

Compte-rendu

Un nouveau venu : le daraxonrasib dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique après échec d'une première ligne

Mots-clés

Cancer pancréatique, mutation RAS, Daraxonrasib, RASolute 302
Daraxonrasib or Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer

M. O'Reilly et al., NEJM, 31.05.2026

DOI : [10.1056/NEJMoa2605555](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2605555)

Introduction

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ACP) est connu pour être l'un des cancers les plus léthaux, avec un diagnostic souvent tardif, à des stades déjà avancés. Pour les patient·es avec maladie métastatique, la survie globale (SG) est estimée à moins d'une année. En cas de progression sous une première ligne à base de fluoropyrimidine ou de gemcitabine, il n'existe pas de recommandation de traitement standardisé. Dans plus de 90 % des ACP, des mutations oncogéniques de la famille RAS sont retrouvées, principalement KRAS, entraînant une activation aberrante de la voie RAS-MAPK. Le daraxonrasib est un inhibiteur oral multi-sélectif de l'état actif de RAS mutant et sauvage. Après des résultats encourageants en phase 1-2, le daraxonrasib est ici comparé à une chimiothérapie choisie par l'investigateur.

Méthode

Essai de phase 3 randomisé, en open-label et international (RASolute 302). **Inclusion** : patient·es ≥ 18 ans, ECOG 0-1, ACP métastatique en progression après une première ligne de traitement par chimiothérapie avec un statut mutationnel RAS documenté. **Exclusion** : métastases cérébrales connues et thérapie ciblée antérieure sur le RAS. **Intervention** : traitement par daraxonrasib 300 mg PO 1x/j ou chimiothérapie choisie par l'investigateur (gemcitabine-nab-paclitaxel, FOLFIRINOX, FOLFOX ou irinotécan liposomal + 5-FU/LV) avec randomisation 1 : 1. **Issues primaires** : survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) dans la sous-population porteuse d'une mutation RAS G12 (sous-type principal de mutation). **Issues secondaires** : SG, SSP dans la population entière de l'étude et qualité de vie rapportée.

Résultats

500 patients entre octobre 2024 et novembre 2025, dont 91.8 % porteurs d'une mutation RAS G12. SG dans le groupe avec la mutation RAS G12 était de 13.2 mois avec le daraxonrasib et 6.6 mois avec la chimiothérapie, résultats similaires à la population entière de l'étude. SSP dans le sous-groupe RAS G12 est de 7.3 mois avec daraxonrasib et 3.5 mois avec chimiothérapie. Le taux de réponse objective dans la population RAS G12 était de 33.2 % sous daraxonrasib contre 11.8 % sous chimiothérapie ; dans la population totale, il était de 31.6 % vs 11.2 %. Des événements indésirables ont été rapportés chez 100 % des patients sous daraxonrasib et 97.7 % sous chimiothérapie. Les événements indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement étaient moins fréquents sous daraxonrasib : 43.6 % vs 57.5 %. Un événement indésirable lié au traitement a conduit à l'arrêt définitif du daraxonrasib chez 1.2 % des patients, contre 11.2 % sous chimiothérapie. Une amélioration globale de la qualité de vie était également rapportée.

Discussion

Parmi les patients avec ACP métastatique en progression après une première ligne, le daraxonrasib pourrait constituer une alternative thérapeutique prometteuse à la chimiothérapie standard, avec un bénéfice sur la survie globale, la survie sans progression et le délai avant détérioration de la qualité de vie. Points forts de l'étude : design randomisé multicentrique avec une distribution des mutations RAS globalement représentative de l'ACP, mais des sous-groupes non-G12 de faible effectif ; résultats mettant en évidence un doublement de la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard. Limitations : suivi médian court de 8.5 mois, analyse de SG encore basée sur une analyse intermédiaire, population sélectionnée limitée aux patients ECOG 0-1, hétérogénéité des chimiothérapies choisies par l'investigateur et design en open-label.

Conclusion

Parmi les patients avec adénocarcinome pancréatique métastatique en progression après une première ligne, le daraxonrasib représente une avancée thérapeutique cliniquement significative.

Date de publication	Auteurs
04.08.2026	Alexandra Geiser