

La

# LETTRE FFCD

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

桜の時期

Numéro 31 - Avril 2019

<http://www.ffcd.fr/>



3	<b>ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT</b>
4	<b>LA PAROLE AUX COORDONNATEURS DES ESSAIS EN COURS</b>
4	<b>I - OESOPHAGE</b>
4	▶ <b>CANCERS DE L'ŒSOPHAGE OPÉRABLES</b>
4	• PRODIGE 32 - ESOSTRATE 1
5	▶ <b>CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES MÉTASTATIQUES DE L'ŒSOPHAGE</b>
5	• PRODIGE 62 - OESIRI
6	<b>II - ESTOMAC</b>
6	▶ <b>CANCERS GASTRIQUES : PRÉVENTION DE LA CARCINOSE PÉRITONÉALE</b>
6	• GASTRICHIP - PRODIGE 36
7	▶ <b>CANCERS GASTRIQUES AVANCÉS</b>
7	• PRODIGE 51 - GASFOX
7	• PRODIGE 59 - DURIGAST
8	• PRODIGE 55 - SOCRATE
10	• COHORTE METESTOMAC : COHORTE DE PRATIQUE DANS LES CANCERS GASTRIQUES ET DE LA JONCTION OESO-GASTRIQUE MÉTASTATIQUES
10	▶ <b>CANCERS OESOGASTRIQUES AVANCÉS</b>
10	• PRODIGE 58 - REGIRI
11	▶ <b>CANCERS GASTRIQUES DE STADE IV</b>
11	• PRODIGE 47 - SURGIGAST
14	<b>III - COLORECTAL</b>
14	▶ <b>CANCERS COLIQUES STADE III A HAUT RISQUE</b>
14	• PRODIGE 52 - IROCAS
15	▶ <b>CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES</b>
15	• PRODIGE 39 - STRATEGIC 1
16	• OPTIPRIME - FFCD 1605
18	• PRODIGE 43 - PACHA 01
18	• PRODIGE 53 - SULTAN
17	• PRODIGE 49 - OSCAR
22	• PRODIGE 25 - FOLFA
24	• PRODIGE 66 - COLAGE
25	▶ <b>CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES MSS</b>
25	• FFCD 1703 - POCHI
26	▶ <b>CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES MSI</b>
26	• COHORTE NATIONALE COLOMINE 2
27	<b>IV - PANCRÉAS</b>
27	▶ <b>CANCERS DU PANCRÉAS RÉSÉCABLES</b>
27	• PRODIGE 48 - PANACHE 01
29	▶ <b>CANCERS DU PANCRÉAS OPÉRÉS</b>
29	• PRODIGE 56 - APACaPOP
30	▶ <b>CANCERS DU PANCRÉAS LOCALEMENT AVANCÉS OU MÉTASTATIQUES</b>
30	• PRODIGE 63 - TEDOPaM
32	▶ <b>CANCERS DU PANCRÉAS MÉTASTATIQUES</b>
32	• PRODIGE 61 - FUNGEMAX
33	<b>V - VOIES BILIAIRES</b>
33	• PRODIGE 57 - IMMUNO-BIL
34	<b>VI - ANUS</b>
34	• PRODIGE 60 - SCARCE
36	<b>LISTE DES ESSAIS CLINIQUES PROMUS OU COORDONNÉS PAR LA FFCD</b>
43	<b>LISTE DES COHORTES PROMUES OU COORDONNÉES PAR LA FFCD</b>
45	<b>AGENDA DE LA FFCD</b>
47	<b>CRGA : NOUVEAUX LOCAUX</b>



## ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT

Chers Amis, Chers Collègues, membres de la FFCD,

**V**oici revenu le temps des fleurs de cerisiers, moment clé de la vie culturelle japonaise « 桜の時期 », le temps de l'éphémère beauté, le temps de l'introspection... avons nous fait les bons choix pour nous, pour nos proches, pour l'avenir de la FFCD ?

La FFCD a bientôt 40 ans et peut s'inspirer des traditions millénaires du Japon qui montrent les bienfaits de la réflexion avant l'action, de l'harmonie du groupe, de la conscience de l'éphémère... nos choix doivent éviter les facilités du court terme pour avoir un impact significatif sur l'évolution des cancers digestifs, ce sont les choix forts qui nous permettront de répondre à notre double objectif de formation et de recherche clinique. Former, sur un temps court et intense, comme le temps de la floraison des cerisiers, des générations de médecins francophones à la cancérologie digestive. Le cours intensif de Paris est déjà un succès et celui de septembre à Dijon pendant la visite de nos amis chinois sera également un temps fort.

Le temps de l'éphémère floraison des cerisiers est aussi un moment de partage intense tourner vers l'avenir d'une saison nouvelle. Nous souhaitons améliorer le partage des informations, en utilisant tous les moyens actuels de communication, c'est pourquoi nous avons décidé d'utiliser, avec l'aide de professionnels, l'ensemble des vecteurs actuels pour que vive la communauté des membres de la FFCD, nous garderons la lettre de la FFCD, nous investirons les réseaux sociaux pour diffuser vite et de manière ciblée l'information sur les études cliniques. Nous déploierons les modalités actuelles de diffusion de la connaissance (mook, e-learning).

Le temps de la floraison est également le moment de l'espoir d'une belle saison et le temps du réveil des actions. Nous avons de grands espoirs pour les inclusions dans les études en particulier dans les situations fréquentes comme le traitement adjuvant des cancers colorectaux (PRODIGE 50), les adénocarcinomes gastriques métastatiques (PRODIGE 51) ou les adénocarcinomes du pancréas métastatiques (PRODIGE 61).

Que les cerisiers fleurissent et que vous profitiez tous intensément des plaisirs éphémères du temps qui passe...

**Professeur Pierre Michel**  
*Président de la FFCD*



## LA PAROLE AUX COORDONNATEURS

### DES ESSAIS EN COURS

#### I - OESOPHAGE

##### ► CANCERS DE L'ŒSOPHAGE OPÉRABLES

###### ● **PRODIGE 32 - ESOSTRATE 1**

Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'oesophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie.

Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II-III.

Coordonnateur : Laurent *BEDENNE*

Le point actuel de PRODIGE 32 - ESOSTRATE est très encourageant : 42 centres ouverts, 29 actifs, dont 5 en Suisse et 1 en Belgique.

Par rapport à mars 2018 les enregistrements sont passés de 56 à 106 sur 228 (46 %) pour la phase II et les randomisations de 16 à 32 sur 114 (28 %). Comme il existe un décalage de plusieurs semaines entre l'enregistrement et la randomisation, ce pourcentage va augmenter.

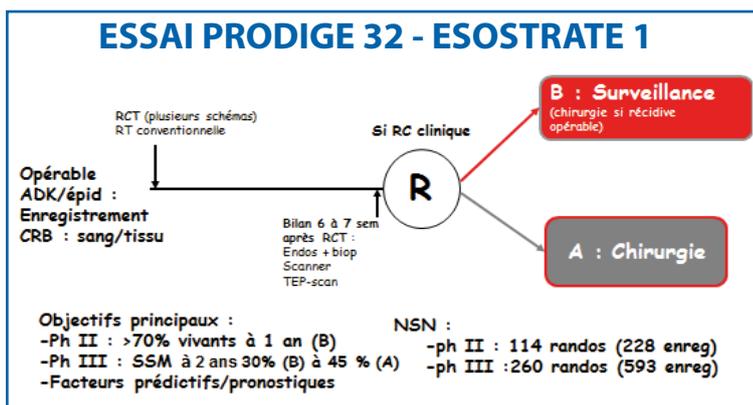
Quoiqu'il en soit, il sera en dessous des 50 % attendus de randomisations, c'est pourquoi nous avons adopté en comité directeur le 6 mars un amendement visant à autoriser un deuxième bilan 3 à 4 semaines après le premier en cas de doute raisonnable sur la réalité d'une réponse clinique complète.

Place aux jeunes : le Dr Antoine Drouillard (CHU Dijon) prend la relève de Laurent Bedenne comme coordonnateur.

Cet essai avance à un rythme modéré mais régulier de 3 à 4 inclusions mensuelles, la courbe d'inclusion se rapproche de la courbe théorique, et les centres belges qui viennent d'être activés devraient monter en puissance. La question posée n'est pas susceptible de se démoder. En effet tous les progrès thérapeutiques peuvent être adoptés sans dénaturer l'essai : quelle que soit la façon d'arriver à la RC clinique, c'est à partir de celle-ci que commence la comparaison.

Un point d'interprétation d'un critère de non-inclusion : une perte de poids > 15 % **sans récupération après prise en charge nutritionnelle** empêche théoriquement l'enregistrement. Or de nombreuses équipes chirurgicales ne contre-indiquent pas une intervention si l'état nutritionnel commence à s'améliorer après prise en charge, même si le poids n'est pas revenu au poids habituel moins 15 %. Ce critère doit donc être interprété et non appliqué à la lettre, d'autant qu'il est écrit « récupération » et non « récupération intégrale ». En cas de doute, adressez-vous au coordonnateur.

L'équipe de coordination et gestion de PRODIGE 32 - ESOSTRATE remercie tous les centres qui ont inclus des patients, avec une mention spéciale pour le centre privé Sainte-Catherine à Avignon (22), Winterthur (SAKK) (9), Lille CHU (9), Saint Gallen (SAKK) (8) et Dijon CHU (6).





## ► CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES MÉTASTATIQUES DE L'ŒSOPHAGE

### ● **PRODIGE 62 - OESIRI**

Essai évaluant le Nal-IRI versus PACLITAXEL en deuxième ligne de traitement chez les patients atteints de carcinome épidermoïde de l'œsophage métastatique.

Essai multicentrique randomisé de phase II.

Coordonnateur : David TOUGERON

Dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage métastatiques, après un échec d'une chimiothérapie de 1ère ligne à base de platine, il n'y a pas de standard validé. L'irinotécan ou un taxane sont toutefois proposés en pratique courante chez les patients en bon état général. Dans une situation clinique proche, en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement des adénocarcinomes œso-gastrique avancés, une étude de phase II randomisée, a montré des résultats encourageants avec le Nal-IRI en terme de réponse et de tolérance. Les taux de réponse étaient de 13,6 % avec le Nal-IRI versus 6,8 % avec l'irinotécan et 15,9 % avec le docétaxel (Roy et al., Ann Oncol 2013).

L'étude PRODIGE 62 - OESIRI (FFCD 1701) a pour but d'évaluer chez 106 patients l'efficacité de l'irinotécan nanoliposomal (Nal-IRI) plus 5FU versus paclitaxel en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage métastatique.

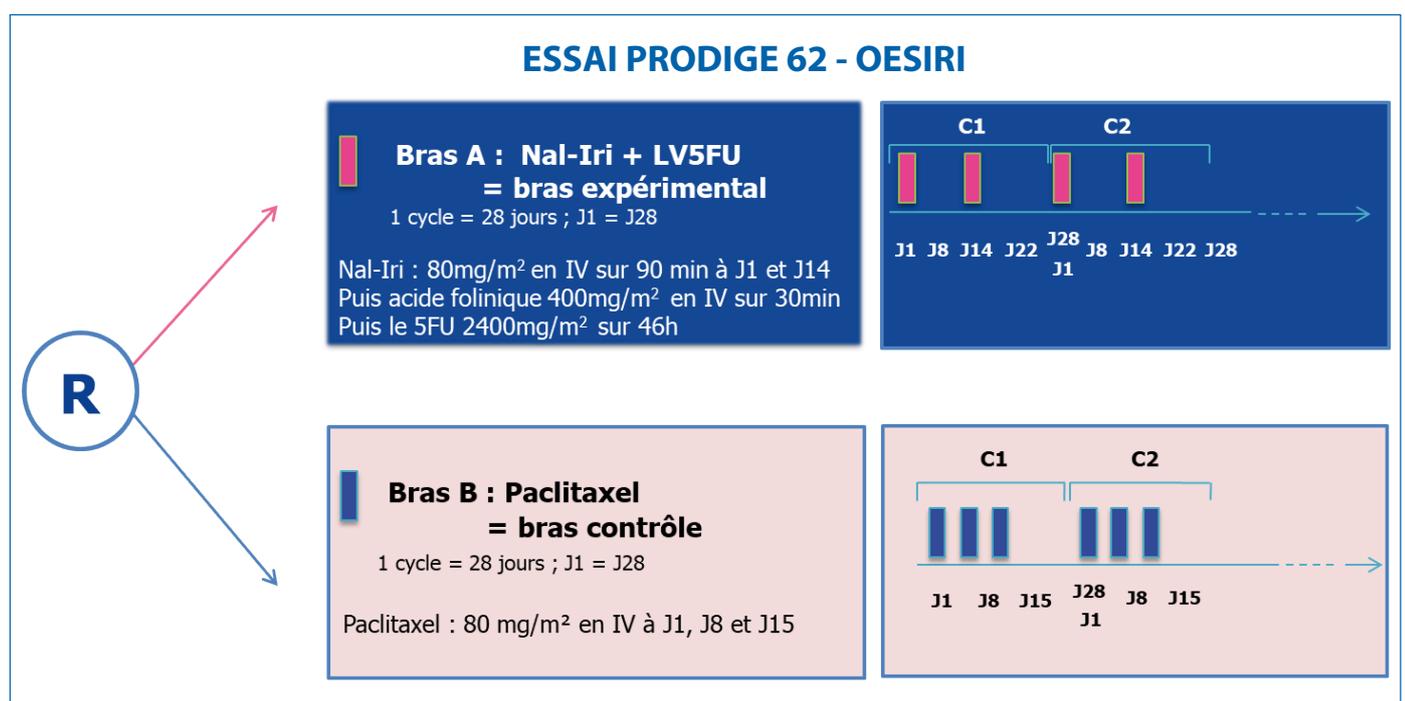
Cette phase II randomisée, avec pour objectif principal le taux de patients vivants à 9 mois, pourra servir de base à un essai de phase III. Il s'y associe une étude ancillaire analysant l'ADN tumoral circulant comme marqueur pronostique et/ou prédictif de réponse à la chimiothérapie.

Les patients avec une tumeur localement avancée, traités par sel de platine ± radiothérapie ± chirurgie, sont également inclusibles en cas de progression métastatique dans les 6 mois.

L'ouverture des centres a débuté en décembre 2018. Actuellement 32 centres sont ouverts.

Le rythme d'inclusion attendu est de 3 patients par mois.

Nous comptons sur vous tous !





## II - ESTOMAC

### ► CANCERS GASTRIQUES : PRÉVENTION DE LA CARCINOSE PÉRITONÉALE

#### ● **PRODIGE 36 - GASTRICHIP**

Intérêt de la ChimioHyperthermie IntraPéritonéale (CHIP) adjuvante à l'oxaliplatine dans le traitement curatif des cancers gastriques avancés.

Étude nationale, randomisée et multicentrique de phase III.

Les dernières inclusions attendues...

Coordonnateur : Olivier GLEHEN

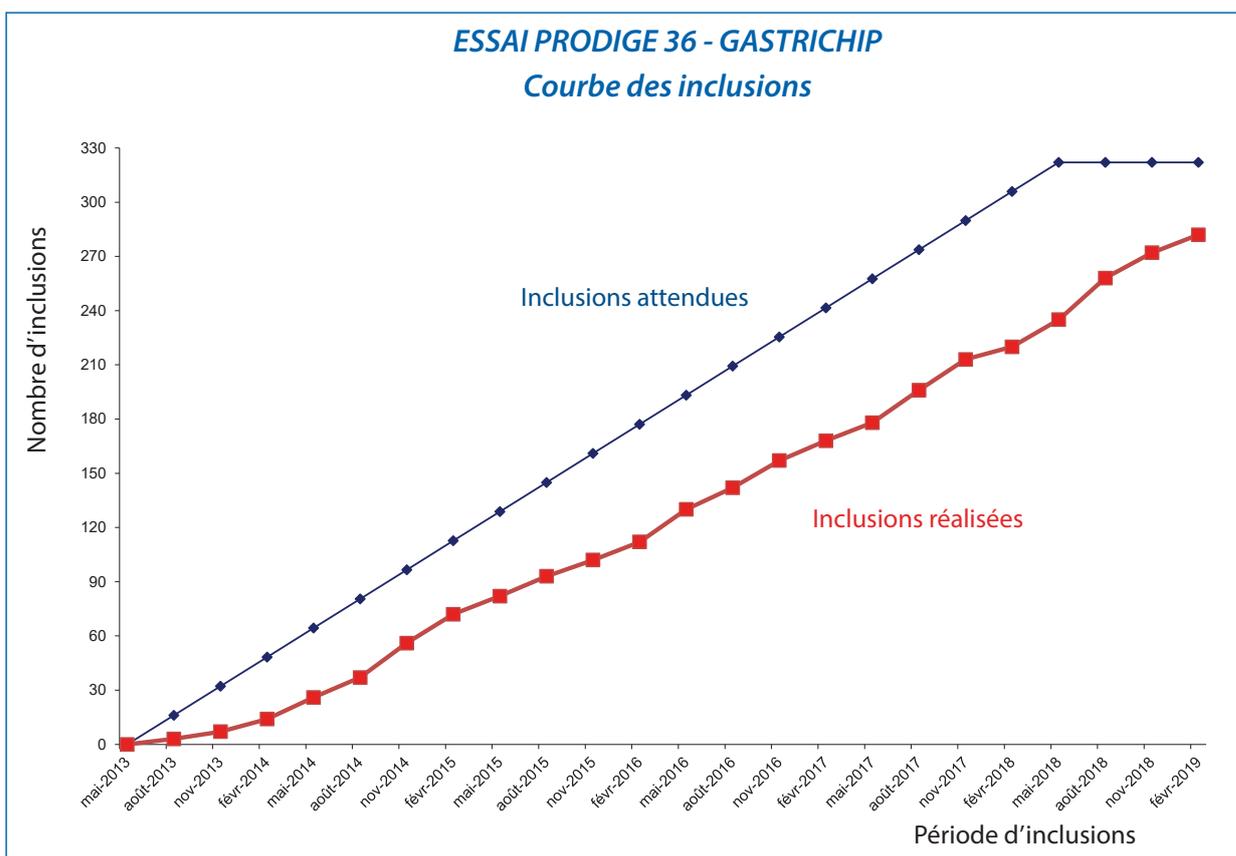
L'étude PRODIGE 36 - GASTRICHIP concerne les patients atteints de tumeurs gastriques T3/T4 résécables et/ou N+ et/ou cytologies péritonéales positives. En résumé, les patients à haut risque de récidiver sous forme de carcinose péritonéale après une gastrectomie. L'étude vise à analyser l'impact de la ChimioHyperthermie IntraPéritonéale (CHIP) adjuvante à une gastrectomie curative.

