

PRODIGE 72 - MAZEPPA

Étude de phase II visant à évaluer le traitement de maintenance par l'Olaparib ou le Durvalumab plus le Sélumétinib selon le statut somatique personnalisé du profil BRCAness et le statut KRAS chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement de maintenance basé sur le profil génétique des tumeurs chez les patients atteints de PDAC ayant une maladie contrôlée après 4 mois de chimiothérapie de type FOLFIRINOX modifié en termes de :

- Survie sans progression (SSP) à 4 mois après l'inclusion pour le traitement de maintenance par olaparib chez les patients avec PDAC de profil BRCAness.
- SSP après randomisation du traitement de maintenance avec durvalumab et sélumétinib chez les patients avec PDAC sans profil BRCAness mais avec mutation KRAS comparé au FOLFIRI.

Objectifs secondaires

Tous les bras :

- Évaluer le taux de contrôle de la maladie (DCR ; disease control rate).
- Évaluer le taux de réponse objective (ORR ; objective response rate).
- Évaluer la survie globale (SG).
- Évaluer la tolérance et la sécurité des stratégies de traitement de maintenance.
- Évaluer l'impact du traitement sur la qualité de vie relative à la santé (HRQoL).
- Explorer la valeur pronostique potentielle des modifications des biomarqueurs de l'ADN tumoral circulant).
- Évaluer les corrélations potentielles entre les altérations tissulaires et l'ADNtc.

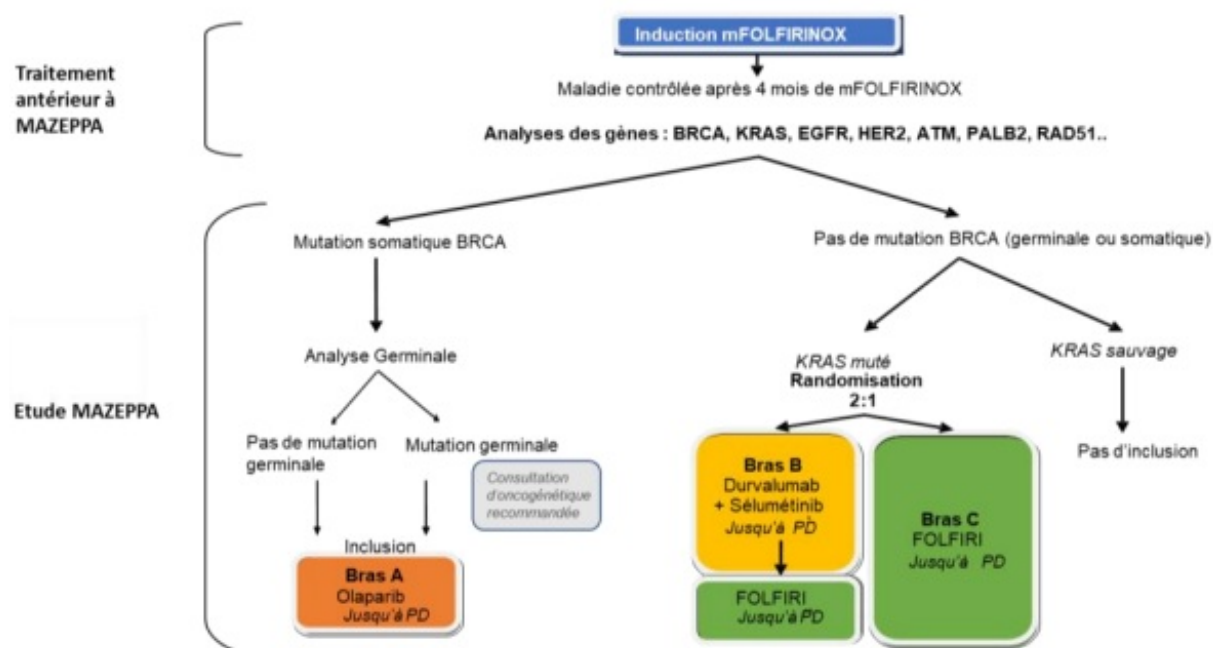
Bras A :

- Etudier la valeur pronostique des mutations BRCAness à l'inclusion et à progression tumorale.

