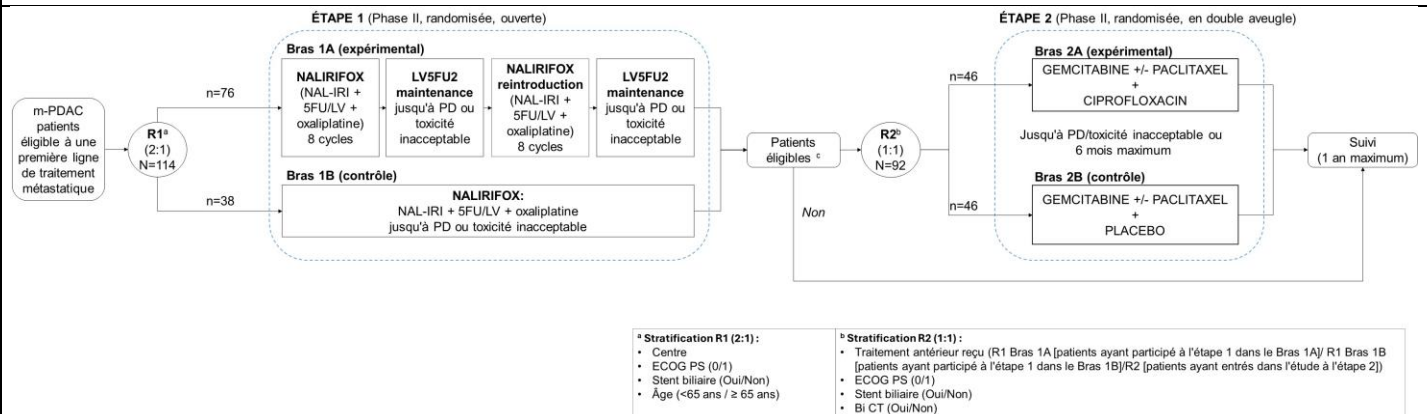


RÉSUMÉ

NOM D'ÉTUDE	PANORAMIX GERCOR G-116 PRODIGE 105
NUMERO Eu CT	2024-517766-41-00
TITRE	Optimisation du traitement de première ligne du cancer du pancréas par NALIRIFOX avec maintenance par 5-FU et rôle des antibiotiques et de l'exploration du microbiote dans le traitement de deuxième ligne - Étude de phase II non comparative et randomisée PANORAMIX GERCOR G-116 PRODIGE 105.
ACRONYME	PANORAMIX
PROMOTEUR	GERCOR 151, rue du faubourg Saint Antoine 75011 PARIS
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Prof Cindy NEUZILLET Oncologie gastro-intestinale, Département d'oncologie médicale, Institut Curie, Université de Versailles Saint-Quentin, France
CO- COORDINATEURS	Dr Marc HILMI Oncologie gastro-intestinale, Département d'oncologie médicale, Institut Curie, Université Versailles Saint-Quentin, Saint-Cloud, France Dr Paul GOUGIS Département d'oncologie médicale, Hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France Dr Matthieu DELAYE Oncologie gastro-intestinale, Département d'oncologie médicale, Institut Curie, Université Versailles Saint-Quentin, Saint-Cloud, France Dr Gael ROTH Univ. Grenoble Alpes, Département d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France Dr Brice CHANEZ Département d'oncologie médicale, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France
COMITÉ SCIENTIFIQUE	Prof Jean-Baptiste BACHET Département d'Hépto-Gastroentérologie, Université Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France Prof Victoire DE LASTOURS Service de médecine interne, Hôpital universitaire Beaujon, Université Paris Cité, Clichy La Garenne, France
MÉTHODOLOGISTE(S)/ STATISTICIEN(S)	Dewi VERNERREY , PhD Unité Méthodologie et Qualité de Vie, INSERM UMR 1098, CHU de Besançon, Besançon, France
INTRODUCTION ET RATIONNEL D'ÉTUDE	L'adénocarcinome pancréatique (PDAC) présente un pronostic sombre, avec des projections le plaçant comme la deuxième cause de décès par cancer d'ici 2040, et un taux de survie à 5 ans inférieur à 10 %. Les diagnostics tardifs, dus à des symptômes non spécifiques, limitent les options chirurgicales. L'incidence mondiale du PDAC a augmenté au cours des deux dernières décennies, avec des variations régionales et ethniques qui ne s'expliquent pas entièrement par les facteurs de risque traditionnels. Des recherches émergentes suggèrent que des variations du microbiote oral et intestinal pourraient jouer un rôle dans ces tendances. Les traitements standard pour le PDAC avancé, incluant des stratégies de chimiothérapie comme la trithérapie 5-fluorouracile (5-FU), oxaliplatine et irinotécan (FOLFIRINOX), ou la bi-thérapie gemcitabine avec nab-paclitaxel, offrent une efficacité modeste, et d'autres options thérapeutiques (thérapies ciblées, immunothérapies) restent limitées, nécessitant des approches innovantes. De nouvelles associations de chimiothérapie comme le NALIRIFOX (Nal-IRI, 5-FU, acide folinique [LV5FU2], oxaliplatine) ont montré résultats prometteurs, l'étude NAPOLI-3 ayant démontré une amélioration de la survie globale par rapport à la gemcitabine et au nab-paclitaxel. De même, l'essai GEMPAX a étudié l'efficacité de la gemcitabine et du paclitaxel en tant qu'option post-FOLFIRINOX, montrant une survie sans progression plus longue et des taux de réponse plus élevés, mais avec une toxicité accrue.

