

# Réunion Régionale de Cancérologie Digestive - R2CD

Brest le 29 novembre 2024

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

- Mise à jour référentiel GIST = TNCD mise à jour 10/2024

## Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

### Chapitre 12

### Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Date de cette version :  
**23/10/2024**

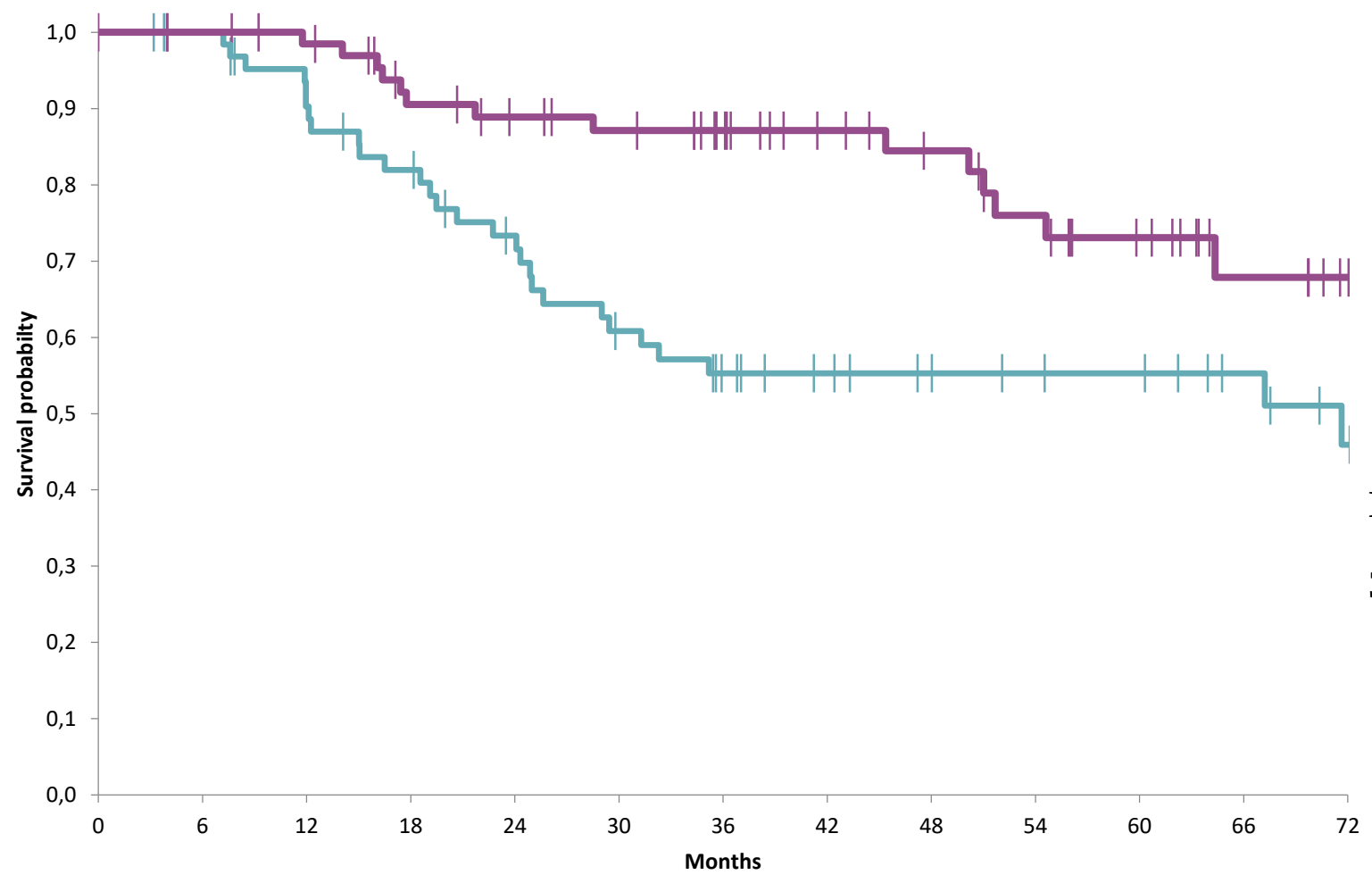
Marc PRACHT (Coordonnateur, Rennes)  
Jean-Yves BLAY (Lyon), Sylvie BONVALOT (Paris), Olivier BOUCHE (Reims),  
Florence DUFFAUD (Marseille), Jean-François EMILE (Boulogne-Billancourt), Vincent  
HAUTEFEUILLE (Amiens), Charles HONORE (Villejuif), Widad LAHLOU (Paris), Eric  
LARTIGAU (Lille), Valérie LAURENT-CROISE (Nancy), Axel LE CESNE (Villejuif),  
Bruno LANDI (Paris)

- Adjuvant:

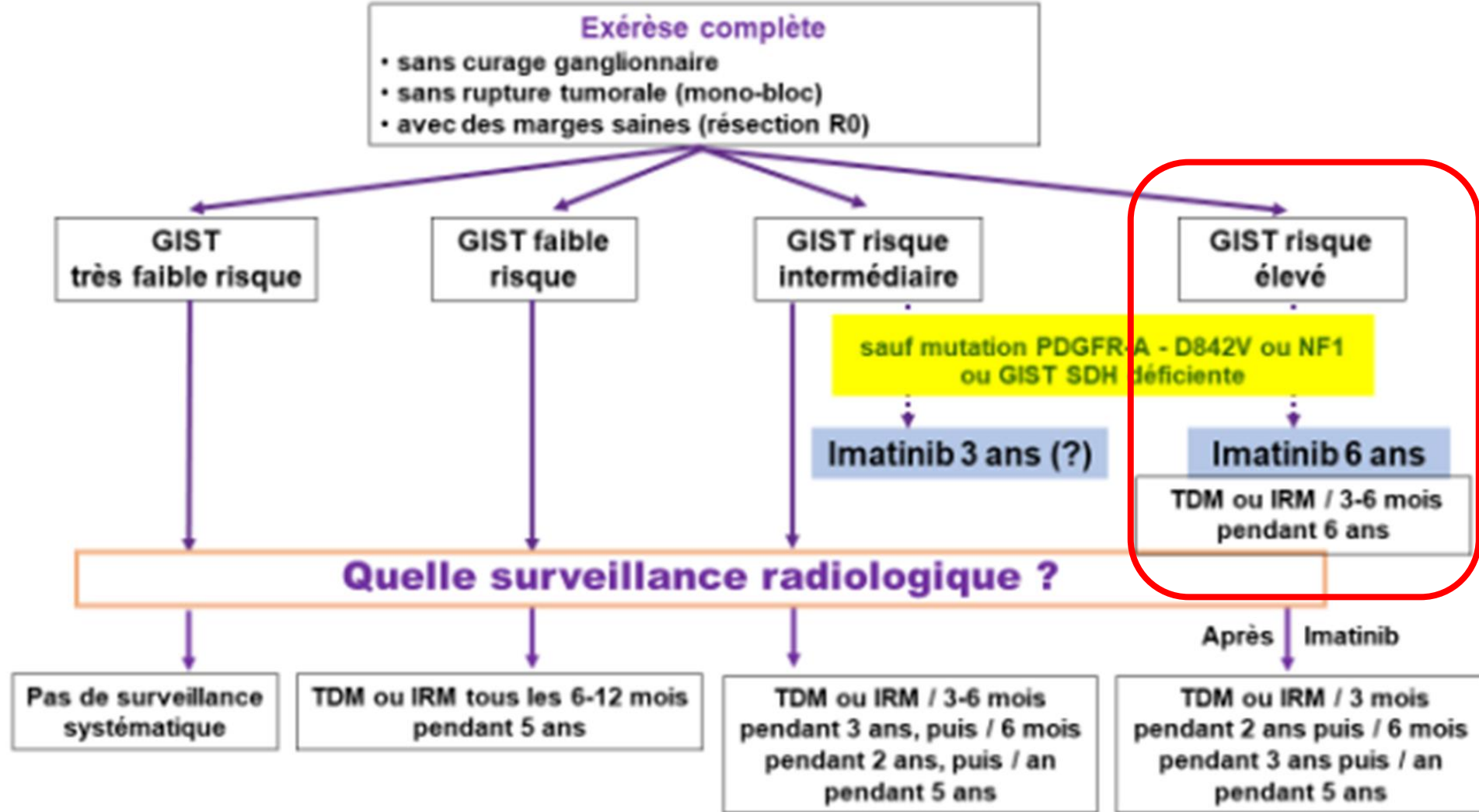
= **6 ans pour risque de récurrence > 35%** selon NCCN / Miettinen 2006

→ *IMADGIST Blay JY et al Ann Oncol July 2024*

# PRIMARY ENDPOINT : DISEASE FREE SURVIVAL



|                 | Interruption arm | Maintenance arm |
|-----------------|------------------|-----------------|
| Events/Total    | 28/65 (43.1%)    | 15/71 (21.2%)   |
| 3-yr DFS        | 55% (42-67)      | 87% (76-93)     |
| HR (95% CI)     | 0.4 (0.20-0.67)  |                 |
| Logrank p-value | 0.008            |                 |

