

**ÉTUDE DE PHASE II VISANT A EVALUER LE TRAITEMENT DE  
MAINTENANCE PAR L'OLAPARIB OU LE DURVALUMAB PLUS LE  
SELUMETINIB SELON LE STATUT SOMATIQUE PERSONNALISE DU PROFIL  
BRCANESS ET LE STATUT KRAS CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UN  
ADENOCARCINOME DU PANCREAS METASTATIQUE**

**SYNOPSIS**

**MAZEPPA D19-02 PRODIGE 72**

**EudraCT Number: 2019-004366-18**

**Sponsor**

**GERCOR**

151 rue du Faubourg Saint-Antoine  
75011 Paris, France  
Tél : 01 40 29 85 00  
Fax : 01 40 29 85 08

**Contact Médical sponsor**

**Dr. Marie-Line GARCIA-LARNICOL**

E-mail : marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr

**Investigateur coordinateur**

**Prof. Pascal HAMMEL**

**Oncologie Digestive, Pôle des Maladies de l'Appareil  
Digestif**

**Hôpital Beaujon (AP-HP)**

100 boulevard Leclerc, Clichy  
E-mail : pascal.hammel@aphp.fr

**Co- Coordinateurs  
scientifiques**

**Dr. Christelle de la FOUCHARDIERE**

UNICANCER

101 Rue de Tolbiac, 75013 Paris, France

**Pr. Laëtitia DAHAN**

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)  
7 Boulevard Jeanne d'Arc, 21079, Dijon, France

**Méthodologie - Statistique**

**Dewi VERNEREY PhD**

Méthodologie et qualité de vie en oncologie (INSERM 1098)  
Université de Besançon, PCBio 3, boulevard Fleming,  
25000 Besançon, France  
Email : dvernerey@chu-besancon.fr

**SYNOPSIS Version 1.1 / 10 février 2020**

**RESUME**

<b>ETUDE N° EUDRACT N°</b>	<b>MAZEPPA D19-02 PRODIGE 72</b> 2019-004366-18
<b>TITRE DE L'ETUDE</b>	<b>MAZEPPA</b> : 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.
<b>PROMOTEUR</b>	GERCOR 151 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75011 Paris, France
<b>INVESTIGATEUR COORDONATEUR</b>	Prof. Pascal HAMMEL Hôpital Beaujon (AP-HP), Oncologie Digestive, Pôle des Maladies de l'Appareil digestif 100 boulevard Leclerc 92110 Clichy, France
<b>PRODUIT D'INVESTIGATION</b>	Olaparib, inhibiteur de PARP Durvalumab, anticorps monoclonal humain IgG1k dirigé contre le récepteur PD-L1, associé à sélumétinib inhibiteur oral de l'activité de MEK isolée, activée par mutation, pour la phosphorylation de ERK2
<b>RATIONNEL DE L'ETUDE</b>	L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) touche plus de 14 000 nouveaux patients par an en France et son taux de décès est très élevé. On estime que la mortalité par PDAC va augmenter dans les 10 prochaines années et que le PDAC va devenir la deuxième cause de décès tous cancers confondus dans les pays occidentaux. Les traitements disponibles pour les patients atteints de PDAC métastatique sont encore limités. Depuis 2011, la chimiothérapie par FOLFIRINOX est le traitement de référence chez les patients en bon état général. Cependant, la médiane de survie globale (SG) actuelle est inférieure à 12 mois et la survie sans progression (SSP) médiane est de 6,4 mois avec cette chimiothérapie. De plus, la neurotoxicité de l'oxaliplatine est souvent limitante alors que la maladie est contrôlée après ≥4 mois de traitement.  Aussi, un traitement de maintenance chez les patients PDAC avec une tumeur contrôlée est une question émergente.  Jusqu'à présent, les agents d'immunothérapie utilisés en monothérapie