	Les stratégies de maintenance comme l'olaparib et le LV5FU2 visent à équilibrer le contrôle tumoral avec la qualité de vie des patients. L'irinotécan liposomal combiné avec le 5-FU est un standard après l'échec du traitement de première ligne par gemcitabine, mais les options demeurent limitées par la suite. L'étude PANORAMIX s'appuie sur le succès du NALIRIFOX, explorant des stratégies de maintenance post-chimiothérapie d'induction, par analogie avec l'essai PANOPTIMOX avec le FOLFIRINOX, pour optimiser le contrôle tumoral et minimiser la toxicité. Des recherches récentes révèlent la présence de bactéries au sein des tumeurs pancréatiques, influençant la progression et la réponse thérapeutique. Des profils bactériens spécifiques sont corrélés à la résistance thérapeutique, suggérant que les antibiotiques, en particulier les fluoroquinolones, peuvent améliorer l'efficacité de la chimiothérapie. Les bactéries intratumorales expriment des enzymes impliquées dans le métabolisme de la chimiothérapie, contribuant à la résistance. Des preuves précliniques et cliniques soutiennent l'utilisation des fluoroquinolones pour surmonter cette résistance et améliorer l'efficacité de la chimiothérapie dans le PDAC. L'objectif d'étude de phase II PANORAMIX est d'optimiser le traitement de première ligne par NALIRIFOX chez les sujets atteints d'un cancer du pancréas par la réalisation d'une thérapie de maintenance au 5-FU. De plus, il vise à explorer le rôle des antibiotiques et du microbiote dans le traitement de deuxième ligne.
BUT DE L'ETUDE	Cette étude de phase II randomisée et non comparative comprend deux étapes séquentielles. Dans l'étape 1 (objectif principal), l'étude vise à évaluer l'efficacité d'une stratégie d'entretien par LV5FU2 seul après contrôle de la maladie par une chimiothérapie de première ligne (L1) à base de NALIRIFOX chez des patients atteints de PDAC métastatique (m-PDAC). L'étape 2 de l'étude (objectif exploratoire) vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ajout d'une fluoroquinolone (ciprofloxacine) à la chimiothérapie à base de gemcitabine dans le cadre de la seconde ligne de traitement L2.
PHASE CLINIQUE	Catégorie 2 Phase II
MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL	Première ligne : Nal-IRI (irinotécan liposomal), Deuxième ligne : Ciprofloxacine/Placebo
MÉDICAMENT(S) AUXILIAIRE(S)	Première ligne : 5-fluorouracile (5-FU), Leucovorine ([LV] ; acide folinique), Oxaliplatine, Deuxième ligne : Gemcitabine, Paclitaxel

STUDY SCHEME



Abbréviations : chimiothérapie doublet (Oui=gemcitabine + paclitaxel ; Non=gemcitabine seule) ; 5-FU : 5-fluorouracile ; Gem : gemcitabine ; LV : leucovorine ; NAL-IRI : irinotécan liposomal ; m-PDAC : carcinome ductal pancréatique métastatique ; PD : progression de la maladie ; ECOG PS : état de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; R1 : première randomisation ; R2 : deuxième randomisation.

Les patients éligibles seront ceux :

- (estimation n=64) inclus à l'étape 1, et
- (estimation n =28) qui n'ont pas été inclus dans R1 et qui ont :

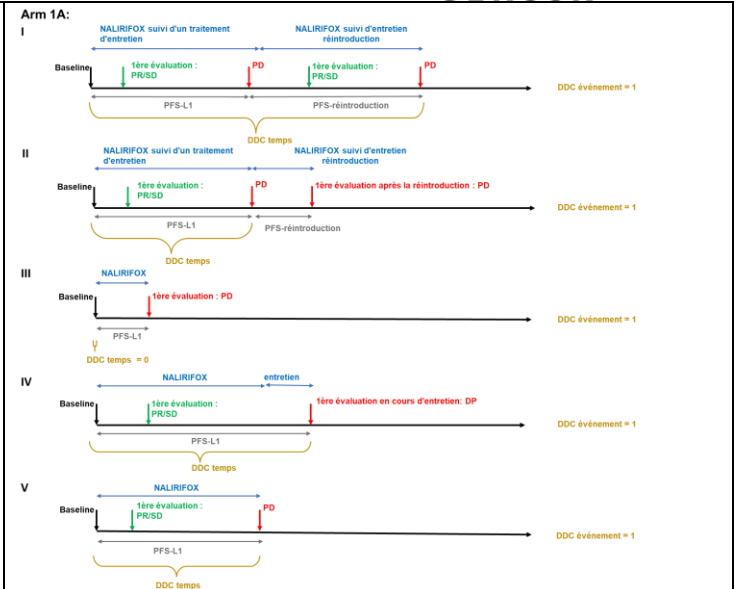
1. une maladie métastatique résistante au FOLFIRINOX de première ligne, ou

2. une maladie borderline ou localement avancée ayant déjà reçu du FOLFIRINOX et présentant une rechute précoce (moins de 6 mois après le dernier cycle d'oxaliplatine).
L'accès à la seconde étape du protocole pour les patients ne participants pas à l'étape 1 sera conditionné à l'échec d'éligibilité de l'étape 2 des patients ayant participé à l'étape 1.
Remarque : R2 : Les patients avec ECOG PS 3-4 ne seront pas éligible et seront traités avec les meilleurs soins de support (fin de traitement).

