

# Réunion Régionale de Cancérologie Digestive - R2CD

St-Brieuc le 17 novembre 2023

Actualisation thésaurus régional et  
essais cliniques dans les TNE, les  
GIST et les tumeurs desmoïdes  
Territoire 5

Drs Samuel LE SOURD et Marc PRACHT



# I- Actualisation thésaurus GIST

	Activation loop (KIT exon 11 + 17/18) <sup>a</sup>		ATP-binding pocket (KIT exon 11 + 13/14) <sup>b</sup>	
	Ripretinib n = 27	Sunitinib n = 25	Ripretinib n = 21	Sunitinib n = 20
<u>mPFS</u> , months	14.2	1.5	4.0	15.0
HR (95% CI)	0.22 (0.11, 0.44)		3.94 (1.71, 9.11)	
<b>ORR</b> , %	44.4	0	9.5	15.0
<b>mOS</b> , months	Not estimable	17.5	24.5	Not estimable
HR (95% CI)	0.34 (0.15, 0.76)		1.75 (0.72, 4.24)	

- **Résultats 2023:** INTRIGUE

- RIPRETINIB >> Sunitinib si mutation *KIT* sur ctDNA exon 11 + exon 17 ou 18
- SUNITINIB >> Ripretinib si mutation *KIT* sur ctDNA exon 11 + exon 13 ou 14

Option TNCD : ok  
Ripretinib L2 si  
ctDNA disponible

# I- Actualisation thésaurus GIST

- **Mise à jour référentiel GIST** = TNCD mise à jour 2023 à venir (relecture en cours)



## Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Pracht M, Blay JY, Bonvalot S, Coindre JM, Emile JF, Hautefeuille V, Honore C, Lartigau E, W Lahlou, F Duffaud, M Brasseur, V Laurent, Le Cesne A, Ducreux M, Bouche O

→ **Pas de changement dans les lignes successives pour GIST avancées en 2023**

**Imatinib 400mg (sauf exon 9: 800mg d'emblée ) puis 800mg**

**puis sunitinib**

**puis regorafenib**

**puis ripretinib**

**+ avapritinib dès L1 si mPDGFRalpha D842V**

**-> Option TNCD 2023: Ripretinib = option L2 si *KIT* exon 11 + 17 ou 18 en ctDNA**

# Essais cliniques GIST



## Adjuvants clos :

- **ImAd-GIST (PI M Pracht)** : adjuvant GIST à haut risque : poursuite de l'imatinib au-delà de 3 ans :
  - **clos aux inclusion** → à ce jour : **récidives uniquement dans bras interruption**
- **GI-GIST (PI M Pracht)** : adjuvant GIST à risque intermédiaire, randomisation imatinib adjuvant vs placebo uniquement chez patients index génomique élevé : **clos pour recrutement trop lent**

## Métastatiques clos (ou imminemment clos) :

- **Lenva-Gist (PI M Pracht)** : Lenvatinib vs placebo en L3 (si lentement évolutive) ou L4 ou L5; cross-over ok;
- **RegoMune (CHU Brest)** : Regorafenib + Atezolizumab en L2 et +  
 → **toxicité > Régo seul et > ripretinib; gain PFS / OS modestes**

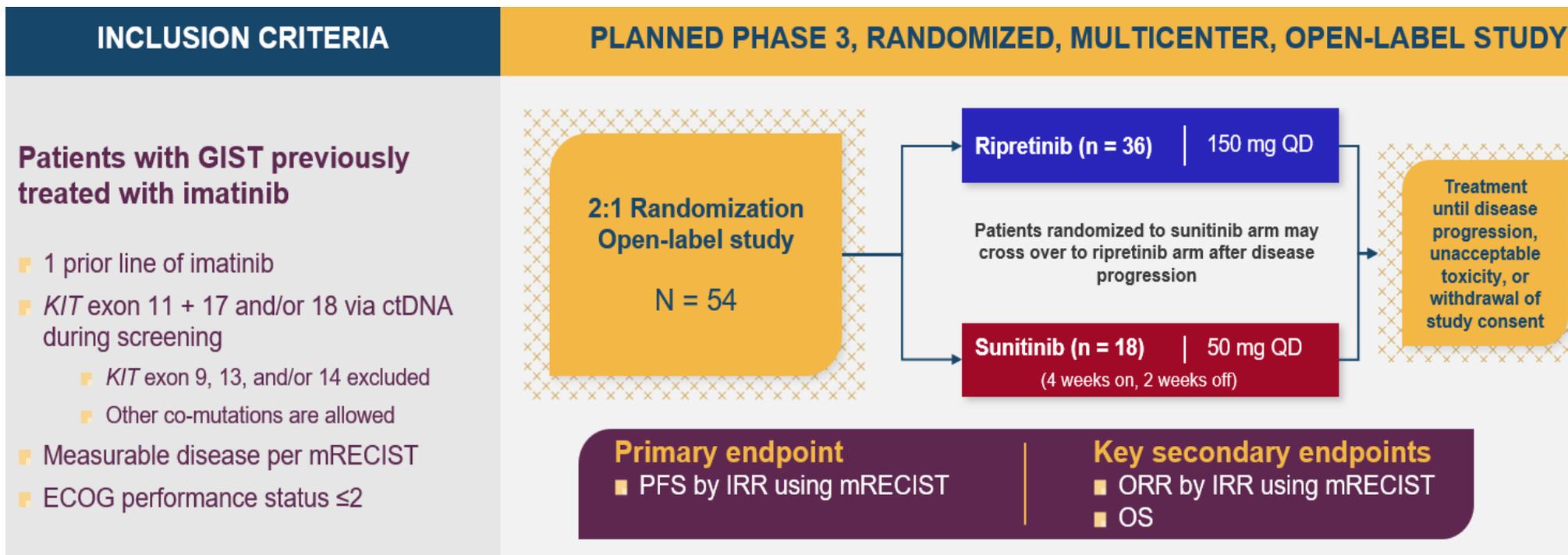
## Métastatiques ouverts :