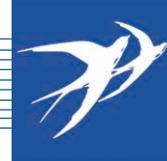
Les inclusions qui ont débuté en juillet 2013 et devaient durer 3 ans, ont été prolongées jusqu'en 2020. Aujourd'hui, l'objectif à atteindre de 306 patients randomisés (1:1)

est proche. Nous sommes à 235 grâce à la collaboration active de plusieurs centres espagnols qui sont venus renforcer le recrutement des centres français. Trente-trois centres participent désormais activement aux inclusions dans GASTRICHIP (France : 27 ; Espagne : 6).

Nous sommes optimistes et vu le rythme des inclusions des derniers mois, nous espérons terminer les inclusions avant la date butoir de 2020 !

Merci à tous pour votre investissement qui ne se dément pas au fil des ans. Nous sommes dans la dernière ligne droite, ne faiblissons pas !





## ► **CANCERS GASTRIQUES AVANCÉS**

### ● **PRODIGE 51- GASTFOX**

**Essai randomisé de phase III évaluant le FOLFOX avec ou sans Docétaxel (TFOX) en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes œsogastriques localement avancés ou métastatiques.**

*Coordonnateur : Aziz ZAANAN*

L'étude GASTFOX est un essai PRODIGE (51) de phase III promu par la FFCD dont l'objectif principal est de montrer que l'adjonction du docetaxel au FOLFOX (TFOX) permet une amélioration significative de la survie sans progression (5,5 à 7,5 mois : HR=0,73) en première ligne de traitement du cancer gastrique avancé. Les objectifs secondaires sont la survie globale, le taux de réponse objective, mais aussi la toxicité et la qualité de vie. Cette étude prévoit d'inclure 506 patients avec les critères d'inclusion suivants: adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique, localement avancé ou métastatique, HER2 négatif, OMS 0-1, naïfs de (radio)-chimiothérapie (en dehors d'un traitement adjuvant terminé depuis plus de 12 mois).

La communication des résultats de l'étude FLOT4 qui

a permis d'ériger cette trithérapie (5FU-oxaliplatine-docetaxel) comme nouveau standard péri-opératoire des formes résécables, est un réel espoir qui vient renforcer la conviction que le TFOX permettra d'améliorer également le pronostic des patients en situation métastatique.

Les coordonnateurs tiennent à remercier l'ensemble des centres investigateurs pour la confiance apportée à ce projet et le dynamisme des inclusions. Après 2 ans depuis l'ouverture de l'étude, nous avons inclus 160 patients grâce aux 59 centres actuellement actifs qui permettent maintenant un rythme d'inclusion soutenu d'une dizaine de patients par mois.

Merci pour votre confiance et continuons sur cette lancée !

### ● **PRODIGE 59 - DURIGAST**

**Étude de phase II randomisée évaluant le FOLFIRI plus durvalumab versus le FOLFIRI plus durvalumab et trémélumab en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement des patients présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique.**

*Coordonnateur : David TOUGERON*

Les inhibiteurs d' « immune checkpoint » (ICI) ont montré une certaine efficacité en monothérapie dans les adénocarcinomes de l'estomac non résécables en échappement à la chimiothérapie. La combinaison d'un anti-PD1 plus un anti-CTLA4 semble plus efficace que la monothérapie.

L'étude PRODIGE 59 - DURIGAST - (FFCD 1801) a pour but d'évaluer chez 94 patients l'efficacité du FOLFIRI plus durvalumab (anti-PD-L1) versus le FOLFIRI plus durvalumab et trémélimumab (anti-CTLA4) en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement des patients avec un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique non résécable progressif après une première ligne à base de platine. Les

patients avec une tumeur progressive sous traitement néo-adjuvant ou adjuvant (ou dans les 6 mois après), sont également inclusibles.

**Tous les patients inclus dans l'essai GASTFOX en 1<sup>ère</sup> ligne pourront donc participer à DURIGAST en 2<sup>ème</sup> ligne.** Cette phase II randomisée, avec pour objectif principal la SSP à 4 mois, pourra servir de base à un essai de phase III. A la demande de l'ANSM il sera réalisée une phase de safety en 2 étapes pour évaluer la tolérance de cette combinaison (5 patients sous FOLFIRI + durvalumab puis randomisation de 6 patients : 3 sous FOLFIRI + durvalumab et 3 sous FOLFIRI + durvalumab + trémélimumab).



Il s'y associe des études ancillaires pour identifier d'éventuels marqueurs prédictifs d'efficacité de cette combinaison thérapeutique notamment l'ADN tumoral

circulant, la charge mutationnelle et la flore intestinale.

L'ouverture des centres est planifiée en juin 2019. Nous comptons sur vous tous !

## ● **PRODIGE 55 - SOCRATE**

**Étude de phase II randomisée multicentrique évaluant le Ramucirumab seul ou associé au Paclitaxel en seconde ligne, chez des patients âgés de 70 ans et plus, atteints d'un adénocarcinome avancé de l'estomac ou de la jonction oesogastrique.**

*Coordonnatrice : Astrid LIÈVRE*

Environ 40 % des cancers gastriques surviennent chez des patients de plus de 70 ans. Et pourtant, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude randomisée dédiée aux sujets âgés évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie dans les cancers gastriques avancés, que ce soit en première ou deuxième ligne de traitement.

En 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique, plusieurs chimiothérapies cytotoxiques (irinotecan en monothérapie ou associé au 5FU, taxanes) ont montré dans des essais de phase 3 leur supériorité par rapport à des soins de support et sont considérés comme des standards dans cette situation (Thuss-Patience Eur J Cancer 2011; Kang J Clin Oncol 2012; Hironaka J Clin Oncol 2013; Ford Lancet Oncol 2014; Guimbaud J Clin Oncol 2014). Cependant, l'âge des patients inclus dans ces études était inférieur à 65 ans, ce qui ne permet pas d'extrapoler ces résultats à une population de patients âgés, potentiellement fragiles, plus à risque de faire des toxicités et pour laquelle le maintien de la qualité de vie est un objectif majeur.

Par conséquent, **la chimiothérapie cytotoxique ne peut être considérée comme un véritable standard de 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients âgés atteints de cancer gastrique avancé.**

Dans cette situation, le ramucirumab a, quant à lui, montré son intérêt tout d'abord en monothérapie versus placebo dans l'étude de phase 3 REGARD (Fuchs Lancet 2014), puis en association au paclitaxel versus paclitaxel/placebo dans l'étude RAINBOW (Wilke Lancet Oncol 2014).

La combinaison ramucirumab + paclitaxel est donc devenue un standard dans cette situation mais, comme

vous le savez le ramucirumab n'est pas remboursé et est donc inaccessible pour la très grande majorité des cliniciens (et des patients!) en France. Par ailleurs, peu de patients âgés ont été inclus dans les essais REGARD et RAINBOW. Au vue de ces données, **le ramucirumab en monothérapie, compte-tenu de sa bonne tolérance, constitue donc une alternative intéressante à la combinaison ramucirumab/paclitaxel chez les patients âgés en termes d'efficacité/tolérance/qualité de vie.**

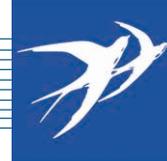
L'essai SOCRATE permet d'avoir accès au ramucirumab pour tous les patients de cette étude et d'évaluer, dans cette population âgée un peu plus fragile, l'intérêt d'y associer ou non le paclitaxel en termes de survie globale, mais également de qualité de vie. Les patients concernés (âgés, PS 0-1 en 2<sup>ème</sup> ligne) ne sont pas très fréquents. Nous avons donc besoin de la participation d'un grand nombre de centres pour assurer une dynamique d'inclusion (objectif: au moins 2 patients/mois) grâce à un screening actif des patients âgés en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement afin de réussir cet essai.

**L'essai a ouvert en septembre 2018 et s'est déployé sur 68 centres en France. Depuis novembre 2018, 4 patients ont déjà été inclus!**

Il est prévu d'inclure un total de 112 patients. Nous comptons donc sur votre participation et restons à votre disposition en cas de questions.

### **Population de l'étude**

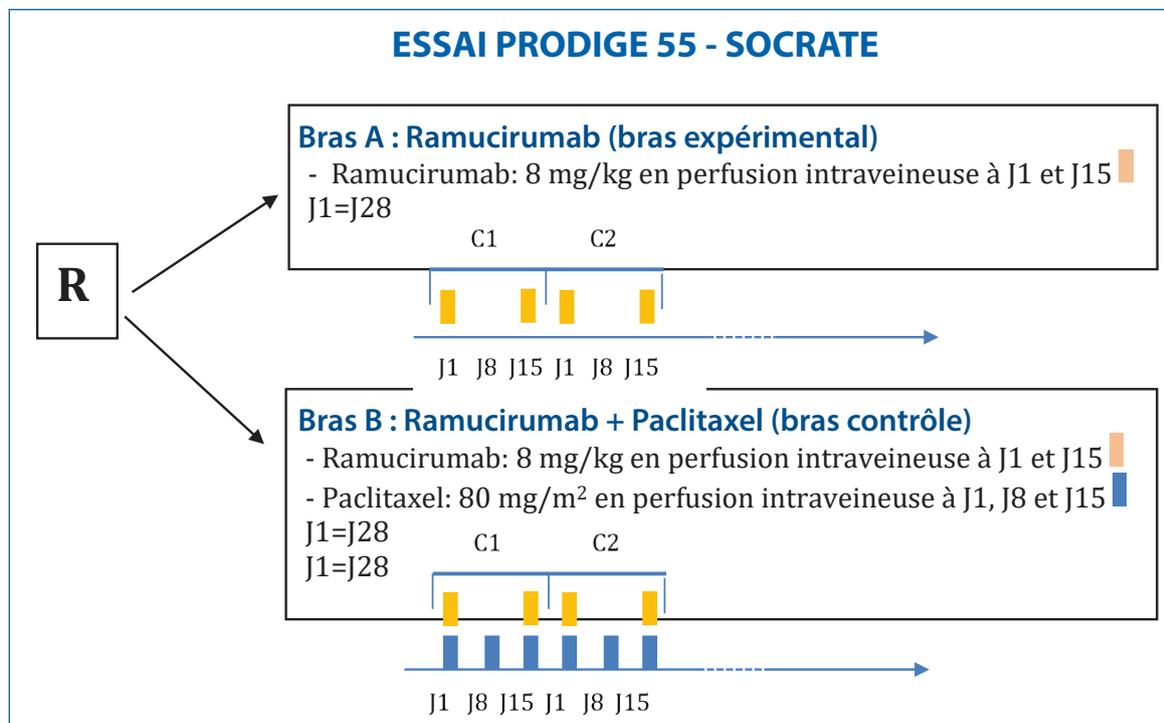
Sont incluables dans l'étude tous les patient  $\geq 70$  ans, en bon état général (PS 0-1) ayant un adénocarcinome avancé gastrique ou de la jonction oeso-gastrique, quel que soit le statut HER2, ayant progressé sous une



première ligne à base de fluoropyrimidine + sel de platine (+/- anthracycline ou trastuzumab) ou d'irinotécan. Les patients progressifs dans les 6 mois suivant l'arrêt d'une

chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidine et sel de platine sont également incluables. Les lésions tumorales peuvent être mesurables ou non.

## Schéma de l'étude, objectif et études ancillaires



L'objectif principal de l'étude est d'évaluer à la fois la survie globale et la qualité de vie des patients. Il est donc impératif que les questionnaires de qualité de vie (questionnaire EORTC QLQ-C30 et QLQ-ELD14 spécifique des patients âgés) soient remplis afin de pouvoir analyser ce co-critère principal.

Cette étude prévoit une analyse de l'impact pronostique et prédictif des paramètres gériatriques sur la réponse et la toxicité des traitements. Il est donc important de renseigner les données oncogériatriques prévues dans l'étude et d'impliquer, si possible, vos collègues gériatres dans le cadre de cet essai. Le score IADL est obligatoire car c'est un critère de stratification de l'essai.

A cette étude sont couplées 3 études ancillaires :

- Une analyse de l'ADN tumoral circulant (avant et précocement sous traitement) afin d'évaluer sa valeur pronostique et prédictive de la réponse au traitement
- Une analyse de la pharmacocinétique du ramucirumab afin d'évaluer son intérêt dans la prédiction de la réponse et de la tolérance au traitement

- Une analyse de facteurs scannographiques précoces de réponse au traitement.

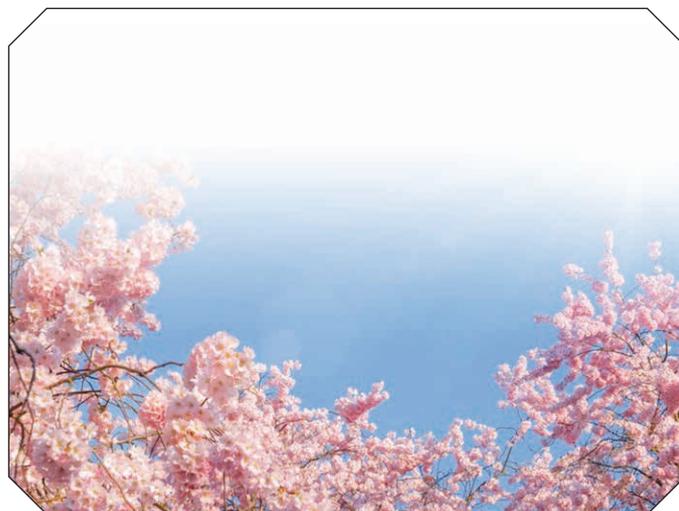
Nous comptons sur votre implication pour faire de l'étude SOCRATE une réussite.

Contact pour le promoteur :

Flore GEILLON - Chef de projets FFCD

Tél.: +33 3 80 39 34 83

Email : [flore.geillon@u-bourgogne.fr](mailto:flore.geillon@u-bourgogne.fr)





## ● COHORTE METESTOMAC

**Cohorte de pratique dans les cancers gastriques et de la jonction oeso-gastrique métastatiques.**

*Coordonnateur : Sylvain MANFREDI*

Grace à votre implication la cohorte METESTOMAC a inclus 182 patients en 1 an, dépassant l'objectif initial de 150 patients. La cohorte est fermée aux inclusions depuis avril 2017.

Le protocole de cette cohorte prévoit un suivi de 2 ans de tous ces patients. Cette période de 2 ans prendra fin en avril 2019, 2 ans après l'inclusion du dernier patient.

**Nous vous demandons de bien vouloir compléter les dossiers des patients décédés et d'actualiser les dates de dernières nouvelles et les données des patients en vie, pour fin avril 2019.**

Le point réalisé début novembre 2018 rapportait 117 patients décédés parmi lesquels :

- ▶ 79 dossiers sont clos avec quelques données manquantes.
- ▶ 3 dossiers sont non renseignés pour la plupart des données.
- ▶ Pour 35 dossiers les lignes 2 et ultérieures ne sont pas renseignées.

Pour 66 patients vivants les dates de dernières nouvelles sont parfois anciennes (2016).

Pour rappel le but de cette cohorte est de faire une « photographie » de nos pratiques dans le cancer de l'estomac métastatique et de permettre une réflexion sur les futurs essais à développer. Le plus tôt nous aurons les données de cette cohorte, le plus tôt nous pourrons les analyser, les communiquer et orienter nos futurs essais estomac.

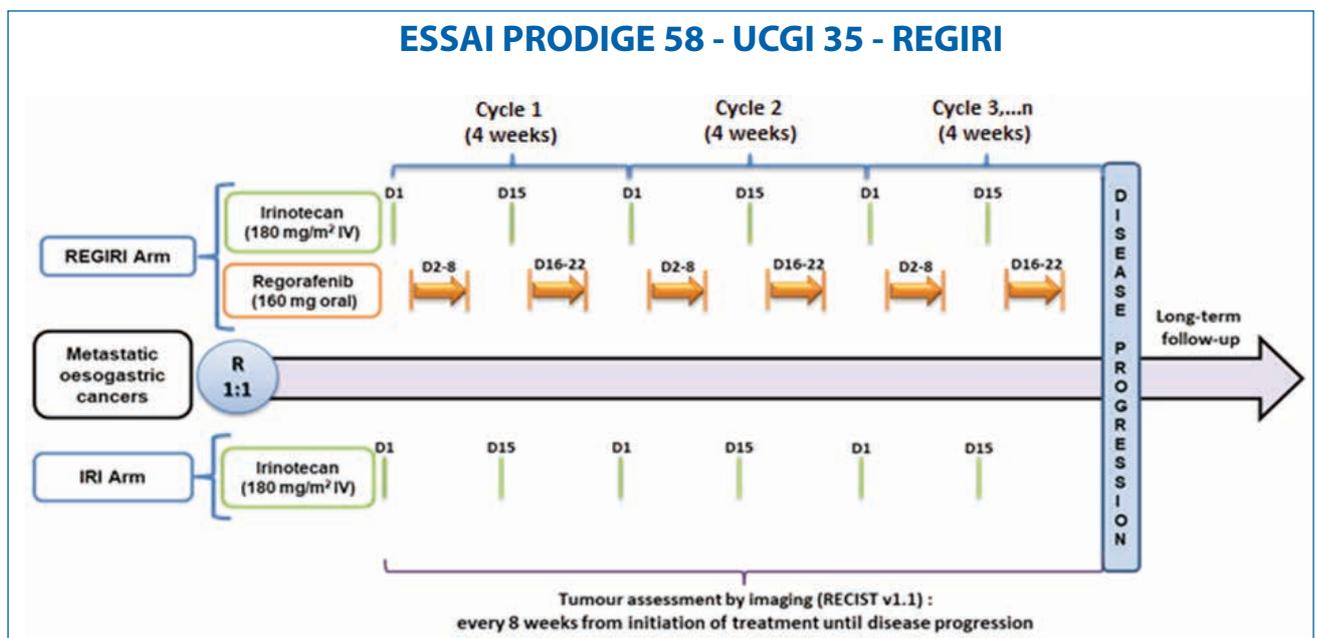
Merci encore à tous pour votre implication dans cette cohorte.

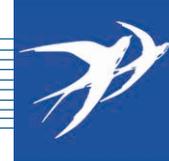
## ▶ CANCERS OESOGASTRIQUES AVANCÉS

### ● PRODIGE 58 - UCGI 35 - REGIRI

**Essai de phase II randomisé évaluant l'association du REGorafenib et de l'IRInotecan en deuxième ligne de traitement des patients atteints d'un adénocarcinome œsogastrique métastatique.**

*Coordonnatrice : Emmanuelle SAMALIN-SCALZI*





L'étude REGIRI est un essai PRODIGE de phase II randomisé dont l'objectif principal est de montrer un bénéfice de l'association régorafénib+irinotecan sur la **survie globale** (6 à 10 mois de survie : HR = 0,60) par rapport à l'irinotecan en monothérapie, des patients traités en seconde ligne d'un adénocarcinome oesogastrique métastatique. Les objectifs secondaires sont la survie sans progression, le taux de contrôle de la maladie, le taux de réponse objective ainsi que la tolérance et la qualité de vie.