OBJECTIFS D'ÉTUDE et CRITERES d'EVALUATION

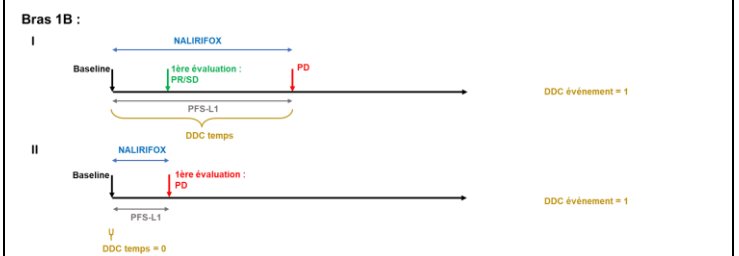
Objectif principal	Critère d'évaluation principal
Primaire	
Étape 1 Évaluer l'efficacité d'un taux de survie sans progression (SSP) de 6 mois après la première randomisation (R1) chez les patients atteints de m-PDAC qui ont reçu L1 NALIRIFOX avec LV5FU2 (5-FU/LV) en stratégie de maintenance au cours de l'étape 1 (bras 1A).	Étape 1 Le taux de SSP à 6 mois après R1 chez les patients ayant reçu L1 NALIRIFOX suivi de LV5FU2 (5-FU/LV) dans le bras 1A est défini par le nombre de patients exempts de progression radiologique ou de décès à 6 mois après R1 divisé par le nombre total de patients évaluable pour le statut de SSP à 6 mois.
Étape 2 Évaluer l'efficacité de l'ajout d'une fluoroquinolone (ciprofloxacine) à une chimiothérapie à base de gemcitabine en L2 sur la survie à 6 mois des patients après la seconde randomisation (R2) dans le bras 2A.	Étape 2 Le taux de survie globale (SG) 6 mois de L2 dans le bras 2A (chimiothérapie à base de gemcitabine associée à la ciprofloxacine) après R, définie par le nombre de patients en vie à 6 mois divisé par le nombre total de patients évaluable pour le statut de la SG à 6 mois.
Secondaires	
Étape 1	
1. Évaluer le taux de SSP à 6 mois après l'administration de NALIRIFOX sans maintenance dans le bras 1B.	Le taux de SSP à 6 mois de NALIRIFOX sans maintenance dans le bras 1B, définie par le nombre de patients exempts de progression radiologique ou de décès à 6 mois après la R1 divisé par le nombre total de patients évaluable pour le statut SSP à 6 mois.
2. Évaluer la SSP-L1 après R1 dans le bras 1A et le bras 1B.	SSP-L1 dans le bras 1A et dans le bras 1B, défini comme la durée entre la date de R1 et la date de la première progression documentée de la maladie (PD, selon RECIST 1.1), déterminée par l'investigateur ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant en premier.
3. Évaluer la SSP après réintroduction de NALIRIFOX (SSP-réintro) dans le bras 1A.	SSP-réintro dans le bras 1A, définie comme la durée entre la date de réintroduction du NALIRIFOX et la date de progression selon RECIST déterminée par l'investigateur ou décès quelle qu'en soit la cause.
4. Évaluer la SG après R1 (SG-R1) dans le bras 1A et le bras 1B.	SG-R1 dans le bras 1A et dans le bras 1B, défini comme le temps entre la date de R1 et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.
5. Évaluer le taux de réponse global de L1 (ORR-L1) à 4 mois dans le bras 1A et le bras 1B, selon les critères RECIST 1.1.	ORR-L1 à 4 mois de L1 dans le bras 1A et dans le bras 1B, défini comme le nombre de patients présentant une réponse de réponse complète (CR) ou de réponse partielle (PR), divisé par le nombre de patients avec une lésion cible mesurable au départ.
6. Évaluer l'ORR après réintroduction de NALIRIFOX (ORR-RI) dans le bras 1A.	ORR-RI dans le bras 1A, défini comme le nombre de patients avec une CR ou une PR, divisé par le nombre de patients ayant des lésions cibles mesurables au départ.

7. Évaluer le meilleur taux de réponse de L1 (BRR-L1) dans le bras 1A et le bras 1B.	BRR-L1 dans le bras 1A et dans le bras 1B, défini comme la meilleure désignation de réponse, enregistrée entre la date de R1 et la date de la PD objective (selon RECIST 1.1) ou la date du traitement anticancéreux ultérieur, selon la première éventualité.
8. Évaluer BRR entre la réintroduction de NALIRIFOX et la progression (PD) après la réintroduction (BRR-L1R) dans le bras 1A.	BRR-L1R dans le bras 1A, défini comme la désignation de la meilleure réponse, enregistrée entre la date de réintroduction de NALIRIFOX et la date de la PD objective après la réintroduction de NALIRIFOX (selon RECIST 1.1)
9. Évaluer la durée du contrôle de la maladie (DDC) dans le bras 1A et le bras 1B, y compris la réintroduction de NALIRIFOX après l'entretien LV5FU2 dans le bras 1A).	DDC <u>Dans le bras 1A</u> : (avec réintroduction de NALIRIFOX après le traitement d'entretien LV5FU2) : DDC définie comme SSP-L1 si L1 est « active », et, si réintroduction de NALIRIFOX après LV5FU2 d'entretien, définie comme la somme de SSP-L1 et SSP-réintro si la réintroduction est « active » (pas de PD à la première évaluation radiologique après réintroduction de NALIRIFOX). Le NALIRIFOX ne sera pas réintroduit en cas de PD à la première évaluation radiologique sous maintenance (recommandation de commencer L2). Le NALIRIFOX lors du traitement initial et de la réintroduction sera administré pendant un maximum de 8 cycles ; ensuite, le 5FU d'entretien sera administré ; maximum d'une séquence de réintroduction (puis recommandation de commencer L2 lors de la 2ème PD). Les scénarios suivants sont attendus : - Situation I : L1 actif (= pas de PD à la première évaluation) + réintroduction active : Durée du DDC = SSP-L1 + SSP-réintro (avec un événement DDC si une PD ou un décès est observé après la réintroduction, sinon le DDC est censuré à la dernière évaluation de la maladie pour une réintroduction sans PD). - Situation II : L1 active + réintroduction inactive : Temps DDC = SSP-L1 (avec un événement DDC à la progression L1) - Situation III : L1 inactive : durée de la DDC = 0 (avec un événement de DDC) - Situation IV&V : L1 active sans réintroduction en raison d'une PD précoce : durée du DDC = SSP-L1 Les règles de censure pour le DDC sont la fin de l'étude sans PD et/ou l'ajout d'un nouvel agent thérapeutique.



Dans le bras 1B : NALIRIFOX jusqu'à PD ou toxicité limitante (en cas de toxicité limitante liée à l'oxaliplatine sans PD, poursuite du traitement par 5-FU/LV+ NALIRI). La DDC est définie comme la SSP-L1 si la L1 est « active » (c'est-à-dire qu'il n'y a pas eu de PD lors de la première évaluation radiologique depuis le début de la L1) ;

Panel I - L1 inactive (PD à la première évaluation radiologique depuis le début de L1) conduit à un événement DDC et à un temps DDC égal à 0 (Panel II).