- **PEAK (PI M Pracht)** : **en L2**
  - **Sunitinib vs Sunitinib + Bezuclastinib** (inhibiteur mutations exon 17 et 18 A-loop, de résistance au sunitinib)
- **ATEZO-GIST (PI M Pracht)** : **en n-ième ligne**
  - re-challenge **imatinib** vs re-challenge **imatinib + atezolizumab**

# Essais cliniques GIST



- Essai INSIGHT (GR, CLB? Bordeaux)

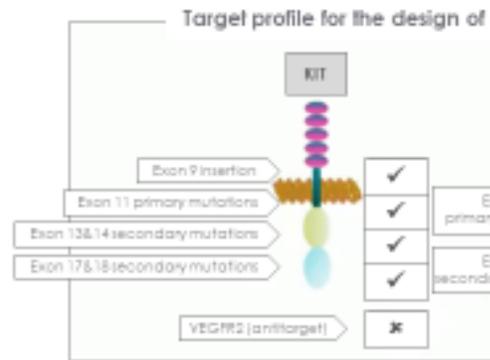


# Avenir GIST ?

## Tumeurs stromales gastro-intestinales avancées

### Rationnel

- NB003 (AZD3229) est un inhibiteur puissant de KIT et PDGFRalpha
- NB003 inhibe à faible concentration primaires et les résistants secondaires
- NB003 sans action significative sur certaines toxicités dose-limitantes syndrome mains-pieds



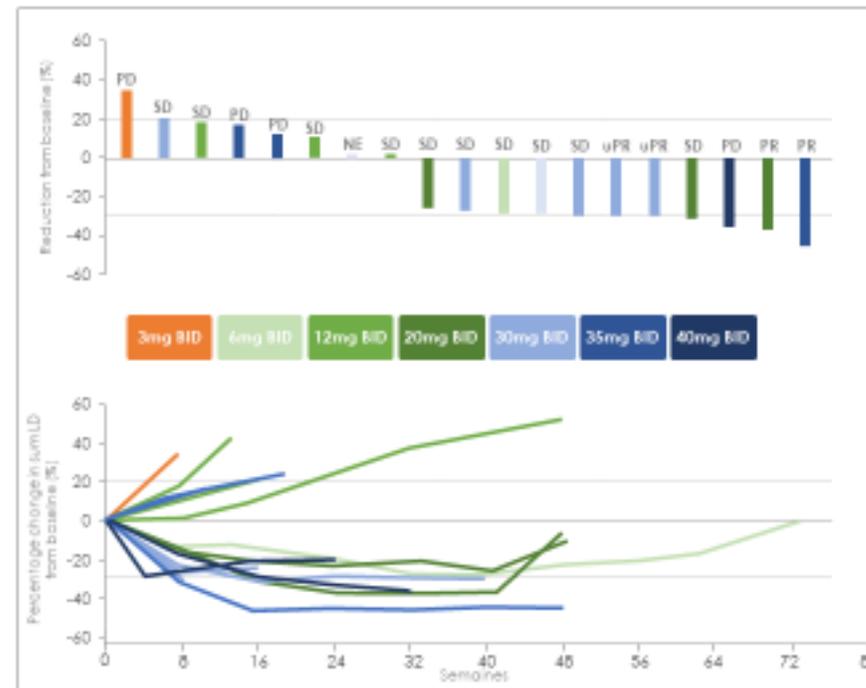
P. Chi et al., ESMO<sup>®</sup>2023, Abs #1916MO