Actuellement après échec d'une chimiothérapie à base de 5FU et sels de platine les options thérapeutiques comprennent l'irinotecan (monothérapie ou FOLFIRI), le paclitaxel seul ou combiné au ramucirumab (mais le ramucirumab est non remboursé en France). Le

régorafénib, inhibiteur de multiples protéines kinases a déjà été évalué en monothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus dans les cancers gastriques métastatiques avec des résultats prometteurs (essai INTEGRATE) et un essai de phase III est en cours (INTEGRATE II).

Cent cinquante-quatre patients sont prévus au total ayant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, métastatique, asymptomatique, ECOG 0-1, ayant progressé après une première ligne de traitement à base de 5FU et platine.

Les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne dans GASTFOX (FOLFOX vs TFOX) sont donc éligibles dans REGIRI à progression.

Actuellement 2 centres sont ouverts et 1 patient a été randomisé (date ouverture 1<sup>er</sup> centre : 30 janvier 2019).

## ► **CANCERS GASTRIQUES DE STADE IV**

### ● **PRODIGE 47 - SURGIGAST**

**Chirurgie plus chimiothérapie versus chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un cancer gastrique de stade IV**

**Étude de phase III multicentrique, prospective, randomisée en deux groupes parallèles, ouverte, contrôlée**

L'étude SURGIGAST promue par le CHRU de Lille a reçu l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 08 novembre 2016 et l'avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) le 02 mars 2017.

L'étude SURGIGAST est une recherche biomédicale visant à comparer la survie globale chez les patients atteints d'un cancer métastatique de l'estomac avec et sans résection de la tumeur primitive.

Cette étude est prospective, multicentrique, randomisée en 2 groupes parallèles, impliquant la quasi-totalité des centres hospitaliers et centres de lutte contre le cancer français. Elle prévoit l'inclusion de 424 patients sur une durée de 3 ans. Le numéro *ClinicalTrials.gov* a été obtenu sous la référence NCT03042169.

L'objectif secondaire est de comparer les deux bras de traitement selon les critères suivants : qualité de vie, survie sans progression, morbidité et mortalité postopératoires

liées à la chirurgie, toxicités liées à la chimiothérapie, durée globale d'hospitalisation et nombre de procédures interventionnelles palliatives.

Les critères d'inclusion principaux sont :

- Homme ou femme  $\geq$  18 ans
- Diagnostic d'adénocarcinome de stade IV avec preuve histologique de la tumeur gastrique
- Aucun traitement antérieur (chirurgie et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie) pour ce diagnostic, autre qu'un traitement endoscopique local
- Tumeur primitive localement résécable
- Un seul site métastatique situé au sein d'un organe solide (foie, poumons, glandes surrénales, os, cerveau...) - les patients présentant plus qu'une lésion métastatique mais situées au sein d'un seul organe sont éligibles.
- ECOG performance status 0 ou 1



## A ce jour , 09/03/2019

L'étude n'a pas encore démarré. Un amendement est en cours d'écriture concernant la résection du site métastatique qui était autorisée mais optionnelle. Le but principal de cet amendement est de restreindre l'inclusion à des patients présentant des lésions accessibles à une destruction (chirurgie non complexe type métastasectomie ou surrenalectomie ou curage, radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique) et de tester l'hypothèse que la résection du primitif + destruction site métastatique apporte un bénéfice par rapport à la chimiothérapie seule (hypothèses statistiques inchangées).

A noter qu'au-delà de 2 ans, la réalisation d'une chirurgie est rendue possible dans le bras chimiothérapie.

## Centres investigateurs

	INVESTIGATEURS	LIEU DE LA RECHERCHE
1	Pr. Guillaume PIESSEN Coordonnateur	CHU DE LILLE - Hôpital Claude HURIEZ
2	Pr. Olivier GLEHEN	CH LYON SUD
3	Dr. Sophie DEGUELTE	CHU DE REIMS
4	Pr. Anne BERGER	HOPITAL EUROPEEN GEORGES POMPIDOU PARIS DESCARTES - APHP
5	Pr. Nicolas CARRERE	CHU DE TOULOUSE – Hôpital PURPAN
6	Pr. Denis PEZET	CHU ESTAING – Clermont-Ferrand
7	Pr. Bertrand DOUSSET	HOPITAL COCHIN - APHP
8	Pr. Frédéric DUMONT	ICO - René GAUDUCHEAU - Nantes
9	Pr. Catherine ARVIEUX	CHU DE GRENOBLE
10	Pr. Denis COLLET	CHU BORDEAUX - Hôpital Haut-Lévêque
11	Pr. Christian DUCERF	HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE – LYON
12	Pr. Maud ROBERT	HOPITAL Edouard HERRIOT – LYON
13	Pr. Bernard MEUNIER	CHRU DE RENNES
14	Dr. David ORRY	CENTRE GEORGES FRANÇOIS LECLERC - Dijon
15	Dr. Jean-Briac PREVOST	CENTRE PIERRE CURIE - Beuvry
16	Dr. Vincent BOURGEOIS	CH BOULOGNE SUR MER - Hôpital DUCHENNE
17	Pr. Tamara MATYSIAK	CHU DE NANTES
18	Dr. Ion DONICI	CHU DE NIMES
19	Pr. Jean-Marc REGIMBEAU	CHU AMIENS PICARDIE
20	Pr. Jean-Marc PHELIP	CHU DE SAINT-ETIENNE.
21	Pr. Come LEPAGE	CHU DE DIJON
22	Dr. Franck AUDEMAR	CH DE LA COTE BASQUE - Bayonne
23	Pr. Marie-Claude GOUTTEBEL	HOPITAUX DROME NORD – SITE DE ROMANS
24	Dr. Valérie LE BRUN-LY	CHU DE LIMOGES, Hôpital DUPUYTREN
25	Pr. Jean-Marc SABATE	HOPITAL AVICENNE - APHP
26	Pr. Stéphane BENOIST	HOPITAL BICETRE - APHP



27	Dr. Meher BEN ABDELGHANI	CENTRE PAUL STRAUSS - Strasbourg
28	Pr. Cécile BRIGAND	HOPITAL DE HAUTEPIERRE - Strasbourg
29	Pr. Marc POCARD	HOPITAL LARIBOISIERE - APHP
30	Pr. Antoine HAMY	CHU ANGERS
31	Dr. Sarah BEKKAR	CHU DE LA REUNION
32	Dr. Gil LEBRETON	CHU DE CAEN
33	Pr. Medhi OUAISSI	HOPITAL TROUSSEAU - Chambray les Tours
34	Dr. Leïla KANAFI	CH DE BIGORRE - Tarbes
35	Pr. Vincent MOUTARDIER	HOPITAL NORD - APHM
36	Dr. Pierre MATHIEU	CHRU JEAN MINJOZ - BESANÇON
37	Dr. François MAUVAIS	CH BEAUVAIS
38	Dr. Isabelle BONNET	CH DE VALENCIENNES
39	Pr. Jean-Jacques TUECH	CHU ROUEN
40	Pr. Laurent BRESLER	CHRU NANCY
41	Pr. Simon MSIKA	HOPITAL LOUIS MOURIER - APHP
42	Dr. Diane GOERE	INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY
43	Pr. Mehdi KAROUI	CHU PITIE-SALPETRIERE
44	Dr. David FUKS (à déclarer lors du prochain amendement)	IMM
45	Dr. Jérémie THEREAUX (à déclarer lors du prochain amendement)	CHU BREST
46	Dr. Pascale MARIANI (à déclarer lors du prochain amendement)	APHP - Curie
47	Dr. Emmanuelle SAMALIN (à déclarer lors du prochain amendement)	Institut Régional du Cancer Montpellier





## III - COLORECTAL

### ► CANCERS COLIQUES STADE III À HAUT RISQUE

#### ● **PRODIGE 52 - UCGI 29 - IROCAS**

Étude randomisée de phase III comparant un triplet de chimiothérapie par mFOLFIRINOX à mFOLFOX6 chez les patients avec un adénocarcinome du côlon stade III haut-risque (pT4 et/ou N2).

Coordonnateur : Jaafar BENNOUNA

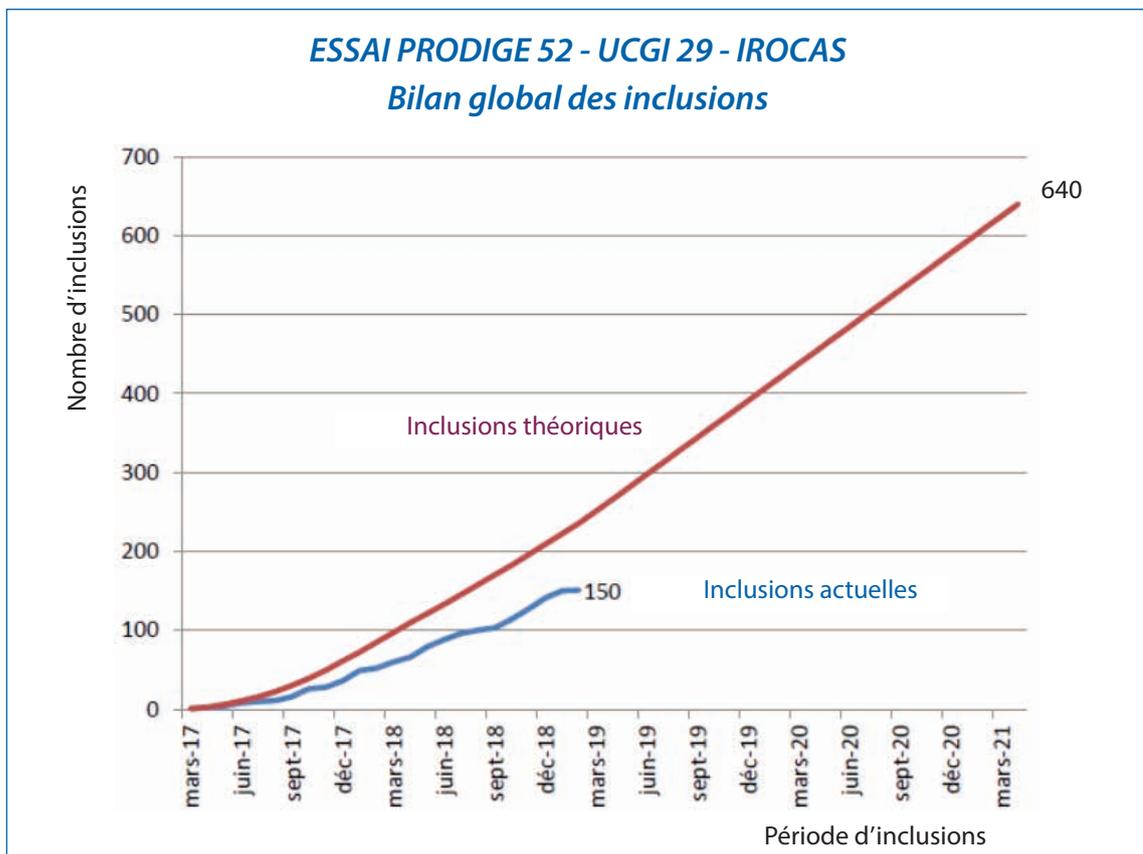
L'étude IROCAS est une étude randomisée de phase III conduite actuellement dans 52 centres en France et 14 au Canada. Cette étude pose la question de l'intensification de la chimiothérapie chez des patients avec un adénocarcinome du côlon opéré stade III haut-risque pT4N1 ou P T1 - 4N2.

Les patients sont donc randomisés entre un bras expérimental par mFOLFIRINOX et un bras standard par mFOLFOX6 sur une durée de six mois. L'objectif principal est la DFS à 3 ans (74 % dans le bras expérimental versus 65 % dans le bras contrôle).

Depuis avril 2017, 150 patients ont été inclus. Confirmant sa dimension internationale, l'étude doit très prochainement ouvrir en Italie en collaboration avec le groupe GONO. Au total, 640 patients doivent être inclus dans cette étude.

#### Référence :

Bennouna J, André T, Campion L, Hirt S, Miglianico L, Mineur L, Touchefeu Y, Artru P, Asmis T, Bouché O, Borde F, Kavan P, Lam YH, Rajpar LS, Emile JF, Jouffroy C, Gill S, Taïeb J. Rationale and Design of the IROCAS Study: Multicenter, International, Randomized Phase 3 Trial Comparing Adjuvant Modified (m) FOLFIRINOX to mFOLFOX6 in Patients With High-Risk Stage III (pT4 and/or N2) Colon Cancer-A UNICANCER GI-PRODIGE Trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Oct 19.





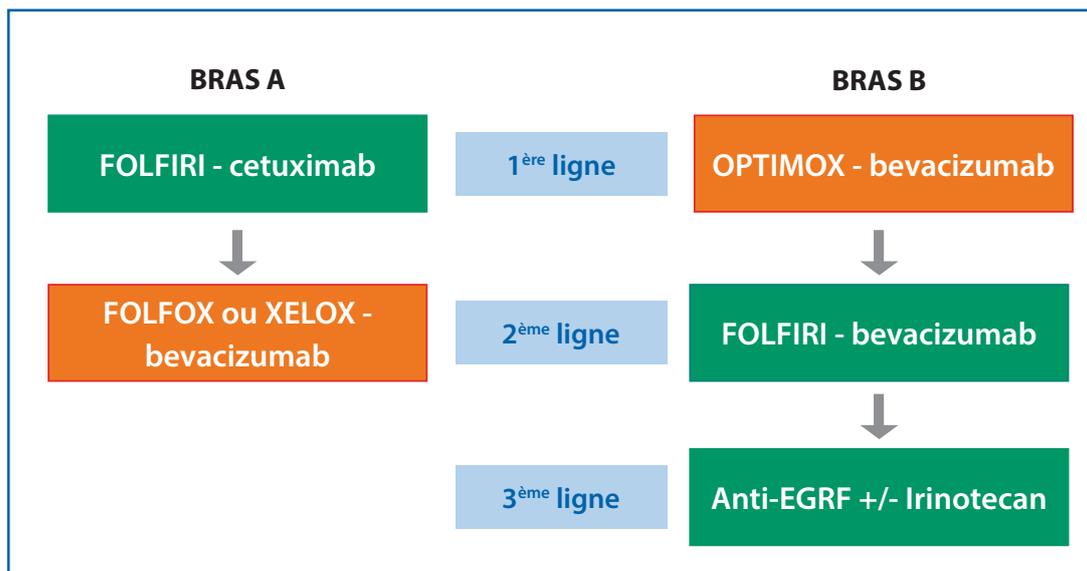
## ► CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES

### ● **PRODIGE 39 - STRATEGIC 1**

Étude de phase III randomisée de stratégie thérapeutique multi-lignes dans le cancer colorectal métastatique non résecable de type RAS/RAF non muté.

Coordonnateur : Benoist CHIBAUDEL

#### DESIGN



#### PAYS / CENTRES

49 centres actifs en France, 4 en Irlande, 2 en Israël.

Recrutement :

412 patients randomisés sur 423 patients attendus (97%).

En février 2019, **il restait 9 patients à inclure.**

Le recueil des tissus tumoraux est en cours, **merci de réaliser la mise à jour des eCRFs pour permettre d'analyser les données le plus rapidement possible.**

#### OBJECTIF PRINCIPAL

Démontrer qu'il existe une différence en termes de durée de contrôle de la maladie (DDC) entre les deux stratégies thérapeutiques.

#### À VENIR :

1. Terminer le recrutement : en février 2019, **il restait 9 patients à inclure.**
2. Mettre à jour l'eCRF, en particulier le formulaire « Fin de stratégie », qui permettra d'évaluer le nombre d'évènements nécessaires pour l'analyse finale
3. Envoi des prélèvements biologiques : tumeurs et sang



## ● OPTIPRIME - FFCD 1605

Evaluation de l'efficacité et la tolérance de la combinaison FOLFOX6m plus panitumumab selon une stratégie de « stop-and-go » en 1ère ligne chez les patients avec un cancer colorectal métastatique RAS non muté.

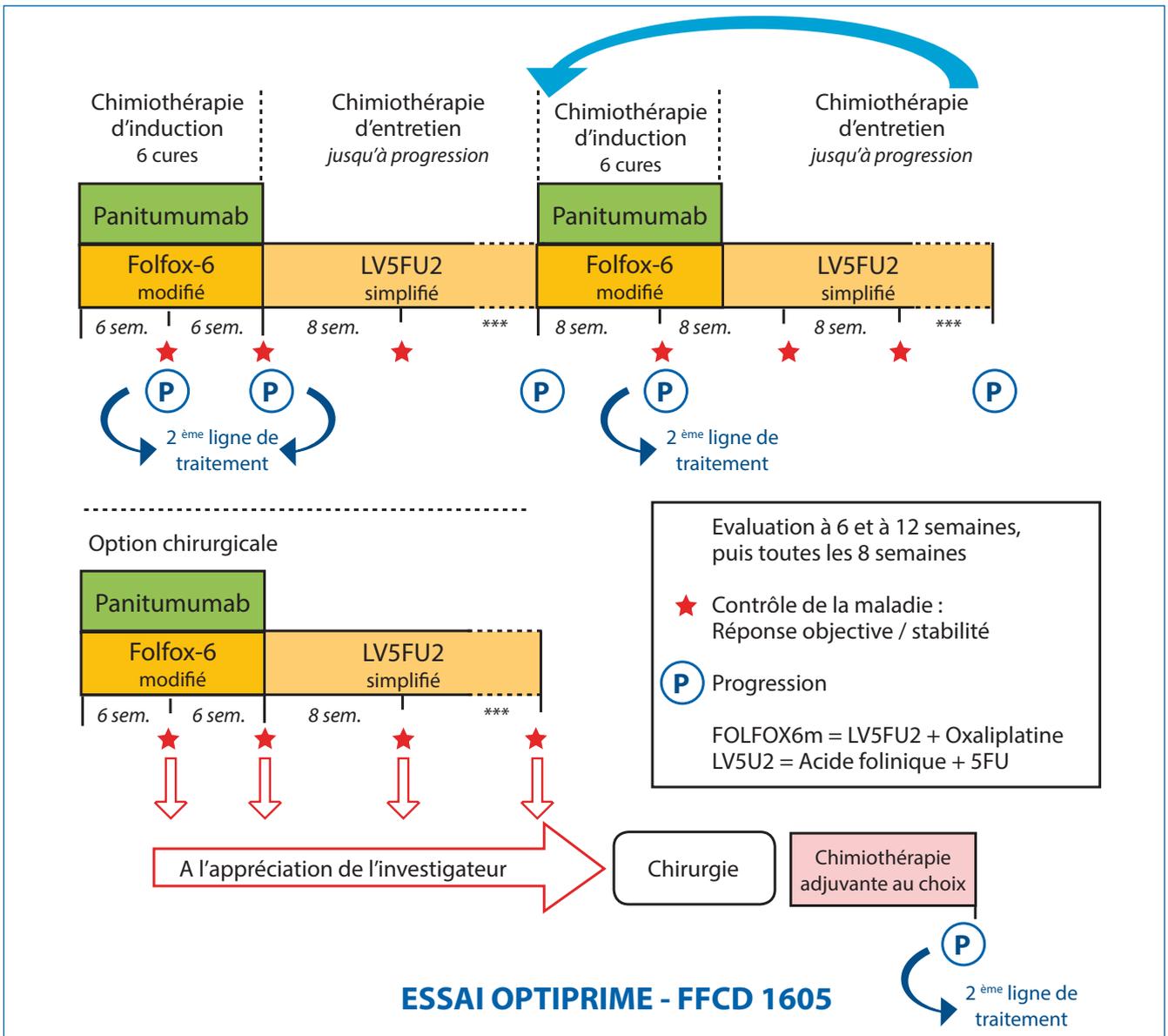
### Étude de phase II.

