

FOLFIRINEC : étude de phase II randomisée comparant la chimiothérapie par FOLFIRINOX versus platine étoposide en première ligne de traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3 métastatiques d'origine gastroentéro-pancréatique ou de primitif inconnu avec étude exploratoire de biomarqueurs prédictifs d'efficacité.

Dr Romain Desgrapes et Dr Julien Hadoux
Conseil scientifique PRODIGE-GTE Juin 2018



Rationnel

- Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés GEP ou de primitif inconnu sont de mauvais pronostic
- Les CNE à petites cellules (SCNEC) répondent différemment à la chimiothérapie par platine etoposide par rapport aux NEC à grande cellules (LCNEC)
- Il existe une hétérogénéité moléculaire des CNE peu différenciés avec des CNE peu différenciés « adénocarcinome-like » (Rb -) et des CNE peu différenciés « petites cellules-like » (Rb+) → Faut-il les traiter différemment?
- La réponse au platine/étoposide diffère en fonction du statut Rb dans les LCNEC

Questions posées par l'essai FOLFIRINEC

- 1) est ce que le FOLFIRINOX serait plus efficace que le Platine/Etoposide dans les CNE peu différenciés digestifs ou de primitif inconnu?
- 2) Est-ce que l'on peut distinguer les CNE bénéficiant du FOLFIRINOX vs Platine/Etoposide sur le plan moléculaire?

Critère de jugement principal:

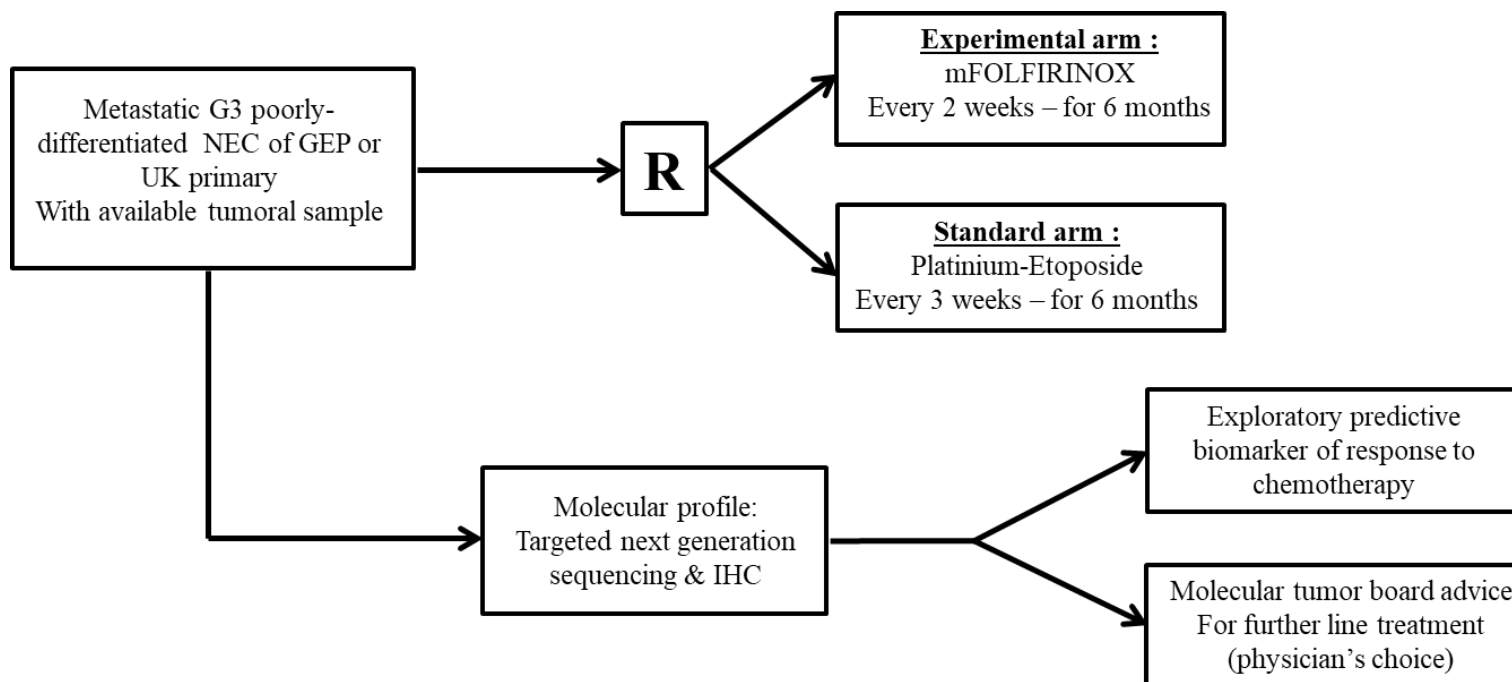
- PFS

Critères de jugement secondaires:

- Taux de réponse,
- survie globale,
- corrélation efficacité de la chimiothérapie/profil moléculaire
- Tolérance
- Pourcentage d'anomalies moléculaires ciblables.

Design FOLFIRINEC

Phase II multicenter randomized study within PRODIGE/GTE network



Critères d'inclusion:

- CNE peu diff grade 3 GEP ou inconnu
- Métastatique, RECIST 1.1 évaluable
- Première ligne
- Tissu disponible ou biopsie pré-inclusion

Critères d'exclusion

- CNE bien diff grade 3
- Déficit DPD
- Insuffisance d'organe
- PS > 2

Molecular profile

- Immunohistochemistry profile: Rb, PDL1, MLH1, MSH2, TP53 expression
- NGS (panel MOSCATO 82 genes):

Gene	RefSeq	Exons	Gene	RefSeq	Exons	Gene	RefSeq	Exons
ABL1	NM_005157.4	4 à 7 (partiel)	FOXL2	NM_023067.3	1 (codon 134)	NFE2L2	NM_006164.3	2 (dont codons 29,30&79)
AKT1	NM_005163.2	3 (codon 17)	FLT3	NM_004119.2	11, 14, 16, 20	NOTCH1	NM_017617.3	24-27&34
AKT2	NM_001626.5	3 (codon 17)	GATA3	NM_002051.2	5&6 (codons 309&408)	NPM1	NM_002520.6	12-janv
AKT3	NM_005465.4	3 (codon 17)	GNA11	NM_002067.4	4&5 (codon 209)	NRAS	NM_002524.3	2 à 4 (dont codons 12,13,59,61,117,146)
ALK	NM_004304.4	20 à 26	GNAQ	NM_002072.4	4&5 (codon 209)	PDGFRA	NM_006206.4	12-14-15&18
APC	NM_000038.5	16 (partiel)	GNAS	NM_000516.4	8&9 (codon 201)	PIK3R1	NM_181523.1	9 à 15
ATM	NM_00005.3	CDS (96,4%)	HNF1A	NM_000545.5	3&4	PPP2R1A	NM_014225.5	5&6
BRAF	NM_004333.4	11&15 (dont codons 600,469&469)	H3F3A	NM_002107.4	2 (codons 28&35)	PTEN	NM_000314.4	CDS (88,5%) (dont codons 130 & 233)
BRCA1	NM_007294.3	CDS (99,1%)	HIST1H3B	NM_003537.3	1 (codons 28&35)	PTPN11	NM_002834.3	3&13
BRCA2	NM_000059.3	CDS (92,3%)	HRAS	NM_005343.2	2 à 4 (dont codons 12,13,59,61,117,146)	RAC1	NM_018890.3	2 partiel (dont codon 29)
PALB2	NM_024675.3	CDS (96,6%)	IDH1	NM_005896.3	4 (codon 132)	RB1	NM_000321.2	4-6-10-11-14-17-18-20&22-
CDH1	NM_004360.3	3, 8, 9 (partiel)	IDH2	NM_002168.3	4 (codons 140&172)	RET	NM_020975.4	10-11-13-15-16 (dont codons 611 & 918)
CDKN2A	NM_00077.4	02-janv	INPP4B	NM_003866.2	12, 14, 23	ROS1	NM_002944.	38
CSF1R	NM_005211.3	7&22	JAK2	NM_004972.3	14 (codon 617)	SMAD4	NM_005359.5	3à6-8&12
CTNNB1	NM_001904.3	3 (codons 32 à 45)	JAK3	NM_000215.3	4-13-16	SMARCB1	NM_003073.2	2-4-5-9 14à19
DDR2	NM_006182.2	6, 9, 15 à 16 & 18	KEAP1	NM_203500.1	2,3,4 & 6	SF3B1	NM_012433.3	(dont codons 625, 666 & 700)
EGFR	NM_005228.3	2, 3, 6, 7, 15, 18&21 (dont codons 709, 719, 745à759, 768 à 775, 790, 797, 585, 861)	KDR	NM_002253.2	6, 7, 8, 11, 19, 21, 23, 26, 27, 30	PIK3CA	NM_006218.2	2-5-7-8-10-14-19-21 (dont codons 542,545&1047)
ERBB2	NM_004448.3	8-17&22-24 (dont codons 310, 755 à 769 & 842)	KIT	NM_000222.2	2, 8, 9 à 15, 17 & 18 (dont exon 9 et 11 & codons 816&822)	POLE	NM_006231.2	6-9-11-13-14-16-31-36 (dont codons 286,411 & 699)
ERBB3	NM_001982.3	2, 3, 6 à 8 (dont codons 91, 104 & 297)	KRAS	NM_033360.2	2 à 4 (dont codons 12,13,59,61,117,146)	SMO	NM_005631.4	3-5-6-9-11
ERBB4	NM_005235.2	1, 3, 4, 8à9, 15&23	MAP2K1	NM_002755.3	3, 4, 6, 7 (dont codons 124,203)	SRC	NM_005417.3	14
ESR1	NM_000125.3	4, 5, 7 & 8 (dont codons 463, 534 à 538)	MAP2K4	NM_003010.2	CDS (99,3%)	STK11	NM_000455.4	CDS (98,5%)
EZH2	NM_004456.4	16 (dont codons 641&646)	MAP3K1	NM_005921.1	CDS (95,4%)	TP53	NM_000546.4	CDS (88,5%) (dont codons 175,248&273)
FBXW7	NM_033632.3	5, 8 à 11 (partiel)	MET	NM_001127500.1	2 (partiel)-11-14-16 to 19	TSC1	NM_000368.4	CDS (97,2%)
FGFR1	NM_023110.2	4, 7, 12, 14&15 (dont codon 546)	MLH1	NM_000249.3	12	TSC2	NM_000548.3	CDS (97,9%)
FGFR2	NM_000141.4	3, 7, 9, 12, 14 (dont codons 252 et 549)	MPL	NM_005373.2	1	VHL	NM_000551.3	CDS (97,8%)
FGFR3	NM_000142.4	7, 9, 14, 16 & 18 (dont codons 249)	MTOR	NM_004958.3	CDS (99,1%)	RAD51B	NM_002877.5	CDS (94%)
FGFR4	NM_002011.3	11, 12, 14, 16	NF1	NM_001042492.2	CDS (98,5%)	RAD51C	NM_058216.2	CDS (100%)

Massard et al, Canc discov 2017

IHC and NGS profiles are planned to be delivered to the treating clinicians within 1-2 months from tumoral sample shipment = may be used for subsequent line treatment decision.

Plan statistique – avancée du projet

- Phase II randomisée comparative
- Hypothèse PFS 5 mois platine etoposide vs 7,5 mois dans le bras FOLFIRINOX, alpha 5%, puissance 80%, 24 mois de suivi
- HR 0,67
- 218 pts prévus
- 27 centres recruteurs anticipé
- Lettre d'intention acceptée
- soumis au PHRC-K-2018

Questions? Remarques? Suggestions?