© M Pracht et LeCancer.fr

## Tumeurs stromales gastro-intestinales avancées

### Efficacité



### ► Conclusion :

- Profil tolérance classique antiKIT
- Efficacité prometteuse sur une population de patients lourdement pré-traités (≥4 lignes antérieures pour 18 patients sur 23) : taux réponse objective >15% (3 cPR/19) vs 9.5% ripretinib en L4

P. Chi et al., ESMO<sup>®</sup>2023, Abs #1916MO



# II- Actualisation thésaurus TNE

- **Mise à jour référentiel TNE** = TNCD mise à jour 03/2020

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

## Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives

De Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, Do Cao C, Frampas E, Gaujoux S, Gincul R, Goudet P, Lombard-Bohas C, Poncet G, Smith D, Ruzniewski P, Lecomte T, Bouché O, Walter T, Cadiot G

- **RIV / Lutathera°**

- AMM pour TNE digestive
- RTU après discussion RCP RENATEN régionale + nationale pour carcinoïdes bronchiques (post Everolimus) et autres TNE 68Ga-DOTATOC positives (phéo, paragangliomes, primitif inconnu,...)

→ **TOUTES TNE SAUF TNE PANCREATIQUES**

# TNE – ESMO 2023

- **Place du CABOZANTINIB: essais CABATEN et CABINET**

- CABATEN = ph 2 Cabo + Atezo dans NENs avancées et progressives

- ORR= 16.7% dans TNE G1/G2 = efficacité CABO seul

- CABINET= ph 3 Cabo vs placebo phase avancée TNE G1/2/3 bien différenciées

- Early closing for efficacy; medFU=16M ; med previous lines = 2

- extra-pancreatic NET : mPFS= 8.3 vs 3.3M HR=0.45

- pancreatic NET : mPFS= 11.4 vs 3.0M HR=0.27

**CABO = nouvelle option TNE bien différenciées prétraitées et progressives**

- **MGMT NET : valeur prédictive réponse au TMZ/DTIC/Streptozotocine ?**

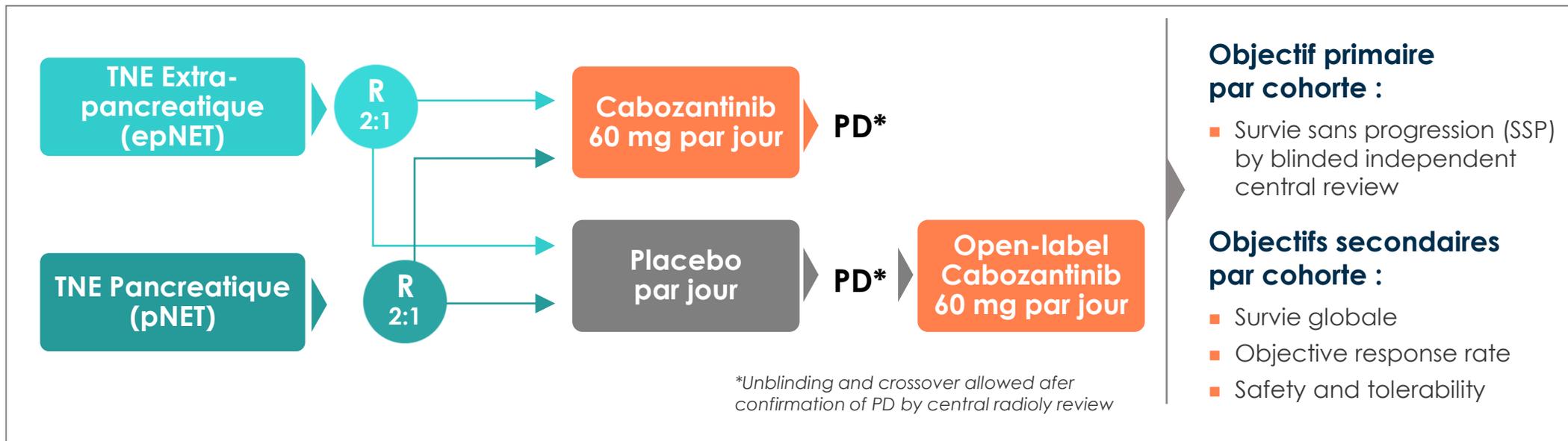
- gain en Rep Obj à M3 supérieur avec alkylant si dMGMT vs pMGMT mais < 35% (=hypothèse de départ)

- étude neg sur Obj primaire mais positive sur tous ces objectifs secondaires: ORR, PFS, OS

- Obj primaire probablement mal choisi; données à compiler avec celles BETTER-2 (à venir)

# Phase III : Cabozantinib vs Placebo dans les TNE

## Deux phases III : TNEp et TNE extra pancréatique



### Facteurs de Stratification:

- epNET : Concurrent SSA & Primary site (mid/lung/unknown vs. non-midgut GI/lung/other)
- pNET : Concurrent SSA & Prior sunitinib