Bras B uniquement :

- Évaluer l'expression de CD33+ et de marqueurs de cellules myéloïdes ou lymphoïdes matures.
- Évaluer si l'expression de PD-1, PD-L1, PD-L2, les cellules T CD3+ et T CD8+ et l'expression du gène FOXP3 pourraient être prédictives de la réponse tumorale des patients.
- Évaluer si la sarcopénie est associée à des effets indésirables liés au système immunitaire (imAE) lors du traitement par durvalumab sélumétinib.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- 1 Consentement éclairé écrit signé.
- 2 Age \geq 18 ans.
- 3 Poids strictement supérieur à 30 kg.
- 4 Capacité de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude.
- 5 Espérance de vie d'au moins 4 mois.
- 6 Indice ECOG 0-1.
- 7 Adénocarcinome pancréatique métastatique (stade IV) histologiquement prouvé.
- 8 Absence de traitement antérieur pour la maladie métastatique autre que mFOLFIRINOX, en cas de traitement adjuvant antérieur, l'intervalle entre la fin de la chimiothérapie adjuvante et la rechute doit être $>$ 6 mois.
- 9 Stabilité ou réponse tumorale (RECIST 1.1) après 4 mois de mFOLFIRINOX (8 cycles).
- 10 Echantillon tumoral provenant d'un prélèvement d'archive (pièce opératoire ou biopsie) identifié et confirmé comme étant disponible pour l'étude.
- 11 Résultats de l'analyse somatique, de la tumeur, effectuée pendant le traitement d'induction mFOLFIRINOX (consentement éclairé spécifique) disponibles.
- 12 En cas de mutation germinale du gène BRCA identifiée pendant le screening le patient peut être inclus dans l'étude jusqu'à ce que l'olaparib reçoive une autorisation de mise sur le marché pour l'indication de traitement des patients participants à l'étude et que le traitement soit disponible à la pharmacie de ville. Il sera prescrit conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- 13 Evaluations radiologiques avec au moins une lésion mesurable ou évaluable sur le scanner ou IRM selon RECIST v1.1 et possibilité pour le patient d'effectuer des évaluations régulières.

- 14 Fonction biologique adéquate, définie comme suit :
 1. Hémoglobine ≥ 10.0 g/dL sans transfusion sanguine au cours des 28 derniers jours.
 2. Polynucléaires neutrophiles (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$.
 3. Taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.
 4. Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN.
 5. Aspartate aminotransférase (AST) / alanine aminotransférase (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN sauf si présence de métastases hépatiques auquel cas elles doivent être $\leq 5 \times$ LSN.
 6. Clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min (selon Cockcroft-Gault).
- 15 Absence connue du déficit partiel en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).
- 16 Les patientes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif (sérique) au moment de l'inclusion et s'engager à utiliser une méthode de contraception fiable et appropriée au cours de l'étude et au moins 6 mois après la fin du traitement à l'étude. Ceci n'est pas applicable aux femmes ménopausées ou stérilisées chirurgicalement (ovariectomie bilatérale, salpingectomie bilatérale ou hystérectomie). La ménopause est définie par une aménorrhée depuis au moins 12 mois sans cause pathologique connue. Les exigences suivantes s'appliquent en fonction de l'âge :
 1. Les femmes âgées de moins de 50 ans devront être considérées comme ménopausées en cas d'aménorrhée égale ou supérieure à 12 mois après l'arrêt de traitements hormonaux exogènes et si leurs taux d'hormone lutéinisante (LH) et folliculostimuline (FSH) sont situés dans les valeurs de référence de la ménopause ou si elles ont subi une stérilisation chirurgicale (ovariectomie bilatérale, salpingectomie bilatérale ou hystérectomie).
 2. Les femmes âgées de 50 ans ou plus devront être considérées comme ménopausées en cas d'aménorrhée depuis au moins 12 mois après l'arrêt de tous les traitements hormonaux exogènes, si elles ont eu une ménopause induite par une radiothérapie avec dernières règles > 1 an auparavant, si elles ont eu une ménopause induite par la chimiothérapie avec dernières règles > 1 an auparavant ou si elles ont subi une stérilisation chirurgicale (ovariectomie bilatérale, salpingectomie bilatérale ou hystérectomie).
 3. Toutes les patientes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse (β HCG) dans les 72 heures précédant le début du traitement à l'étude et dont le résultat est négatif. L'allaitement n'est pas autorisé. Les hommes doivent accepter d'utiliser une contraception efficace en plus de demander à leur partenaire d'utiliser une méthode de contraception pendant l'essai et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement à l'étude. Les hommes et les femmes en état de procréer doivent utiliser un moyen de contraception adéquat au cours de l'étude.
- 17 Affiliation à un régime de sécurité sociale ou protection universelle maladie PUMa (Protection Universelle Maladie).

