



CONFIDENTIEL



ESPAC - 4

EUROPEAN STUDY GROUP FOR PANCREATIC CANCER - TRIAL 4.

Monochimiothérapie ou chimiothérapie combinée dans le cancer du pancréas résécable.

National Cancer Research Institute (NCRI)

Promoteur en France:

GERCOR

Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en
Oncologie
22 rue Malher
75004 Paris
FRANCE

EudraCT number: 2007-004299-38
N° ISRCTN: ISRCTN96397434
Protocole Version: 1
Date: 14 septembre 2010

Investigateur Coordonateur en France : Pr Pascal HAMMEL
(GERCOR) Hôpital Beaujon (92 CLICHY)

Investigateur co-Coordonateur en France: Pr François LACAINE
(FRENCH) Hôpital Tenon (75 PARIS)

Soutien financier de la fondation A.R.C.A.D.



SYNOPSIS de protocole

Produits d'investigation:	Gemcitabine, Capecitabine
Titre de l'étude:	EUROPEAN STUDY GROUP FOR PANCREATIC CANCER –TRIAL 4. Monochimiothérapie ou chimiothérapie combinée dans le cancer du pancréas résécable.
Design de l'étude:	Etude Clinique de phase III, à deux bras, en ouvert, multicentrique randomisée comparant une association de gemcitabine et capecitabine à la gemcitabine seule.
Investigateur global:	Professeur John Neoptolemos Investigateur Coordonateur en France : Professeur Pascal Hammel Investigateur co-Coordonateur en France : Professeur François Lacaine
Nombre de centres:	Approximativement 160 centres dans environ 8 pays 15 à 20 centres en France
Déroulement de l'étude:	<p>Le premier patient a été randomisé en Novembre 2008. Pour l'analyse finale de survie à 2 ans, la dernière visite du dernier patient est prévue en Novembre 2016. La dernière visite du dernier patient à l'étude est prévue en Novembre 2019.</p> <p>En France le premier patient dans l'étude est prévu au 4T 2010, et le dernier patient au 4T 2013.</p>
Objectif principal:	Evaluer si la chimiothérapie combinée (gemcitabine et capecitabine), lorsqu'administrée en traitement adjuvant chez des patients après résection d'un adénocarcinome du pancréas, améliore la survie par rapport au traitement adjuvant avec gemcitabine seule.
Méthodologie:	<p>Cette étude de phase III à deux bras, en ouvert, multicentrique, randomisée compare l'association gemcitabine et capecitabine à la gemcitabine seule comme traitement adjuvant après résection d'un adénocarcinome du pancréas.</p> <p>Les patients seront randomisés dans les 12 semaines suivant la chirurgie curative et recevront 24 semaines de chimiothérapie. La chimiothérapie doit démarrer dans les 2 semaines après la date de randomisation. Tous les patients seront suivis tous les 3 mois depuis la randomisation jusqu'à un minimum de 5 ans et idéalement jusqu'au décès.</p> <p>Les patients seront randomisés équitablement entre les deux bras :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Gemcitabine seule.2. Gemcitabine et Capecitabine. <p>Les patients seront stratifiés selon:</p> <ul style="list-style-type: none">• Le bilan de la marge de résection• Le pays

Etude**translationnelle
spécifique à la
France**

L'étude translationnelle spécifique à la France impliquera un stockage non centralisé de tissu tumoral fixé en formol et inclus en paraffine, ainsi que du tissu tumoral congelé si possible.

Comme pratiqué en routine en France après une chirurgie, les blocs de paraffine seront préparés selon les procédures du centre et possiblement les tissus congelés. Un bloc tumoral épais sera spécifiquement stocké localement dans le Service d'anatomopathologie pour analyse de l'ADN et pour analyse de l'expression protéique par immunohistochimie. Si du tissu congelé est disponible, il sera utilisé pour analyse de l'ARN.

Il est prévu une analyse des biomarqueurs impliqués dans l'adénocarcinome du pancréas (CXCR4, SMAD4, TGFβ-RII, S100A2...) ainsi qu'une analyse des enzymes-clés impliqués dans le métabolisme de la gemcitabine (CDA, dCK, hENT1, hCNT3) et de la capecitabine (TS, PYPD). D'autres biomarqueurs pourraient être analysés selon l'évolution des connaissances scientifiques et la progression des résultats d'après des études rétrospectives.

**Nombre de patients
à inclure:**

Un total de 1080 patients (510 événements attendus) sont à randomiser, 540 dans chaque bras de l'étude.

En France il est prévu l'inclusion de 100 patients.

