

PRODIGE 61 - FUNGEMAX - FFCD 1702

Étude de phase II randomisée visant à comparer 5-FU/LV + Nal-IRI, gemcitabine + Nab-paclitaxel ou un schéma thérapeutique séquentiel de 2 mois avec 5-FU/LV + Nal-IRI, suivi de deux mois sous gemcitabine + Nab-paclitaxel, en cas de cancer du pancréas métastatique

Phase : II

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Comparer la survie sans progression à 6 mois dans les bras expérimentaux (bras A : Nal-IRI + 5-FU/LV et Nab-Paclitaxel + Gemcitabine, alternativement ; bras B : Nal-IRI + 5-FU/LV) à celle du bras de référence (bras C : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine).

Objectifs secondaires

Meilleure réponse objective.

Survie sans progression (selon l'investigateur et selon la relecture centralisée).

Survie globale.

Temps jusqu'à échec thérapeutique.

Tolérance.

Qualité de vie (Questionnaire EORTC QLQ-C30).

Surveillance des marqueurs CA 19-9 et de l'ACE.

Résumé / Schéma de l'étude

Bras A (bras expérimental) : Alternance tous les 2 mois Nal-IRI + 5-FU/LV et Nab-Paclitaxel + Gemcitabine.

Nal-IRI à 80 mg/m² IV pendant 90 minutes, suivi par 400 mg/m² IV de leucovorine pendant 30 minutes puis par 2 400 mg/m² IV de 5-FU pendant 46 heures, toutes les 2 semaines.

Les patients étant homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, se verront administrer le premier cycle de traitement à une dose réduite de Nal-IRI de 60 mg/m². Si le patient concerné ne subit aucune toxicité liée au médicament après la première administration de Nal-IRI, il sera permis d'augmenter la dose pour passer à 80 mg/m² à partir de la cure 2. Nab-Paclitaxel + Gemcitabine (6 cures, une cure ; 3 semaines sur 4 ; soit environs 2 mois par cycle) Jour 1 (J1) : Nab-Paclitaxel (125 mg/m²) + Gemcitabine (1 000 mg/m²). Ce traitement est administré à J1, J8, J15, et à J29, J36, J43.

Cette séquence thérapeutique (Nal-IRI + 5-FU/LV suivi de Nab-Paclitaxel + Gemcitabine) sera répétée jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable sous les 2 traitements.

Pour chaque traitement, la réponse ou la progression sera censurée. En présence d'une progression ou d'une toxicité inacceptable pour l'un de ces deux traitements, l'autre sera poursuivi jusqu'à progression tumorale, apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'au refus du patient. Des évaluations cliniques, biologiques et morphologiques seront réalisées tous les 2 mois.

Bras B (bras expérimental) : Nal-IRI + 5-FU/LV.

Nal-IRI à 80 mg/m² IV pendant 90 minutes, suivi par 400 mg/m² IV de leucovorine pendant 30 minutes puis par 2 400 mg/m² IV de 5-FU pendant 46 heures, toutes les 2 semaines.

Les patients connus pour être homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, se verront administrer le premier cycle de traitement à une dose réduite de Nal-IRI de 60 mg/m². Si le patient concerné ne présente aucune toxicité liée au médicament après la première administration de Nal-IRI, il sera permis d'augmenter la dose pour passer à 80 mg/m² à partir du Cycle 2.

Ce traitement sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie (clinique et/ou radiologique), apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'au refus du patient ; et une évaluation sera réalisée tous les 2 mois.

Bras C (bras de référence) : Nab-Paclitaxel + Gemcitabine Nab-Paclitaxel + Gemcitabine (6 cures, une cure trois semaines sur quatre ; soit environ 2 mois par cycle) Jour 1 (J1) : Nab-Paclitaxel (125 mg/m²) + Gemcitabine (1 000 mg/m²). Ce traitement est administré à J1, J8, J15, et à J29, J36, J43.

Ce traitement sera poursuivi jusqu'à progression de la maladie (clinique et/ou radiologique), apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'au refus du patient ; et une évaluation sera réalisée tous les 2 mois.