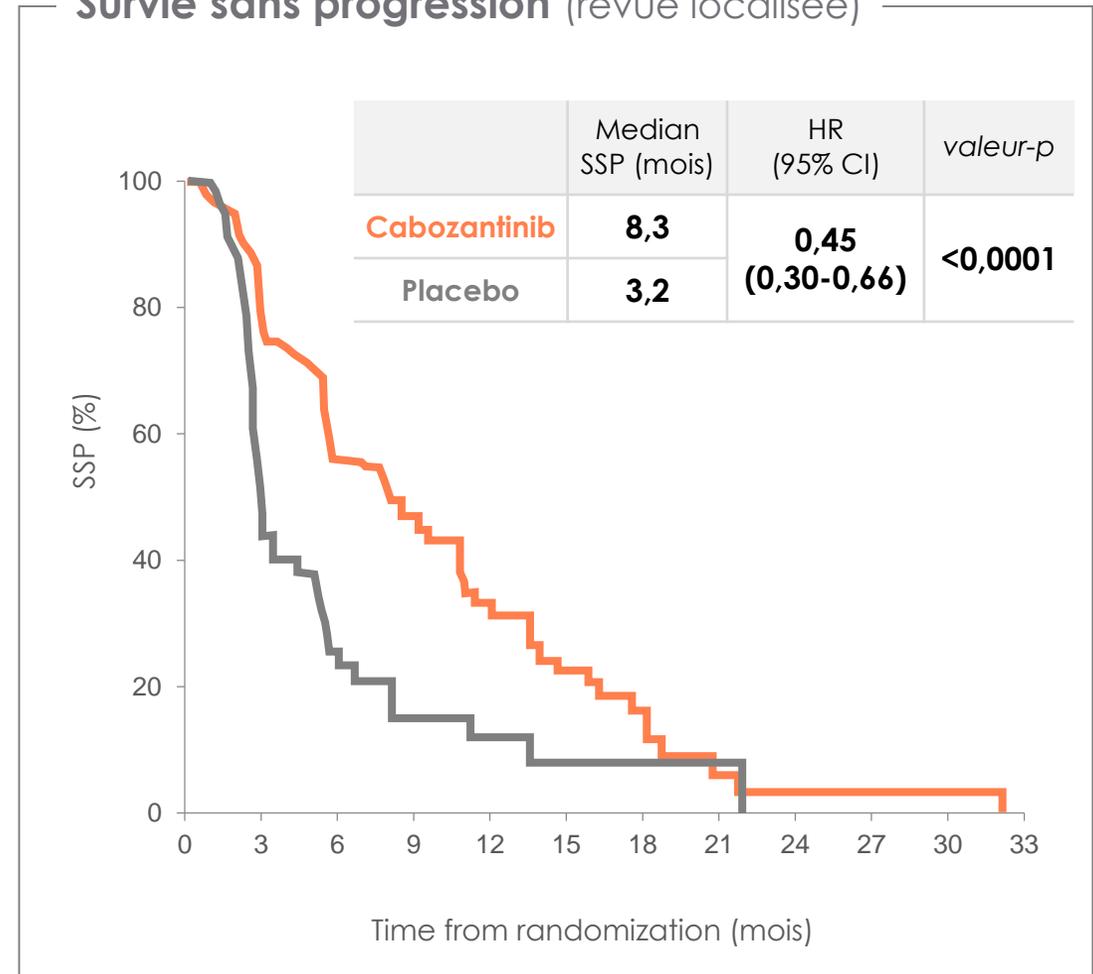


# Cabozantinib vs Placebo dans les TNE

## TNE extra pancréatique – Phase III

		Cabozantinib (N=129)	Placebo (N=68)
Temps médian entre diagnostic et randomisation, mois (range)		<b>87 (10-489)</b>	<b>83 (13-340)</b>
Age, années, médiane (range)		<b>66 (28-86)</b>	<b>66 (30-82)</b>
Genre (femme)		<b>74 (57%)</b>	<b>31 (46%)</b>
Differentiation	Well	<b>101 (79%)</b>	<b>56 (84%)</b>
	Moyennement	<b>7 (6%)</b>	<b>5 (8%)</b>
	Peu	<b>2 (2%)</b>	<b>0</b>
	inconnu	<b>18 (14%)</b>	<b>6 (9%)</b>
Grade	G1	<b>35 (27%)</b>	<b>14 (21%)</b>
	G2	<b>80 (63%)</b>	<b>44 (66%)</b>
	G3	<b>7 (6%)</b>	<b>6 (9%)</b>
	Inconnu	<b>6 (5%)</b>	<b>3 (5%)</b>
Localisation de la tumeur Primitive	Intestin Grêle	<b>64 (50%)</b>	<b>45 (66%)</b>
	Poumon	<b>27 (21%)</b>	<b>12 (18%)</b>
	Inconnu	<b>20 (16%)</b>	<b>1 (1%)</b>
	Autre	<b>18 (14%)</b>	<b>10 (15%)</b>