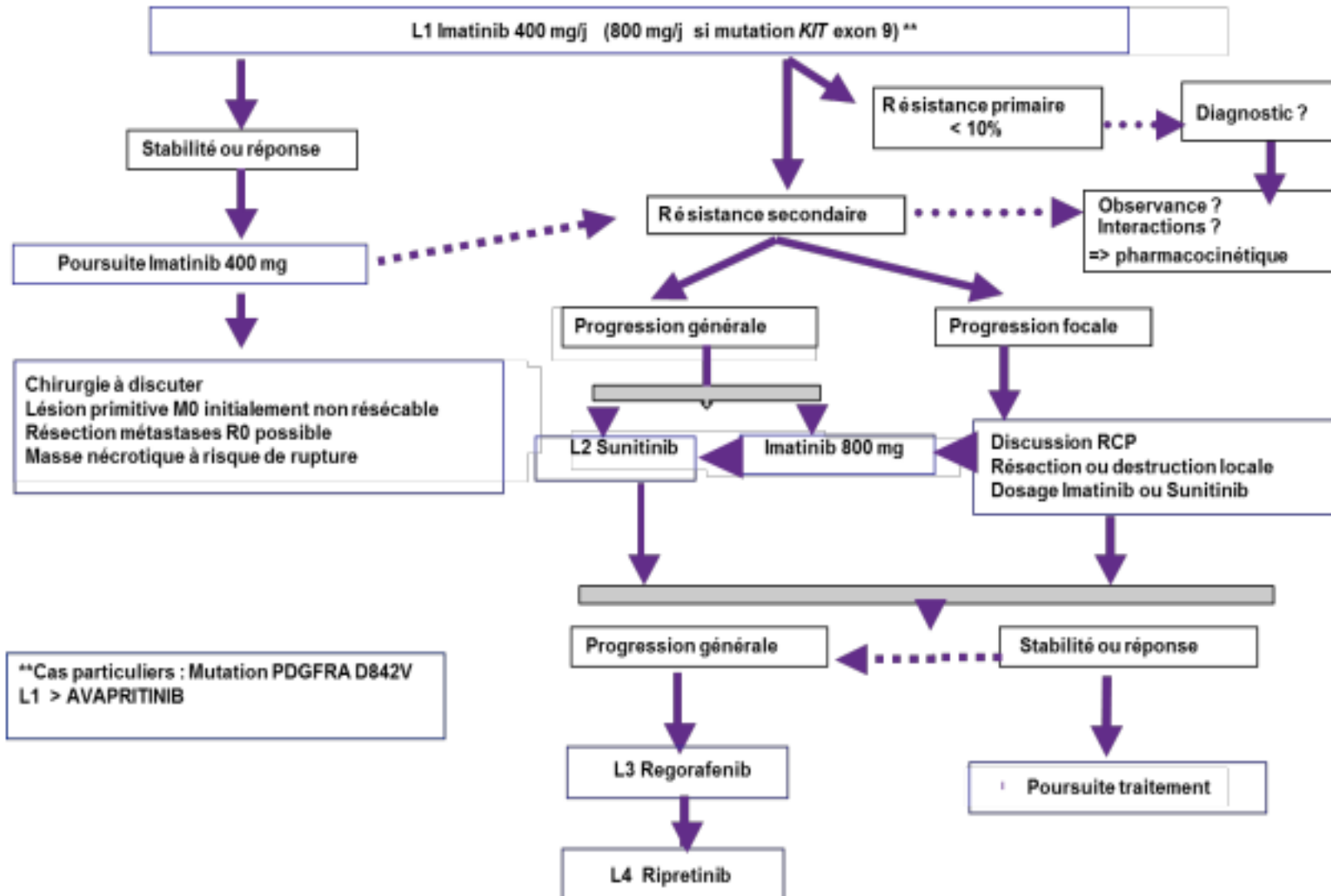


TDM ou IRM : abdomino-pelvienne. GIST à haut risque ou du rectum : TDM thorax en plus 1 fois/an

# I- Actualisation thésaurus GIST

|                                                                                                                     |                     | Activation loop<br>(KIT exon 11 + 17/18) <sup>a</sup> |                     | ATP-binding pocket<br>(KIT exon 11 + 13/14) <sup>b</sup> |                     |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------|---------------------|-----------|
|                                                                                                                     |                     | Ripretinib<br>n = 27                                  | Sunitinib<br>n = 25 | Ripretinib<br>n = 21                                     | Sunitinib<br>n = 20 | IB        |
| ➤                                                                                                                   | <u>mPFS, months</u> | 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>VE</b> |
| ➤                                                                                                                   | <u>mOS, months</u>  | Not estimable                                         | 17.5                | 24.5                                                     | Not estimable       |           |
| -                                                                                                                   | HR (95% CI)         | 0.34 (0.15, 0.76)                                     |                     | 1.75 (0.72, 4.24)                                        |                     | tion      |
| - <b>SUNITINIB</b> ➤ Ripretinib stimulation KIT <b>301 cDNA</b> exon 11 + <b>EXON 13 OR 14</b> option Ripretinib L2 |                     |                                                       |                     |                                                          |                     |           |