	<p>ont échoué dans les PDAC principalement en raison de différents facteurs biologiques : cellules dendritiques immatures, perte d'expression de l'antigène leucocytaire humain (HLA) de classe I, sélection d'antigène, perte de variants d'épitopes ou microenvironnement tumoral spécifique.</p> <p>Néanmoins, les associations d'agents d'immunothérapie qui améliorent l'activation des cellules T, le microenvironnement cible ou la barrière desmoplastique cible avec des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (CTLA4, PD-1 / PD-L1) seraient plus prometteuses.</p> <p>Il est maintenant bien connu que le PDAC est une tumeur hétérogène, dont on distingue deux principaux sous-groupes moléculaires, basal et classique. Environ 15% des PDAC contiennent des mutations somatiques spécifiques dans les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN qui les font entrer dans un sous-type de tumeurs avec un génome dit « instable ». Elles concernent les gènes de prédisposition au cancer du sein [BRCA1 et 2], le gène codant pour la protéine partenaire et localisateur de BRCA2 [PALB2], ataxie télangiectasie mutée [ATM] entre autres. Elles ont une sensibilité tumorale élevée aux agents de réticulation de l'ADN, comprenant les composés à base de platine et de la mitomycine C, et aux inhibiteurs de polyadénosine (ADP-ribose) polymérase (PARP) tels que l'olaparib.</p> <p>L'olaparib en monothérapie a permis d'obtenir un bénéfice clinique significatif chez les patients ayant un PDAC et une mutation germinale d'un gène BRCA1 ou BRCA2. Dans l'étude de phase II de Kaufman et al. 21.7% des patients, souvent prétraités, ont une réponse tumorale avec l'olaparib en monothérapie (95% CI 7.5-43.7) et certains ont même eu une maladie contrôlée pendant plus de 8 semaines (35%, 95% CI 19.7-61.5). Le taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois était de 36% et la survie globale (SG) moyenne était de 9 mois. Cet essai s'appuyait sur des données précliniques montrant que les PDAC des patients avec mutation germinale BRCA était intrinsèquement sensible aux inhibiteurs de la PARP.</p> <p>Par la suite l'essai POLO a montré que, chez les patients ayant une mutation germinale BRCA et un cancer du pancréas métastatique, la survie sans progression (SSP) était plus longue avec un traitement de</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>maintenance par olaparib qu'avec un placebo (7,4 mois contre 3,8 mois ; HR pour progression de la maladie ou de décès, 0,53 ; 95% CI, 0,35-0,82 ; P = 0,004).</p> <p>Une mutation de l'oncogène KRAS est trouvée dans plus 85% des PDAC. Des mutations activatrices du gène KRAS, codant pour une forme constitutivement active de la guanine triphosphate (Ras guanosine-triphosphate [GTPase]), constituent l'un des premiers événements oncogènes à l'origine de la cancérogenèse pancréatique. Une fois activées, les protéines RAS se signalent par l'intermédiaire d'un réseau complexe et interrelié des effecteurs en aval, contrôlant ainsi une multitude de voies impliquées dans la prolifération, la migration, l'adhésion, l'intégrité du cytosquelette, la survie et la différenciation, en particulier, les voies MAP kinase (Raf-MEK-ERK), PI3K et Ral.</p> <p>MEK (mitogen-activated protein kinase) est un effecteur en aval de la cascade de signalisation MAPK. Dans les études précliniques, l'induction par les cellules myéloïdes du récepteur EGFR et de la signalisation MPAK dans les cellules des PDAC ont conduit à la production de PD-L1 inhibant l'infiltration des cellules TCD8+. La capacité des inhibiteurs de MEK à sensibiliser les PDAC à l'inhibition du point de contrôle immunitaire semble s'appuyer sur le statut de mutation de KRAS plutôt que sur le type de tumeur lui-même. Ces données suggèrent que le taux de contrôle des PDAC avec une mutation KRAS pourrait être augmenté en utilisant un agent anti-PD-L1 s'il est associé à un inhibiteur de MEK.</p> <p>Il a été démontré l'existence d'une activité préclinique dans les cancers KRAS mutés. L'activité clinique du sélumétinib en monothérapie ou en association avec d'autres agents chez certains patients atteints de tumeurs solides avancées a été rapportée dans des études de phase I et de phase II.</p> <p>Des essais de phase III évaluant le durvalumab en monothérapie et en association sont en cours. Il fait également l'objet d'une évaluation approfondie dans le cadre d'essais cliniques de phase I /II portant sur un large éventail de tumeurs solides et d'hémopathies malignes.</p> <p>L'association de durvalumab et de sélumétinib est en cours d'évaluation dans le cadre de l'étude d'escalade de dose SELECT-4 de phase I, visant</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

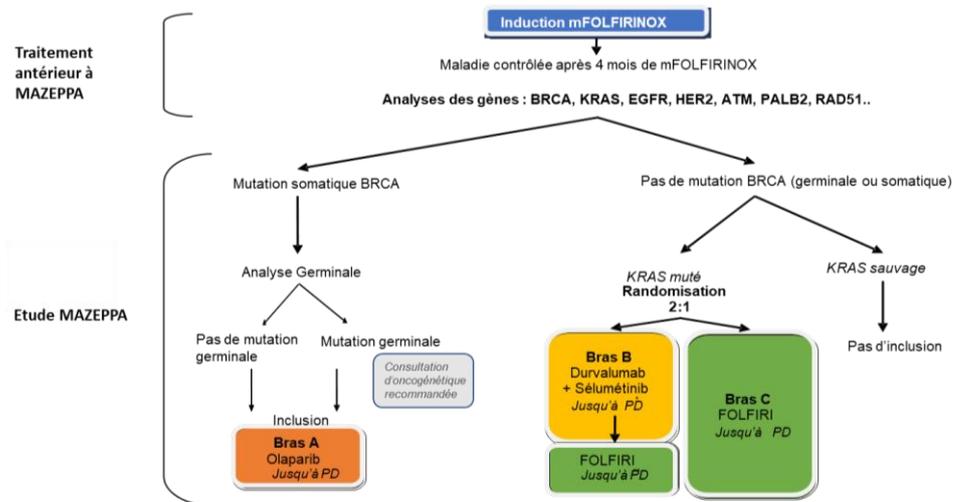
	<p>à évaluer la sécurité et la tolérance de doses intermittentes de sélumétinib en association avec le durvalumab chez des patients ayant une tumeur solide avancée pour laquelle il n'existe pas de traitement standard.</p> <p>La recherche de traitements de maintenance efficaces chez les patients ayant un PDAC métastatique contrôlé après une chimiothérapie d'induction est cruciale pour deux raisons principales :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) le traitement de maintenance permet d'arrêter la chimiothérapie intraveineuse toxique tandis que la tumeur reste contrôlée. Bien qu'un contrôle tumoral soit obtenu chez près de 70% des patients atteints de PDAC avec le mFOLFIRINOX en traitement d'induction, la toxicité de ce traitement, en particulier la neuropathie et la fatigue, reste une préoccupation majeure chez ces patients dont la survie s'allonge.</li><li>2) un contrôle de la tumeur prolongé pourrait améliorer la qualité de vie et la survie des patients.</li></ol>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**DESIGN DE  
L'ETUDE**

