude</b>	Recherche française, rétrospective (patients diagnostiqués entre 2003-2022) et prospective (patients diagnostiqués entre 2022-2030), <b>multicentrique</b>
<b>Critères de sélection des patients</b>	<p><b><u>Critères d'inclusion :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient présentant un adénocarcinome pancréatique histologiquement prouvé</li> <li>2. Maladie à un stade localisé résécable, borderline, localement avancé, d'emblée métastatique ou récidivant après chirurgie</li> <li>3. Diagnostic entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 décembre 2030</li> <li>4. Traitement de première ligne par chimiothérapie et/ou radiothérapie et/ou essais cliniques</li> <li>5. Age ≥ 18 ans</li> </ol>

	<p>6. Recueil du consentement écrit</p> <p><u>Cas particulier des patients décédés</u> : pour les patients décédés, une dérogation à l'information est demandée au CPP pour accéder et collecter les données de ces patients.</p> <p><u>Critères de non-inclusion</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice</li> <li>2. Femme enceinte ou allaitante</li> <li>3. Toute situation médicale, psychique ou sociale qui pourrait empêcher la compliance au protocole selon l'évaluation de l'investigateur</li> <li>4. Refus de participer à l'étude</li> </ol> <p><i>NB° : L'inclusion dans un protocole thérapeutique (phase II ou III) par ailleurs est possible</i></p>
<b>Nombre de patients</b>	<p>La totalité des patients répondant aux critères d'inclusion de la recherche seront inclus dans chaque centre pour la période donnée (2003 -2030) sans restriction afin d'être le plus exhaustif possible.</p> <p>L'objectif est d'élaborer une base de données cliniques et épidémiologiques, sans limite de sujets nécessaires de manière à mener de nombreux projets sur des données cliniques et sur du matériel biologique.</p> <p>Estimation : 4050 patients</p>
<b>Calcul du nombre de patients</b>	<p>La file active dans les centres recruteurs est de 300 patients par an, dont 50 % sont en situation métastatique, 30 % sont en situation localement avancée et 20% en situation localisée.</p> <p>Il paraît alors envisageable d'estimer un recrutement correspondant à 50 % de l'incidence des adénocarcinomes pancréatiques sur 27 ans, soit un nombre minimum de <math>300/2*27 = 4050</math> patients inclus.</p> <p>Si l'on considère le groupe de patients le plus petit, c'est-à-dire en situation localement avancée, ayant un taux de survie à 12 mois de 50 % ; et si l'on considère 20 % de perdus de vue avec des données non analysables :</p> <p><math>4050*0.3*0.5*0.8 = 486</math> événements</p> <p>Il sera donc possible d'analyser jusqu'à <math>486/20 = 24</math> variables pouvant être identifiées comme facteurs pronostiques de la survie globale.</p>
<b>Critères d'évaluation</b>	<p><u>Critère principal</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie globale</b> : définie par l'intervalle de temps entre la date de début de traitement (chirurgie, première cure de chimiothérapie de la L1 ou première séance de radiothérapie) et la date de décès quel que soit la cause.</li> </ul>

	<p>Les patients vivants ou perdus de vue seront censurés à la date des dernières nouvelles</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Critères secondaires :</u></b></li> <li>- <b>Survie sans progression :</b> définie par l'intervalle de temps entre la date de début de traitement (chirurgie, première cure de chimiothérapie de la L1 ou première séance de radiothérapie) et la date de première progression ou la date de décès quel que soit la cause. Les patients vivants sans progression ou perdus de vue seront censurés à la date des dernières nouvelles. <ul style="list-style-type: none"> <li>o La progression de la maladie sera définie soit radiologiquement (évaluation selon les critères RECIST v1.1, Choi ou iRECIST), soit cliniquement (évaluation clinique par le médecin investigateur en charge du patient).</li> </ul> </li> <li>- Taux de <b>réponse</b> objective, de stabilité ou de progression tumorale (évaluation selon les critères RECIST v1.1, Choi ou iRECIST)</li> <li>- Taux de <b>toxicités</b> de garde 3/4 des traitements administrés (évaluation selon la classification CTCAE v5.0)</li> <li>- Taux de patients ayant reçu un traitement de <b>maintenance</b> en 1<sup>ère</sup> ligne</li> <li>- Taux de patients ayant reçu un traitement de <b>2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> ligne</b></li> </ul> <p><b>Données recueillies :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Socio-démographiques :</b> sexe, âge, antécédents, tabagisme, statut vital</li> <li>- <b>Cliniques :</b> indice de performance, poids, taille, symptômes</li> <li>- <b>Biologiques :</b> numération formule sanguine, bilirubine, albumine, Protéine C-réactive (CRP), lactate déshydrogénase (LDH), marqueurs tumoraux (CA19-9, ACE)</li> <li>- <b>Tumoraux :</b> taille tumorale, grade histologique, stade, nombre et localisation des sites métastatiques, disponibilité de l'échantillon tumoral (référence anatomopathologique)</li> </ul> <p><b>Thérapeutiques :</b> chimiothérapie (type, ligne, durée, cause d'arrêt, toxicités, réponse/stabilité ou progression tumorale), traitements associés (radiothérapie, chirurgie, radiofréquence), essais cliniques.</p>
--	--