10. Évaluer la tolérance (uniquement les événements indésirables [EIs] de grade 3-4) et les événements indésirables graves [EIGs] liés au traitement dans le bras 1A et le bras 1B, conformément à la norme NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) v5.0 de l'Institut national du cancer.

Uniquement les EIs/EIGs de grade 3-4 liés au traitement selon le NCI CTCAE v 5.0.

11. Évaluer le taux de neuropathie périphérique (tous les grades [EI] et grades sévères [grade 3-5] dans le bras 1A et le bras 1B, selon NCI CTCAE v5.0.

Le taux de neuropathie périphérique.

12. Évaluer la qualité de vie dans le bras 1A et le bras 1B (questionnaires EORTC QLQC30 et EORTC QLQ-PAN26).

HRQoL (EORTC QLQC30 et EORTC QLQ-PAN26) dans le bras 1A et dans le bras 1B.

Étape 2

1. Évaluer la SG après R2 (SG-R2) dans le bras 2A et le bras 2B.

SG-R2 dans le bras 2A et le bras 2B, défini comme la durée entre la date de R2 et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

2. Évaluer la SSP de L2 (SSP-L2) après R2, selon les critères RECIST 1.1 dans le bras 2A et le bras 2B.	SSP-L2 selon RECIST 1.1 dans le bras 2A et le bras 2B, défini comme la durée entre R2 et la date de la première PD (RECIST 1.1) déterminée par l'investigateur, ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant en premier.
3. Évaluer l'ORR de la L2 (ORR-L2) dans les bras 2A et 2B.	ORR-L2 dans le bras 2A et le bras 2B, défini comme le nombre de patients ayant une CR ou une PR, divisé par le nombre de patients ayant des lésions cibles mesurables au départ.
4. Évaluer le BRR-L2 dans le bras 2A et le bras 2B.	BRR-L2 de L2 dans le bras 2A et le bras 2B, défini comme la meilleure désignation de réponse (CR/PR/SD), enregistrée entre la date de R2 et la date de la PD objective (RECIST 1.1) ou la date du traitement anticancéreux ultérieur, selon la première éventualité.
5. Évaluer la tolérance dans le bras 2A et le bras 2B.	EI de tous grades et EI sévères (grades 3-5) dans les bras 2A et 2B, selon le NCI CTCAE v 5.0.
6. Évaluer l'effet du traitement de l'étude sur le développement de la résistance bactérienne dans le microbiome intestinal (bactéries multirésistantes [BMR]).	Le taux (pourcentage) de survenue de MRB.
7. Évaluer la pharmacocinétique de la gemcitabine et de son métabolite, la 2',2'-difluorodésoxyuridine (dFdU) dans le bras 2A et le bras 2B.	La pharmacocinétique de la clairance de la gemcitabine et de son métabolite, le dFdU , entre le bras 2A et le bras 2B.

EXPLORATOIRE

1. Explorer la diversité bactérienne et les mécanismes de résistance dans le microbiome intestinal.
2. Explorer les biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement.
3. Explorer l'activité de la cytidine désaminase (CDA) intratumoral et systémique.

PLAN DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude randomisée, non comparative, en deux étapes, menée chez des patients atteints de m-PDAC :

Étape 1 (objectif principal) Il s'agit d'une étude de phase II à deux bras, ouverte, randomisée (2 : 1), non comparative, en une seule étape, visant à évaluer l'efficacité d'une maintenance à base de 5-FU après l'initiation de NALIRIFOX par rapport à l'initiation de NALIRIFOX standard chez les patients atteints de m-PDAC.	Étape 2 (objectif secondaire) Il s'agit d'une étude de phase II à deux bras, en double aveugle, randomisée (1 : 1), non comparative, en deux étapes, visant à évaluer l'intérêt de l'ajout de la ciprofloxacine par rapport au placebo dans le schéma standard de chimiothérapie à base de gemcitabine (gemcitabine +/- paclitaxel).
---	--

CRITÈRES DE SÉLECTION

CRITÈRES D'INCLUSION

Critères d'inclusion communs et superposés pour l'ÉTAPE 1 ET l'ÉTAPE 2

Pour être éligible à l'étape 2 les patients de l'étape 1 devront satisfaire de nouveau les critères

- Consentement écrit et éclairé du patient avant toute procédure liée au protocole, y compris les évaluations de sélection (seulement après l'analyse intermédiaire à l'étape 2 pour les patients qui n'ont pas été randomisés dans R1),
 - Âge ≥18 ans. STEP 1 : Les patients âgés de plus de 75 ans ne sont éligibles que si leur score G8 (questionnaire G8) est > 14,
 - Le statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) est de 0-1,
 - PDAC prouvé histologiquement ou cytologiquement,
 - Au moins une lésion mesurable (≥1) selon RECIST v 1.1 (tomodensitométrie thorax-abdomen-pelvis [TAP-CT] ≤ 4 semaines),
- Remarque : l'imagerie par résonance magnétique abdominale est autorisée (par exemple, en cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste dans la tomodensitométrie) à condition que cette modalité d'imagerie soit utilisée de manière cohérente tout au long des évaluations tumorales,