MAZEPPA est une étude de phase II en ouvert, d'évaluation de l'efficacité de traitements de maintenance ciblés sur le statut mutationnel en termes de SSP chez des patients atteints de PDAC contrôlé après 4 mois de mFOLFIRINOX comme suit :

- En cas de présence d'un profil BRCAness dans la tumeur, traitement par olaparib, (Bras A)
- En l'absence de profil BRCAness et en présence d'une mutation du gène KRAS, randomisation entre un traitement par durvalumab et sélumétinib (Bras B) ou chimiothérapie de type FOLFIRI (Bras C).

**Schéma de l'étude :**



<b>OBJECTIFS</b>	<p><b>Objectif principal :</b></p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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,</li> <li>- 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.</li> </ul> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <p><u>Tous les bras :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluer le taux de contrôle de la maladie (DCR ; disease control rate),</li> <li>- Évaluer le taux de réponse objective (ORR ; objective response rate),</li> <li>- Évaluer la survie globale (SG),</li> <li>- Évaluer la tolérance et la sécurité des stratégies de traitement de maintenance,</li> <li>- Évaluer l'impact du traitement sur la qualité de vie relative à la santé (HRQoL),</li> <li>- Explorer la valeur pronostique potentielle des modifications des biomarqueurs de l'ADN tumoral circulant),</li> <li>- Évaluer les corrélations potentielles entre les altérations tissulaires et l'ADNtc,</li> </ul> <p><u>Bras A :</u> Etudier la valeur pronostique des mutations BRCAness à l'inclusion et à progression tumorale.</p> <p><u>Bras B uniquement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluer l'expression de CD33+ et de marqueurs de cellules myéloïdes ou lymphoïdes matures,</li> </ul>
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluer si l'expression de PD-1, PD-L1, PD-L2, les cellules T CD3+ et T CD8+ et l'expression du gène <i>FOXP3</i> pourraient être prédictives de la réponse tumorale des patients,</li> <li>- Évaluer si la sarcopénie est associée à des effets indésirables liés au système immunitaire (imAE) lors du traitement par durvalumab-sélumétinib.</li> </ul>
<p><b>NOMBRE DE PATIENTS</b></p>	<p>Il sera nécessaire d'inclure 276 patients dans le groupe de patients porteurs d'une tumeur sans mutation BRCAness et avec KRAS muté. Considérant que 10% des patients ne disposeront pas d'informations génomiques informatives, 307 patients doivent être screenés.</p> <p>Après le dépistage/screening de 307 patients PDAC avec une maladie contrôlée après 4 mois de traitement par mFOLFIRINOX, environ 276 patients disposant des informations génomiques disponibles seront inclus dans l'étude MAZEPPA et environ 41 patients présentant un profil de mutation BRCAness (15% des patients).</p> <p>En accord avec le plan d'analyse statistique, il sera nécessaire d'inclure 28 patients pour démontrer qu'un essai de phase II dans ce groupe de patients présentant un profil de mutation BRCA est réalisable.</p>
<p><b>POPULATION DE L'ETUDE</b></p>	<p><b>Critères d'inclusion</b></p> <p>Les patients doivent satisfaire à tous les critères suivants pour être inclus dans l'étude :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consentement éclairé écrit signé,</li> <li>2. Age <math>\geq</math> 18 ans,</li> <li>3. Poids strictement supérieur à 30 kg,</li> <li>4. Capacité de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude</li> <li>5. Espérance de vie d'au moins 4 mois,</li> <li>6. Indice ECOG 0-1,</li> <li>7. Adénocarcinome pancréatique métastatique (stade IV) histologiquement prouvé,</li> <li>8. Absence de traitement antérieur pour la maladie métastatique autre que mFOLFIRINOX, en cas de traitement adjuvant antérieur,</li> </ol>