Coordonnateur : Jean-Baptiste BACHET

#### DESIGN

En cas de contrôle de la maladie après 3 cures, l'oxaliplatine et le panitumumab seront arrêtés après la 6<sup>ème</sup> cure et un traitement d'entretien par LV5FU2 simplifié sera poursuivi. En cas de progression sous traitement d'entretien, des boucles de réintroduction de l'oxaliplatine et du panitumumab seront réalisées selon le même schéma (traitement d'entretien après 6 cures de ré-introduction en cas de contrôle de la maladie, cf schéma).

Cette stratégie de « stop-and-go » pourrait permettre d'augmenter la durée de contrôle de la maladie (diminution du risque de sélection de clones résistants), de réduire la toxicité cutanée induite par les anticorps anti-EGFR et d'améliorer la qualité de vie des patients.





L'objectif principal est d'évaluer la durée de contrôle de la maladie définie comme le délai entre la date d'inclusion et la date de première progression radiologique sous FOLFOX6m + panitumumab, quel que soit le nombre de boucles de ré-introduction réalisées.

Les principaux critères d'inclusion sont :

- Adénocarcinome colorectal RAS non muté
- Métastases non résécables
- Lésions mesurables selon les critères RECIST 1.1
- Age  $\geq$  18 ans
- OMS  $\leq$  2.

A cette étude clinique sera couplée une étude translationnelle sur l'ADNtc qui aura pour but d'évaluer la valeur prédictive de son évolution sous traitement (diminution initiale en cas de bénéfice thérapeutique, apparition de mutation(s) de résistance sous pression thérapeutique).

Les résultats des méta-analyses récentes des essais de 1<sup>ère</sup> ligne (supériorité comparativement au bevacizumab pour les côlons gauches) ainsi que les données épidémiologiques sur le nombre de patients éligibles à une 3<sup>ème</sup> ligne (environ un tiers) soutiennent fortement l'utilisation d'un Ac anti-EGFR en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez les patients avec un cancer colorectal RAS non muté.

Cette étude est l'une des 3 études évaluant une maintenance après une chimiothérapie d'induction par FOLFOX + panitumumab.

◆ L'étude VALENTINO Italienne comparant une maintenance par LV5FU2 + panitumumab vs panitumumab seul a été présentée à l'ASCO.

Les résultats sont en faveur du bras LV5FU2 + panitumumab (survie sans progression HR=1,55 (IC 95 % : 1,09 - 2,20) ; p=0,01), soulignant encore une fois (et comme avec le bevacizumab) que l'utilisation d'une fluoropyrimidine est essentielle dans le schéma de maintenance.

◆ L'étude PANAMA allemande comparant une maintenance par LV5FU2 + panitumumab vs LV5FU2 est en cours mais ne comporte pas d'étude translationnelle sur l'ADN tumoral circulant et n'évalue pas une stratégie de « stop-and-go ».

◆ L'étude OPTIPRIME est une étude monobras. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis pour que nous puissions à terme réaliser une méta-analyse avec l'étude PANAMA.

Le rationnel de la non-utilisation du panitumumab durant la phase de maintenance est fort, que ce soit pour améliorer la qualité de vie des patients (pas de toxicité cutanée) ou pour éviter la survenue de clones de résistance sous pression thérapeutique, ceci permettant d'optimiser les chances d'efficacité du panitumumab lors de la ré-introduction.

Un tel schéma de traitement a d'ailleurs été recommandé par A. Sobrero qui a discuté la session colorectal à l'ASCO.

L'étude OPTIPRIME a déjà ouvert 47 centres et inclus 17 patients et va prochainement être ouverte dans une dizaine de centres belges.

L'étude OPTIPRIME est en partie mais non directement concurrente de l'étude PANOPTIMAX actuellement en cours puisque des patients avec un OMS 2 et/ou plus âgés peuvent être inclus dans OPTIPRIME. Théoriquement, les deux études pourraient être ouvertes en même temps dans certains gros centres.

Nous avons bien conscience des difficultés à inclure les patients dans les études RAS non muté de 1<sup>ère</sup> ligne et nous vous remercions tous par avance de faire votre maximum pour inclure des patients dans OPTIPRIME.

Nous espérons que vous serez nombreux à participer à cette étude et restons à votre disposition en cas de questions.



## ● **PRODIGE 43 - PACHA 01**

**Chimiothérapie intra-artérielle hépatique adjuvante chez les patients à risque élevé de récurrence hépatique après résection de métastases hépatiques d'origine colorectale.**

**Essai randomisé de phase II-III.**

*Coordonnatrice : Diane GOÉRE*

Le risque de récurrence à 3 ans après traitement (chirurgie et/ou RFA) d'au moins 4 métastases hépatiques colorectales est très élevé (supérieur à 80 %) et ceci malgré une chimiothérapie systémique périopératoire.

PACHA 01- PRODIGE 43 est une étude de phase II/III randomisée dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie intra-artérielle hépatique à base d'oxaliplatine associée à du LV5FU2 systémique, chez les patients opérés d'au moins 4 métastases hépatiques colorectales, sur les critères suivants:

- Pour la phase II : Survie sans récurrence hépatique à 18 mois
- Pour la phase III : Survie sans récurrence à 3 ans, comparé à l'oxaliplatine plus LV5FU2 systémique.

La randomisation peut se faire soit en peropératoire ou en postopératoire (dans un délai de 6 semaines maximum). Le cathéter intra artériel hépatique peut être posé dans le même temps opératoire ou par voie percutanée en postopératoire.

83 patients (sur 114) ont été inclus à ce jour, et 28 centres sont ouverts en France.

## ● **PRODIGE 53 - SULTAN (improving SURgery of Liver metastases: a Trial of the Arterial chemotherapy Network)**

**Étude de phase II randomisée comparant une intensification thérapeutique par chimiothérapie intra-artérielle hépatique et systémique à la poursuite d'une chimiothérapie systémique seule chez les patients ayant des métastases hépatiques exclusives d'un cancer colorectal jugées non résectables à l'issue d'une chimiothérapie systémique d'induction d'au moins deux mois.**

*Coordonnatrice : Valérie BOIGE*

Environ 40 % des patients atteints de cancer colorectal développent des métastases hépatiques (MH). Seule l'exérèse complète de ces MH permet d'espérer une survie à long terme et représente la seule chance de guérison. Les poly-chimiothérapies (CT) de 1<sup>ère</sup> ligne actuelles permettent d'obtenir des taux de réponse objective (RO) élevés, allant de 40 à 80 %, permettant d'envisager une exérèse complète à visée curative (R0-R1) des MH chez 25 à 50 % des patients présentant des MH exclusives initialement considérées comme non résectables. Les taux de RO et de résection secondaire sont nettement moindres chez les patients en 2<sup>ème</sup> ligne de CT, respectivement de 10 - 30 % et de moins de 10%.

La CT intra-artérielle hépatique (CIAH) permet

d'augmenter le taux de RO des MH par rapport à une CT systémique. Plusieurs essais ont montré que l'administration de floxuridine (FUDR) ou d'oxaliplatine par voie IAH combinée à une CT systémique permet d'obtenir des taux de RO d'au moins 40%, et une résection complète des MH chez plus de 30% des patients ayant des MH exclusives toujours considérées comme non résectables à l'issue d'une ou de plusieurs lignes de CT systémique. De ce fait, la CIAH est devenue une option thérapeutique attractive chez de tels patients. De plus, sa faisabilité a été augmentée ces dernières années grâce au développement de techniques non invasives telles que la pose per-cutanée du cathéter IAH par voie radiologique. SULTAN est un essai de phase II randomisé dont le but est de comparer l'efficacité et la tolérance de deux stratégies



thérapeutiques, chez des patients ayant des MH toujours considérées comme non résécables (selon des critères prédéfinis) à l'issue d'une CT d'induction systémique d'une durée de 2 à 6 mois :

- ▶ **Bras expérimental** : intensification par oxaliplatine IAH combiné à une CT intraveineuse associant FOLFIRI et anticorps anti angiogénique ou anti-EGFR (en fonction de la réponse et de la tolérance à l'anticorps associé au schéma de CT d'induction, et du statut RAS)
- ▶ **Bras contrôle** : CT systémique seule. (choix de la CT en fonction de la réponse, la durée/tolérance de la CT d'induction, le statut RAS, et les recommandations actuelles).

### Objectifs :

L'objectif principal de cet essai est **d'évaluer et de comparer le taux de résection complète à visée curative (R0-R1) des MH dans les deux bras**. Les objectifs secondaires sont de comparer l'efficacité des deux stratégies en termes de survie globale, de survie sans progression (hépatique et extra-hépatique), de taux de R0, de taux de réponse précoce, et de profondeur de la réponse, et de comparer leur faisabilité (% patients recevant > 4 cycles d'oxaliplatine IAH) ainsi que leur

tolérance (toxicité, qualité de vie).

La non résécabilité des MH est systématiquement confirmée par un panel d'experts selon des critères prédéfinis avant inclusion. Les principaux critères d'exclusion sont la présence de métastases extra-hépatiques (exceptée la présence de moins de trois nodules pulmonaires <1cm potentiellement accessibles à une résection/destruction per-cutanée et d'une tumeur primitive en place peu/non symptomatique), et l'existence d'une neuropathie sensitive de grade >2 (selon la classification NCI CTCAE v.3.0).

Cette étude de phase II comparative inclura un nombre total de 140 patients (H0=10 %, H1=30 %, risque alpha=5 % (test du Chi<sup>2</sup> bilatéral) ; puissance (1-bêta)=80 %); 124 patients, chiffre augmenté à 140, afin de tenir compte des patients non évaluables) sur une durée prévisionnelle de 36 mois. Les facteurs de stratification à la randomisation incluent une CT systémique antérieure adjuvante/d'induction à base d'oxaliplatine, la réponse à la CT d'induction, et le centre.

Depuis son ouverture, trois patients ont été inclus sur les 140 prévus.

## ESSAI PRODIGE 53 - SULTAN

- ★ N = 140 patients
- ★ ADK du colorectal
- ★ Métastases limitées au foie, non résécables (+ pulmonaires si n ≤ 3 et ≤ 10 mm)
- ★ Après CT d'induction par oxaliplatine et / ou irinotecan + 5-FU + thérapie ciblée

R

**Intensification par :**  
Oxaliplatine en intra-artériel hépatique + FOLFIRI + thérapie ciblée i.v. jusqu'à progression

**Chimiothérapie systémique exclusive selon les guidelines actuelles**

➔ **OBJECTIF PRIMAIRE : TAUX DE RÉSECTION DES M+ HÉPATIQUES (R0 / R1)**

➔ **OBJECTIFS SECONDAIRES :** survie sans progression (hépatique et extra-hépatique), SG, taux de réponse objective, intensité de la réponse, tolérance, faisabilité



## ● PRODIGE 49 - OSCAR

**Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intra-ARTérielle combiné au LV5FU2 et une thérapie ciblée en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie.**

### Étude de phase III randomisée multicentrique

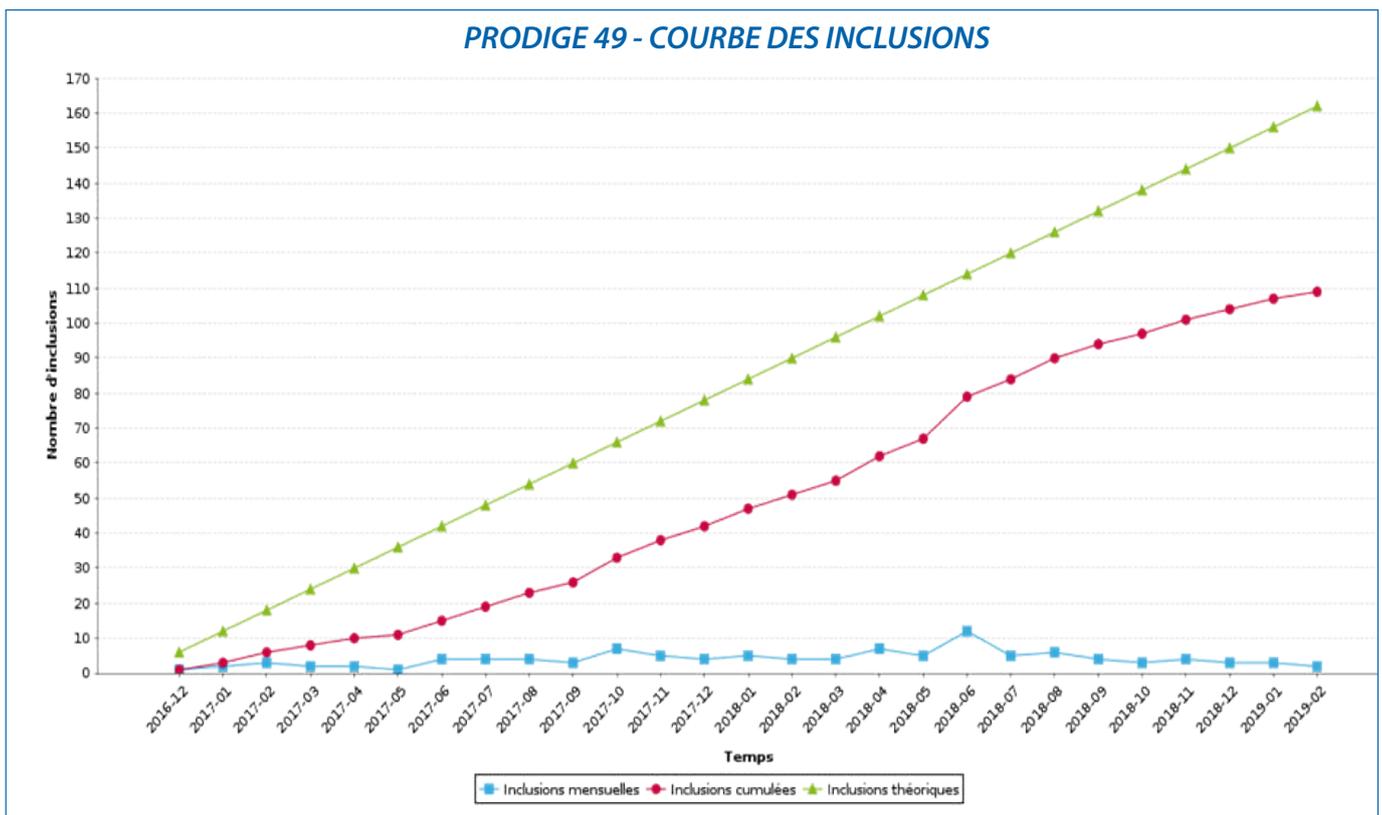
Coordonnateur : Julien TAÏEB

Le protocole PRODIGE 49-OSCAR teste l'intérêt d'une intensification de traitement en 1<sup>ère</sup> ligne via l'administration de l'oxaliplatine en intra-artériel hépatique plutôt qu'en intraveineux, en plus d'un LV5FU2 intraveineux avec thérapie ciblée adaptée au RAS, chez les patients atteints de cancer colorectal avec métastases hépatiques exclusives mais non opérables.

A ce jour, nous avons 109 patients inclus sur les 268

attendus.

Cela dit le rythme des inclusions s'infléchit un peu et nous avons besoin de votre participation active dans cette étude de phase III pour pouvoir démontrer l'intérêt d'un traitement intra-artériel en 1<sup>ère</sup> ligne et établir, nous l'espérons, un nouveau standard de traitement pour nos patients avec maladie hépatique exclusive.



Certains centres se sont mis à l'intra-artériel pour participer à OSCAR et nous les en remercions. Pour ces centres qui débutent n'hésitez pas à faire une dizaine de cas hors étude pour que vos équipes soient bien à l'aise avec la technique avant de commencer à inclure. En effet un patient présentant trop de complications techniques

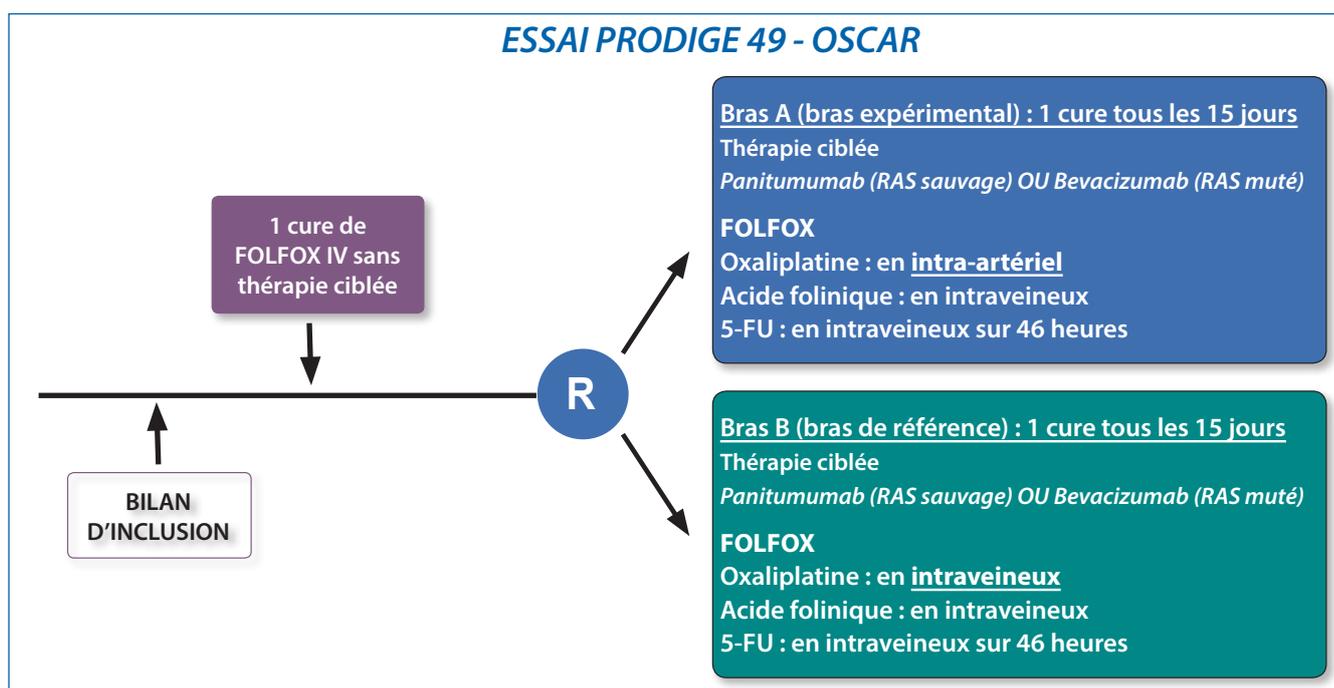
dans le cadre de l'étude sera de fait délégué à sa bonne analyse.