# I- Actualisation thésaurus GIST



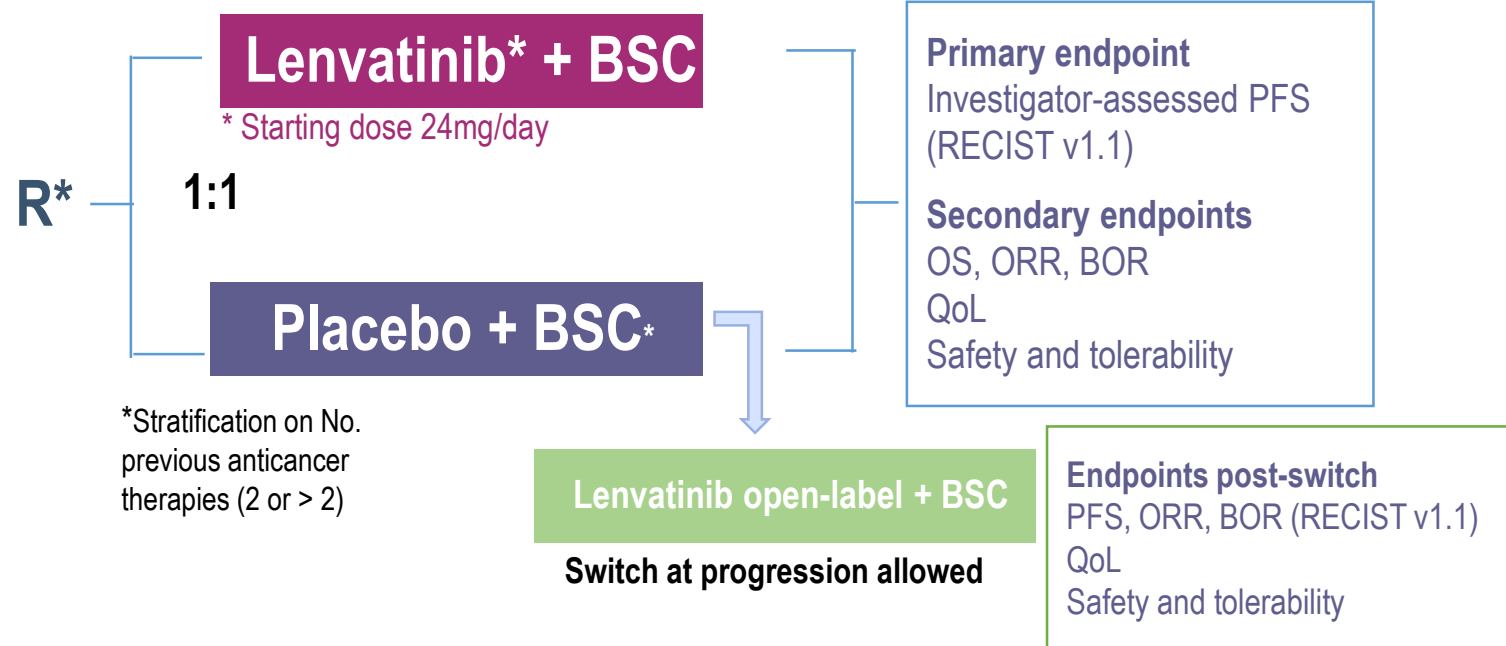
Et au-delà de la L4 ?

- Essais : **ATEZOGIST**
- Re-challenge **IMATINIB**
- **PAZOPANIB** / PAZOGIST trial  
*Mir O et al. Lancet Oncol 2016*
- **LENVATINIB** / LENVAGIST trial  
*Blay JY et al. ESMO 2024*

# Study design and statistical analysis plan

Multicentre, comparative, placebo-controlled, double-blinded, phase II study

- Adult patients with locally advanced/metastatic GIST, Failure of imatinib and sunitinib (either PD or toxicity)
- ECOG PS 0, 1 or 2
- Measurable progressive disease
- No documented mutation in PDGFRA exon 18 (D842V subst.)