	<p>l'intervalle entre la fin de la chimiothérapie adjuvante et la rechute doit être &gt; 6 mois</p> <p>9. Stabilité ou réponse tumorale (RECIST 1.1) après 4 mois de mFOLFIRINOX (8 cycles)</p> <p>10. Echantillon tumoral provenant d'un prélèvement d'archive (pièce opératoire ou biopsie) identifié et confirmé comme étant disponible pour l'étude</p> <p>11. Résultats de l'analyse somatique, de la tumeur, effectuée pendant le traitement d'induction mFOLFIRINOX (consentement éclairé spécifique) disponibles</p> <p>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),</p> <p>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,</p> <p>14. Fonction biologique adéquate, définie comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoglobine <math>\geq 10.0</math> g/dL sans transfusion sanguine au cours des 28 derniers jours,</li> <li>- Polynucléaires neutrophiles (ANC) <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math>,</li> <li>- Taux de plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>,</li> <li>- Bilirubine totale <math>\leq 1,5 \times</math> la normale (N),</li> <li>- Aspartate aminotransférase (AST) / alanine aminotransférase (ALT) <math>\leq 2,5 \times N</math> sauf si présence de métastases hépatiques auquel cas elles doivent être <math>\leq 5 \times N</math>,</li> <li>- Clairance de la créatinine <math>\geq 50</math> mL/min (selon Cockcroft-Gault),</li> </ul> <p>Clairance estimée de la créatinine = <math>(140 - \text{age [ans]}) \times \text{poids (kg)} \times (x F)^a</math>  créatinine sérique (mg / dL) <math>\times 72</math></p> <p><sup>a</sup> où F = 0,85 pour les femmes et F = 1 pour les hommes.</p> <p>15. Absence connue du déficit partiel en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD),</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 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),</li><li>- 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 &gt; 1 an auparavant, si elles ont eu une ménopause induite par la chimiothérapie avec dernières règles &gt; 1 an auparavant ou si elles ont subi une stérilisation chirurgicale (ovariectomie bilatérale, salpingectomie bilatérale ou hystérectomie),</li><li>- Toutes les patientes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse (<math>\beta</math> 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,</li></ul>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>17. Affiliation à un régime de sécurité sociale ou protection universelle maladie PUMa (Protection Universelle Maladie).</p> <p><b>Critères de non-inclusion</b></p> <p>Non éligible à l'essai clinique si l'un ou plus des paramètres suivants sont présents :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Histologie autre qu'un adénocarcinome canalaire (ex. tumeur neuroendocrine, carcinome adénoquameux,)</li><li>2. Toxicités résiduelles avant le traitement de maintenance et après le traitement d'induction par mFOLFIRINOX &gt; grade 1, sauf pour la neuropathie induite par l'oxaliplatine, l'alopécie, où un grade <math>\geq 2</math> est accepté,</li><li>3. Métastases cérébrales connues lors de l'inclusion,</li><li>4. Participation à une autre étude de recherche clinique (NB : les essais de soins de support sont permis)</li><li>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),</li><li>6. Infection par le VHB, le VHC ou le VIH</li></ol> <p>Remarque : Les patients ayant une infection ancienne ou résolue par le VHB (définie comme ayant un antigène HBs négatif et un anticorps anti-HBc positif) sont éligibles.</p> <p>Les patients positifs pour l'anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si la PCR pour l'acide ribonucléique (ARN) du VHC est négative,</p> <ol style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>8. Troubles psychiatriques ou troubles liés à une toxicomanie connus pouvant interférer avec la participation du patient durant l'étude,</li><li>9. Administration de vaccins vivants atténués dans les 30 jours avant le début du traitement de l'étude,</li><li>10. Traitement avec tout autre médicament expérimental dans les 28 jours précédant l'entrée dans l'étude,</li></ol>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 gastro-intestinales 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 gastro-intestinaux 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