Dans un souci continu de formation des équipes de recherche clinique, nous proposons également notre aide via le Dr. Olivier Pellerin, radiologue interventionnel à



l'Hôpital Européen George Pompidou (HEGP) qui pourra vous former et vous assister dans l'établissement de vos procédures de pose de cathéter. Par ailleurs, même si votre centre ne pratique pas la CIAH vous pouvez participer à l'étude avec l'aide d'un centre voisin expérimenté en IAH, les patients randomisés dans le bras IV seront alors traités dans votre centre et ceux randomisés IAH dans le centre expert proche de chez vous mais seront comptabilisés pour votre centre pour la publication finale.

Compte tenu des délais d'obtention du statut RAS dans certains centres, nous avons proposé de réaliser la 1ère cure de traitement par FOLFOX IV sans thérapie ciblée et avant randomisation mais après signature du consentement éclairé. Malgré cette mesure certains patients reçoivent 2 voire 3 cures IV avant de débiter l'IAH ce qui est trop et nous vous remercions de tout mettre en œuvre pour débiter l'IAH à C2 au plus tard ce qui vous laisse 3 semaines pour tout organiser.



Enfin, un volet translationnel est associé à l'étude clinique avec une collection tissulaire mais aussi sanguine avec dosage de l'ADN tumoral circulant.

Là encore il s'agit d'une occasion unique de trouver des facteurs pronostiques et prédictifs nouveaux pour ces traitements de première ligne agressifs. Nous vous remercions d'y participer activement et nous faire parvenir les blocs de tumeurs ainsi que les échantillons de sang de vos patients participant à l'étude.

Nous, coordonnateurs, et l'ensemble de l'équipe projet OSCAR de la FFCD, restons à votre disposition si vous rencontrez la moindre difficulté avec cette étude. Etablissons ensemble de nouveaux standards et faisons évoluer nos pratiques.

En vous remerciant par avance pour tous vos efforts et votre participation active à OSCAR.





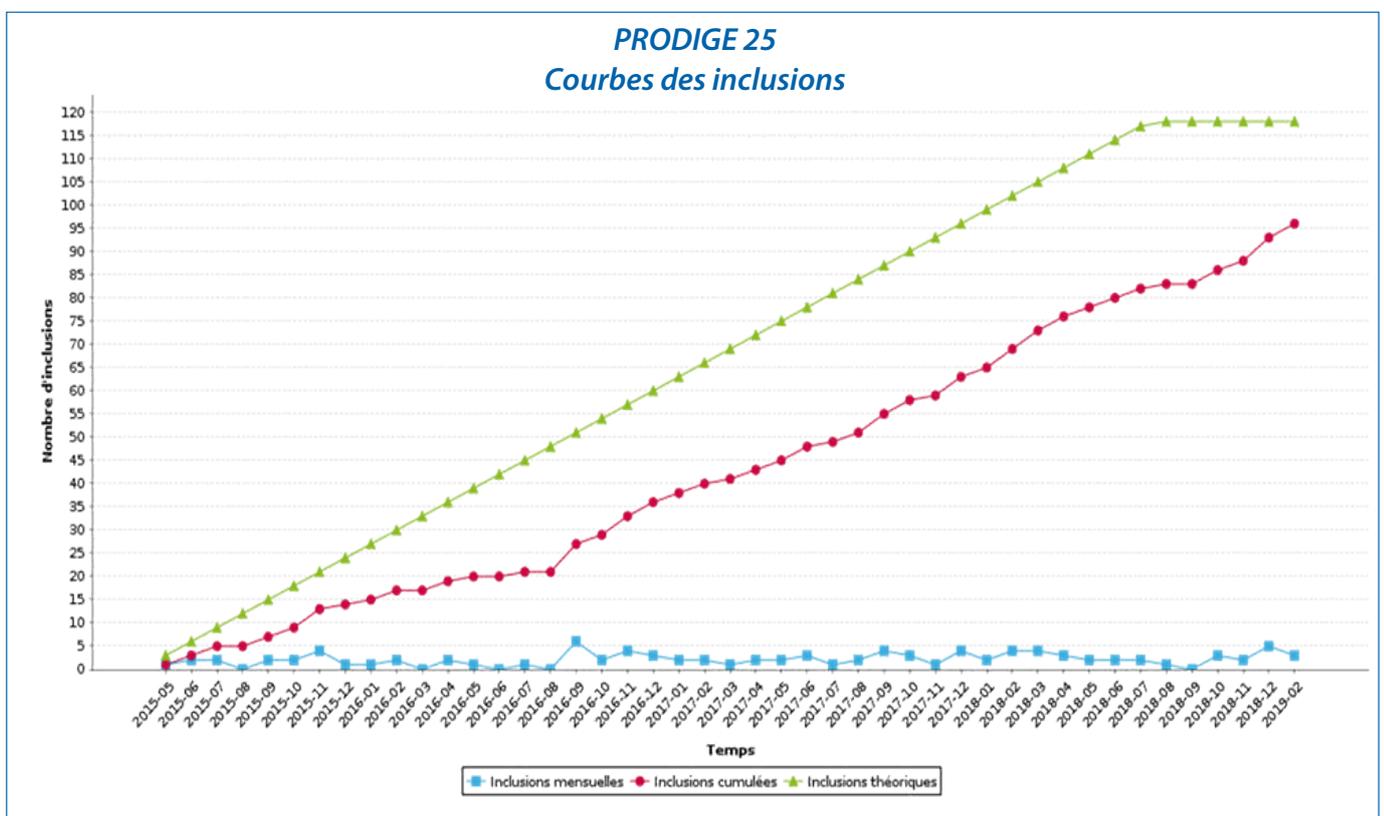
## ● PRODIGE 25 - FOLFA

LV5FU2 +/- aflibercept chez les patients âgés de 65 ans et plus, présentant un cancer colo-rectal métastatique peu symptomatique et qui ne sera pas résecable ou opérable en cas de réponse à une chimiothérapie intensive.

Coordonnateur : Jean-Louis LEGOUX

Les inclusions se poursuivent : 96/118 attendus au 28/12/2018. La courbe est régulière et il faut la maintenir, voire l'accélérer bien sûr.

Si nous continuons sur ce bon rythme d'inclusion de 2 à 3 patients par mois, nous devrions randomiser notre dernier patient dans FOLFA en décembre 2019.

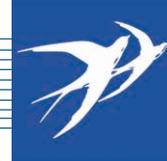


Pour rappel, la monothérapie par fluoropyrimidine reste un sujet de publications :

### ■ Fluoropyrimidine + bevacizumab

L'essai allemand AIO 0110 de non-infériorité, publié dans JCO en novembre 2018 (1), a reposé la question de la monothérapie par fluoropyrimidine en première ligne, avec bevacizumab dans les deux bras. Il comparait, chez des patients sans limite d'âge inférieure, une bithérapie fluoropyrimidine (capécitabine dans 70 % des cas) + bévacizumab, suivie, après progression, de son association avec l'irinotécan d'une part, à un second bras de trithérapie par ces 3 drogues d'emblée.

L'objectif principal était le temps jusqu'à échec de la stratégie. Le Hazard Ratio était de 0,86 (IC 95 % : 0,73-1,02), avec  $p$  (log rank) = 0,16 et n'atteignait pas la significativité. De même, la survie globale n'était pas inférieure dans le bras avec fluoropyrimidine et bevacizumab sans irinotécan en première ligne. Le taux de patients traités en seconde ligne par irinotécan après fluoropyrimidine était pourtant largement inférieur (37,7 %) à celui observé dans les autres essais en deux lignes (60 %) ; la raison en était l'absence de progression pour 68,3 % de ces 132 patients chez qui une seconde ligne avec irinotécan n'a pas été utilisée



pendant la durée de l'essai. En revanche, dans le sous-groupe sans mutation RAS ni BRAF, une tendance semblait exister en faveur de la tri-thérapie d'emblée, donnée qui n'avait pas été décrite jusqu'à présent.

## ■ Autre fluoropyrimidine seule en première ligne : le S1

Une seconde étude (2), publiée à l'ESMO 2018, a ré-évalué en Scandinavie (à noter une forte immigration asiatique dans ces pays), la pertinence de cette fluoropyrimidine administrée seule, chez des patients âgés de 70 ans et plus, OMS 0-2. La dose de S1 était diminuée d'un tiers dans le bras S1-oxaliplatine en première ligne (N=75), versus dans le bras S1 seul (N=81). Dans chacun des bras, 30 % des patients recevaient aussi du bevacizumab. Les patients devaient recevoir après progression l'irinotecan en monothérapie après le S1 seul, une association S1-irinotecan après l'association S1-oxaliplatine.

Le pourcentage de patients ayant reçu la seconde ligne a été de 58 % dans le bras bithérapie, 51 % dans le bras monothérapie. Comme dans tous les essais de ce type, la survie sans progression en première ligne est meilleure pour la bithérapie, mais la survie globale n'est pas supérieure dans ce bras ( $p = 0,216$ ).

## ■ Essai TASCO présenté à l'ESMO GI, puis à l'ASCO GI pour la qualité de vie

Il s'agit d'une comparaison TAS102 + bevacizumab versus capécitabine + bevacizumab en traitement de première ligne de cancer colo-rectal métastatique, sans oxaliplatine ni irinotecan, chez 153 patients. Elle ne montre pas de différence significative en survie sans progression ni en qualité de vie.

## ■ Fluoropyrimidine avec panitumumab versus FOLFOX-panitumumab en première ligne, chez les patients de 70 ans et plus, OMS 0-2 : l'essai a débuté (3).

## ■ Une méta-analyse sur données publiées (et non sur données individuelles des patients), a évalué cette année (4), chez les patients âgés, la monothérapie par fluoropyrimidine versus des bithérapies avec oxaliplatine, irinotecan ou bévacizumab. Elle est dominée par l'étude AVEX, dans laquelle, comme

vous le savez, les patients n'ont pas reçu de réelle seconde ligne de chimiothérapie, et par la publication de Kabbinar dans laquelle les lignes ultérieures ne sont pas rapportées, ce qui change la relation PFS/OS et éloigne le design de ces études des pratiques françaises. Bien qu'aucune des 4 études (dont celle de la FFCD) ne montre un avantage en survie globale dans les bras avec bevacizumab, il apparaît un avantage pour cet anti-VEGF (HR = 0,78), atteignant de justesse la significativité (0,63-0,96). Nous verrons si l'aflibercept fait mieux. En revanche, l'oxaliplatine et l'irinotecan utilisés en première ligne ne donnent aucun avantage en survie globale.

1 - Modest DP, et al. *Sequential versus combination therapy of metastatic colorectal cancer using fluoropyrimidines, irinotecan, and bevacizumab: a randomized, controlled study - XELAVIRI (AIO KRK0110)*. *J. of Clin Oncol* 2018, [Epub ahead of print]

2 - Winther SB. et al. *Abs 455PD. Nordic 9 : a randomized phase II trial comparing first line palliative full dose monotherapy (S-1) with reduced dose combination therapy (MSOX) in older and frail patients with metastatic colorectal cancer*. *ESMO 2018, abst 455PD*

3 - Battaglin F, et al. *The PANDA study : a randomized phase II study of first-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS and BRAF wild-type elderly metastatic colorectal cancer patients*. *BMC Cancer*. 2018; 18: 98

4 - Landre T., et al. *Impact of the addition of bevacizumab, oxaliplatin, or irinotecan to fluoropyrimidin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients*. *Int J Colorectal Dis*. 2018, 33:1125-1130





## ● PRODIGE 66 - COLAGE

Étude de phase III, randomisée nationale, multicentrique, ouverte.

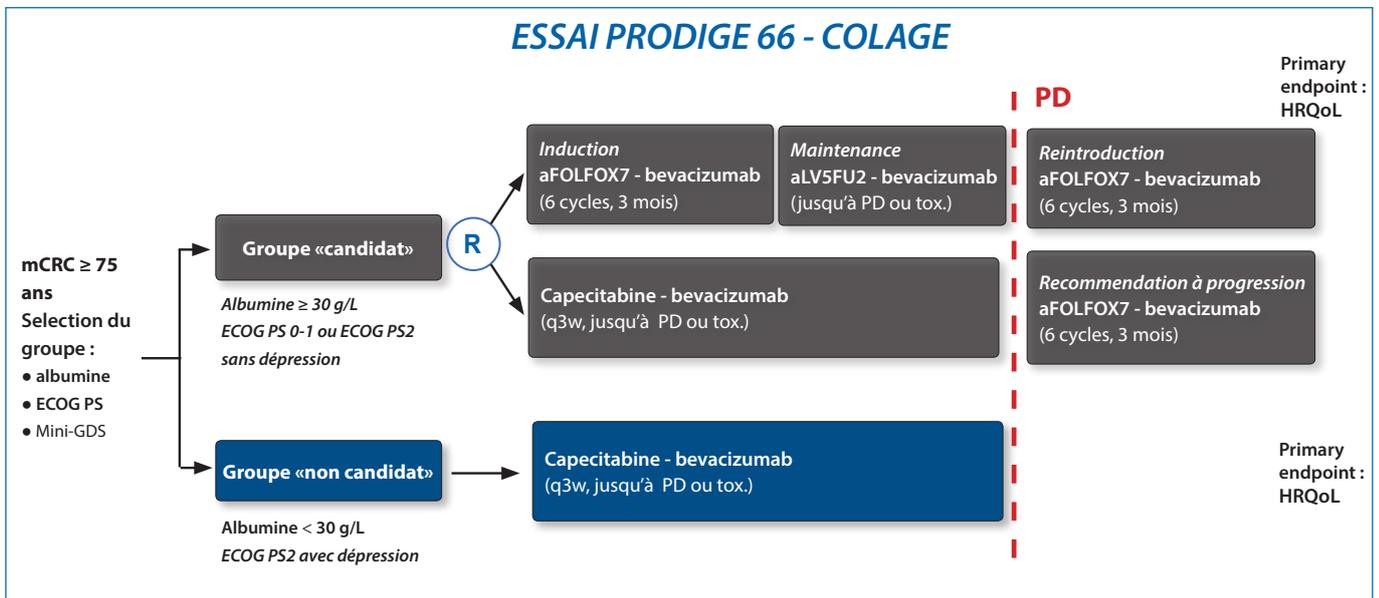
Étude d'évaluation de la qualité de vie basée sur des questionnaires gériatriques simplifiés chez des patients âgés et traités en première ligne métastatique d'un cancer colorectal.

Coordonnatrice : Elisabeth CAROLA

### DESIGN

#### Stratégies thérapeutiques

- ▶ Groupe de patients « candidats » randomisation entre stratégie OPTIMOX avec le bevacizumab (bras A) ou le traitement capécitabine - bevacizumab (bras B)
- ▶ Cohorte de patients « non candidats » sera suivie s'ils reçoivent capécitabine + bevacizumab.



### NOMBRE DE PATIENTS/CENTRES

125 patients doivent être randomisés dans le « groupe candidat » pour l'analyse finale et 63 patients inclus dans la « cohorte non candidat ».

Centres en attente d'ouverture, amendement possible pour ajout de centre. 30 centres à ouvrir en France.

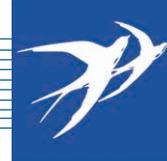
### OBJECTIF PRINCIPAL

Évaluer l'amélioration de la HRQoL à 6 mois dans le groupe « candidat ».

### OBJECTIFS SECONDAIRES

**Dans le groupe « candidat » :** proportion de patients recevant un traitement de deuxième intention, une chirurgie de sauvetage et / ou une thérapie locorégionale, évaluer PFS et OS de la stratégie prévue, évaluer l'IADL de référence en tant que facteur pronostique potentiel pour la SG et facteur prédictif de la toxicité du traitement, évaluer les autres dimensions de la HRQoL et les modifications de la HRQoL pour chaque stratégie, externalisation de la validation du score PSG (indice de performance gériatrique), évaluer les variables de base qui pourraient améliorer le score de faisabilité PSG (par exemple, clinique, biologique, HRQoL), déterminer le score G8 à la baseline et corrélérer le groupe candidat et le groupe non-candidat en fonction de ce score.

**Dans la « cohorte non candidat » :** Pour évaluer HRQoL, pour évaluer survie sans progression (PFS) et survie globale (OS), externalisation de la validation du score PSG, détermination du score G8 à la baseline.



## ► CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES MSS

### ● FFCD 1703 - POCHI

**Pembrolizumab associé au Xelox-Bevacizumab chez les patients avec un cancer colorectal métastatique microsatellite stable et un fort infiltrat immunitaire : étude preuve de concept.**

**Phase II non randomisée multicentrique.**

*Coordonnateur : David TOUGERON*

Les cancers colorectaux métastatiques (CCRm) MSS ne sont pas sensibles aux inhibiteurs d'«immune checkpoint» (ICI) en monothérapie. Environ 15 % de CCRm MSS présentent un fort infiltrat CD3+ et ces tumeurs pourraient être sensibles aux ICI.

L'étude FFCD 1703 - POCHI est un essai de phase II monobras, multicentrique avec pour but d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab (anti-PD1) associé au XELOX et au bévacizumab en 1ère ligne de traitement du CCRm MSS avec fort infiltrat immunitaire.