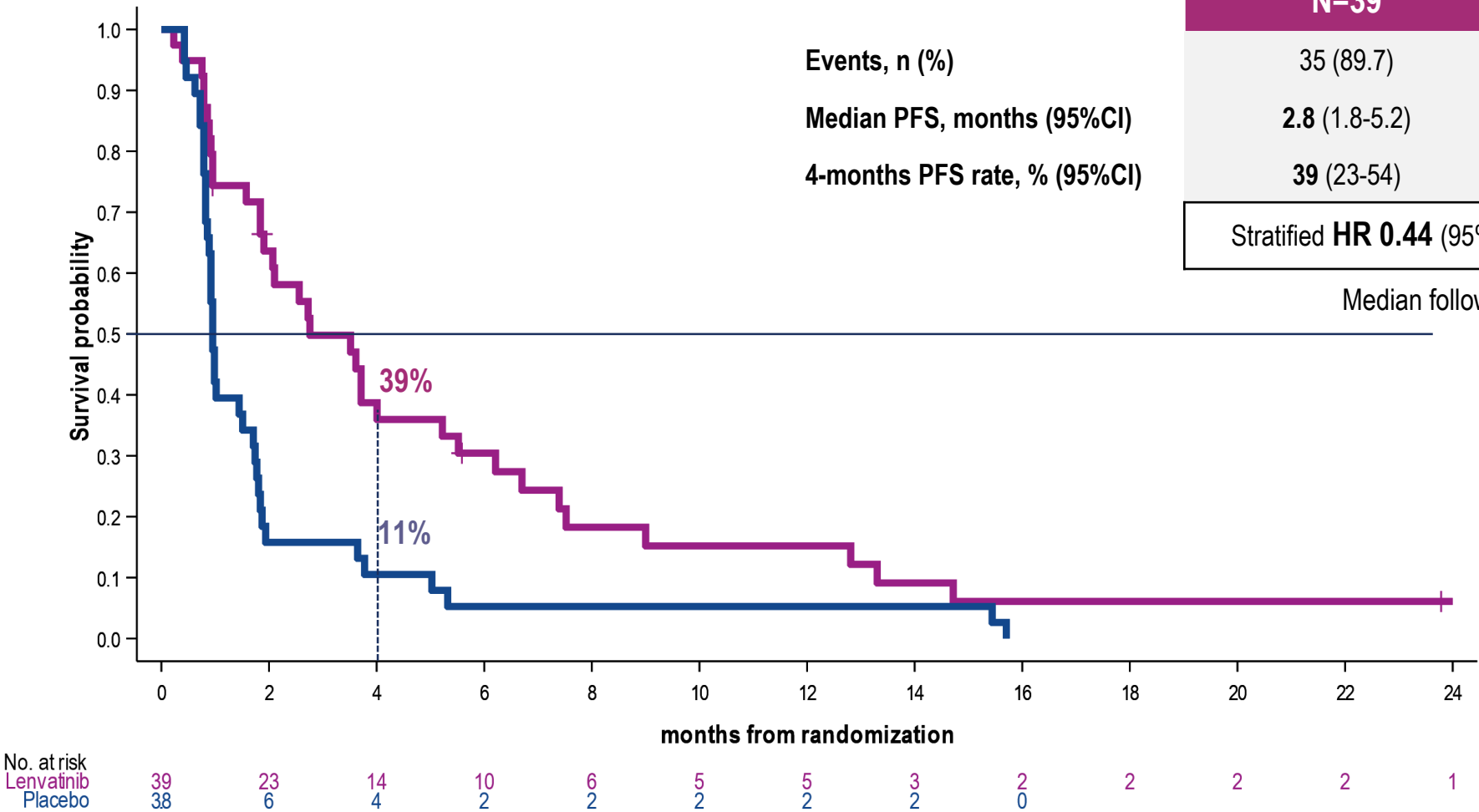
## Statistical analysis plan

- Target **HR of 0.5** (median PFS 1.5 months (placebo) versus 3 months (Lenvatinib))
- **90% power** at a **2-sided level of 10%**
- **71 PFS events required** - **74 patients planned** to be enrolled (37 patients per arm)
- No multiple adjustments applied on secondary endpoints (supportive secondary endpoints)

# Primary endpoint : PFS assessed by investigator (ITT population)

| Lenvatinib+BSC<br>N=39                                 | Placebo+BSC<br>N=38 |
|--------------------------------------------------------|---------------------|
| 35 (89.7)                                              | 38 (100)            |
| 2.8 (1.8-5.2)                                          | 1.0 (0.9-1.5)       |
| 39 (23-54)                                             | 11 (3-23)           |
| Stratified <b>HR 0.44</b> (95%CI: 0.27-0.71; p=0.0008) |                     |

Median follow-up for PFS was 3.7 months





# Essais cliniques GIST



Adjuvants clos / publiés : IMADGIST

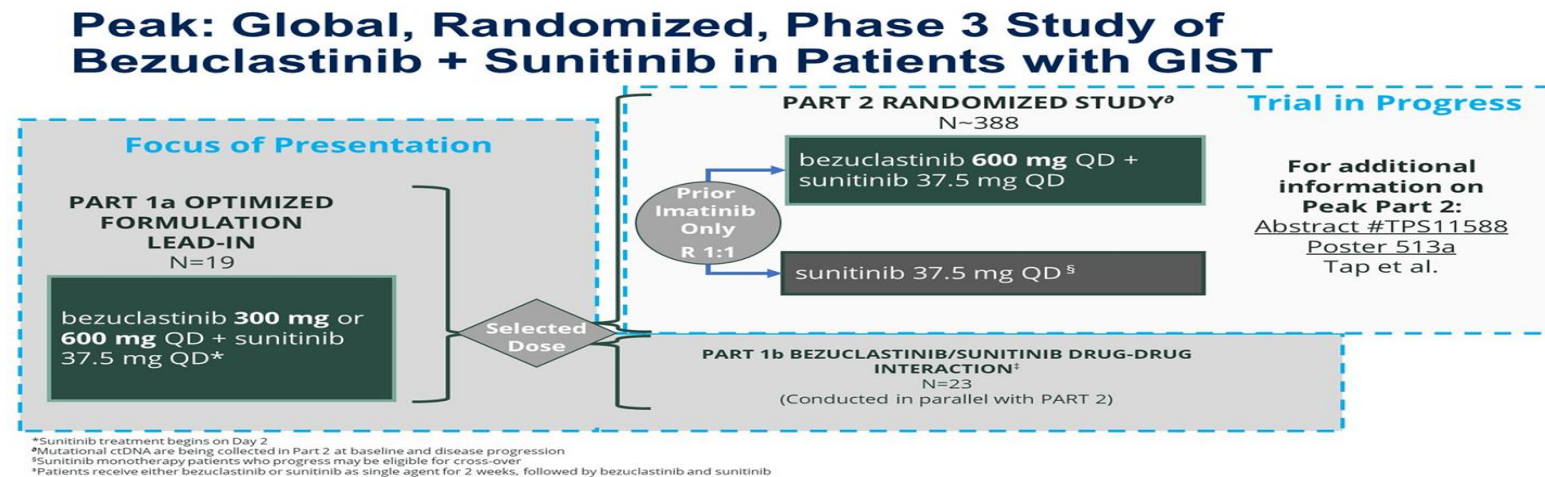
Métastatiques clos / publiés : LENVAGIST