	<p>l'olaparib est de minimum 2 semaines,</p> <ol style="list-style-type: none"><li>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,</li><li>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,</li><li>7. Greffe de moelle osseuse allogénique antérieure ou double greffe de sang de cordon ombilical (dUCBT),</li><li>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),</li><li>9. Hypersensibilité connue à l'un des excipients de l'olaparib.</li></ol> <p><b>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 :</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Traitement préalable avec l'un des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires suivants : anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 ou anti-CTLA-4,</li><li>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,</li><li>3. Toute corticothérapie systémique (dose quotidienne &gt; 10 mg de</li></ol>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>prednisone ou l'équivalent) quelle qu'en soit la durée,</p> <p><u>Remarque</u> : font exception à ces critères :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Injections intranasales ou inhalées de stéroïdes topiques, ou locales de stéroïdes (exemple : injection intra-articulaire),</li><li>○ Corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques inférieures à 10 mg / jour de prednisone ou équivalent</li><li>○ Stéroïdes en tant que prémédication pour des réactions d'hypersensibilité (par exemple, prémédication par scanner),</li></ul> <p>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),</p> <p><u>Remarques</u> : sont éligibles les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Atteints de vitiligo, d'alopécie ou de tout problème cutané chronique ne nécessitant pas de traitement systémique,</li><li>- Ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune avec une dose stable d'hormone substitutive de remplacement thyroïdienne,</li><li>- Atteints de diabète de type 1 contrôlé avec un schéma d'insuline stable.</li></ul> <p><b>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 :</b></p> <p>1. Affections cardiaques comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Hypertension artérielle non contrôlée (TA <math>\geq</math> 150/95 mmHg malgré un traitement médical),</li><li>b. Syndrome coronarien aigu dans les 6 mois précédant le début du traitement,</li><li>c. Angor non contrôlé - grades II à IV de la Société canadienne</li></ul>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>de cardiologie, malgré un traitement médical,</p> <p>d. Insuffisance cardiaque symptomatique NYHA de classe II-IV, cardiomyopathie antérieure ou actuelle ou cardiopathie valvulaire grave,</p> <p>e. Cardiomyopathie antérieure ou actuelle, y compris, mais sans s'y limiter :</p> <p style="padding-left: 40px;">i. Cardiomyopathie hypertrophique connue,</p> <p style="padding-left: 40px;">ii. Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène connue,</p> <p>f. Atteinte antérieure modérée ou grave de la fonction systolique ventriculaire gauche (FEVG &lt; 45% sur l'échocardiographie ou l'équivalent sur MUGA), même en cas de rétablissement complet,</p> <p>g. FEVG à la Baseline inférieure à la limite inférieure de la normale (LLN) ou &lt; 55% mesurée par échographie cardiaque ou LLN de l'établissement pour MUGA,</p> <p>h. Fibrillation auriculaire avec une fréquence ventriculaire &gt; 100 bpm sur l'ECG au repos,</p> <p>i. QTcF &gt; 450ms ou d'autres facteurs augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT</p> <p>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) &gt; 21 mmHg (ou LSN ajustée en fonction de l'âge) ou glaucome non contrôlé (indépendamment de la PIO),</p> <p>3. Autre anomalie significative à l'examen ophtalmique (réalisé par un ophtalmologue) doit être discuté pour une éventuelle inéligibilité,</p> <p>4. Dernière séance de radiothérapie palliative inférieure 7 jours.</p> <p>Remarques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La prise de supplément de vitamine E est déconseillée pendant la durée du traitement à l'étude,</li> </ul>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration d'anticoagulant appartenant à la famille des AVK doit être faite avec prudence. Le contrôle de l'INR devra être effectué plus fréquemment qu'habituellement chez ces patients et la posologie de l'anticoagulant devra être ajustée en conséquence.</li> <li>• Sauf indication dûment justifiée, les patients doivent éviter de prendre d'autres médicaments, qui pourraient interférer avec les médicaments à l'étude. En particulier, ceux connus pour induire ou inhiber l'activité des isoenzymes microsomaux hépatiques CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4, ce qui pourrait modifier le métabolisme du sélumétinib.</li> </ul> <p>Pour la liste exhaustive des médicaments déconseillés/interdits voir le protocole</p>
<p><b>DURÉE DE L'ÉTUDE ET DURÉE DE LA PARTICIPATION DES PATIENTS</b></p>	<p>La durée totale de l'étude attendue est de 42 mois.</p> <p>La participation des patients est estimée à 22 mois : une période de screening de 1 mois, une période de traitement de 12 mois et une période de suivi de 9 mois.</p> <p>La durée totale de la période d'inclusion est estimée à 20 mois.</p> <p>Après progression de la maladie la période de suivi se poursuivra jusqu'au décès ou tout autre critère correspondant à une interruption de l'étude.</p>
<p><b>DATES PRÉVUES DE DÉBUT ET DE FIN D'ÉTUDE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Début de l'étude (premier patient inclus) : S1 2020</li> <li>- Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : S2 2023</li> </ul>
<p><b>ENDPOINTS D'ÉTUDE</b></p>	<p><b><u>Critère d'évaluation principal :</u></b></p> <p><b><u>Pour l'analyse du bras A (traitement par olaparib) :</u></b></p> <p>Le critère d'évaluation principal du bras est le taux de SSP 4 mois depuis l'inclusion.</p> <p><b><u>Pour l'analyse comparative des Bras randomisés B (durvalumab plus sélumétinib) vs Bras C (FOLFIRI) :</u></b></p> <p>Le critère d'évaluation principal de l'analyse est la survie sans progression (SSP).</p>

	<p><b><u>Critères d'évaluation secondaires :</u></b></p> <p><u>Tous les bras :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de contrôle tumoral (DCR),</li> <li>- Taux de réponse objective (ORR),</li> <li>- Survie globale (SG),</li> <li>- Toxicité selon les critères de terminologie commune des événements indésirables (CTCAE) version 5.0,</li> <li>- Etude de la qualité de vie (questionnaires QLQ-C30 et QLQ-PAN26),</li> <li>- Valeur pronostique des biomarqueurs de l'ADNtc,</li> <li>- Valeur pronostique des mutations de BRCA à l'inclusion et à progression tumorale.</li> <li>- Corrélation entre les tissus et les altérations de l'ADNtc</li> </ul> <p><u>Bras B uniquement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement dans l'expression de CD33+ et des marqueurs des cellules myéloïdes ou lymphoïdes matures</li> <li>- Valeur prédictive de PD-1, PD-L1, PD-L2, CD3+ et LT CD8+ and FOXP3,</li> <li>- Effets indésirables liés à l'immunité (imEI) selon la sarcopénie.</li> </ul>
<p><b>TRAITEMENTS D'ETUDE</b></p>	<p><u>Les patients avec un profil BRCAness somatique seront traités avec :</u></p> <p><b>Bras A - Olaparib</b> en comprimés à la dose 300 mg par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression (RECIST1.1) ou toxicité inacceptable</p> <p><u>Les patients sans profil mutationnel BRCAness et avec une tumeur KRAS mutée seront randomisés selon un rapport de 2 : 1 pour recevoir l'un des traitements suivants :</u></p> <p><b>Bras B - Durvalumab plus sélumétinib</b> jusqu'à toxicité inacceptable, retrait de consentement ou progression (RECIST1.1 et/ou iRECIST) ou décès :</p>