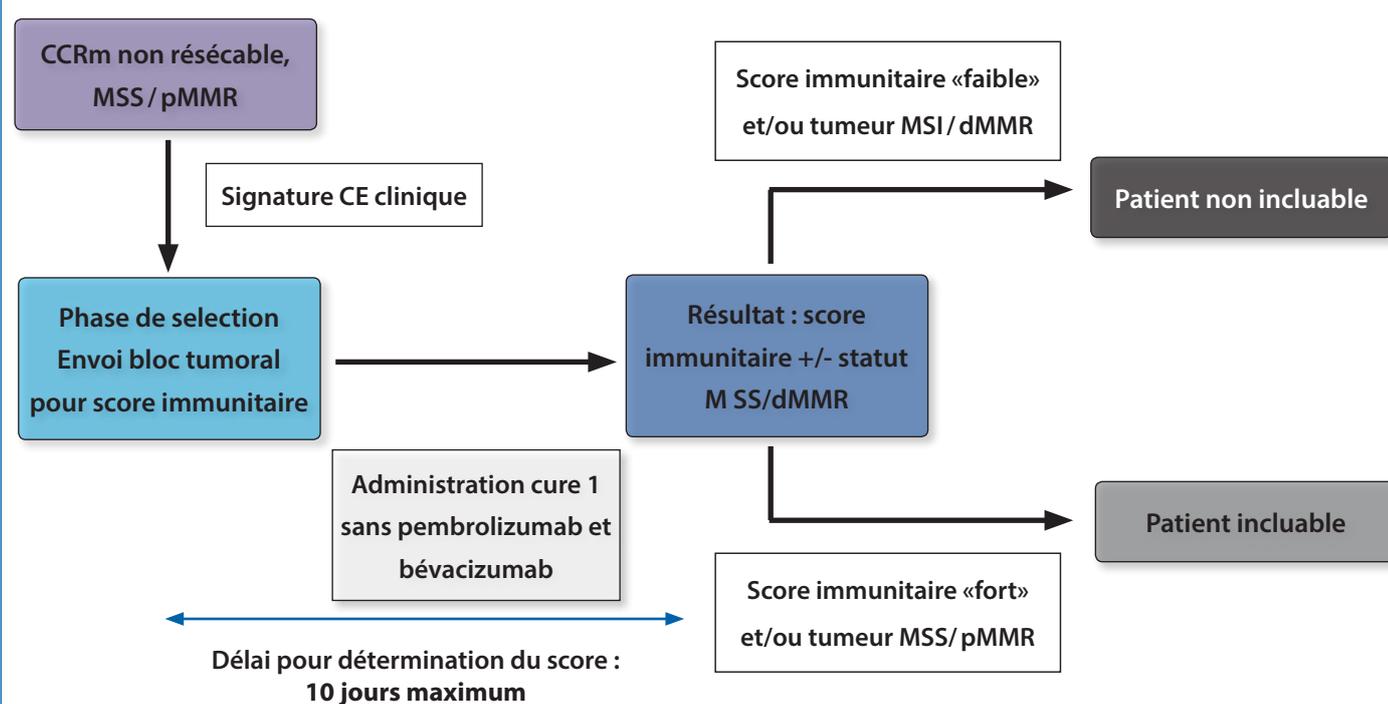
Une des particularités de cet essai repose sur la détermination d'un score immunitaire nécessaire à l'inclusion. Après signature du consentement, le bloc

tumoral sera analysé en centralisé avec un rendu de résultats sous 10 jours maximum. Une première cure de XELOX devra être réalisée sans attendre le résultat puis le pembrolizumab et le bévacizumab seront introduits à la 2<sup>ème</sup> cure pour les patients avec un fort infiltrat immunitaire (cf schéma ci dessous).

Il s'y associe des études ancillaires pour identifier d'éventuels marqueurs prédictifs d'efficacité de cette combinaison thérapeutique notamment l'ADN tumoral circulant, la charge mutationnelle, différents immunoscores et la flore intestinale.

L'ouverture des centres est planifiée en octobre 2019. Nous comptons sur vous tous !

### ESSAI FFCD 1703 - POCHI



Statut dMMR normalement déterminé par le centre, si non disponible, possibilité de demander la détermination du statut en centralisé en même temps que la détermination du score immunitaire.



## ► CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES MSI

### ● COHORTE NATIONALE COLOMIN 2

Coordonnateur : David TOUGERON

Les cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire (CCR MSI) sont une population très particulière en termes de pronostic et de chimiosensibilité qui diffère selon le stade tumoral. Les facteurs pronostiques et/ou prédictifs cliniques, immunohistochimiques et moléculaires des CCR sont connus mais ont peu été étudiés dans les CCR MSI. L'objectif principal de la cohorte prospective COLOMIN 2 est **d'identifier les facteurs pronostiques dans les CCR MSI**. L'objectif secondaire est **d'analyser la chimiosensibilité de ces tumeurs en situation adjuvante et métastatique**. Les résultats permettront de nous aider dans nos décisions thérapeutiques.

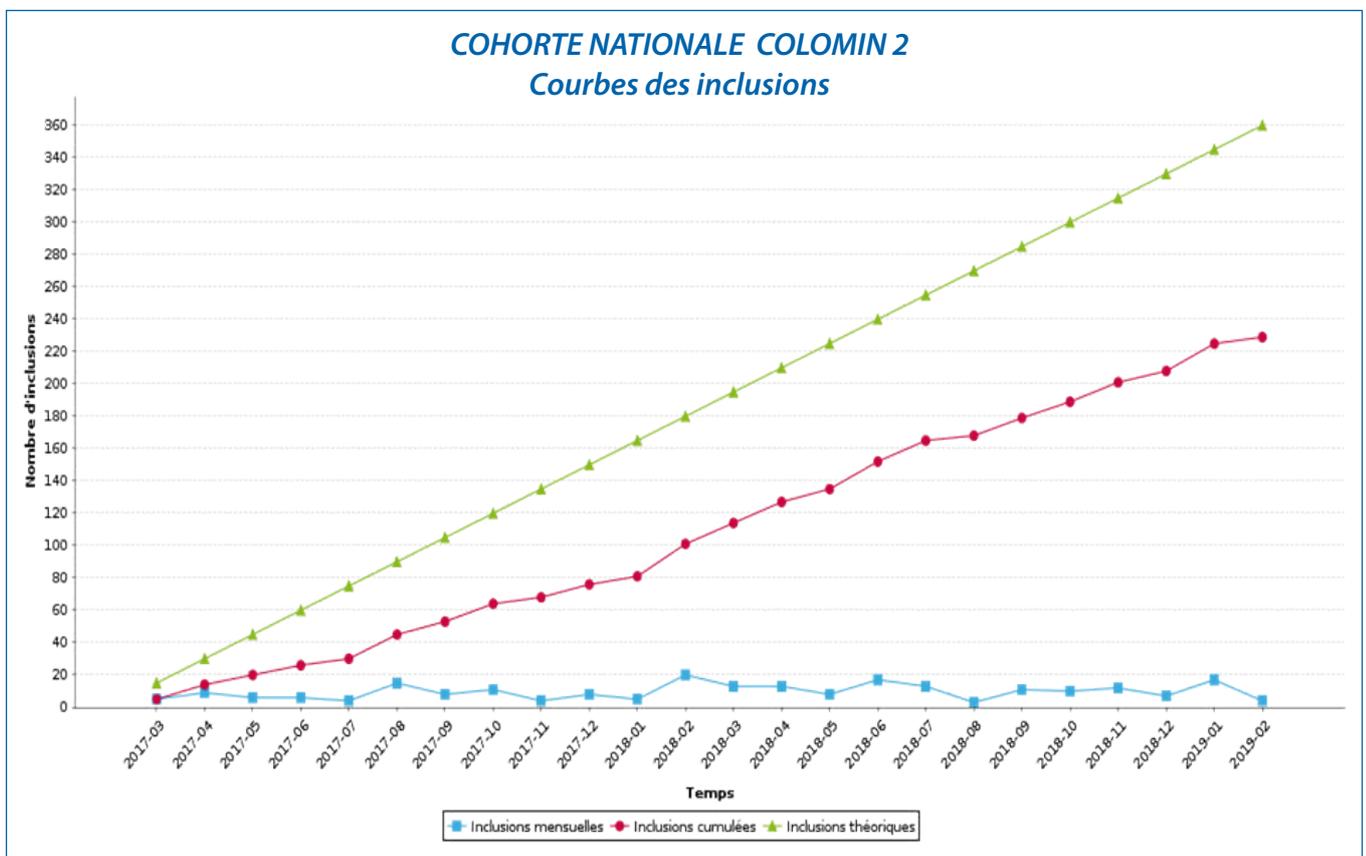
Il est prévu d'inclure sur 3 ans 550 patients avec un CCR MSI quel que soit le stade. Une collection biologique (blocs tumoraux collectés au centre de ressource biologique

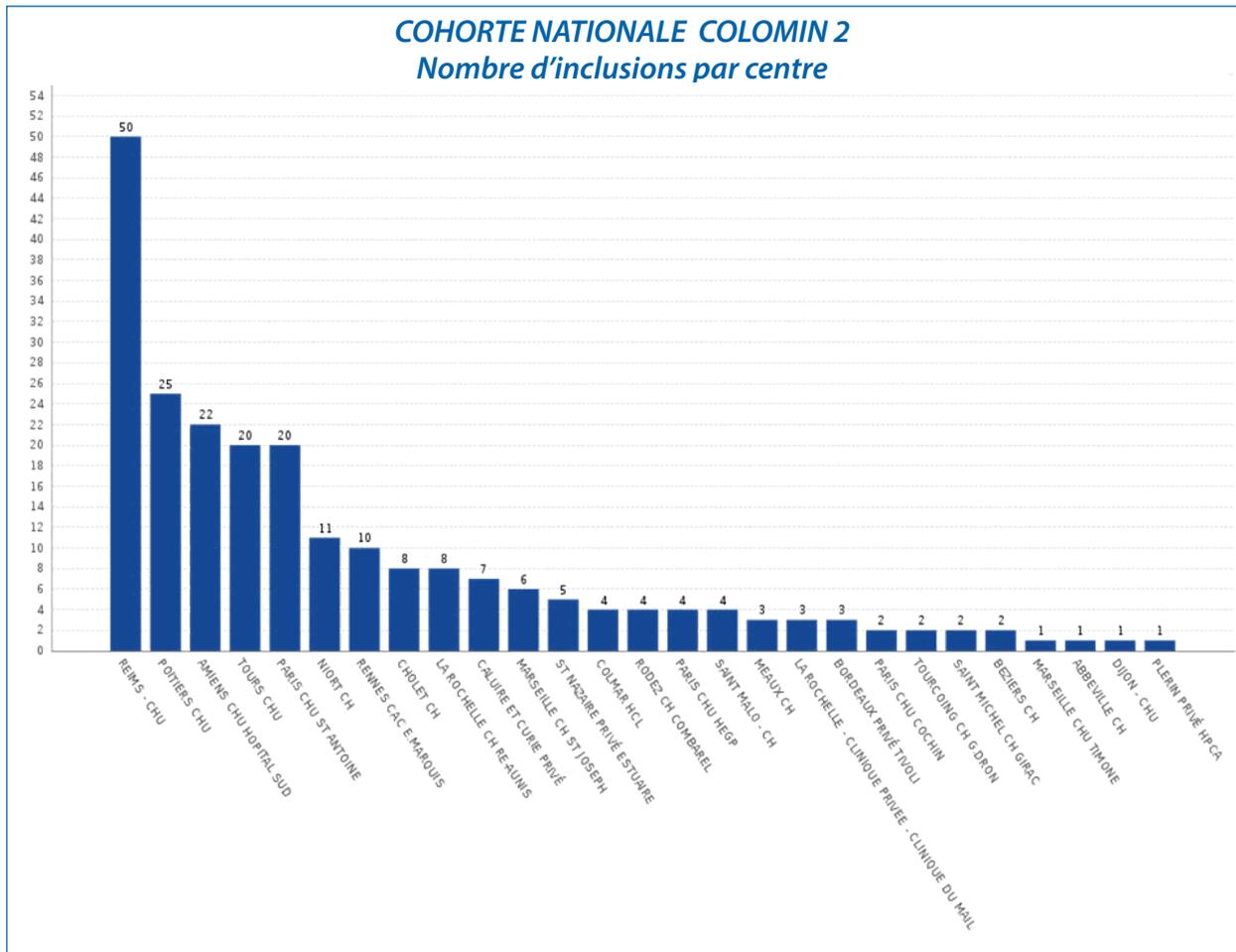
de la FFCF) est associée aux données cliniques pour des travaux de recherche translationnelle en collaboration avec les anatomo-pathologistes et les biologistes moléculaires. Cela sera la plus importante base clinico-biologique réalisée sur les CCR MSI.

Nous vous informons que grâce à l'obtention d'une bourse COMAD nous allons mettre en place une rémunération des centres permettant une indemnisation du temps d'attaché de recherche clinique des sites investigateurs.

Les inclusions doivent être prospectives (délai maximum de 1 an entre la date de diagnostic ou de récurrence et l'inclusion dans la base de données). A ce jour, 21 blocs ont été collectés.

Nous comptons sur vous tous !





## IV - PANCRÉAS

### ► CANCERS DU PANCRÉAS RÉSÉCABLES

#### ● **PRODIGE 48 - PANACHE 01**

**Essai de phase II multicentrique randomisé évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante par FOLF(IRIN)OX dans les adénocarcinomes pancréatiques résécables.**

*Coordonnateur : Lilian SCHWARZ*

Le traitement de référence de l'adénocarcinome pancréatique résécable (APr) est la résection chirurgicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante ( FOLFIRINOX ou en cas de contre-indication Gemcitabine ou de 5-Fluoro-Uracile (5-FU).

Les monochimiothérapies utilisées en contexte palliatif ne permettent une réponse objective que dans 10 % des cas. Diverses associations de drogues ont été testées et permettent l'obtention d'un taux de réponse de plus de 30 %, avec en première ligne la polychimiothérapie de type FOLFIRINOX.

L'approche néoadjuvante a des intérêts validés dans d'autres localisations de cancers digestifs. Elle permet l'identification des maladies rapidement progressives, d'augmenter le taux de résection en marge saine et limite le risque de récurrence. L'aspect le plus novateur de l'étude PANACHE01-PRODIGE48 est de tester l'approche néoadjuvante comme une option thérapeutique pour le traitement de l'APr. Des données issues de séries retrospectives semblent conforter les hypothèses de cette étude, de même que celles de l'étude PRODIGE 24 faisant du traitement adjuvant par FOLFIRINOX la nouvelle



référence.

Il est donc urgent d'apporter des réponses sur la faisabilité de l'approche néoadjuvante. À ce jour, l'intérêt du FOLF(IRIN) OX en traitement néo-adjuvant n'est que très peu étudié dans ce contexte.

Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique de phase II dont l'objectif principal est d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de deux modes de chimiothérapie néo-adjuvante (FOLFIRINOX et FOLFOX) en comparaison à l'approche standard chez 160 patients atteints d'un APr avec un suivi de 3 ans. Les objectifs secondaires seront d'évaluer :

- ▶ la toxicité relative et la morbidité globale relative aux modalités thérapeutiques selon la classification de le CTCAE v4.0
- ▶ la survie globale et sans récurrence
- ▶ la qualité de vie relative à la santé au cours des étapes de la prise en charge
- ▶ la valeur pronostique de la réponse tumorale selon les critères cliniques usuels (stade T, marges de résection, statut N) en termes de survie globale et sans récurrence
- ▶ l'efficacité du staging préopératoire et de l'évaluation de la réponse radiologique selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

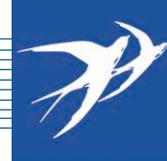
Des collections biologiques (*marqueurs tumoraux circulants (ADN tumoral), marqueurs histologiques (pourcentage de cellules viables ; pourcentage de nécrose tumorale ; infiltration lymphocytaire péri- et intra-tumorale)*) et radiologiques seront constituées pour l'analyse de la réponse tumorale.

Les critères d'inclusion principaux sont :

- ▶ Un adénocarcinome du pancréas prouvé cytologiquement ou histologiquement (de préférence par ponction/biopsie sous échoendoscopie)
- ▶ Tumeur considérée comme résécable, selon les recommandations NCCN 1.2017, après évaluation scannographique selon grille diagnostique par le chirurgien et par le radiologue expert.

85 patients ont actuellement été inclus, grâce à 23 centres actifs.





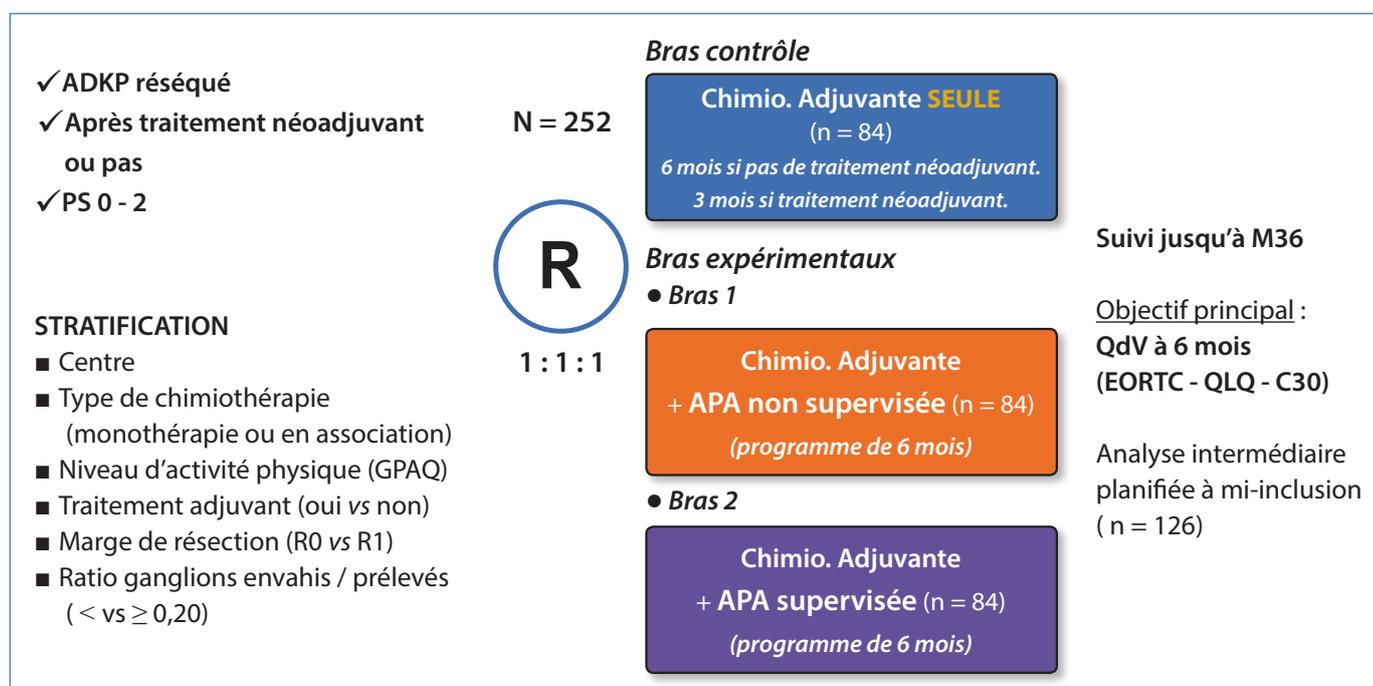
## ► CANCERS DU PANCRÉAS OPÉRÉS

### ● **PRODIGE 56 - APACaPOP**

Étude de phase II, interventionnelle, multicentrique, nationale, comparative, randomisée contrôlée, en ouvert, évaluant l'efficacité d'un programme d'activité physique adaptée de 6 mois, non supervisé (au domicile) ou associé à des séances en présentiel à l'hôpital, chez des patients ayant un cancer du pancréas opéré et recevant une chimiothérapie adjuvante (qu'ils aient ou non reçu une chimiothérapie +/- radiothérapie en pré-opératoire) (catégorie 2° de la loi Jardé).