Survie sans progression (revue localisée)



Phase III Positive validant cette option dans les TNE extra pancréatiques surtout G1-G2

Ce contenu est un rapport et/ou un résumé des communications d'un congrès dont l'objectif est d'informer sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici peuvent ne pas être validées par les autorités de santé et, le cas échéant, ne doivent pas être mises en pratique.

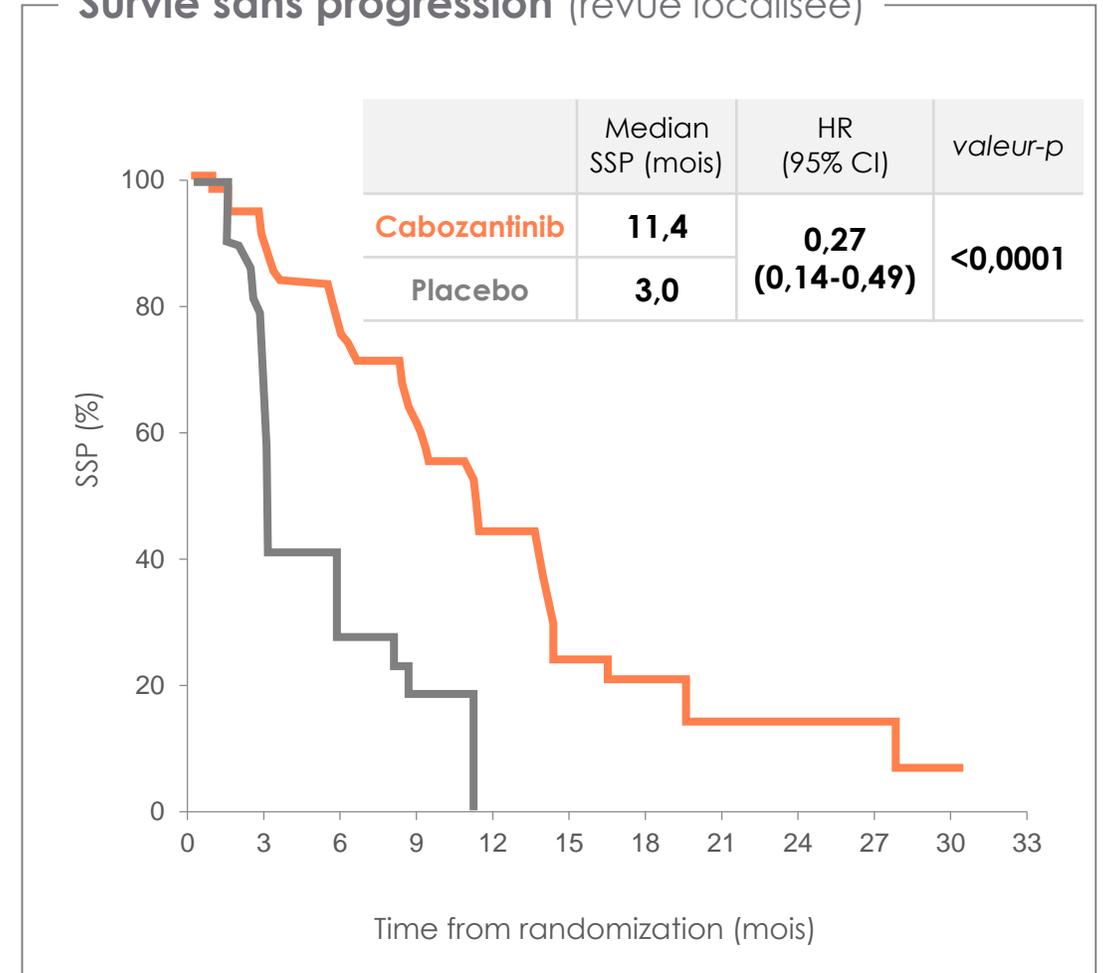


# Phase III : Cabozantinib vs Placebo dans les TNE pancréatique

## TNE pancréatique – Phase III

		Cabozantinib (N=62)	Placebo (N=31)
Time from diagnosis to randomization, months Median (range)		<b>84 (1-213)</b>	<b>83 (18-197)</b>
Age, years, median (range)		<b>60 (29-79)</b>	<b>64 (39-79)</b>
Genre (femme)		<b>44</b>	<b>42</b>
Differentiation	Bien	<b>56 (90%)</b>	<b>29 (97%)</b>
	Moyennement	<b>4 (7%)</b>	<b>0</b>
	Non spécifié	<b>2 (3%)</b>	<b>6 (3%)</b>
Grade	G1	<b>14 (23%)</b>	<b>5 (17%)</b>
	G2	<b>39 (63%)</b>	<b>19 (63%)</b>
	G3	<b>6 (10%)</b>	<b>3 (10%)</b>
	Inconnu	<b>3 (5%)</b>	<b>3 (10%)</b>
TTT systémique antérieur	N Median (range)	<b>3 (1-9)</b>	<b>2 (0-7)</b>
	Everolimus	<b>51 (82%)</b>	<b>24 (77%)</b>
	Lu-117 dotatate	<b>34 (55%)</b>	<b>18 (58%)</b>
	Sunitinib	<b>18 (29%)</b>	<b>7 (23%)</b>
	Tem+/- Capecitabine	<b>42 (68%)</b>	<b>16 (52%)</b>

Survie sans progression (revue localisée)



Ce contenu est un rapport et/ou un résumé des communications d'un congrès dont l'objectif est d'informer sur l'état actuel de la recherche ; les données présentées ici peuvent ne pas être validées par les autorités de santé et, le cas échéant, ne doivent pas être mises en pratique.