Critères d'inclusion

- 1 Adénocarcinome pancréatique histologiquement prouvé (sur lésion primitive ou métastatique).
- 2 Âge : ≥ 18 ans et ≤ 75 ans.
- 3 Espérance de vie > 12 semaines.
- 4 Indice de performance (OMS) < 2.
- 5 Aucune chimiothérapie antérieure (la chimiothérapie adjuvante avec gemcitabine +/- capécitabine est autorisée si elle a pris fin au moins 12 mois avant l'inclusion).
- 6 Aucune radiothérapie antérieure (sauf s'il persiste au moins une cible mesurable en dehors de la zone irradiée).
- 7 Douleur bien contrôlée avant l'inclusion du patient.
- 8 PNN $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ (sans utiliser de facteurs de croissance hématopoïétiques).
- 9 Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$.
- 10 Hémoglobine ≥ 9 g/dl (les transfusions sont permises pour les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL).
- 11 Fonction hépatique satisfaisante : Bilirubine totale sérique $\leq 1,5 \times \text{LSN}$. Drainage biliaire autorisé en cas d'obstruction biliaire.
- 12 Taux d'albumine $\geq 3,0$ g/dL.
- 13 Aspartate-aminotransférase (ASAT) et alanine-aminotransférase (ALAT) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ ($\leq 5 \times \text{LSN}$ acceptable si des métastases hépatiques sont présentes).
- 14 Fonction rénale normale, créatinine sérique $\leq 120 \mu\text{mol/l}$, ou clairance MDRD de la créatinine ≥ 50 ml/min.
- 15 Récupération des effets de toute intervention chirurgicale ou de tout autre traitement antérieur(e) par le patient.
- 16 ECG normal ou ECG sans résultats cliniquement significatifs.
- 17 TDM ou IRM de référence réalisé dans un délai de 3 semaines avant le début du traitement.

- 18 Patient capable de comprendre et de signer un consentement éclairé.
- 19 Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif au moment de l'inclusion.
- 20 Les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes (ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer) doivent s'engager à utiliser des moyens de contraception efficace tout au long de l'étude et au cours des 3 mois suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude.

Critères de non-inclusion

- 1 Métastases cérébrales ou osseuses connues (TDM systématique inutile).
- 2 Radiothérapie antérieure sauf s'il persiste au moins une cible mesurable en dehors de la zone irradiée.
- 3 Troubles gastro-intestinaux cliniquement significatifs, notamment : saignements, inflammation, occlusion, ou diarrhées d'un grade > 1.
- 4 Antécédents de cancer au cours des 5 dernières années ; les patients présentant des antécédents de cancer in-situ ou de carcinome basocellulaire ou épidermoïde, considéré comme guéri, sont éligibles.
- 5 Événements de type thromboembolique artérielle grave (infarctus du myocarde, angor instable, AVC) datant de moins de 6 mois avant l'inclusion.
- 6 Insuffisance cardiaque congestive de Classe III ou IV selon la classification du NYHA, arythmie ventriculaire ou tension artérielle non contrôlée.
- 7 Tout autre problème médical ou social qui, selon l'investigateur, pourrait être susceptible d'entraver la capacité du patient à signer le consentement éclairé, coopérer et participer à l'étude, interférer dans l'interprétation des résultats.
- 8 Hypersensibilité connue à l'un des médicaments / composants du traitement, ou à l'irinotécan non liposomal.
- 9 Utilisation d'inducteurs / inhibiteurs du CYP3A4 / UGT1A1.
- 10 Utilisation d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP2C8, ou présence de toute autre contre-indication à l'administration de Nab-paclitaxel ou de gemcitabine.
- 11 Présence d'une pneumopathie interstitielle.
- 12 Les femmes enceintes ou en phase d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Octobre 2018
Fin estimée des inclusions : Décembre 2022
Nombre de patients à inclure : 285

Informations complémentaires

Étude ancillaire :

Dans l'optique de futurs projets translationnels, du sang et des tissus seront recueillis dans un cadre prospectif au centre de ressources biologiques de la FFCD (CRB EPIGENETEC). Avant le traitement, au moins une analyse de l'ADN constitutionnel et de l'ADN tumoral circulant, sera réalisée pour déceler d'éventuels facteurs prédictifs.

Etablissement(s) participant(s)

> **Institut Paoli-Calmettes (IPC)**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Marine GILABERT
Investigateur principal

> Hôpital Européen

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Yves RINALDI
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Julien TAIEB
Hôpital Européen G. Pompidou - Paris
Téléphone : 01 56 09 50 42
Email : julien.taieb@egp.aphp.fr

Promoteur(s)

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

Mr. Daniel GONZALEZ
Chef de Projet
Téléphone : 03 80 39 34 04
Email : daniel.gonzalez@u-bourgogne.fr

[< PRÉCÉDENT](#)

[RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)