Coordonnatrice: Cindy NEUZILLET

#### DESIGN



N.B. : étude compatible avec PANACHE et PANDAS

#### NOMBRE DE PATIENTS/CENTRES

252 patients (84 par bras), dans 26 centres en France à ouvrir, 6 centres ouverts.

2 patients inclus en 02/2019, ouverture possible de nouveaux centres.

#### OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer à 6 mois (M6) l'effet du programme d'Activité Physique Adaptée (APA) sur la qualité de vie liée à la santé (QdV), sur la base du questionnaire EORTC QLQ-C30 avec 4 dimensions ciblées (QdV globale, fatigue, fonctionnement physique et douleur).

#### OBJECTIFS SECONDAIRES

Evaluer les effets du programme d'APA sur : les autres dimensions de la QdV, l'évolution longitudinale de chaque dimension de la QdV, la fatigue, la douleur, l'anxiété/la dépression, la tolérance à la chimiothérapie, l'état nutritionnel, le diabète/contrôle de la glycémie, l'inflammation, la survie sans maladie, la survie globale, la compliance au programme d'APA, les changements de comportement vis à vis de l'activité physique.



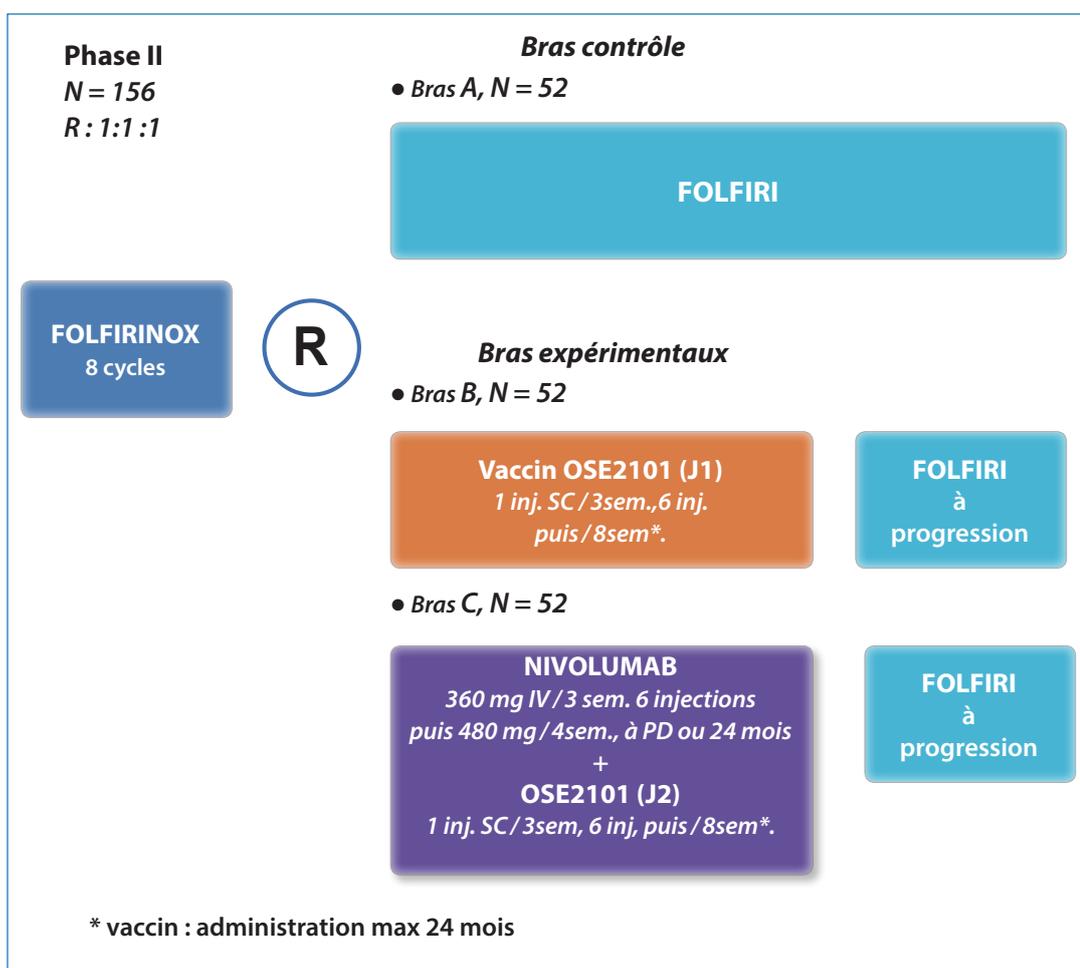
## ► CANCERS DU PANCRÉAS LOCALEMENT AVANCÉS OU MÉTASTATIQUES

### ● **PRODIGE 63 - TEDOPaM**

Étude de phase II randomisée non-comparative d'évaluation d'un traitement de maintenance par OSE2101 seul ou en combinaison avec le nivolumab, ou par FOLFIRI après chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX chez des patients ayant un adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.

Coordonnatrice : Cindy NEUZILLET

#### DESIGN

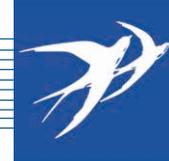


#### POPULATION DE L'ÉTUDE

- ADK Pancréas LA ou M+,
- HLA-A2 (screening),
- PS 0-1,
- SD/PR/CR sous FOLFIRINOX (adaptation de doses autorisées)

#### STRATIFICATION

- Centre,
- Stade (LA vs M+),
- Réponse TTT d'induction (SD vs PR/CR).



*N.B. : screening HLA-A2 (local ou centralisé) après 2 à 4 mois de FOLFIRINOX, idéalement après le bilan d'évaluation montrant stabilité/réponse après 4 cycles/2 mois de FOLFIRINOX*

## **NOMBRE DE PATIENTS/CENTRES**

156 patients (52 par bras), dans 28 centres à ouvrir en France.

Centres en cours d'ouverture.

## **OBJECTIF PRINCIPAL**

Survie globale à 12 mois.

## **OBJECTIFS SECONDAIRES**

- Survie sans progression (SSP) et réponse tumorale selon RECIST v1.1 dans le bras FOLFIRI (Bras A),
- SSP selon iRECIST et comparaison vs RECIST v1.1 dans les bras recevant l'immunothérapie (Bras B et C),
- taux de patients avec un succès de la stratégie (FOLFIRI vs. maintenance + reprise FOLFIRI) à 6 mois,
- toxicités de tous grades et sévères (grade 3-5), analyse de la QdV selon EORTC QLQ-C30 et Q-TWiST,
- recherche de biomarqueurs prédictifs (sang et tumeur).

## **ANALYSE INTERMÉDIAIRE**

Après inclusion de 60 patients (n=20/bras) avec un suivi de 12 mois après la randomisation.

Monitoring semi-continu de la toxicité (Pocock).

## **ÉTUDES ANCILLAIRES**

- Sang (Baseline, M2, M4, puis tous les 4 mois jusqu'à 24 mois, PD/fin FOLFIRI ou arrêt du TTT) :
  - Panel de cytokines (Luminex) dont IL-1, IL-6, IL-10, IFN, TNF et CCL-2/MCP-1
  - Immunomonitoring des PBMC (FACS) : Treg, MDSC, lymphocyte T activation, lymphocyte B (10 anticorps)
  - Réponse T spécifique des antigènes vaccinaux (ELISPOT, tétramères HLA fluorescents)
  - Analyse du TCR par immunoséquençage
  - Vésicules extracellulaires circulantes (VEC) : concentration et marqueurs spécifiques.
- Tumeur : biopsie initiale FFPE + nouvelle biopsie à l'inclusion (optionnelle, encouragée chaque fois que possible si lésion hépatique accessible à une biopsie percutanée) :
  - ARN : signatures cancer, stroma/fibroblastes, et cellules immunitaires
  - ADN : NGS incluant charge mutationnelle et MSI
  - Immunohistochimie des infiltrats immunitaires : CD8, PD-1, PD-L1, FOXP3, CD163 et CD66b.





## ► CANCERS DU PANCRÉAS MÉTASTATIQUES

### ● **PRODIGE 61 - FUNGEMAX**

Étude de Phase II randomisée multicentrique pour les cancers du pancréas métastatiques comparant en première ligne de traitement 5-FU/LV+Nal-IRI, versus gemcitabine+Nab-paclitaxel versus un schéma séquentiel alternant tous les 2 mois 5-FU/LV+Nal-IRI et gemcitabine+Nab-paclitaxel.

Coordonnateur : Julien TAÏEB

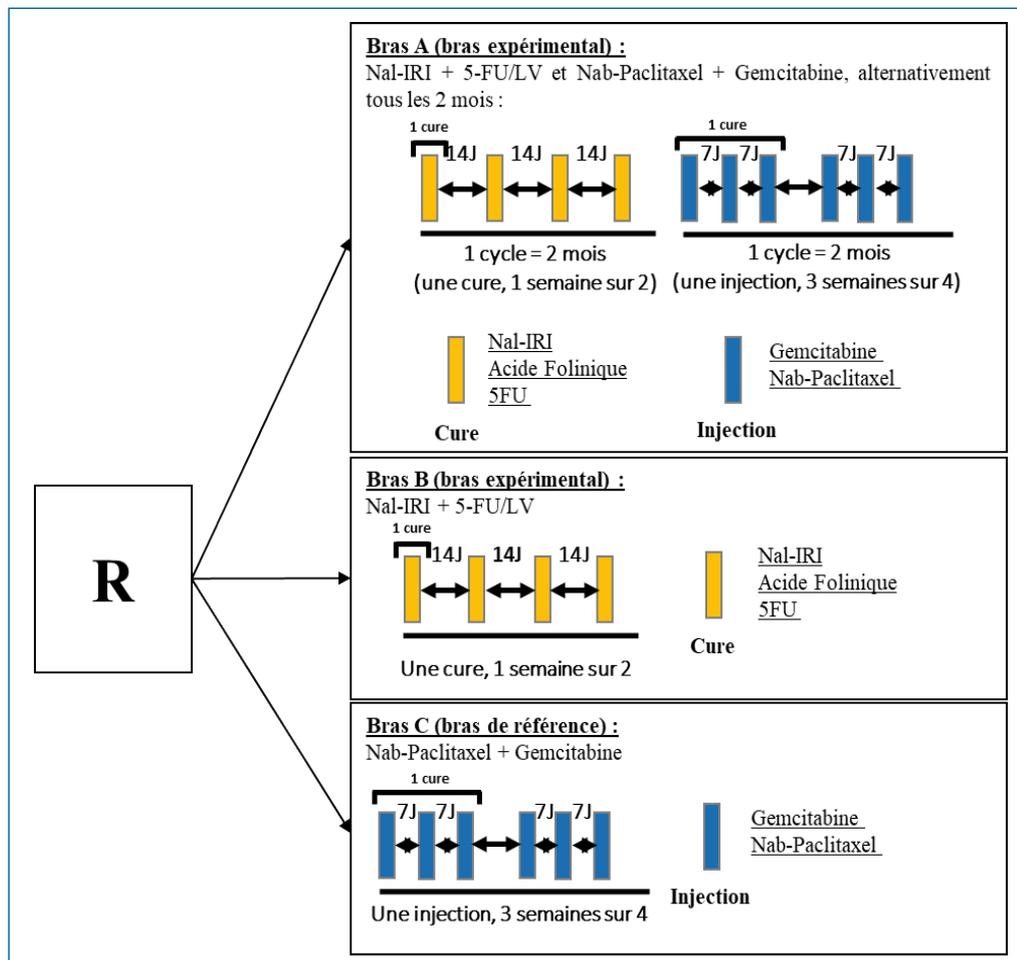
Le protocole PRODIGE 61-FUNGEMAX a démarré fin 2018 et, comme vous le savez, teste une nouvelle molécule, le Nal-IRI (irinotécan nanoliposomal) qui a démontré son efficacité en association au 5-FU en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique.

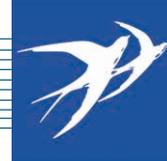
Nous testons cette association, en première ligne de traitement, pour la première fois, à notre connaissance. Cette nouvelle association thérapeutique 5-FU/Nal-IRI sera comparée au standard de première ligne combinant

Nab-paclitaxel + gemcitabine.

L'étude PRODIGE 61 - FUNGEMAX teste aussi une stratégie d'alternance des 2 protocoles (5FU/Nal-IRI 2 mois suivi de Abraxane + Nab-paclitaxel) tous les 2 mois dans un 3ème bras de traitement comme dans le protocole FIRGEMAX auquel beaucoup d'entre vous ont participé.

Cette approche alternée a permis d'améliorer les taux de réponse et les PFS dans 2 études antérieures (FIRGEM et FIRGEMAX).





Dans le cadre de cette étude, nous demandons à toutes les équipes participantes de faire confirmer l'estimation de l'état OMS par un second médecin ayant vu le patient. Nous avons conscience que c'est astreignant mais l'étude précédente a souffert malheureusement de l'inclusion de patients morts extrêmement précocement (20 % de la population du bras expérimental), ne respectant pas les critères d'inclusion (25 % de l'ensemble des patients) et ayant impacté très négativement les analyses statistiques et les résultats de l'étude.

A ce jour, nous sommes encore dans une phase de démarrage et le rythme des inclusions est de 4 par mois alors que nous attendons 10 patients par mois. Merci à tous les centres qui ont déjà inclus et nous remercions, pour les screening des patients, les centres ayant eu

récemment leur mise en place. Continuez les efforts !

Dans cette étude, le Nab-paclitaxel n'est pas fourni car dans son indication AMM, nous sommes parfaitement conscients des efforts que nous demandons aux centres sur ce point. Cependant, il suffit que chaque centre (30 centres participants) inclut 3 patients par an dans l'étude pour que celle-ci soit terminée dans les délais impartis ! Le Nal-IRI que la plupart d'entre nous n'a encore jamais testé est lui en revanche fourni par le promoteur en tant que traitement expérimental et cette étude est donc une occasion de tester cette drogue et d'apprendre à l'utiliser.

Pour les centres qui souhaitent participer, n'hésitez pas à nous contacter.

En vous remerciant par avance pour tous vos efforts et votre participation active à PRODIGE 61 - FUNGEMAX.

## V - VOIES BILIAIRES

### ● PRODIGE 57 - IMMUNO-BIL

Étude de phase II, randomisée, non-comparative d'évaluation d'une immunothérapie par durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab avec ou sans paclitaxel hebdomadaire chez des patients ayant un cancer des voies biliaires avancé après échec d'une chimiothérapie à base de platine (Cisplatine/Gemcitabine, GEMOX ou FOLFIRINOX).

Coordonnatrice : Cindy NEUZILLET

**DESIGN** (cf. schéma ci-contre)

#### POPULATION DE L'ÉTUDE

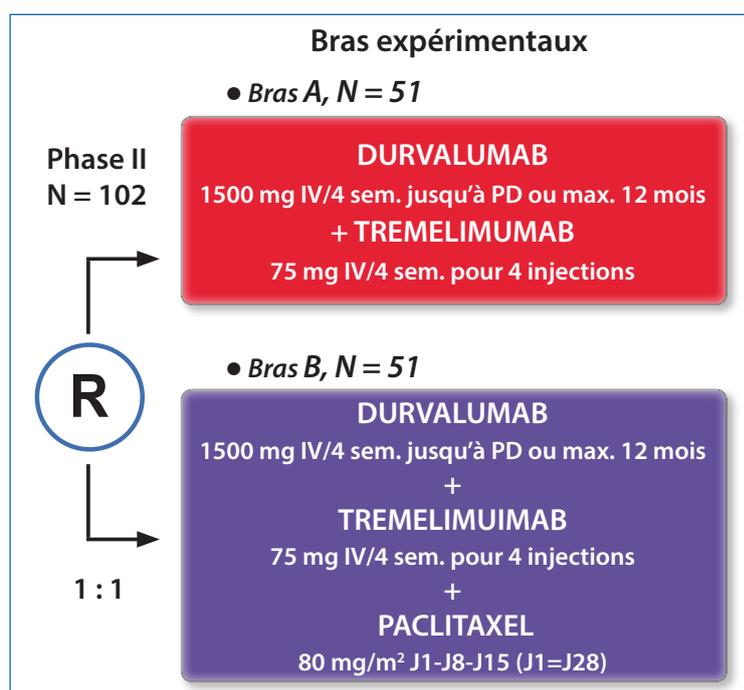
- Cancer des voies biliaires avancé
- Echec d'une L1 à base de platine (GEMCIS, GEMOX, FOLFIRINOX)
- PS 0-1

#### STRATIFICATION

- Centre,
- Site du primitif (intra/extrahépatique/vésicule),
- Type de L1 (à base de 5-FU vs gemcitabine),
- Meilleure réponse à la chimio de L1 (SD/PR/CR vs PD).

#### RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Cette étude comprend des études translationnelles visant à accroître les connaissances sur les





biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du durvalumab / trémélimumab, au niveau du sang et la tumeur (re-biopsie des patients à l'inclusion, encouragée chaque fois que possible si lésion hépatique accessible à une biopsie percutanée)

## **NOMBRE DE PATIENTS/CENTRES**

- 102 patients (51 par bras) dans 30 centres à ouvrir en France, 10 centres ouverts.
- 12 patients inclus en 02/19, ouverture possible de nouveaux centres.

*N.B. interruption des inclusions après inclusion de 10 patients par bras pour analyse de tolérance, puis analyse intermédiaire à mi-inclusion (N=25/bras).*

- Monitoring semi-continu de la toxicité (Pocock).

