

## RESUME

<b>Titre</b>	<b>PRODIGE 69 – FOLFIRINEC</b>
	<b>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 PRÉDICTIFS</b>
<b>Promoteur</b>	CHU de Dijon
<b>Plan</b>	Étude de phase II multicentrique, randomisée et comparative
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><b>Objectif principal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparer la survie sans progression (SSP) entre mFOLFIRINOX et platine – étoposide évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.</li> </ul> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SSP selon la relecture centralisée (critères RECIST v1.1)</li> <li>Taux de meilleure réponse objective (TRO)</li> <li>Survie globale (SG)</li> <li>Évènements indésirables selon le NCI CTC V4.0</li> <li>Dose intensité - réductions de dose</li> <li>Qualité de vie évaluée par les questionnaires EORTC, QLQ-C30 et EQ-5D-5L</li> <li>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.</li> <li>Pourcentage de perte d'expression de Rb (indépendamment du sous-groupe petites cellules ou grandes cellules)</li> <li>Corrélation entre TRO, SSP et SG et les altérations moléculaires (Rb, TP53, MSH2...) dans les deux bras de traitement</li> </ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinome neuroendocrine peu différencié de grade 3 (KI67&gt;20%) ou MINEN avec composante de carcinome neuroendocrine peu différencié de grade 3</li> <li>Primitif d'origine gastro-entéro-pancréatique ou inconnue</li> <li>Sous types histologiques inclutables :carcinome neuroendocrine à petites cellules ou à grandes cellules ou non à petites cellules ou non typables</li> <li>Maladie métastatique</li> <li>Statut de performance ECOG ≤ 1 (Annexe 4)</li> <li>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</li> <li>Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1 évaluée par scanner ou IRM</li> <li>Bloc tumoral disponible</li> <li>PNN≥ 1.5x109/l, plaquettes≥ 100x109/l et hémoglobine &gt; 8 g/dl</li> <li>Bilirubine totale ≤ 1.5N, ASA ≤ 2.5N, ALAT≤ 2.5N ou ASAT et ALAT ≤ 5N en cas de métastases hépatiques</li> <li>Age ≥ 18 ans</li> <li>Patient en capacité de comprendre les modalités de l'essai thérapeutique, de signer le consentement éclairé et de se conformer aux exigences du protocole</li> <li>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 15 mois suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude</li> <li>Patient affilié à la sécurité sociale</li> </ul>

<b>Critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur neuroendocrine de grade 3 bien différenciée selon la classification OMS 2017</li> <li>• Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft and Gault)</li> <li>• Statut de performance ECOG &gt; 1 (Annexe 4)</li> <li>• Déficit partiel ou complet en Dihydropyrimidine Deshydrogenase (DPD) (uracilémie ≥ 16 ng/mL)</li> <li>• Maladie de Gilbert connue</li> <li>• Neuropathie préexistante permanente (grade ≥ 2 NCI CTC V4.0)</li> <li>• Traitement préalable par chimiothérapie ou thérapie ciblée</li> <li>• 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</li> <li>• Traitement par sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD</li> <li>• Traitement par millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</li> <li>• Femme enceinte ou allaitante</li> <li>• Infection active et/ou connue par le VIH, hépatite B ou C</li> <li>• Antécédent de pathologie maligne dans les trois dernières années à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou du carcinome <i>in situ</i> du col utérin correctement traités</li> <li>• Maladie chronique non contrôlée ou infection active incompatible avec une participation à l'étude</li> <li>• Vaccination (vaccin vivant) dans les 30 jours précédent le début du traitement</li> <li>• Personne privée de liberté ou sous tutelle</li> <li>• Intervalle QTc &gt; 450 msec pour les hommes et &gt; 470 msec pour les femmes à l'ECG</li> <li>• K+ &lt; LIN, Mg<sup>2+</sup> &lt; LIN, Ca<sup>2+</sup> &lt; LIN</li> <li>• Antécédents ou hypersensibilité connue à l'un des agents de chimiothérapie de l'étude ou à leurs excipients</li> </ul> <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>
<b>Traitement à l'étude</b>	<p><b>Bras expérimental – mFOLFIRINOX à dose adaptée d'irinotécan:</b>          mFOLFIRINOX toutes les deux semaines pendant 12 cycles (6 mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> en perfusion iv à J1</li> <li>- Irinotécan 150 mg/m<sup>2</sup> en perfusion iv à J1</li> <li>- Acide Folinique 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion iv à J1</li> <li>- 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> administré en continu 46 h en iv</li> </ul> <p><b>Bras contrôle - platine/étoposide (PE):</b>          CISPLATINE – ETOPOSIDE toutes les trois semaines pour 6 à 8 cycles (6 mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, J1</li> <li>- Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, J1, 2, et 3</li> <li>- Hydratation avant et après administration</li> </ul> <p><b>OU</b></p> <p>CARBOPLATINE – ETOPOSIDE toutes les 3 semaines pour 6 à 8 cycles</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carboplatin AUC 5, en perfusion iv à J1</li> <li>- Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, J1, 2, et 3</li> </ul>
<b>Randomisation</b>	<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"> <li>- Centre</li> <li>- Statut de performance: ECOG 0 vs 1</li> <li>- Ki67 &lt; 55% vs ≥ 55%</li> <li>- Sous type histologique : petites cellules vs grandes cellules ou non à petites cellules ou non typables</li> </ul>

<b>Calcul de la taille de l'échantillon</b>	<p>Les hypothèses statistiques concernant le critère de jugement principal sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>H_0</math> : les médianes de SSP ne sont pas différentes entre les deux bras.</li> <li>- <math>H_1</math> : 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.</li> </ul> <p>Avec un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 5% et une puissance de 80%, 203 événements (progression radiologique ou décès) sont nécessaires pour démontrer la différence de 2.5 mois de la médiane de SSP (<math>HR=0.67</math>). 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 événements soit 102 événements (progression radiologique ou décès). L'analyse intermédiaire est planifiée pour mettre en évidence précocement l'efficacité (rejet de <math>H_0</math>) ou la futilité (accepter <math>H_0</math>). Les p-values seront calculées avec la fonction d'O'Brien – Fleming selon le nombre réel d'événements</p>
<b>Analyses statistiques</b>	<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 Chi<sup>2</sup>, ou de Fischer Exact pour les variables qualitatives. Les patients seront suivis régulièrement jusqu'à la fin de l'étude.</p>
<b>Étude ancillaire</b>	<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>
<b>Nombre de patients</b>	218 patients
<b>Durée de recrutement et durée de participation de chaque patient</b>	<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>