Critères de non-inclusion

- 1 Histologie autre qu'un adénocarcinome canalaire (ex. tumeur neuroendocrine, carcinome adénoquameux.).
- 2 Toxicités résiduelles avant le traitement de maintenance et après le traitement d'induction par mFOLFIRINOX $>$ grade 1, sauf pour la neuropathie induite par l'oxaliplatine, l'alopécie, où un grade ≥ 2 est accepté.
- 3 Métastases cérébrales connues lors de l'inclusion.
- 4 Participation à une autre étude de recherche clinique (NB : les essais de soins de support sont permis).
- 5 Pneumopathie interstitielle prouvée, toute pneumopathie non infectieuse active ou tuberculose active (évaluation clinique incluant des antécédents cliniques, un examen médical et des résultats d'imagerie).
- 6 Infection par le VHB, le VHC ou le VIH Remarque : Les patients ayant une infection ancienne ou résolue par le VHB (définie comme ayant un antigène HBs négatif et un anticorps antiHBc positif) sont éligibles. Les patients positifs pour l'anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si la PCR pour l'acide ribonucléique (ARN) du VHC est négative.
- 7 Infection active non contrôlée ou en cours, ou troubles respiratoires ou cardiaques en cours, instables ou sans compensation, ou hémorragies digestives actives de moins de 3 mois.
- 8 Troubles psychiatriques ou troubles liés à une toxicomanie connus pouvant interférer avec la participation du patient durant l'étude.
- 9 Administration de vaccins vivants atténués dans les 30 jours avant le début du traitement de l'étude.
- 10 Traitement avec tout autre médicament expérimental dans les 28 jours précédant l'entrée dans l'étude.

- 11 Autre tumeur maligne sauf traitement curatif effectué et sans signe de récurrence tumorale depuis au moins 5 ans à l'exception des tumeurs suivantes : cancer de la peau autre que mélanome traité de manière adéquate, cancer du col de l'utérus in situ traité, carcinome canalaire in situ (CCIS), carcinome de l'endomètre de stade 1, grade 1.
- 12 Maladie intercurrente non contrôlée, y compris, sans limitation, infection en cours ou active, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, hypertension non contrôlée, syndrome coronarien aigu dans les 6 mois précédant le début du traitement, cardiomyopathie antérieure ou actuelle, angor instable, arythmie cardiaque, maladie interstitielle pulmonaire, affections gastrointestinales chroniques graves avec diarrhée chronique, pouvant interférer avec la participation du patient durant l'étude.
- 13 ECG au repos indiquant une affection cardiaque potentiellement non réversible et non contrôlée (exemple : ischémie instable, arythmie symptomatique non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QTcF > 500 ms, troubles électrolytiques, etc.) ou syndrome congénital du QT long. L'intervalle QT corrigé moyen (QTc) de la fréquence cardiaque avec la formule de Fredericia (QTcF) \geq doit être < 470 ms.
- 14 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.
- 15 Épanchement pleural ou ascite majeurs non contrôlés.
- 16 Tutelle ou curatelle.

Bras A : Critères de non-inclusion spécifiques pour les patients BRCAness-positifs afin de recevoir l'olaparib :

- 1 Les patients ayant un syndrome myélodysplasique (SMD) /leucémie myéloïde aiguë (LAM) ou des signes évocateurs de SMD / LAM.
- 2 Incapacité d'avaler le traitement de l'étude ou troubles gastrointestinaux susceptibles d'interférer avec l'absorption du médicament à l'étude.
- 3 Traitement antérieur par un inhibiteur de PARP, y compris l'olaparib.
- 4 L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A connus. La période de sevrage requise avant le début du traitement par l'olaparib est de minimum 2 semaines.
- 5 Utilisation concomitante d'inducteurs forts connus ou modérés du cytochrome (CYP3A). La période de sevrage requise avant le début du traitement par l'olaparib est de 5 semaines minimum pour l'enzalutamide ou le phenobarbital et 3 semaines pour les autres agents.
- 6 Une intervention chirurgicale majeure effectuée dans les deux semaines précédant le début du traitement ; en outre, les patients doivent avoir récupéré des effets de toute intervention chirurgicale majeure, 7.
- 7 Greffe de moelle osseuse allogénique antérieure ou double greffe de sang de cordon ombilical (dUCBT).
- 8 Transfusions de sang total au cours des 120 derniers jours précédant l'entrée dans l'étude (les transfusions de globules rouges et de plaquettes sont acceptables si antérieures à 28 jours avant le début du traitement du protocole).
- 9 Hypersensibilité connue à l'un des excipients de l'olaparib.