- Disponibilité d'un échantillon de tissu tumoral d'archive pour la recherche exploratoire. **Étape 2** : il peut s'agir du même échantillon qu'à l'étape 1 ou d'un échantillon nouvellement obtenu,
- Biologie adéquate, obtenue dans les 21 jours précédant la randomisation du traitement de l'étude, tel que défini par les éléments suivants :
 - Aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) sériques ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (ULN ; ≤ 5 x ULN en cas de métastases hépatiques) — **Étape 2** : en cas d'administration de paclitaxel,
 - Bilirubine sérique totale < 1.5 x LSN (étape 2 si administration de paclitaxel),
 - Albumine sérique ≥ 28 g/L,
 - Hémoglobine ≥ 9.0 g/dl,
 - Polynucléaires neutrophiles en valeur absolue (ANC) $\geq 2 \times 10^9/L$,
 - Plaquettes — **Étape 1** : $\geq 150 \times 10^9/L$; **Étape 2** : $\geq 100 \times 10^9/L$,
 - Clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min (selon MDRD),
- Preuve d'un statut post-ménopausique ou test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours précédant le début du traitement à l'étude pour les patientes en âge de procréer. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement de l'étude et après le traitement de l'étude pendant respectivement : 1 mois (paclitaxel), 6 mois (5FU, LV), 7 mois (NAL-IRI), 15 mois (oxaliplatine), et 6 mois (gemcitabine+/-paclitaxel et ciprofloxacine/placebo) après la dernière dose de traitement. Les hommes fertiles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement à l'étude et 4 mois (NAL-IRI), 6 mois (5-FU, LV), 12 mois (oxaliplatine) et 6 mois (gemcitabine+/-paclitaxel et ciprofloxacine/placebo).
- Volonté et capacité à respecter le protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris le traitement et les visites et examens prévus, y compris le suivi,
- Inscription dans un système national de soins de santé (PUMa - Protection Universelle Maladie incluse).

Critères d'inclusion distincts pour l'ÉTAPE 1 ET l'ÉTAPE 2

Étape 1	Étape 2
- Pas de traitement antérieur de première intention (à base de 5-FU ou de gemcitabine, ou FOLFIRINOX) pour une maladie métastatique ; en cas de traitement par un médicament expérimental, le délai entre la dernière dose et l'inclusion doit être supérieur ou égal à 28 jours, Remarque : l'inclusion après la progression après une chimiothérapie adjuvante par FOLFIRINOX en cas de maladie résecable n'est PAS autorisée, - Pas de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (dosage de l'uracile >16 ng/ml), les résultats du dosage de l'uracile doivent être disponibles avant l'inclusion).	• Maladie métastatique, • Traitement L2 après progression sous chimiothérapie à base de 5-FU pour un stade localisé/localement avancé ou métastatique, Remarque : la progression <4 mois après la fin de la chimiothérapie adjuvante en cas de maladie résecable est autorisée.

CRITÈRES D'EXCLUSION

Critères d'exclusion superposé pour l'ÉTAPE 1 ET l'ÉTAPE 2

- Participation simultanée à une autre étude clinique, sauf s'il s'agit d'une étude clinique d'observationnelle (non interventionnelle) ou que le patient se situe dans la période de suivi d'une étude interventionnelle,
- Antécédents de transplantation d'organe allogène ou de maladie auto-immune active, de trouble du tissu conjonctif ou de maladie inflammatoire nécessitant un traitement systémique,
- Diagnostic d'une seconde tumeur maligne ayant nécessité un traitement au cours des trois dernières années, à l'exception d'un cancer de la peau basocellulaire ou spinocellulaire traité de manière adéquate ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus,
- Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie médicamenteuse, de pneumonie organisatrice ou signes de pneumopathie active lors du dépistage (TAP-CT-scan),
- Corticothérapie systémique en cours (> 10 mg par jour de prednisone ou équivalent ; délai de moins de 7 jours de traitement pour une dose > 10 mg par jour) ou traitement immunosuppresseur,
- Traitement antérieur par radiothérapie de plus de 30 % de la moelle osseuse ou d'un large champ de radiation dans les 4 semaines (30 jours) précédant la première dose du médicament à l'étude,
- Intervention chirurgicale majeure (telle que définie par l'investigateur) dans les 4 semaines (30 jours) précédant la première dose du traitement de l'essai (étape 1 et étape 2),

Remarque : la chirurgie locale de lésions isolées à des fins palliatives est acceptable,

- Métastases du système nerveux central non contrôlées et/ou méningite carcinomateuse,
- Épanchement pleural massif non contrôlé ou ascite non contrôlée,
- Maladie intercurrente non contrôlée, y compris, mais sans s'y limiter, une insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou une maladie coronarienne, une maladie artérielle périphérique, une maladie pulmonaire obstructive chronique grave, une cirrhose décompensée, des conditions gastro-intestinales chroniques graves associées à une diarrhée, ou des situations de maladie géographique/sociale/psychiatrique qui limiteraient le respect des exigences de l'étude et de son suivi, augmenteraient considérablement le risque de subir des EI ou compromettraient la capacité du patient à donner son consentement éclairé par écrit,
- Antécédents ou preuves actuelles d'une affection, d'une thérapie ou d'une anomalie de laboratoire susceptible de fausser les résultats de l'essai, d'interférer avec la participation pendant toute la durée de l'essai ou de ne pas être dans le meilleur intérêt du participant selon l'opinion de l'investigateur traitant,
- Intervalle QT/QTc > 470 ms (chez les femmes) et > 450 ms (chez les hommes), antécédents d'arythmie ventriculaire, syndrome du QT long connu ou suspecté.

Remarque : Une prudence est requise lors de l'utilisation de médicaments ayant pour substrat la thymidine kinase humaine, par exemple la zidovudine, ainsi que d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc (liste exhaustive disponible sur <https://www.crediblemeds.org>).

- Allergie ou hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des médicaments de l'étude ou à l'un de ses excipients,
- Infection bactérienne, virale ou fongique active nécessitant un traitement systémique, y compris la tuberculose, l'hépatite B (VHB, résultat positif connu pour l'antigène de surface du VHB [HbsAg]), l'hépatite C (HBC, avec ARN positif) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH positif 1/2 anticorps),

Remarque : Les patients ayant une infection VHB passée ou une infection VHB résolue (définie par un test HbsAg négatif et un test d'anticorps anti-core de l'hépatite B [HBc] positif) sont éligibles ; les patients ayant une infection VHC précédemment traitée et guérie (ARN négatif) sont également éligibles,

- Administration d'un vaccin vivant dans les 4 semaines (30 jours) précédant la première dose du traitement à l'étude,
- Grossesse/allaitement,
- Sous mesure de protection juridique (tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice), décision administrative, et/ou incapable de donner son consentement.