BARCELONA 2024 ESMO congress

Métastatiques clos – résultats en attente :

→ PEAK étude de phase 3 en L2 de Sunitinib vs Sunitinib + Bezuclostinib (inhib *CKIT* exon 17)



# Essais cliniques GIST



Adjuvants clos / publiés : IMADGIST

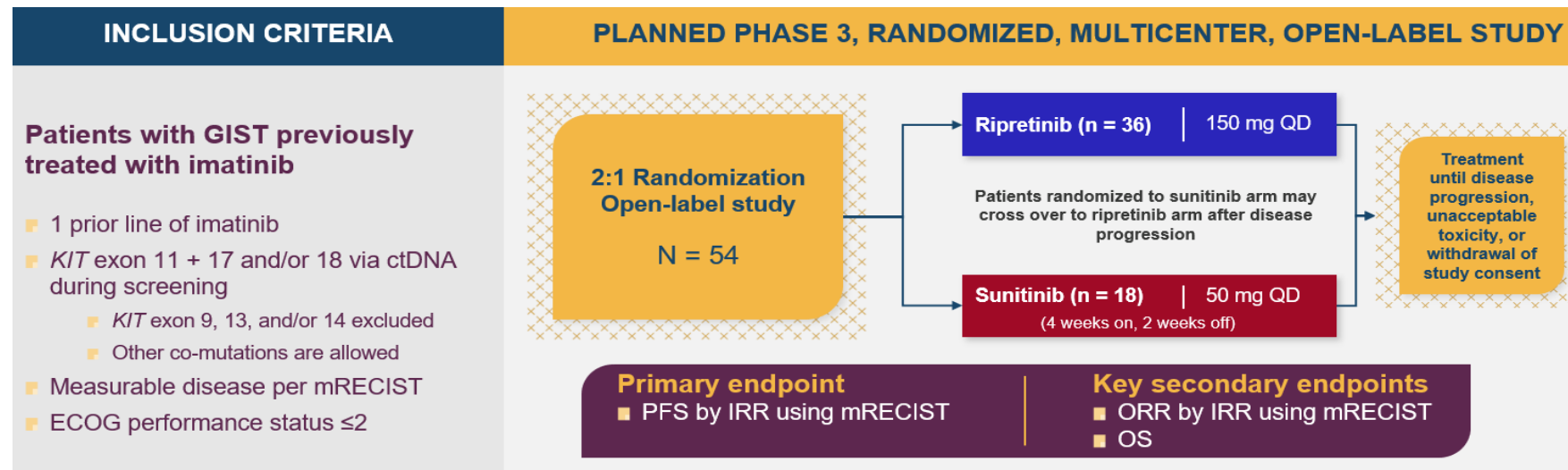
Métastatiques clos / publiés : LENVAGIST



Métastatiques clos – résultats en attente : PEAK étude de phase 3 en L2 de Sunitinib vs Sunitinib + Bezuclastinib (inhib *CKIT* exon 17)

Métastatiques ouverts :

- INSIGHT (PI M Pracht) : **progression imatinib L1 → ctDNA KIT exons 13,14,17 et 18 → si 17 et/ou 18 = randomisation Su vs Ripre**
- ATEZO-GIST (PI M Pracht) : **re-challenge imatinib vs re-challenge imatinib + atezolizumab en n-ième ligne**



# II- Actualisation thésaurus TNE

- Mise à jour référentiel TNE = TNCD mise à jour 11/2023

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

## Chapitre 11 Néoplasies Neuroendocrines Digestives

Date de cette version :  
17/11/2023

COORDONNATEUR : L. de MESTIER (Clichy)

GROUPE DE TRAVAIL : G. CADIOT (Reims), J. CROS (Clichy), S. DEGUELTE (Reims), S. GAUJOUX (Paris), J. HADOUX (Villejuif), V. HAUTEFEUILLE (Amiens), A. IMPERIALE (Strasbourg), S. LABOUREAU (Angers), C. LEPAGE (Dijon), L. de MESTIER (Clichy), M. PERRIER (Reims), M. RONOT (Clichy), T. WALTER (Lyon).