Phase III Positive validant cette option dans les TNE pancréatiques surtout G1-G2

# Chimiothérapie à base d'agents alkylants contre chimiothérapie à base d'oxaliplatine dans les tumeurs neuroendocrines en fonction du statut de la O<sup>6</sup>-méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT)

**une étude randomisée de phase II (MGMT-NET) du Groupe Français des Tumeurs Endocrines (GTE) et du réseau ENDOCAN-RENATEN**



# MGMT dans les TNE

## Etude Phase II - GTE ENDOCAN-RENATEN

- Essai multicentrique randomisé de phase II
- Les agents alkylants (ALKY), le témozolomide, la dacarbazine et la streptozotocine, sont les principales chimiothérapies utilisées dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) avancées.
- Le statut de la O6-Méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT) pourrait être un facteur prédictif de la réponse à l'ALKY. (données contradictoires)
- Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants les TNE pancréatiques, thoraciques ou inconnues confirmées, M+.
- Statut MGMT réalisé en Centralisé aux Hospices Civils Lyon (Euracan and ENETS CoE) par 2 techniques : **Methylation par pyrosequencage et immunohistochimie**



# MGMT-NET dans les TNE

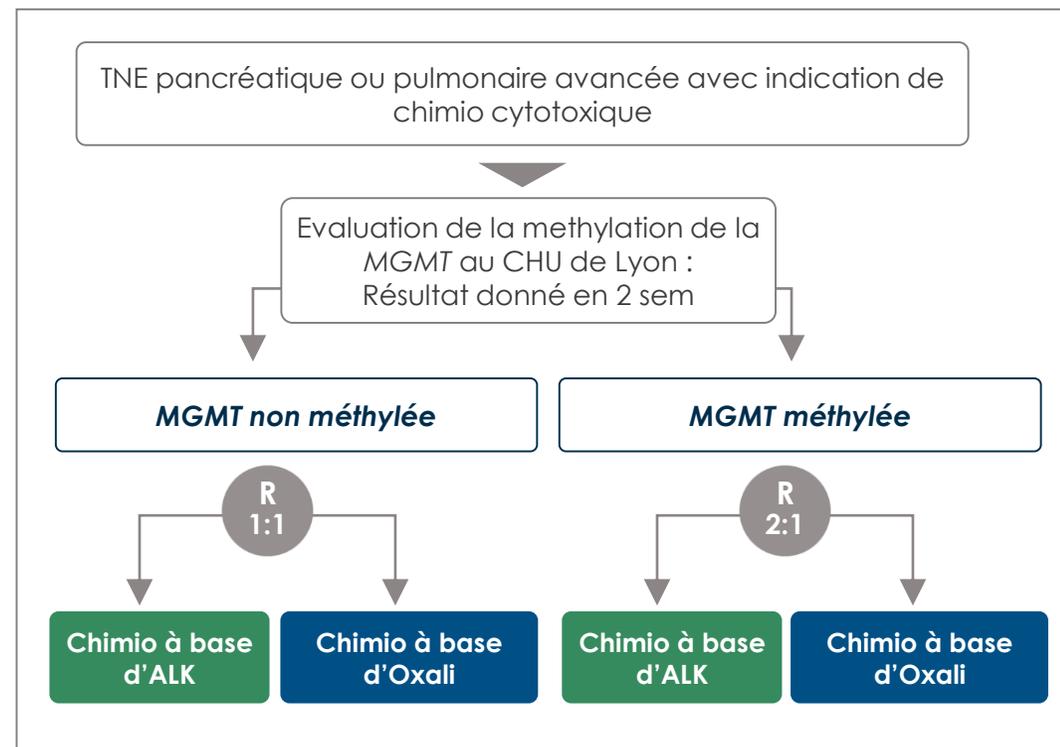
## Etude Phase II - GTE ENDOCAN-RENATEN

- Essai multicentrique randomisé de phase II
- **Objectif principal** : amélioration de 35% du taux de réponse objective (ORR) à 3 mois chez les patients traités par alkylants
  - ▶ Passage de 15% pMGMT à 50% dMGMGMT