Critères d'exclusion distincts pour l'étape 1 et l'étape 2

ETAPE 1

- Toute toxicité NCI CTCAE V 5.0 non résolue de grade ≥ 2 résultants d'un traitement anticancéreux antérieur (y compris une neuropathie périphérique de grade ≥ 1), à l'exception d'une alopecie ou d'un vitiligo,
- Toute chimiothérapie antérieure pour une maladie avancée.
- Métastases du système nerveux central non contrôlées et/ou méningite carcinomateuse,
- Neuropathie périphérique avec gêne fonctionnelle > grade 2,
- Maladie cardiaque active cliniquement significative ou infarctus du myocarde dans les 6 mois, compte tenu de la cardiotoxicité du 5-FU,
- Valeurs anormales de potassium, de magnésium et de calcium à l'inclusion,
- Patients présentant une UGT1A1*28 homozygote connue (maladie de Gilbert),
- Toute utilisation d'inducteurs/inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou d'inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 (les patients ne sont pas éligibles s'ils ne sont pas en mesure d'arrêter l'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de l'UGT1A1 au moins une semaine ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 au moins deux semaines avant de recevoir la première dose de NAL-IRI),

ETAPE 2

- Utilisation d'antibiotiques au cours du mois précédant le jour du début du traitement ou pendant > 5 jours au cours des 3 mois précédant le jour du début du traitement,
- Chimiothérapie antérieure à base de gemcitabine,
- Colonisation ou infection antérieure connue par *Klebsiella pneumoniae* résistant aux quinolones,
- Phénytoïne prophylactique dans la semaine (7 jours) précédant la première dose du traitement à l'étude,
- Toute contre-indication à la ciprofloxacine : antécédents d'effets secondaires sévères liés aux fluoroquinolones (muscles, tendons, articulations...), maladie aortique sévère (anévrisme, dissection), myasthénie, épilepsie,
- Incapacité à prendre un traitement oral,
- Médication concomitante avec des substrats du CYP1A2 (par exemple, théophylline, clozapine, duloxétine, tizanidine, olanzapine, propranolol, amitriptyline et méthotrexate),
- Déficit connu en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

ou présence de toute autre contre-indication à l'irinotécan). Traitement à base de brivudine dans les 4 semaines précédant le début du traitement.	
TRAITEMENT D'ÉTUDE	ÉTAPE 1 Bras 1A (expérimental) : NALIRIFOX (8 cycles) : NAL-IRI + 5-FU/LV + oxaliplatine suivi d'un traitement d'entretien par LVFU2 jusqu'à la PD ou une toxicité inacceptable. Réintroduction de NALIRIFOX (8 cycles) en cas de PD après >2 mois d'instauration d'un traitement d'entretien par LV5FU2. La réintroduction est suivie d'un traitement d'entretien par LV5FU2 jusqu'à la PD ou une toxicité inacceptable. Maximum d'une séquence de réintroduction (puis recommandation de commencer L2 à la deuxième PD). Bras 1B (contrôle) : NALIRIFOX : NAL-IRI + 5-FU/LV + oxaliplatine jusqu'à la PD ou une toxicité inacceptable. Remarque : en cas de toxicité limitante liée à l'oxaliplatine sans PD, poursuite du traitement par 5-FU/LV+ NAL-IRI. À l'étape 1 : - Dans le bras 1A, la PD est définie comme une progression à n'importe quel moment de la séquence de traitement complète : que ce soit pendant l'induction, la maintenance (si la réintroduction n'est pas possible) ou la réintroduction - en fonction de l'évolution du patient. - Dans le bras 1B, la PD est définie comme une progression observée pendant la phase de traitement, en l'absence de maintenance et de réintroduction. ÉTAPE 2 Bras 2A (expérimental) : Gemcitabine +/- Paclitaxel (basé sur l'essai GEMPAX) + Ciprofloxacine jusqu'à PD ou toxicité inacceptable. Bras 2B (contrôle) : Gemcitabine +/- Paclitaxel (basé sur l'essai GEMPAX) + Placebo jusqu'à PD ou toxicité inacceptable.
NOMBRE DE PATIENTS	Étape 1 : bras 1A : n= 76, bras 1B : n=38 ; au total n=114 patients Étape 2 : bras 2A : n= 46, bras 2B : n=46 ; au total n=92 patients
CALENDRIERS DE L'ÉTUDE	Durée estimée de l'étude : 5 ans. Estimation des inclusions : 5 patients/mois. Date théorique de l'inclusion du premier patient : Premier semestre 2025. Durée prévisionnelle d'inclusion : 24 mois. Date théorique de communication du critère d'évaluation principal : Deuxième semestre 2028. Durée maximale du suivi : 12 mois. Analyse finale : Après la visite du dernier patient de l'étude - Premier semestre 2030.
RECHERCHE TRANSLATIONNELLE	Les études translationnelles (obligatoires) comprendront la collecte d'échantillons de sang, de tissus tumoraux, d'écouvillons rectaux et de selles. Les dates de collecte des échantillons biologiques sont indiquées dans le tableau ci-dessous : Plan d'évaluation de l'étude.
ANALYSES STATISTIQUES	Étape 1 <u>Objectif</u> : Démontrer que le taux de patients en vie et sans progression 6 mois après la R1 (P) dépasse un taux faible non satisfaisant (42% : P0). <u>Hypothèses dans le bras 1A</u> : H0 : $P \leq P0$; H1 : $P \geq P1$ avec $P1=57\%$. <u>Conception</u> : Plan A'Hern avec une erreur de type I de 5 % et une puissance de 80 %. <u>Taille de l'échantillon</u> : 72 patients évaluables pour le statut de SSP à 6 mois requis dans le bras 1A. <u>Résultat</u> : Si $\leq 51.4\%$ sont en vie et sans progression, le traitement est inintéressant. Si $\geq 52.8\%$ sont en vie et sans progression, le traitement est prometteur pour la phase III. <u>Recrutement total</u> : 114 patients à l'étape 1 (76 dans le bras 1A, 38 dans le bras 1B). La <u>stratification</u> sera effectuée par une procédure de minimisation en fonction des facteurs suivants : R1 pour le traitement L1 : Centre, ECOG PS (0 vs 1), stent biliaire (oui vs non), âge (<vs ≥ 65 ans).