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Durvalumab administré par voie intraveineuse (IV) à une dose fixe de 1500 mg le premier jour de chaque cycle tous les 28 jours,</li><li>- Sélumétinib administré par voie orale à une dose de 75 mg deux fois par jour pendant 21 jours, 7 jours de repos (cycle de 28 jours).</li></ul> <p>En cas de progression RECIST, une nouvelle imagerie devra être réalisée après 4 semaines afin de répondre aux critères iRECIST, iRECIST uniquement collecté sur la base de critères exploratoires.</p> <p>En cas de toxicité nécessitant l'interruption des deux médicaments, le patient sera suivi jusqu'à progression de la maladie (RECIST et/ou iRECIST) ; il est ensuite recommandé la reprise d'une chimiothérapie systémique par FOLFIRI.</p> <p>En cas de toxicité nécessitant l'interruption d'un seul des deux médicaments, le second sera poursuivi jusqu'à progression tumorale (RECIST et/ou iRECIST [selon le traitement conservé]). A progression, un traitement par FOLFIRI est recommandé.</p> <p>En cas de progression sous durvalumab et sélumétinib, il est recommandé de débiter une chimiothérapie de type FOLFIRI jusqu'à progression, toxicité inacceptable, retrait de consentement ou décès.</p> <p>Ou</p> <p><b>Bras C - FOLFIRI</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- FOLFIRI (irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> IV le jour 1, acide folinique 400 mg / m<sup>2</sup> à J1, bolus IV de 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 et 46h de perfusion IV de 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines) jusqu'à progression de la maladie (RECIST 1.1), toxicité, retrait de consentement ou décès.</li></ul>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>CALENDRIER D'ÉVALUATION</b>	<p>Visite d'évaluations :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Eligibilité : du jour -21 au jour -1,</li><li>▪ Inclusion : du jour -14 au jour 1,</li><li>▪ Traitement : jour 1 <math>\pm</math> 3 jours,</li><li>▪ Evaluation tumorale : tous les 2 mois <math>\pm</math> 7 jours,</li><li>▪ Fin de traitement : 28 jours après la dernière dose de traitement <math>\pm</math> 7 jours,</li><li>▪ Suivi : tous les 3 mois <math>\pm</math> 7 jours ;</li><li>▪ Fin d'étude : décès ou 1 an après l'inclusion/randomisation du dernier patient.</li></ul>
------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**RECHERCHE  
TRANSLATIONNEL  
-LE**

Des études translationnelles de MAZEPPA seront proposées dans la mesure où une telle étude portant sur un nombre important de patients constitue une opportunité d'accroître les connaissances sur les marqueurs prédictifs potentiels des inhibiteurs de PARP, des anti-MEK et des anti-PD-1, ainsi que des signatures moléculaires de la PDAC afin de définir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Un conseil scientifique approuvera le programme translationnel suivant :

**1. Tissu tumoral** : Les biopsies fixées au formol et incluses dans la paraffine (FFPE) et les nouvelles biopsies optionnelles (recommandées dans la mesure du possible) obtenues avant l'inclusion dans l'étude seront collectées.

Un panel NGS ciblé « DRAGON » sera entre autres utilisé pour analyser 571 gènes d'intérêt en oncologie. La séquence nucléotidique (variants) ainsi que le nombre de copies d'ADN (délétion et amplification focale) seront explorées pour tous ces 571 gènes. Le panel comprend 36 gènes impliqués dans la recombinaison homologue (incluant les gènes ATM "classiques", BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D, FANCA, NBN, RAD51, RAD54L) et plus généralement dans la réparation de l'ADN (y compris POLE et POLD1). Par ailleurs, 86 microsatellites seront également analysés pour accéder au statut MSI. Enfin, la taille de la séquence de codage du panel dépasse 1,5 Mo et permet ainsi d'évaluer la charge mutationnelle tumorale (TMB). Les cellules cancéreuses, les cellules du stroma et les sous-types de signatures immunitaires seront également analysés en RNAseq ainsi que le microbiote intratumoral.

**2. Echantillons de sang** (4 tubes secs et 4 tubes EDTA) prélevés à la baseline et tous les 2 mois jusqu'à 24 mois à compter de l'inclusion et à l'arrêt du traitement. Le sérum sera préparé par centrifugation du sang et sera aliquoté avant stockage à -80 °C pour la biobanque.

L'analyse du sang comprendra entre autres : panel de cytokines, phénotypage des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), l'ADN circulant et vésicules extracellulaires.

**ANALYSES  
STATISTIQUES**

**Détermination de l'effectif de population nécessaire pour être inclus dans le groupe de patients sans profil BRCAness et avec une mutation de KRAS :**

Les patients seront randomisés selon un ratio de 2 :1 et recevront l'association durvalumab plus sélumétinib (bras B) ou du FOLFIRI (bras C).