### Résultats

	TTT à base d'ALKYLANT N=62	TTT à base d'Oxaliplatine N=43
Tx de réponse objective à 3 mois, n (%)	12 (19,7)	12 (27,9)
<b>Meilleure réponse objective, n (%)</b>	<b>22 (35,5)</b>	<b>13 (30,2)</b>
Temps médian jusqu'à réponse [IQR] en mois	5,6 [3,4; 6,7]	3,4 [3,0; 3,7]

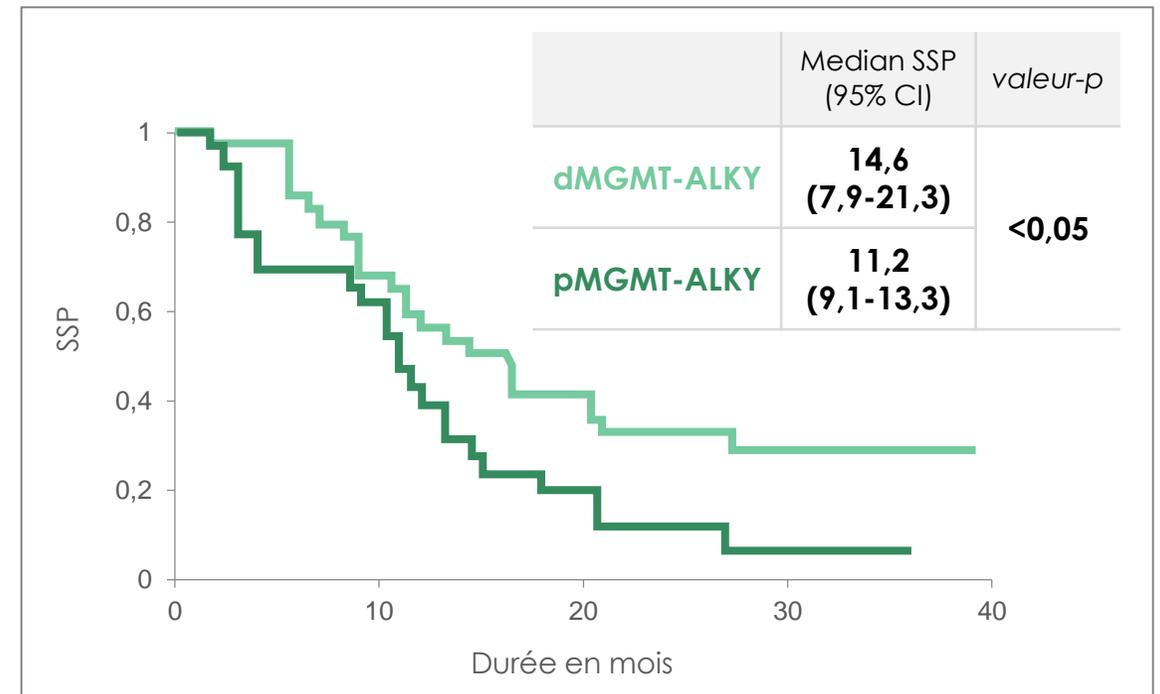
**L'objectif principal n'est pas atteint  
(gain du Tx de réponse objective à 3 mois <35%)**



# MGMT-NET dans les TNE

## Résultats en fonction du statut MGMT chez les patients traités par ALKYLANTS

	TTT à base d'ALKYLANT	
	Proficient MGMT	Déficient MGMT
Nombre de patients	<b>26</b>	<b>34</b>
- Pancréas	10	20
- Thoracique/Inconnu	12/4	11/3
<b>Tx de réponse Objective à 3 mois, n (%)</b>	<b>2 (8,0)</b>	<b>10 (29,4)</b> p<0,05
<b>Meilleure réponse objective, n (%)</b>	<b>3 (11,5)</b>	<b>18 (52,9)</b> p<0,05



### Etude négative car objectif principal non atteint

Mais signal intéressant et tous les objectifs secondaires atteints. Il persiste toujours la question du statut MGMT en pratique courante car dans l'étude statut réalisé en centralisé)