	Étape 2 <u>Éligibilité des patients</u> : 64 patients de l'étape 1 (60 %) devraient être éligibles pour l'étape 2. Environ 28 patients devraient être directement randomisés à l'étape 2. <u>Objectif</u> : Evaluer si l'ajout de la ciprofloxacine à la chimiothérapie à base de gemcitabine augmente le taux de patients en vie à 6 mois après R2 au-dessus d'un taux faible (50% : P0). <u>Hypothèses dans le bras 2A</u> : H0 : $P \leq P0$; H1 : $P \geq P1$ avec $P1=70\%$ (cliniquement pertinent). <u>Conception</u> : Plan optimal en deux étapes de Simon avec une erreur de type I de 5 % et une puissance de 80 %. <u>Taille de l'échantillon</u> : 43 patients évaluable pour le statut de la SG à 6 mois après R2 randomisés dans le bras 2A. <u>Recrutement total</u> : 92 patients à l'étape 2 (46 dans le bras 2A, 46 dans le bras 2B). <u>Règles de décision exploratoires</u> : Si ≤ 8 des 15 premiers patients évaluable sont en vie 6 mois après la randomisation, aucune autre randomisation n'a lieu. Si >8 patients sont en vie, 28 autres seront randomisés. Si ≥ 27 patients sont en vie 6 mois après la randomisation, le traitement peut être envisagé pour des recherches ultérieures. La stratification sera effectuée par une procédure de minimisation en fonction des facteurs suivants : <u>R2 du traitement L2</u> : ECOG PS (0 vs 1), Traitement antérieur reçu (R1 Bras 1A [patients ayant participé à l'étape 1 dans le Bras 1A] vs R1 Bras 1B [patients ayant participé à l'étape 1 dans le Bras 1B] vs R2 [patients ayant entrés dans l'étude à l'étape 2]), Régime de chimiothérapie (gemcitabine vs gemcitabine-paclitaxel), Stent biliaire (oui vs non).
COMITÉ DE SURVEILLANCE DES DONNÉES ET DE LA TOLÉRANCE (DSMB)	• Dans l'étape 1, une IDMC est prévue : après inclusion de 20 patients dans le bras expérimental 1A et de 10 patients dans le bras contrôle 1B avec un suivi de 6 mois depuis la randomisation. Une attention particulière sera portée à la survenue d'une progression dans les 6 mois suivant la randomisation, conformément à la règle de décision d'arrêt de l'étape 1 décrite dans le protocole. • A l'étape 2, les réunions du DSMB sont planifiées : tous les 6 mois à partir de l'inclusion du premier patient, pour une durée de 2 ans, avec des règles de décision d'efficacité décrites dans le protocole.
BALANCE BÉNÉFICE-RISQUE	L'association de Nal-IRI, d'oxaliplatine, de 5-FU et de LV présente un profil risque-bénéfice favorable chez les patients naïfs de traitement, avec des effets indésirables gérables qui sont couramment pris en charge dans les sites d'investigation. De même, l'association de gemcitabine et de paclitaxel a donné des résultats favorables chez les patients ayant déjà subi une chimiothérapie, avec des protocoles de gestion des effets indésirables bien établis. Le profil de sécurité de la ciprofloxacine est bien établi, la plupart des risques étant peu fréquents. L'association de la gemcitabine, du paclitaxel et de la ciprofloxacine/placebo devrait permettre de mieux comprendre les effets secondaires et les bénéfices cliniques.

Plan d'évaluation de l'étude

Étape 1 : NALIRIFOX (initial) ou sLV5FU2 (entretien) - 1 cycle = 14 jours

Étape 2 : Gemcitabine (+/- paclitaxel) + ciprofloxacine ou placebo - 1 cycle = 28 jours

		ÉTAPE 1						ÉTAPE 2						
			PHASE Trt – Étape 1			PHASE POST-Trt				PHASE Trt – Étape 2			PHASE POST-Trt	
Visites	Scree.	Incl.	Trt	Eval.	FDT	SUIVI	FDE	Scree.	Incl.	Trt	Eval.	FDT	SUIVI	FDE
	J-21 to J-7	J -7 avant J1	J1 (±3J)	q2mo jusqu'à 1ère PD (±7J)	14Js (±3J) après le dernier Trt	q8/12w pendant 1 an post-Trt Étape 1 (si pas d'Étape 2)	2 ans après la fin de l'Étape 1 (s'il n'y a pas d'Étape 2)	J-21 au J-7	J-7 au J-1	Avant qd: J1, J8, J15 de chaque cycle (±3J)	Tous q2m jusqu'à 1ère PD	21Js (±7J) après le dernier Trt	q8/12w pendant 1 an post-Trt Étape 2	2 ans après -FDT de l'inclusion de l'étape 2 ⁱ
Consentement éclairé	X							X						
Critères d'éligibilité	X							X						
Démographie/Histoire médicale et de traitement ^a	X							X						
Rapport de pathologie diagnostique ^c	X							X						
<i>Si PDAC récurrent</i> : informations sur les chirurgies, chimiothérapies et radiothérapies antérieures et rapports de pathologie ^d	X							X						
Procédures/évaluations cliniques														
Examen physique complet ^b	X	X ^g	X	X	X			X	X ^g	X	X	X		
Médicaments concomitants	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X		
Événements indésirables	X	X	X	X	X	X ^m		X	X	X	X	X	X ^m	
ECG	X		X ⁿ					X	X					
Évaluation de la tumeur – TDM TAP (RECIST v 1.1) ou IRM	X			X	X			X ^l			X	X		
HRQoL (EORTC-QLQC30 and EORTC-PAN26)	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X		
Questionnaire sur le microbiote		X							X	X				
Évaluations de laboratoire														
Hématologie ^e		X	X	X	X				X	X	X	X		
Biochimie ^f		X	X	X	X				X	X	X	X		
Test sanguin de grossesse		X	X ^k	X					X	X	X			
Tests HBV, HCV, HIV		X							X					
Biomarqueurs plasmatiques (CA19-9, CEA)		X		X	X				X		X	X		
Les résultats du dosage de l'uracilémie doivent être disponibles avant l'inclusion	X													
Évaluation de suivi de la survie														
Statut clinique et biologique de la tumeur (réponse/progression)				X		X	X				X		X	X