Les hypothèses suivantes ont été considérées pour les analyses primaires avec une erreur de type I unilatérale de 2.5% :

H0 :  $PFS_C = PFS_B$

H1 :  $PFS_C < PFS_B$

La taille de l'échantillon a été planifiée pour le test de la SSP avec une erreur unilatérale de type I de 2.5%, une erreur  $\beta$  de type II de 10% et une analyse intermédiaire pour futilité (fonction de dépense du risque alpha et des bornes de type O'Brien-Fleming).

Une réduction de 44,3% du risque d'événement (Hazard Ratio [HR] = 0,557) a été estimée pour H1 dans le groupe B.

Cette réduction a été estimée sur la base d'une amélioration de 20% de la survie sans progression médiane à 4 mois après la randomisation, de 40% (bras C) à 60% (bras B), et en supposant une distribution exponentielle de la SSP.

Considérant une période d'inclusion de 20 mois et d'une durée minimale de 9 mois de participation par patient (soit une durée totale d'essai de 42 mois), 189 patients évaluable (127 dans le bras B et 62 dans le bras C) sont nécessaires pour observer 140 événements (86 dans le bras B et 54 dans le bras C) attendus pour le test unilatéral du log-rank avec des taux d'erreur  $\alpha = 2.5\%$  et  $\beta = 10\%$ .

Une analyse intermédiaire pour futilité utilisant la fonction de dépense du risque alpha et des bornes de type O'Brien-Fleming sera planifiée après l'observation de 41 événements (33.1%) qui devrait se produire après l'inclusion d'environ 93 patients.

En supposant un taux d'abandon de 10%, 210 patients au total (total  $189 \times 100 / 90$ ) sans mutation BRCA somatique et avec mutation KRAS doivent être randomisés pour obtenir la puissance nécessaire à une comparaison statistique des courbes de SSP.

**Détermination du nombre nécessaire de patients dont la maladie est contrôlée après 4 mois de mFOLFIRINOX afin de randomiser 210 patients dans le groupe de patients sans profil mutationnel BRCAness et mutation de KRAS :**

Il est prévu que 10% des patients sans profil mutationnel BRCAness auront une tumeur de type KRAS sauvage. Il est donc nécessaire d'inclure 234 patients.

On estime que 15% des patients auront un profil BRCAness. Il est donc nécessaire d'inclure 276 patients dans l'étude, afin de tester les hypothèses précédemment décrites dans le groupe de patients « pas de mutation BRCAness et KRAS-muté ».

Considérant qu'on ne disposera pas d'information génomiques chez 10% des patients, 307 patients doivent être screenés.

**Détermination du nombre nécessaire de patients PDAC présentant un profil BRCA disponible après l'analyse tumorale de 307 patients atteints d'une maladie contrôlée après 4 mois de traitement par mFOLFIRINOX.**

Après l'analyse de 307 patients PDAC ayant une maladie contrôlée après 4 mois de traitement par mFOLFIRINOX, 276 d'entre eux auront des informations génomiques (15% des patients avec un profil BRCAness somatique) et seront inclus dans l'étude MAZEPPA ; environ 41 patients auront un profil BRCAness somatique. Cela permet de concevoir l'essai de phase II à un seul bras chez des patients dont la tumeur a cette caractéristique. Le but de cette étude sera de démontrer que le taux de SSP à 4 mois après l'inclusion avec le schéma posologique de l'olaparib (bras A) est nettement supérieur à un taux de SSP considéré comme peu élevé et non satisfaisant (40%).

	<p><u>Les hypothèses suivantes seront considérées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- H0 (nul) : PFS à 4 mois de 40% des patients inclus (inintéressant de poursuivre toute investigation ultérieure),</li><li>- H1 (alternative) : PFS 4 mois de 70% des patients inclus (intéressant pour une étude complémentaire dans un essai comparatif de phase III).</li></ul> <p>Selon la conception d'A'Hern, avec une erreur unilatérale de type I de 5% et une puissance de 90%, il faudra inclure 25 patients évaluable pour la PFS à 4 mois afin de tester les hypothèses précédentes.</p> <p>Si le nombre de patients en vie et sans progression à 4 mois est supérieur ou égal à 15, l'hypothèse selon laquelle <math>P \leq 0,400</math> est rejetée avec un taux d'erreur (<math>\beta</math>) de 0,050 et un taux d'erreur réel de 0,034.</p> <p>Si le nombre de patients en vie et sans progression à 4 mois est de 14 ou moins, l'hypothèse selon laquelle <math>P \geq 0,700</math> est rejetée, avec un taux d'erreur cible (<math>\beta</math>) de 0,100 et un taux d'erreur réel de 0,098.</p> <p>Avec un taux prévu de patients non évaluable ou perdus de vue à 4 mois de 10%, il faudra inclure 28 patients démontrant que cet essai de phase II à un seul bras est réalisable chez les patients ayant une tumeur avec profil BRCAness.</p> <p><u>Randomisation</u></p> <p>Randomisation par technique de minimisation, ratio 2 : 1 (durvalumab et sélumétinib [bras B] ou FOLFIRI [bras C]).</p> <p><u>Critères de stratification</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Centre,</li><li>- Meilleure réponse au traitement d'induction (stabilisation tumorale vs réponse tumorale = réponse complète [CR] + réponse partielle [PR]).</li></ul>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