- RIV / Lutathera°

- AMM pour TNE digestives
- RTU après discussion RCP RENATEN régionale + nationale pour carcinoïdes bronchiques (post Everolimus) et autres TNE 68Ga-DOTATOC positives (phéo, paragangliomes, primitif inconnu,...) ET pour **TNE pancréatiques SECRETANTES REFRACTAIRES** -PAS pour TNE pancréatiques **NON SECRETANTES**

→ Attente extension AMM pour TNE-GEP grade 2/3 (Ki<55%) suite à NETTER-2: mPFS 22.8 vs 8.5 M; HR=0.28 p<0.0001

*Singh S et al. Lancet June 2024*

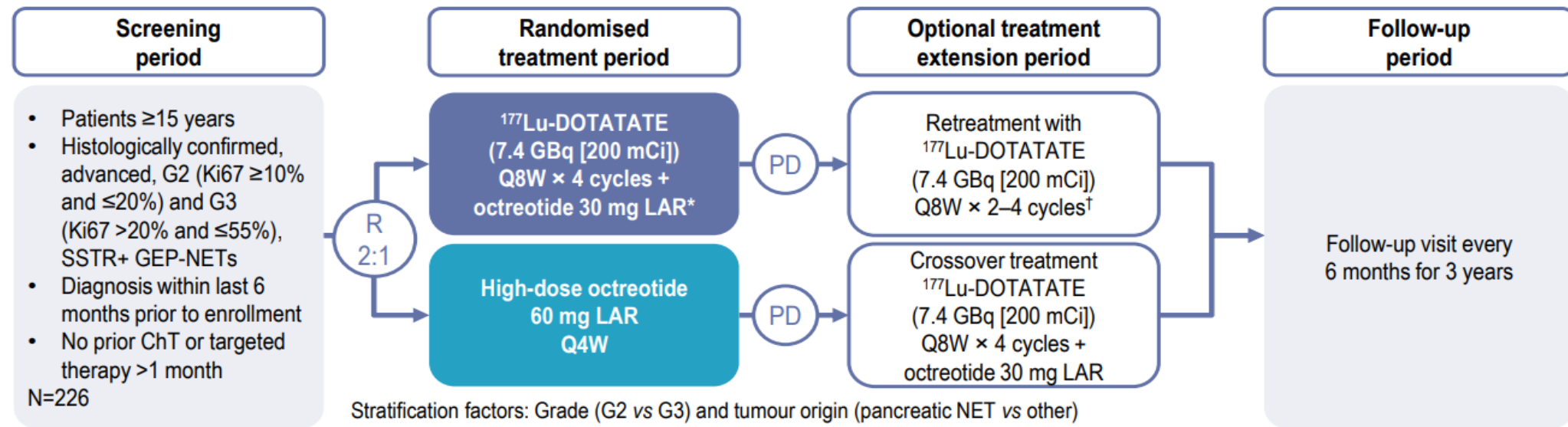
## • RIV / Lutathera°

→ Attente extension AMM pour TNE-GEP grade 2/3 (Ki<55%) suite à NETTER-2: mPFS 22.8 vs 8.5 M; HR=0.28; p<0.0001

*Singh S et al. Lancet June 2024*

### NETTER-2: $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE as a first-line treatment for advanced, well-differentiated, G2/3 GEP-NETs

BARCELONA 2024 **ESMO** congress



#### Median PFS (primary endpoint):

- **22.8 months** ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE group) and **8.5 months** (control group); stratified HR: 0.276 (95% CI: 0.182–0.418);  $p < 0.0001^1$
- G2 NET: HR: 0.306 (95% CI: 0.176–0.530)<sup>2</sup>
- G3 NET: HR: 0.266 (95% CI: 0.145–0.489)<sup>2</sup>

#### ORR (secondary endpoint):

- **43.0%** ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE group) and **9.3%** (control group); stratified OR: 7.81 (95% CI: 3.32–18.40);  $p < 0.0001^1$
- G2 NET: OR: 5.83 (95% CI: 2.12–16.00)<sup>2</sup>
- G3 NET: OR: 11.57 (95% CI: 2.48–53.97)<sup>2</sup>