Visites	ÉTAPE 1							ÉTAPE 2						
	PHASE Trt – Étape 1							PHASE Trt – Étape 2						
	Scree.	Incl.	Trt	Eval.	FDT	SUIVI	FDE	Scree.	Incl.	Trt	Eval.	FDT	SUIVI	FDE
	J-21 to J-7	J -7 avant J1	J1 (±3J)	q2mo jusqu'à 1ère PD (±7J)	14Js (±3J) après le dernier Trt	q8/12w pendant 1 an post-Trt Étape 1 (si pas d'Étape 2)	2 ans après la fin de l'Étape 1 (s'il n'y a pas d'Étape 2)	J-21 au J-7	J-7 au J-1	Avant qd: J1, J8, J15 de chaque cycle (±3J)	Tous q2m jusqu'à 1ère PD	21Js (±7J) après le dernier Trt	q8/12w pendant 1 an post-Trt Étape 2	2 ans après -FDT de l'inclusion de l'étape 2 ⁱ
Traitement supplémentaire reçu						X							X	
Étude translationnelle (obligatoire) – objectifs secondaires et exploratoires														
Échantillon de tissu tumoral disponible + collecte centralisée		X							X ^j					
Échantillons de sang (plasma + sérum)		X		X (M2)	X ^h				X		X (M2)	X		
Échantillons de selles		X		X (M2)	X ^h				X		X (M2)	X		
Échantillons de salive		X		X (M2)	X ^h				X		X (M2)	X		
Ecouvillons rectaux		X		X (M2)	X ^h				X		X (M2)	X		
Échantillons de sang – analyse										X (J1C1, J1C2)				

Abréviations : CA 19-9, antigène glucidique ; CEA, antigène carcinoembryonnaire ; CIPRO, ciprofloxacine ; J, jour ; Js, jours ; ECG, électrocardiographie ; FDT, fin du traitement ; FDE, fin de l'étude ; EOT, eval., évaluation ; GEM, gemcitabine ; HBV, virus de l'hépatite B ; HCV, virus de l'hépatite C ; HIV, virus de l'immunodéficience humaine ; Scree., screening= *dépistage* ; Incl., inclusion ; MRB, bactéries multirésistantes ; PAC, paclitaxel ; PK, pharmacocinétique ; qc, chaque cycle ; q2mo, tous les 2 mois ; qd, chaque dose planifiée ; sLV5FU2, LV5FU2 simplifiée ; TAP-CT, tomodensitométrie thorax-abdomen-pelvis ; trt, traitement.

^a données démographiques (date de naissance, sexe), antécédents médicaux et thérapeutiques (y compris traitements concomitants et antibiotiques utilisés au cours des 3 derniers mois), y compris comorbidités (par ex. diabète sucré) et date du diagnostic de cancer du pancréas non résecable, stade de la tumeur au moment du diagnostic (localisé ou métastatique, stade cTNM à l'imagerie selon le système de stadification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) - 8e édition), analyses de laboratoire, et exposition au tabac.

^b Poids, taille, statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS), signes vitaux (pression artérielle, fréquence cardiaque et température), symptômes de base, et évaluation neurologique pour chaque administration de traitement.

^c biopsie ou résection de la tumeur : diagnostic pathologique d'adénocarcinome, degré de différenciation.

^d en cas de récurrence de PDAC : date et type de l'intervention chirurgicale précédente (pancréatoduodénectomie/ spléno-pancréatectomie distale/pancréatectomie totale/autre, résection veineuse : oui/non), rapport pathologique (stade pTNM ou ypTNM taille de la tumeur, grade de différenciation, nombre de ganglions lymphatiques disséqués, nombre de ganglions lymphatiques avec métastases tumorales, ratio ganglionnaire, marges de résection [R0/R1], invasion vasculaire [oui/non], invasion péri-neurale [oui/non]), chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante ([oui/non], régime, durée/nombre de cycles, date du premier/dernier cycle, toxicités de grade 3-4 [oui/non], et type), radiothérapie néoadjuvante/adjuvante ([oui/non], dose totale en Gy, nombre de séances, date du premier/dernier séance, toxicités de grade 3-4 [oui/non], et type).

^e hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes) et rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR).

^f L'analyse biochimique comprendra, mais variera en fonction de la visite : Ca, Na, K, Cl, Mg, bicarbonate, créatinine, glucose, bilirubine totale, alanine aminotransférase (ALT), aspartate aminotransférase (AST), phosphatase alcaline (ALP), clairance de la créatinine (formule MDRD), lactate déshydrogénase (LDH), protéines totales, albumine, protéine C-réactive (CRP), temps de Quick, temps de Quick partiel activé (aPTT) et INR.

^g y compris l'indice de masse corporelle (IMC).

^h si pas de traitement L2.

ⁱ si le patient n'a pas été randomisé et inclus dans l'étape 1.

^j à l'étape 2 ne s'applique qu'aux patients qui n'ont pas participé à l'étude depuis le début (étape 1)

^k une fois par mois.

^l dans les 28 jours précédant le dépistage (screening).

^m collecte des événements indésirables (EI) jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement pour l'étape 1, et jusqu'à 28 jours pour l'étape 2.

ⁿ Effectuer avant et à la fin de chaque administration intraveineuse d'oxaliplatine et en cas de prolongation de l'intervalle QT/QTc > 500 msec, l'arrêt du traitement par oxaliplatine, ainsi que la mise en place d'une surveillance ECG rapprochée et continue en milieu hospitalier jusqu'à l'avis d'un cardiologue.