# Essais cliniques TNE



- **SORENTO** : nouvelle formulation Octréotide vs Octréotide 120mgLP ou Lanréotide 30mgLAR, GEP-NETs bien différenciées L1
- **BETTER-2** : CapTem vs Strepto-5FU +/- beva L1 panNET bien différenciées G1 ou G2 ou G3  
→ **fin recrutement imminent**
- **TARGET**: dosage des taux plasmatiques TKI, Everolimus dans les tumeurs neuroendocrines gastro-pancréatiques (gepNET) et Sunitinib dans les pNET  
+ **CH St Malo**
- **NEONEC** : Étude de phase II d'évaluation de l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une **chimiothérapie néoadjuvante par platine – étoposide chez des patients atteints de CNE digestifs localisés résecables**
- **FOLFIRINEC** : Folfirinox versus platine etoposide L1
  - CNE (peu diff – grade III) métastatiques gastro entéro pancréatiques ou de primitif inconnu+ **CH St Malo**



# Essais cliniques TNE

SSTR+ G2/G3  
TNE GEP  
Ki67=15-55%  
n = 202



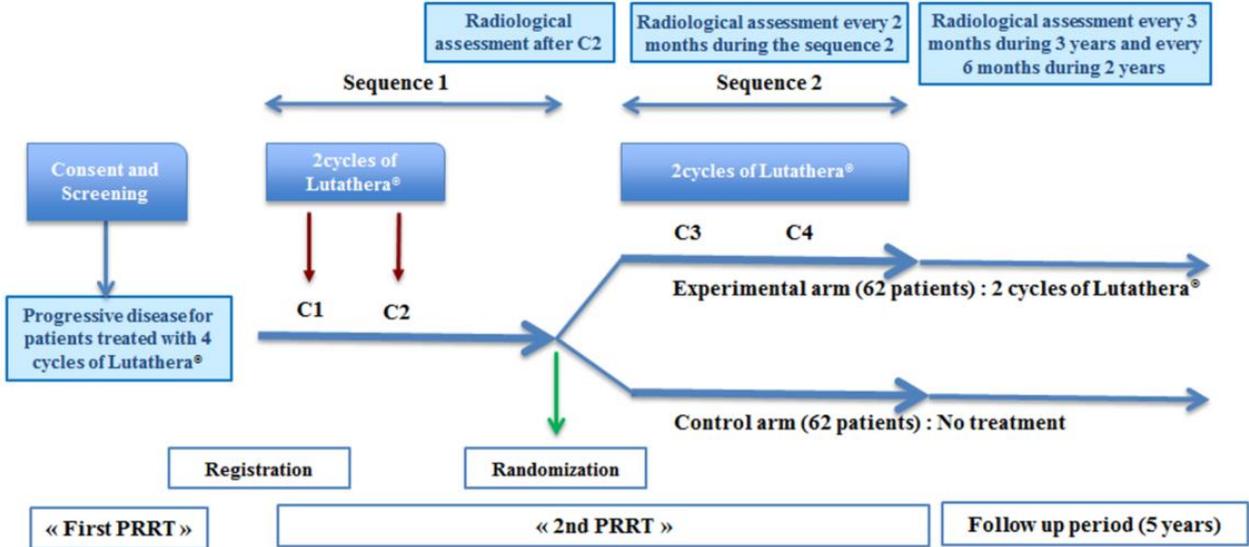
<sup>177</sup>Lu-DOTATOC x 6 cycles (+- SSA pour contrôler symptômes)

traitement Standard au choix de l'investigateur : Everolimus, CAPTEM ou FOLFOX

Ouverts Lyon, Toulouse, Pessac  
Nantes ouvert

Etude COMPOSE

Critère principal : Survie sans progression  
Critère secondaire : ORR, OS, DCR, HRQL....



Etude RELuTH

# III- Actualisation Tumeurs Desmoïdes

- Mise à jour référentiel GIST = TNCD mise à jour 05/2022

Thésaurus National de Cancérologie Digestive<sup>®</sup>

Tumeurs desmoïdes de localisation abdominale ou associées à une polypose adénomateuse

- Conclusions ESMO 2022:

- **Nirogacestat demonstrated rapid, sustained, and statistically significant improvements in all primary and secondary efficacy endpoints**
  - 71% reduction in the risk of disease progression as compared with placebo
  - Objective response rate of 41%, including a 7% complete response rate
  - Statistically significant and clinically meaningful improvements in pain, disease-specific symptom burden, physical/role functioning, and overall quality of life ( $P \leq 0.007$ )
- **Nirogacestat exhibited a manageable safety profile, with 95% of all treatment-emergent adverse events being Grade 1 or 2**
- **Nirogacestat has the potential to become the standard of care for patients with DT requiring systemic treatment**
- **Attention au risque de dysfonctions ovariennes : besoin de recul plus long**