Bras B/C : Critères spécifiques de non-inclusion pour les patients sans mutation somatique du gène BRCA et avec mutation de KRAS susceptibles de recevoir le durvalumab :

- 1 Traitement préalable avec l'un des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires suivants : anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 ou antiCTLA-4.
- 2 Maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années (c'est-à-dire avec l'utilisation d'agents modificateurs de la maladie, de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs) ; le traitement de substitution (par exemple, la thyroxine, l'insuline ou un traitement physiologique par un corticostéroïde en cas d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire, etc.) est considéré comme une forme de traitement systémique mais n'est pas considéré comme un critère de non inclusion.
- 3 Toute corticothérapie systémique (dose quotidienne > 10 mg de prednisone ou l'équivalent) quelle qu'en soit la durée. Remarque : font exception à ces critères : Injections intranasales ou inhalées de stéroïdes topiques, ou locales de stéroïdes (exemple : injection intra-articulaire), Corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques inférieures à 10 mg / jour de prednisone ou équivalent, Stéroïdes en tant que prémédication pour des réactions d'hypersensibilité (par exemple, prémédication par scanner).
- 4 Affection auto-immune ou inflammatoire active ou antérieurement documentée (notamment maladie intestinale inflammatoire [de type rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn], diverticulite [diverticulose non compliquée acceptée], lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose ou syndrome de Wegener [granulomatose avec polyangiite, maladie de Graves, polyarthrite rhumatoïde, hypophysite, uvéite, etc.]), nécessitant un traitement systémique (c'est-

à-dire utilisant un traitement de fond de la maladie de type de corticostéroïdes ou immunosuppresseurs). Remarques : sont éligibles les patients : Atteints de vitiligo, d'alopécie ou de tout problème cutané chronique ne nécessitant pas de traitement systémique, Ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune avec une dose stable d'hormone substitutive de remplacement thyroïdienne, Atteints de diabète de type 1 contrôlé avec un schéma d'insuline stable.

Bras B/C : Critères de non-inclusion spécifiques pour les patients avec tumeur sans mutation somatique BRCAness et KRAS mutée susceptible de recevoir le sélumétinib :

- 1 Affections cardiaques comme suit :
 1. Hypertension artérielle non contrôlée (TA \geq 150/95 mmHg malgré un traitement médical).
 2. Syndrome coronarien aigu dans les 6 mois précédant le début du traitement.
 3. Angor non contrôlé - grades II à IV de la Société canadienne de cardiologie, malgré un traitement médical.
 4. Insuffisance cardiaque symptomatique NYHA de classe II-IV, cardiomyopathie antérieure ou actuelle ou cardiopathie valvulaire grave.
 5. Cardiomyopathie antérieure ou actuelle, y compris, mais sans s'y limiter : Cardiomyopathie hypertrophique connue, Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène connue.
 6. Atteinte antérieure modérée ou grave de la fonction systolique ventriculaire gauche (FEVG < 45% sur l'échocardiographie ou l'équivalent sur MUGA), même en cas de rétablissement complet.
 7. FEVG à la Baseline inférieure à la limite inférieure de la normale (LLN) ou < 55% mesurée par échographie cardiaque ou LLN de l'établissement pour MUGA.
 8. Fibrillation auriculaire avec une fréquence ventriculaire > 100 bpm sur l'ECG au repos.
 9. QTcF > 450ms ou d'autres facteurs augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT.
- 2 Antécédents documentés de rétinopathie ou de troubles rétinien sous le nom d'affections ophtalmologiques connues, tels que : antécédents de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien/rétinopathie séreuse centrale (CSR), occlusion actuelle ou passée de veine rétinienne, pression intra-oculaire connue (PIO) > 21 mmHg (ou LSN ajustée en fonction de l'âge) ou glaucome non contrôlé (indépendamment de la PIO).
- 3 Autre anomalie significative à l'examen ophtalmique (réalisé par un ophtalmologue) doit être discuté pour une éventuelle inéligibilité.
- 4 Dernière séance de radiothérapie palliative inférieure 7 jours.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Août 2020
Fin estimée des inclusions : Avril 2022
Nombre de patients à inclure : 307

Etablissement(s) participant(s)

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Laëtitia DAHAN
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Marine GILABERT
Investigateur principal

> Hôpital Européen

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Yves RINALDI
Investigateur principal

> Institut Sainte-Catherine (ISC)

(84) VAUCLUSE

Dr. Clémence TOULLEC
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Pascal HAMMEL
Hôpital Beaujon (AP-HP)
Téléphone : pascal.hammel@ap-hp.fr

Promoteur(s)

GERCOR

Dernière mise à jour le 26 octobre 2020