<b>Procédures liées à l'étude</b>	<p>Les patients seront identifiés via les logiciels disponibles dans chaque centres (par exemple: logiciel de prescription de chimiothérapie).</p> <p>Les données seront recueillies à partir des dossiers médicaux notamment pour les données cliniques, génétiques, biologiques et radiologiques. Concernant le recueil des paramètres thérapeutiques, les logiciels de prescription de chimiothérapie seront utilisés.</p> <p>La collecte et la transmission des données s'effectueront à l'aide d'un cahier d'observation électronique (eCRF avec attribution d'un numéro d'inclusion) sécurisé par des codes d'accès personnels. Les données seront saisies par l'investigateur ou un membre de son équipe déclaré sur l'étude.</p>
<b>Bénéfices attendus pour les participants et la société</b>	<p>Pas de bénéfice direct immédiat pour les participants.</p> <p><b>Meilleure stratification pronostiques des patients.</b></p> <p><b>Meilleure connaissance de l'efficacité et de la tolérance des différentes stratégies thérapeutiques.</b></p> <p>Identification de marqueurs prédictifs de réponse aux traitements.</p> <p>Données préliminaires au développement d'études cliniques prospectives.</p>
<b>Durée de l'étude</b>	<p><u>Durée de la période d'inclusion</u> : 27 ans (1<sup>er</sup> janvier 2003 – 31 décembre 2030)</p> <p><u>Durée de suivi</u> : jusqu'au décès ou clôture de l'étude. La date de point est fixée au 31 décembre 2031, soit un suivi minimal de 12 mois après la dernière inclusion.</p>
<b>Sous projets de la recherche</b>	<p>La base de données CANOPE ainsi que le matériel biologique collecté sont accessibles pour la réalisation de sous-projets pendant le recrutement de la cohorte.</p> <p>Chaque sous projet devra obtenir la validation du GERCOR ainsi que l'avis favorable du CPP avant l'exploitation des données nécessaire à sa réalisation.</p> <p>Le résumé de chaque sous-projet détaillant les objectifs et la population concerné sera ajouté en annexe 2 au protocole.</p> <p><b>Projet 1:</b></p> <p><b>Prédispositions génétiques à l'adénocarcinome pancréatique en France : création d'une base de données nationale (registre CaPaGene) -PRODIGE 80</b></p> <p>L'objectif de ce sous projet est de créer une base de données nationale des patients atteints d'un Variant de l'ADN probablement pathogène (UV 4) ou pathogène (UV 5) qui augmente le risque de développer un adénocarcinome canalaire</p>

	<p>pancréatique (PDAC) afin de mieux comprendre la présentation clinique et l'évolution du PDAC survenant dans le cadre d'une prédisposition héréditaire.</p> <p><b>Objectifs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Décrire les parcours de soins de ces patients : mode de diagnostic (oncogénétique, dépistage tumoral), type d'analyse (somatique, ADN tumoral circulant, analyse constitutionnelle), traitements reçus, sensibilité aux différents traitements administrés (sels de platine), accès à l'olaparib et aux essais cliniques</li><li>- Réaliser des corrélations génotype/phénotype</li><li>- Selon la prédisposition génétique identifiée : décrire le pronostic du PDAC associé à des altérations de la lignée germinale (métastases 3 sites, données de survie).</li></ul> <p><b>Projet 2 :</b></p> <p><b><u>Dépistage de cancer du pancréas dans une population à haute risque</u></b></p> <p>Les objectifs sont de :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Comprendre la situation dans le Grand Est concernant le dépistage dans la population à haut risque</li><li>2. Réaliser une analyse coût-efficacité en tenant compte des coûts du système de santé français</li><li>3. Développement et validation d'un modèle de prédiction pour stratifier le risque de développer un cancer du pancréas dans la population à haut risque</li></ol>
--	---