

Titre	<i>PRÉVENTION DES FISTULES PANCRÉATIQUES POST-OPÉRATOIRES PAR LA SOMATOSTATINE: essai prospectif randomisé</i>
Titre (anglais)	<i>PREVENTION OF POSTOPERATIVE PANCREATIC FISTULA BY SOMATOSTATIN, a prospective randomized controlled trial</i>
Acronyme	<i>PreFiPS</i>
Investigateur principal	Dr Sébastien GAUJOUX Service de chirurgie digestive, hépato-biliaire et endocrinienne Hôpital Cochin, APHP Paris, France
Sponsor	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	Après chirurgie pancréatique, l'une des complications les plus fréquentes est la survenue d'une fistule pancréatique, chez approximativement 30% des patients. La prévention pharmacologique des fistules par la somatostatine ou ses analogues, inhibant les sécrétions exocrines pancréatiques, a montré des résultats encourageants, d'où l'hypothèse qu'une perfusion continue de somatostatine-14, qui a une affinité de 10 à 50 fois supérieures pour les différents récepteurs Sst que les différents analogues, serait associée à une diminution plus importante du taux de fistule.
Objectif principal	Comparer le taux de fistule grade B ou C défini par la classification de l' <i>ISGPF (International Study Group on Pancreatic Fistula)</i> entre les patients recevant de la somatostatine et ceux recevant de l'octréotide.
Objectifs secondaires	Comparer entre les patients recevant de la somatostatine et ceux recevant de l'octréotide. 1. le taux de complication pancréatique \geq grade 3 (fistule et abcès) défini selon la classification du <i>MSKCC surgical secondary events system</i> 2. le taux de fistule pancréatique global (grade A, B et C) à 90 jours. 3. Le taux de complication globale (grade 1 à 5), de complication sévère (grade 3 à 5) et de décès (grade 5) à 90 jours 4. La durée totale de drainage chez les patients développant une fistule pancréatique. 5. la durée totale de séjour et le taux de réadmission. 6. la rapport cout/efficacité
Plan expérimental	Essai français multicentrique randomisé ouvert de phase III, comparant la somatostatine à l'octreotide dans la prévention des fistules pancréatiques des patients opérés de duodéno pancréatectomie céphalique ou de pancréatectomie gauche avec ou sans splénectomie.
Population étudiée	Patients candidat à une chirurgie pancréatique (DPC ou pancréatectomie gauche)
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Homme ou femme de 18 ans ou plus • Ayant signé un consentement informé

	<ul style="list-style-type: none"> • Candidat à duodéno pancréatectomie céphalique ou de pancréatectomie gauche avec ou sans splénectomie
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patient candidat à un traitement néoadjuvant par chimio ou radiothérapie • Grossesse • Patients avec une pathologie hépatique (cirrhose, hépatite chronique active ou persistante) • Patients avec des anomalies de la coagulation (INR>1.5) or recevant un traitement anticoagulant affectant le TP (temps de prothrombine) • Patients avec des globules blancs <3 X 10⁹/L et/ou des plaquettes <100 X 10⁹/L. • Patients ayant une pathologie active ou un antécédent qui pourrait interférer avec l'étude en cours ou l'interprétation des ses résultats selon l'investigateur. • Patients ayant participé à un essai clinique testant une molécule dans le mois précédant l'inclusion. • Hypersensibilité connue à la somatostatine ou ses analogues ou tout composant entrant dans la composition de la somatostatine et de l'octréotide. • Patient précédemment traité par la somatostatine ou ses analogues • Patient ne bénéficiant pas de la sécurité sociale • Patients ayant des antécédents de non-compliance aux traitements médicaux ou qui ne pourrait pas compléter la totalité de l'étude • Patients traités par cyclosporine
Traitement testé	<p>SOMATOSTATINE 6 mg EUMEDICA Lyophilisat et solution pour usage IV (ampoule en verre de lyophilisat + ampoule en verre de 1 ml de solvant) 6 mg par jour Perfusion à débit continue Pendant 7 jours</p>
Bras contrôle	<p>SANDOSTATINE 100µg NOVARTIS 100µg, toutes les 8 heures Injection sous-cutanée Pendant 7 jours</p>
Procédure	Duodéno pancréatectomie céphalique ou de pancréatectomie gauche avec ou sans splénectomie
Nombre de sujets à inclure	654
Nombre de centres	Centres sélectionnés dans le cadre de FRENCH et susceptibles d'inclure au moins 3 malades par mois
Durée de l'étude	Durée anticipée de la période de recrutement: 24 mois Durée de la participation de chaque patient: 90 jours
Nombre de sujet inclus attendu par centre et par mois	3 par mois et par centre en moyenne
Analyse statistique	Le taux de fistule pancréatique de grade B/C attendu, à partir de données prospectives nationales est de 30%. Nous faisons l'hypothèse que la somatostatine pourrait diminuer ce taux à 20%. Pour mettre en évidence cette différence avec un risque alfa de 5% et une puissance de 80%, 294 patients par bras sont nécessaires. Partant du principe qu'environ 10% des patients ne seraient pas

	réséqués du fait de la découverte d'une contre-indication per-opératoire, un total de 654 patients a inclure est nécessaire. Du fait du profil de sécurité et de tolérance des médicaments testés, aucune analyse intermédiaire n'est planifiée.
Source de financement	PHRC national