# Place CABOZANTINIB?

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

- 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

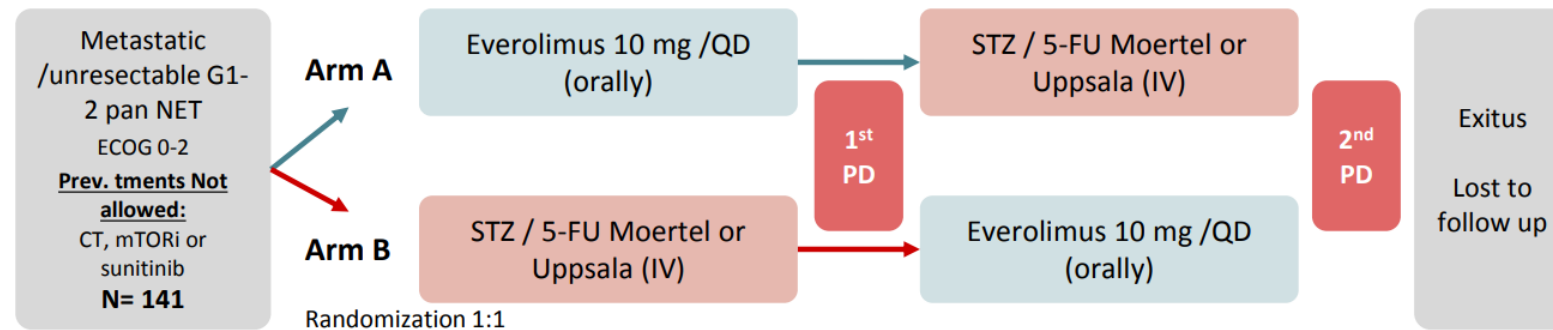
- extra-pancreatic NET : mPFS= 8.3 vs 3.3M HR=0.45

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

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

# SEQTOR trial: Evero ou 5FU/STZ en L1?

## STUDY DESIGN & METHODS



mPFS1 identiques (Obj. principal)  
ORR 30% vs 11 en faveur 5FU/STZ  
OS en faveur bras 1 mais NS

## Conclusion

- ❖ In the SEQTOR trial, everolimus upfront showed better outcomes in patients with treatment-naïve or grade 1 panNETs, whereas STZ/5-FU can be recommended in patients with grade 2 when tumor shrinkage is clinically relevant.



# Essais cliniques TNE

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



$^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC x 6 cycles (+- SSA pour contrôler symptômes)

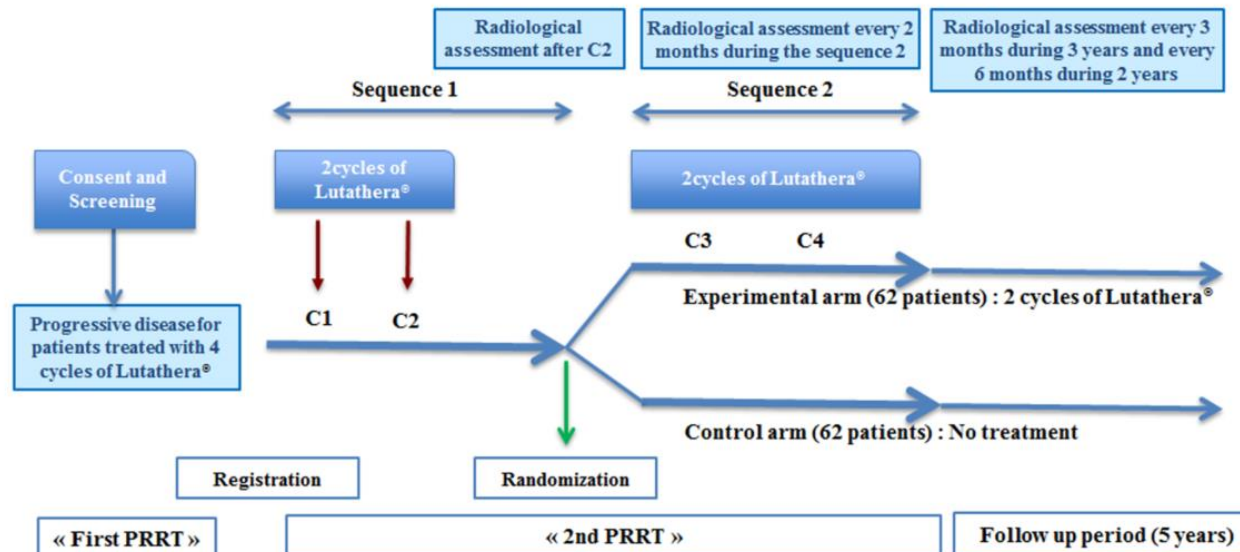
traitement Standard au choix de l'investigateur :  
CAPTEM ou FOLFOX

Everolimus,

Ouverts Lyon, Toulouse,  
Pessac  
**Nantes ouvert**

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

**Etude COMPOSE**



**Etude RELuTH**

# III- Actualisation Tumeurs Desmoïdes

- Référentiel Desmoïdes = TNCD mise à jour 05/2022

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Tumeurs desmoïdes de localisation abdominale sporadiques ou associées à une polypose adénomateuse

- Conclusions ESMO 2022: NIROGACESTAT = OGSIVEO® en accès précoce
  - **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**
    - risque de dysfonctions ovariennes / troubles menstruels

- CRYOTHERAPIE: début 2025



Dr MORCET DELATTRE (+ essai CRYODESMO-02 cryo vs traitement médical)



# Réunion Régionale de Cancérologie Digestive - R2CD

Brest le 29 Novembre 2024

[m.pracht@rennes.unicancer.fr](mailto:m.pracht@rennes.unicancer.fr)

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

Drs Samuel LE SOURD et Marc PRACHT