SCHEMA DE L'ETUDE	Visite de screening	Visite d'inclusion	Visite pour l'administration du traitement	Visite d'évaluation du traitement	Visite de fin de traitement	Viste de suivi	Visite de sortie d'étude
	Jour -21	Jour -14 à jour 1	Jour 1 +/-3 jours	Tous les 2 mois +/- 7 jours	28 jours après le dernier traitement +/- 7 jours	Tous les 2- 3 mois +/- 7 jours pendant 2 ans après le traitement ou décès	Maximum 1 an après l'inclusion du dernier patient
Consentement éclairé	X						
Critères d'éligibilité	X	X					
Statut mutationnel somatique <sup>1</sup>	X						
Données démographiques/histoire médicale	X						
Examen physique <sup>2</sup>	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X		X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>			
Scanner TAP		X		X	X	X	
Bilan biochimique <sup>5</sup>		X <sup>10</sup>	X <sup>6</sup>	X	X	X	
Arm B Troponin, BNP <sup>7</sup>		X	X	X			
Bandelette urinaire <sup>8</sup>		X	X				
Bilan hématologique <sup>9</sup>		X	X	X	X	X	X
β-HCG test sanguin (femmes non ménopausées)		X	X chaque mois	X chaque mois	X		
Mesure fraction d'éjection ventriculaire		X <sup>11</sup>		X <sup>12</sup>			
Consultation ophtalmologique <sup>13</sup>		X <sup>13</sup>	X <sup>13</sup> si nécessaire	X <sup>13</sup> si nécessaire			
Traitements antérieurs et/ou concomitants		X	X				
Effets indésirables		X	X	X	X	X jusqu'à 3 mois après le dernier traitement	
Statut tumoral et vital						X	X
HRQoL (QLQ-C30 and QLQ-PAN 26)		X		X	X		
<b>Recherche translationnelle</b>							
Echantillon tumoral et nouvelle biopsie		X					
Echantillon biologique sanguin <sup>14</sup>		X		X	X		

**Abréviations** : TDM, tomodensitométrie ; ECG, électrocardiographie, HRQoL, qualité de vie liée à la santé,  $\beta$ -HCG, gonadotrophine chorionique humaine ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche

<sup>1</sup>Analyse génétique réalisée chez des patients atteints d'une maladie contrôlée (SD ou PR) après 2 mois de traitement par FOFIRINOX afin d'être disponible pour la visite de screening.

<sup>2</sup>Y compris les signes vitaux (pression artérielle, pouls et température), symptômes et examen abdominal.

<sup>3</sup>Pour les patients du bras B à un mois

<sup>4</sup>Pour les patients du bras B à 4 mois

<sup>5</sup>Fonction rénale : clairance de la créatinine (formules Cockcroft et Gault).

Bilirubine totale, aspartate aminotransférase sérique (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatase alcaline (ALP), Lactate déshydrogénase (LDH), Protéine C réactive (CRP), calcémie, glycémie à jeun, lipase, albumine, pré-albumine (Baseline et à chaque évaluation), potassium, magnésium, chlore, sodium, phosphate (pour les patients sans profil BRCAness), urée ou urée sanguine (BUN) (à la Baseline après si indiqué cliniquement), protéines totales, hormone stimulant la thyroïde (TSH) avec T4 libre et T3 libre (à la Baseline et à chaque évaluation du bras B), Le temps de thromboplastine partielle activée (APTT) et le rapport normalisé international (INR) seront effectués lors du screening et si indiqués cliniquement au cours de l'étude. CA19-9 et antigène carcino-embryonnaire (ACE) à la Baseline et à chaque évaluation.

<sup>6</sup>Dans le bras B mesure de la créatinine kinase tous les mois pendant le traitement avec le sélumétinib

<sup>7</sup>Dans le bras B Troponine et Brain natriurétique peptide (BNP) à l'inclusion à un mois et à 4 mois de traitement

<sup>8</sup>Hémoglobine/érythrocytes/ sang, protéines/albumine et glycosurie.

<sup>9</sup>Hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris la numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes) et le volume cellulaire moyen (MCV).

<sup>10</sup>Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC). Les patients ayant une infection antérieure par le VHB ou une infection résolue par le VHB (définis comme ayant un test AgHBs négatif et un anticorps anti-anticorps anti-noyau de l'hépatite B positif) sont admissibles. Les patients positifs pour les anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si le test PCR pour l'ARN du VHC est négatif.

<sup>11</sup>Seulement les patients sans profil tumoral BRCAness.

<sup>12</sup>dans le bras B, tous les 3 mois durant le traitement avec un contrôle de la FEVG à 4 semaines si diminution d'au moins 10% par rapport à la baseline et inférieur aux les limites inférieures de la normale (N)

<sup>13</sup>Avant la randomisation pour tous les patients sans profil tumoral BRCAness et KRAS muté (pouvant être randomisé dans les bras B/C) ; puis seulement en cas de survenu d'un évènement visuel au cours de l'étude dans le bras B

<sup>14</sup>Évaluation des ADNct et des marqueurs sanguins, y compris, mais sans s'y limiter : BRCA, PD-1, PD-L1, PD-L2, CD3 +, CD8 + et FOXP3.