Full title	PREVENTION OF POSTOPERATIVE PANCREATIC FISTULA BY SOMATOSTATIN, a prospective randomized controlled trial
Acronym	<i>PreFiPS</i>
Coordinating Investigator	Dr Sébastien GAUJOUX Department of digestive, HBP and endocrine surgery Cochin, Hospital, APHP Paris, France
Sponsor	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Scientific justification	Following pancreatic surgery, one of the most common complications is pancreatic fistula, <i>i.e.</i> a failure of the pancreatic anastomosis (after pancreaticoduodenectomy) or closure of the remnant pancreas (after distal pancreatectomy), occurring in about 30% of patients. Pharmacological prevention using somatostatin or its analogues to inhibit pancreatic exocrine secretion has shown promising results. We can hypothesis that continuous intravenous infusion of somatostatin-14, the natural peptide hormone, associated with 10 to 50 time stronger affinity with all somatostatin receptor, will be associated with a improved pancreatic fistula prevention compared to somatostatin analogues.
Primary objective and assessment criterion	To compare 90-day \geq grade B or C postoperative pancreatic fistula as defined by the ISGPF (International Study Group on Pancreatic Fistula) classification between patients who receive perioperative somatostatin and octreotide
Secondary objectives and assessment criteria	To compare the following endpoints between patients who receive perioperative somatostatin and octreotide: <ol style="list-style-type: none"> 1. 60-day \geq grade 3 pancreatic complication rates (fistula, leak, and abscess) as defined by the MSKCC surgical secondary events system 2. 90-day overall pancreatic fistula rate (grade A,B and C) 3. 90-day overall complication rate (grade 1 to 5), severe complication rate (grade 3 to 5) and mortality (grade 5) 4. Overall duration of drainage required in patients who develop pancreatic complications (date pancreatic complication identified – date drain removed) 5. Overall length of stay and readmission rate 6. Cost effectiveness
Experimental design	Phase III, French comparative multicentric, randomized controlled open study comparing somatostatin vs. octreotide in patients undergoing pancreaticoduodenectomy or distal pancreatectomy with or without splenectomy

Population involved	Patients candidate for pancreatic surgery
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Male or female patients aged 18 years or greater. • Signed informed consent. • Candidate for pancreaticoduodenectomy or distal pancreatectomy with or without splenectomy.
Non-inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patient with neoadjuvant chemo and/or radiation therapy • Pregnancy • Patients with liver disease such as cirrhosis, chronic active hepatitis or chronic persistent hepatitis. • Patients with abnormal coagulation (INR>1.5) or patients receiving anticoagulants that affect PT (prothrombin time) or APTT (activated thromboplastin time) • Patients with WBC <3 X 10⁹/L; PLT <100 X 10⁹/L. • Patients who have any current or prior medical condition that may interfere with the conduct of the study or the evaluation of its results in the opinion of the Investigator. • Patients who have participated in any clinical investigation with an investigational drug within 1 month prior to inclusion. • Known hypersensitivity to somatostatin or somatostatin analogues or any component of the somatostatin or octreotide LAR or s.c. formulations. • Patient previously treated with somatostatin or somatostatin analogues or any component of the somatostatin or octreotide LAR or s.c. formulations. • Patient without health insurance or social security • Patients with a history of non-compliance to medical regimens or who are considered potentially unreliable or will be unable to complete the entire study. • Patients treated by ciclosporine
Treatment being tested	<p>SOMATOSTATINE 6 mg EUMEDICA Lyophilisate and solution for IV use (glass ampoule of lyophilisate + 1 ml glass ampoule of solvent) 6 mg per day Continuous intravenous infusion For 7 days</p>
Benchmark treatment	<p><i>SANDOSTATINE 100µg NOVARTIS solution for SC use 100µg, every 8 hours SC injection For 7 days</i></p>
Other procedures added by the research	None
Risks added by the research	<i>B</i>
Practical procedure	Pancreaticoduodenectomy or distal pancreatectomy with or without splenectomy
Number of subjects chosen	654
Number of centres	16 French referral centers for pancreatic surgery, representing more than 900 pancreatic procedures a year securing the recruitment of the trail
Research period	Anticipated Duration of Recruitment: 24 months Duration of participation of each patient: 90 days

Number of inclusions expected per centre and per month	3 per months and per center in average
Statistical analysis	The rate of grade B/C pancreatic fistula is estimated to be 30% according to previous national studies. We hypothesize that use of somatostatin can decrease this rate to 20%. To detect this difference, with an alpha risk of 5%, and a power of 80%, a sample size of 294 eligible patients per arm is necessary. Assuming that approximately 10% of the patients will not be resected for clinical reasons, a total of 654 patients should be included. Because of the proven safety of the 2 drugs used, not intermediate analysis are planned.
Funding source	PHRC
Data Safety Monitoring Board anticipated	Non