**Critères d'inclusion
principaux:**

1. Patients ayant eu une résection macroscopique complète d'un adénocarcinome du pancréas (résection R0 ou R1).
2. Réalisation complète de l'ensemble des investigations préopératoires.
3. Confirmation histologique du diagnostic initial.
4. Examen histologique de toutes les marges de résection.
5. Patients randomisés dans les 12 semaines suivant la chirurgie et démarrant le traitement dans les 14 semaines
6. Pas d'évidence d'ascite maligne, de métastases hépatiques, de dissémination à d'autres organes abdominaux distants, de métastases péritonéales, de dissémination à des organes extra-abdominaux – scanner (thoracique, abdominal, pelvien) dans le mois qui précède la randomisation.
7. Indice de performance OMS ≤ 2
8. Clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min (selon Cockcroft and Gault).
9. Ayant récupéré totalement de l'opération chirurgicale et enclin à participer à l'étude.
10. Capable de se rendre aux administrations de thérapie adjuvante.
11. Capable de se rendre disponible pour le suivi long-terme.
12. Espérance de vie > 3 mois.
13. Pas de diagnostic précédent ou concomitant de malignité (à l'exception d'un carcinome baso-cellulaire de la peau et/ou un carcinome in situ du col de l'utérus traité(s) de façon curative.
14. Pas d'affection grave médicale ou psychologique pré-existante au traitement adjuvant.
15. Consentement éclairé signé.
16. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale (y compris CMU).

**Critères d'exclusion
principaux:**

1. Recours à une chimiothérapie néo-adjuvante ou autre chimiothérapie concomitante.
2. Patients avec un lymphome pancréatique.

3. Tumeur macroscopique résiduelle (résection R2).
4. Patients avec maladie de stade TNM IV .
5. Patients plus jeunes que 18 ans.
6. Grossesse.
7. Classification de la New York Heart Association à Grade III ou IV.
8. Chimiothérapie précédente.
9. Tout homme ou femme avec capacité de procréation, à moins que deux modes de contraception soient utilisés dont le préservatif.
10. Patients connus pour une mauvaise absorption.
11. Patients avec un taux de neutrophiles $<1.5 \times 10^9/l$.
12. Patients avec un taux de thrombocytes $<100 \times 10^9/l$.
13. Patients avec une insuffisance hépatique sévère.

Durée du traitement:

Bras 1: Gemcitabine sera administrée une fois par semaine pendant 3 semaines toutes les 4 semaines (1 cycle) et pour 6 cycles, c-à-d 24 semaines .

Bras 2: Gemcitabine sera administrée à J 1, 8 et 15. Capecitabine sera administrée sous forme orale pour 21 jours suivis d'une pause de 7 jours. Le traitement sera réitéré toutes les 4 semaines pour un total de 24 semaines.

Critère principal: Durée de survie.

- Critères secondaires:**
1. Toxicité
 2. Qualité de vie
 3. Survie à 2 ans
 4. Survie à 5 ans
 5. Durée de survie sans récurrence

Statistiques:

L'analyse de la survie globale (temps entre la randomisation jusqu'au décès quelqu'en soit la cause ou date de censure et de la survie sans récurrence (temps entre la randomisation et la récurrence ou date de censure) sera effectuée selon le logrank, et l pour évaluer et ajuster tout effet traitement le modèle proportionnel de Cox ou autre alternative seront utilisés avec des facteurs de stratification et des facteurs pronostiques.

La proportion de toxicités de grade 3/4 sera comparée entre les traitements en utilisant un test de Pearson's chi-square test incluant une correction pour la continuité ou un test exact de Fishers. La qualité de vie sera évaluée dans le temps et les groupes de traitements seront comparés selon une analyse longitudinale. Une analyse de survie selon un modèle joignant ou ajustant la qualité de vie sera effectuée afin de permettre une évaluation simultanée de la qualité de vie et de la survie.

Toutes les analyses statistiques seront conduites en intention de traiter, en conservant les patients dans leur groupe de randomisation et en considérant les violations de protocole et les patients inéligibles. Une analyse de sensibilité excluant tout patient inéligible sera également effectuée.

L'analyse de survie et la publication finale de ces résultats auront lieu lorsque tous les patients auront un minimum de 2 ans de suivi après randomisation. Les données de survie seront également analysées lorsque tous les patients auront un suivi à 5 ans afin d'évaluer les effets des traitements à long-terme. Quatre analyses intermédiaires régulièrement espacées sont planifiées à environ 100, 200, 300 and 400 décès. Une analyse de futilité sera également conduite à partir de la deuxième analyse intermédiaire.

Schéma de l'étude:



