

RESUME

Titre	<p style="text-align: center;">PRODIGE 69 – FOLFIRINEC</p> <p style="text-align: center;">FOLFIRINOX VERSUS PLATINE - ÉTOPOSIDE EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT DES CARCINOMES NEUROENDOCRINES PEU DIFFÉRENCIÉS DE GRADE 3 MÉTASTATIQUES GASTRO-ENTÉRO-PANCRÉATIQUES OU DE PRIMITIF INCONNU ASSOCIÉ À L'ÉTABLISSEMENT D'UN PROFIL MOLÉCULAIRE POUR IDENTIFICATION DE CIBLES THÉRAPEUTIQUES ET DE BIOMARQUEURS PRÉDICTIONNELS</p>
Promoteur	CHU de Dijon
Plan	Étude de phase II multicentrique, randomisée et comparative
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparer la survie sans progression (SSP) entre mFOLFIRINOX et platine – étoposide évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSP selon la relecture centralisée (critères RECIST v1.1) • Taux de meilleure réponse objective (TRO) • Survie globale (SG) • Événements indésirables selon le NCI CTC V4.0 • Dose intensité - réductions de dose • Qualité de vie évaluée par les questionnaires EORTC, QLQ-C30 et EQ-5D-5L • Établir un profil moléculaire dans les 2 mois après l'envoi de l'échantillon de la tumeur pour chaque patient inclus dans l'étude et fournir un compte-rendu de RCP moléculaire à l'investigateur prenant en charge le patient. • Pourcentage de perte d'expression de Rb (indépendamment du sous-groupe petites cellules ou grandes cellules) • Corrélation entre TRO, SSP et SG et les altérations moléculaires (Rb, TP53, MSH2...) dans les deux bras de traitement
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome neuroendocrine peu différencié de grade 3 (KI67>20%) ou MINEN avec composante de carcinome neuroendocrine peu différencié de grade 3 • Primitif d'origine gastro-entéro-pancréatique ou inconnue • Sous types histologiques incluables : carcinome neuroendocrine à petites cellules ou à grandes cellules ou non à petites cellules ou non typables • Maladie métastatique • Statut de performance ECOG ≤ 1 (Annexe 4) • 1ère ligne de traitement pour une maladie métastatique. Pas de chimiothérapie ou de traitement systémique préalable pour prise en charge de la maladie métastatique ou de la tumeur primitive • Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1 évaluée par scanner ou IRM • Bloc tumoral disponible • PNN ≥ 1.5x10⁹/l, plaquettes ≥ 100x10⁹/l et hémoglobine > 8 g/dl • Bilirubine totale ≤ 1.5N, ASA ≤ 2.5N, ALAT ≤ 2.5N ou ASAT et ALAT ≤ 5N en cas de métastases hépatiques • Age ≥ 18 ans • Patient en capacité de comprendre les modalités de l'essai thérapeutique, de signer le consentement éclairé et de se conformer aux exigences du protocole • Les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes (ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer) doivent s'engager à utiliser des moyens de contraception efficaces tout au long de l'étude et au cours des 6 mois suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude • Patient affilié à la sécurité sociale

<p>Critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur neuroendocrine de grade 3 bien différenciée selon la classification OMS 2017 • Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft and Gault) • Statut de performance ECOG \leq 1 (Annexe 4) • Déficit partiel ou complet en Dihydropyrimidine Deshydrogenase (DPD) (uracilémie \geq 16 ng/mL) • Maladie de Gilbert connue • Neuropathie préexistante permanente (grade \geq 2 NCI CTC V4.0) • Traitement préalable par chimiothérapie ou thérapie ciblée • Métastases cérébrales symptomatiques. Une radiothérapie des lésions cérébrales ou de l'encéphale <i>in toto</i> est nécessaire avant inclusion en présence de symptôme. Les patients ayant des métastases asymptomatiques ou stables sous corticothérapie dans les 2 semaines précédant l'inclusion sont incluables • Traitement par sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD • Traitement par millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) • Femme enceinte ou allaitante • Infection active et/ou connue par le VIH, hépatite B ou C • Antécédent de pathologie maligne dans les trois dernières années à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou du carcinome in situ du col utérin correctement traités • Maladie chronique non contrôlée ou infection active incompatible avec une participation à l'étude • Vaccination (vaccin vivant) dans les 30 jours précédant le début du traitement • Personne privée de liberté ou sous tutelle • Intervalle QTc > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes à l'ECG • $K^+ < LIN$, $Mg^{2+} < LIN$, $Ca^{2+} < LIN$ • Antécédents ou hypersensibilité connue à l'un des agents de chimiothérapie de l'étude ou à leurs excipients <p>Patient participant à un autre essai clinique et en cours de traitement ou dont le traitement s'est terminé moins de quatre semaines avant l'inclusion</p>
<p>Traitement à l'étude</p>	<p>Bras expérimental – mFOLFIRINOX à dose adaptée d'irinotécan: mFOLFIRINOX toutes les deux semaines pendant 12 cycles (6 mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oxaliplatine 85 mg/m² en perfusion iv à J1 - Irinotécan 150 mg/m² en perfusion iv à J1 - Acide Folinique 400 mg/m² en perfusion iv à J1 - 5-FU 2400 mg/m² administré en continu 46 h en iv <p>Bras contrôle - platine/étoposide (PE): CISPLATINE – ETOPOSIDE toutes les trois semaines pour 6 à 8 cycles (6 mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatine 100 mg/m², J1 - Etoposide 100 mg/m², J1, 2, et 3 - Hydratation avant et après administration <p>OU CARBOPLATINE – ETOPOSIDE toutes les 3 semaines pour 6 à 8 cycles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatine AUC 5, en perfusion iv à J1 - Etoposide 100 mg/m², J1, 2, et 3
<p>Randomisation</p>	<p>Les patients seront randomisés selon un ratio de 1:1 en utilisant une technique de minimisation et stratifiée en fonction des paramètres suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centre - Statut de performance: ECOG 0 vs 1 - Ki67 < 55% vs \geq 55% - Sous type histologique : petites cellules vs grandes cellules ou non à petites cellules ou non typables
<p>Calcul de la taille de l'échantillon</p>	<p>Les hypothèses statistiques concernant le critère de jugement principal sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - H_0 : les médianes de SSP ne sont pas différentes entre les deux bras.

	<p>- H_1 : une différence de 2.5 mois de la médiane de SSP est espérée en faveur du mFOLFIRINOX : passage de 5 mois dans le bras platine/étoposide à 7.5 mois dans le bras mFOLFIRINOX.</p> <p>Avec un risque α bilatéral de 5% et une puissance de 80%, 203 évènements (progression radiologique ou décès) sont nécessaires pour démontrer la différence de 2.5 mois de la médiane de SSP (HR=0.67). Avec un suivi de 24 mois, un taux de recrutement de 5 patients par mois et en prenant compte 10% de patients perdus de vue, 218 patients devront être randomisés.</p> <p>Une analyse intermédiaire est prévue à 50% des évènements soit 102 évènements (progression radiologique ou décès). L'analyse intermédiaire est planifiée pour mettre en évidence précocement l'efficacité (rejet de H_0) ou la futilité (accepter H_0). Les p-values seront calculées avec la fonction d'O'Brien – Fleming selon le nombre réel d'évènements</p>
Analyses statistiques	<p>Les analyses seront faites en intention de traiter (ITT) sur tous les patients randomisés. Les caractéristiques à l'inclusion seront décrites sur l'ensemble de la population et par bras de traitement.</p> <p>La description des toxicités et des autres variables à l'inclusion se fera à l'aide des statistiques descriptives usuelles : pour les variables quantitatives : moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, minimum, maximum et pour les variables qualitatives : fréquences et pourcentages (avec intervalle de confiance).</p> <p>Les analyses de survie seront réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les deux bras seront comparés à l'aide du test du log-rank. Les HR seront calculés à l'aide de modèles de Cox (non ajustés ou ajustés sur des variables de stratification). Les comparaisons entre les deux bras seront effectuées à l'aide du test t de Student, ou du test de Wilcoxon (selon la distribution des variables) pour les variables quantitatives, et du test Chi², ou de Fischer Exact pour les variables qualitatives. Les patients seront suivis régulièrement jusqu'à la fin de l'étude.</p>
Étude ancillaire	<p>L'étude FOLFIRINEC est couplée à la réalisation d'un profil moléculaire de chaque tumeur par NGS, et immunohistochimie. Ce profil moléculaire fera l'objet d'une discussion en RCP moléculaire. Le compte-rendu de RCP moléculaire sera envoyé à l'investigateur durant l'essai clinique environ deux mois après réception du bloc tumoral. Ce profil moléculaire permettra aussi d'explorer les biomarqueurs de réponse à la chimiothérapie. Des échantillons sanguins seront également collectés pour l'analyse de l'AND tumoral circulant.</p>
Nombre de patients	218 patients
Durée de recrutement et durée de participation de chaque patient	<p>Rythme théorique de recrutement : 3 par mois Nombre de centres : 50 Début théorique des inclusions : Septembre 2020 Fin théorique des inclusions : Septembre 2027 Analyse des critères principal et secondaires prévue : Septembre 2029 Chaque patient sera traité pendant 6 mois puis sera suivi pendant 18 mois. La durée minimum de participation à l'essai est de 24 mois.</p>