## **OBJECTIF PRINCIPAL**

- Survie sans progression à 4 mois selon les critères iRECIST

## **OBJECTIFS SECONDAIRES**

- Toxicités, survie globale
- réponse selon RECIST v1.1 vs. iRECIST
- QdV évalué par EORTC QLQ-C30
- Q-TWIST
- réponse objective
- recherche de biomarqueurs prédictifs de réponse (sang et tumeur).

## **VI - ANUS**

### **● PRODIGE 60 - SCARCE**

**Étude multicentrique en ouvert de phase II randomisée 2 :1 non comparative évaluant l'intérêt de l'atezolizumab en combinaison avec le docetaxel, cisplatine et 5-fluorouracile dans le traitement du carcinome canalaire anal métastatique ou localement avancé non opérable.**

*Coordonnateur : Stefano KIM*

#### **DESIGN** (cf. schéma page suivante)

Stratification sur l'âge < vs > 65 ans, le statut VIH +/- et la présence de localisation métastatique synchrone ou métachrone.

#### **RECHERCHE TRANSLATIONNELLE**

Pour les 2 bras : une biopsie tumorale ou un échantillon de tumeur archivé et un échantillon sanguin seront prélevés à la baseline, à 2 mois, à 6 mois de la randomisation et à la visite de fin de traitement.

#### **NOMBRE DE PATIENTS/CENTRES**

Le taux d'inclusion attendu est de 35 patients par an dans le bras A et 17 patients par an dans le bras B. La durée prévue d'inclusion est de 2 ans.

30 centres à ouvrir en France, 14 centres ouverts, 12 patients inclus en 02/19, amendement en cours soumis pour ajout de nouveaux centres.

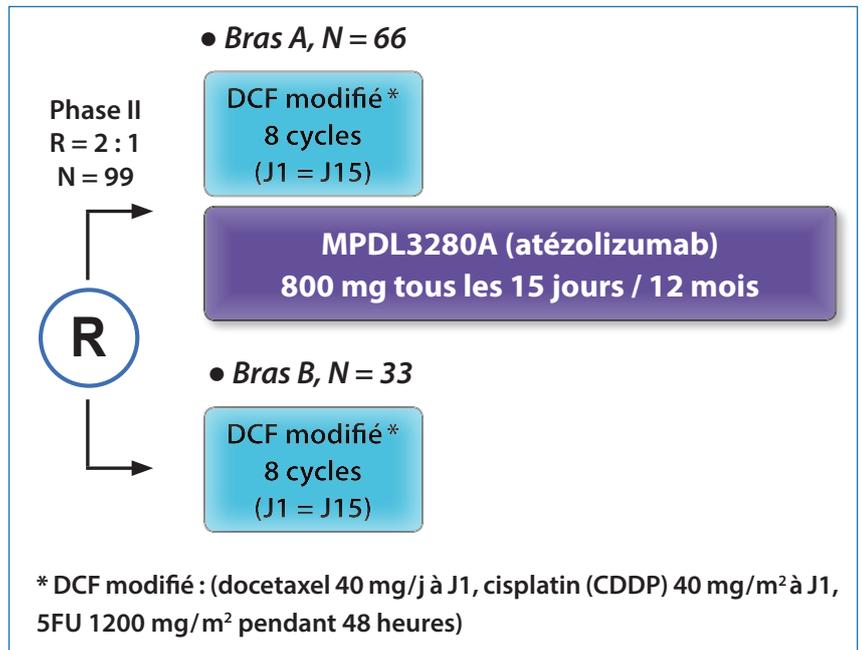
#### **OBJECTIF PRINCIPAL**

Evaluer le taux de survie sans progression (PFS) à 12 mois.



## OBJECTIFS SECONDAIRES

- survie globale,
- survie sans progression
- QdV évalué par EORTC QLQ-C30
- évaluation RECIST v1.1
- toxicités
- réponses des cellules T spécifiques du HPV et de la télomérase avant et après le traitement
- caractérisation de l'état immunologique périphérique :
  - analyses du point de contrôle immunitaire sur les lymphocytes T CD4, CD8 et Treg
  - sous-ensembles MDSC et lymphocytes CXCR5+ et CD8+
  - polarisation des lymphocytes T CD4
- caractérisation et séquençage du génotypage tumoral pour le HPV, la p53 et les néoantigènes
- niveau de l'ADN du HPV circulant évalué par PCR sur l'ADN des cellules non tumorale
- infiltration tumorale lymphocytaire
- charge mutationnelle tumorale.





## LISTE DES ESSAIS CLINIQUES PROMUS OU COORDONNÉS PAR LA FFCD



En cours d'inclusions



En suivi (clos aux inclusions)



En projet

Données au 20/02/2019

TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	INFOS CENTRES
		NB SUJETS Prévus (Inclus)	
<b>OESOPHAGE</b>			
<b>PRODIGE 32 - ESOSTRATE 1 - FFCD 1401</b> Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'oesophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II - I II <i>Coordonnateur : Pr L. BEDENNE - Dr A. DROUILLARD</i> <i>Co-Coordonnateurs : Pr E. DEUTSCH - Pr G. PIESSEN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chirurgie systématique</li> </ul> versus <ul style="list-style-type: none"> <li>Chirurgie de recours en cas de récurrence locorégionale isolée opérable</li> </ul>	<b>CHU DIJON</b>  228 (105)  Avancement : 46 % Rythme : 3,0 inc./mois	Inscrits : 67 Ouverts : 42 Actifs : 29
<b>PRODIGE 62 - OESIRI</b> Étude de phase 2 multicentrique randomisée non-comparative du nal-IRI / 5fu versus paclitaxel comme traitement de deuxième ligne chez les patients atteints de carcinome de l'oesophage épidermoïde métastatique ou localement avancé Étude de phase II multicentrique <i>Coordonnateur : Pr D. TOUGERON</i> <i>Co-Coordonnateurs : Pr J. DESRAME - Pr A. ADENIS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nal-IRI + 5FU/LV</li> </ul> versus <ul style="list-style-type: none"> <li>Paclitaxel</li> </ul>	<b>FFCD</b>  106 (0)  Avancement : 0 % Rythme : NA	Inscrits : 65 Ouverts : 33 Actifs : NA
<b>ESTOMAC</b>			
<b>PRODIGE 51 - FFCD 1601 - GASTFOX</b> Essai de phase 3 randomisé évaluant le folfox seul ou avec docetaxel (tfox) en 1 <sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes oeso-gastriques localement avancés ou métastatiques <i>Coordonnateur : Pr A. ZAANAN</i> <i>Co-Coordonnateurs : Dr E. SAMALIN - Pr C. LOUVET</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FOLFOX</li> </ul> versus <ul style="list-style-type: none"> <li>TFOX</li> </ul>	<b>FFCD</b>  506 (177)  Avancement : 34 % Rythme : 6,8 inc./mois	Inscrits : 123 Ouverts : 109 Actifs : 61
<b>PRODIGE 55 - SOCRATE - FFCD 1602</b> Seconde ligne de chimiothérapie avec Ramucirumab +/- paclitaxel chez le sujet âgé avec un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique <i>Coordonnateur : Pr A. LIÈVRE</i> <i>Co-Coordonnateurs : Dr E. FRANCOIS - Pr C. LOUVET</i>	<b>BRAS B</b> Groupe contrôle : Ramucirumab + Paclitaxel  <b>BRAS A</b> Groupe Expérimental : Ramucirumab	<b>FFCD</b>  112 (5)  Avancement : 4 % Rythme : 1,6 inc./mois	Inscrits : 83 Ouverts : 54 Actifs : 5



<p><b>PRODIGE 19</b></p> <p>Essai randomisé multicentrique évaluant l'intérêt d'une stratégie de chirurgie première vs chimiothérapie première dans les adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes résécables</p> <p>Coordonnateur : Pr G. PIESSEN Co-Coordonnateur : Pr A. ADENIS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimiothérapie périopératoire par ECF</li> </ul> <p>versus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie première suivie d'une chimiothérapie par ECF* en adjuvant</li> </ul>	<p><b>CHRU LILLE</b></p> <p>84 (84)</p> <p>Avancement : 100 % Rythme : 1,8 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 59 Ouverts : 52 Actifs : 27</p>
<p><b>PRODIGE 59 - (FFCD 1707) - DURIGAST</b></p> <p>Étude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab + tremelimumab en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique avancé</p> <p>Coordonnateur : Pr D. TOUGERON Co-Coordonnateurs : Pr F. DI FIORE - Dr F. EL HAJBI - Pr C. LOUVET</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI + Durvalumab</li> </ul> <p>versus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI + Durvalumab + Tremelimumab</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>94 (NA)</p> <p>Avancement : NA Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA</p>

## INTESTIN GRÊLE

<p><b>PRODIGE 33 - BALLAD (RANDOMISATION)</b></p> <p>Étude de phase 3 visant à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle</p> <p>Coordonnateur : Pr T. APARICIO Co-Coordonnateurs : Pr C. LEPAGE - Dr C. DE LA FOUCHARDIÈRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GROUPE 1</b></li> </ul> <p>Patients pour qui le bénéfice d'une CT adjuvante n'est pas certain (observation versus CT par LV5FU2 / capécitabine seule ou associée à l'oxaliplatine)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GROUPE 2</b></li> </ul> <p>Patients pour qui le bénéfice d'une CT adjuvante est certain (LV5FU2 / capécitabine +/- oxaliplatine)</p>	<p>CHU DIJON</p> <p>100 (33)</p> <p>Avancement : 33 % Rythme : 0,9 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 51 Ouverts : 45 Actifs : 21</p>
---	---	--	---

## CÔLON ADJUVANT

<p><b>PRODIGE 34 - ADAGE</b></p> <p>Étude de phase 3 randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus</p> <p>Coordonnateur : Pr T. APARICIO Co-Coordonnateurs : Dr E. FRANCOIS - Dr E. CAROLA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GROUPE 1</b></li> </ul> <p>Patients aptes à recevoir une bichimiothérapie : FOLFOX 4 ou XELOX vs LV5FU2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GROUPE 2</b></li> </ul> <p>Patients inaptes à recevoir une bichimiothérapie : Observation vs LV5FU2</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>982 (567)</p> <p>Avancement : 57 % Rythme : 11,8 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 169 Ouverts : 150 Actifs : 95</p>
<p><b>PRODIGE 50 - ASPIK</b></p> <p>Étude française prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K</p> <p>Coordonnateur : Pr P. MICHEL Co-Coordonnateurs : Pr T. ANDRÉ - Dr V. BOIGE</p>	<p>Traitement standard + aspirine 100 mg/j pendant 3 ans ou placebo</p>	<p><b>CHU ROUEN</b></p> <p>264 (4)</p> <p>Avancement : 1.5 % Rythme : 0,6 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 96 Ouverts : 59 Actifs : 35</p>



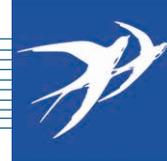
<p><b>LEANOX</b></p> <p>Essai de Phase 2 multicentrique évaluant l'impact de la dose d'oxaliplatine adaptée à la masse musculaire (sarcopénie) sur la neurotoxicité des patients traités par chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine dans le cancer colorectal de stade III</p> <p>Coordonnateur : Pr E. ASSENAT</p> <p>Co-Coordonnateurs : Dr P. SENESSE - Pr C. LEPAGE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>GROUPE 1 :</b> BM &lt; 3,09 mg/kg : FOLFOX 4 simplifié avec dosage oxaliplatine selon surface corporelle</li> <li>● <b>GROUPE 2 :</b> LBM &gt; 3,09 mg/kg : FOLFOX 4 simplifié avec dosage oxaliplatine selon surface corporelle</li> <li>● <b>GROUPE 3 (EXPÉRIMENTAL) :</b> LBM &gt; 3,09 mg/kg : FOLFOX 4 simplifié avec dosage oxaliplatine selon masse maigre</li> </ul>	<p><b>ICN Montpellier</b></p> <p>308 (58)</p> <p>Avancement : 19 % Rythme : 5,3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 23 Ouverts : 18 Actifs : 12</p>
<p><b>PRODIGE 70 - CIRCULATE</b></p> <p>Décision de traitement adjuvant des cancers coliques de stade II basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant</p> <p>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</p> <p>Co-Coordonnateurs : Pr C. LEPAGE - Dr L. BENAÏM - Pr T. ANDRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Patients ADNtc + : randomisation 2 : 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ chimiothérapie adjuvante</li> <li>■ suivi dans le cadre de l'étude</li> </ul> </li> <li>● <b>Patients ADNtc - : randomisation 1 : 4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ suivi dans le cadre de l'étude</li> <li>■ suivi en dehors de l'étude</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>CHU DIJON</b></p> <p>2080 (NA)</p> <p>Avancement : NA Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : NA Ouverts : NA Actifs : NA</p>

## CÔLON NÉOADJUVANT

<p><b>ECKINOXE - PRODIGE 22 (FFCD 1003)</b></p> <p>Étude de phase II randomisée de chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX-4 avec ou sans cetuximab vs chirurgie d'emblée dans le cancer colique localement avancé</p> <p>Coordonnateur : Pr M. KAROUI</p> <p>Co-Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>RAS muté :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFOX - Chirurgie - FOLFOX</li> <li>- FOLFOX + Cetuximab</li> <li>- Chirurgie - FOLFOX + Cetuximab</li> <li>- Chirurgie - FOLFOX</li> </ul> </li> <li>● <b>RAS wt :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFOX - Chirurgie - FOLFOX</li> <li>- Chirurgie - FOLFOX</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>APHP</b></p> <p>124 (124)</p> <p>Avancement : 100 % Rythme : 2,6 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 60 Ouverts : 56 Actifs : 35</p>
---	--	--	---

## COLORECTAL ADJUVANT

<p><b>PRODIGE 13 - 0902 (Surveillance)</b></p> <p>Phase 3, surveillance post-opératoire des patients opérés à visée curative d'un cancer colorectal stade II ou III. Étude prospective multicentrique.</p> <p>Coordonnateur : Pr C. LEPAGE</p> <p>Co-Coordonnateurs : Pr A. ADENIS - Pr L. BEDENNE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>BRAS A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance par imagerie renforcée</li> <li>- Surveillance répétée de l'ACE</li> </ul> </li> <li>● <b>BRAS B</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance par imagerie renforcée</li> <li>- Pas de surveillance de l'ACE</li> </ul> </li> <li>● <b>BRAS C</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance par imagerie standard</li> <li>- Surveillance répétée de l'ACE</li> </ul> </li> <li>● <b>BRAS D :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance par imagerie standard</li> <li>- Pas de surveillance de l'ACE</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>2010 (2010)</p> <p>Avancement : 100 % Rythme : 30 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 131 Ouverts : 121 Actifs : 95</p>
--	--	---	---

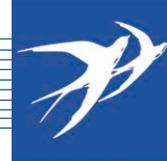


## COLORECTAL MÉTASTATIQUE

<p><b>FFCD 1605 - OPTIPRIME</b></p> <p>Étude de phase 2 évaluant le FOLFOX + PANITUMUMAB selon une stratégie de « stop-and-go » avec boucle de ré-introduction après progression sous FLUOROPYRIMIDINE en traitement d'entretien, en 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients atteints d'un adénocarcinome coloré</p> <p><i>Coordonnateur : Pr J. BACHET</i> <i>Co-Coordonnateur : Dr J. CARRASCO</i></p>	<p>FOLFOX6m + PANITUMUMAB en induction et LV5FU2 simplifié en entretien</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>118 (18)</p> <p>Avancement : 15% Rythme : 2,0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 63 Ouverts : 47 Actifs : 12</p>
<p><b>PRODIGE 25 (FFCD1101) - FOLFA</b></p> <p>Étude de phase 2 randomisée évaluant l'aflibercept associé au schéma lv5fu2 en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques non résécables</p> <p><i>Coordonnateur : Dr J. LEGOUX</i> <i>Co-Coordonnateurs : Dr R. FAROUX - Dr V. BOIGE</i></p>	<p>• LV5FU2 versus • LV5FU2 + aflibercept</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>118 (95)</p> <p>Avancement : 80% Rythme : 2,1 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 61 Ouverts : 57 Actifs : 32</p>
<p><b>PRODIGE 49 - OSCAR</b></p> <p>Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intra-ARTérielle combiné au LV5FU2 et panitumumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie - Étude de phase II randomisée multicentrique</p> <p><i>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</i> <i>Co-Coordonnateur : Pr M. DUCREUX</i></p>	<p>• LV5FU2 + pani + oxaliplatine IA versus • LV5FU2 + pani + oxaliplatine IV</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>268 (108)</p> <p>Avancement : 40% Rythme : 4,3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 53 Ouverts : 44 Actifs : 25</p>
<p><b>PRODIGE 54 - SAMCO</b></p> <p>Multicenter randomized phase 2 study comparing the effectiveness and tolerance of avelumab versus standard 2nd line treatment chemotherapy in patients with colorectal metastatic cancer with microsatellite instability (msi)</p> <p><i>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</i> <i>Co-Coordonnateurs : Pr D. TOUGERON - Pr T. ANDRÉ - Dr C. DE LA FOUCHARDIÈRE</i></p>	<p>• CT classique (FOLFIRI ou FOLFOX +/- Thérapie ciblée) versus • Immunothérapie (Avelumab)</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>118 (45)</p> <p>Avancement : 38% Rythme : 5,0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 117 Ouverts : 81 Actifs : 28</p>
<p><b>FFCD 1302</b></p> <p>Efficacité et tolérance de l'aflibercept associé à une chimiothérapie par folfiri en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique</p> <p><i>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</i> <i>Co-Coordonnateur : Dr O. COLUSSI</i></p>	<p>• AFLIBERCEPT + FOLFIRI</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>41 (41)</p> <p>Avancement : 100% Rythme : 1,5 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 18 Ouverts : 17 Actifs : 9</p>



<p><b>FFCD 1404 REGOLD</b></p> <p>Étude de phase 2 évaluant l'efficacité et la tolérance du regorafenib chez les patients de 70 ans et plus atteints d'un adénocarcinome colorectal métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr T. APARICIO</p> <p>Co-Coordonnateur : Dr G. DES GUETZ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• regorafenib monobras</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>43 (43)</p> <p>Avancement : 100 %</p> <p>Rythme : 3,0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 65</p> <p>Ouverts : 55</p> <p>Actifs : 26</p>
<p><b>PRODIGE 9 (FFCD 0802)</b></p> <p>Essai de phase 3 randomisée comparant l'efficacité de séquences thérapeutiques associant FOLFIRI + BEVACIZUMAB associées ou non au maintien du BEVACIZUMAB pendant les intervalles libres de chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr T. APARICIO</p> <p>Co-Coordonnateur : Pr J. BENNOUNA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• folfiri + bevacizumab +/- bevacizumab PENDANT INTERVALLES LIBRES</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>492 (494)</p> <p>Avancement : 100 %</p> <p>Rythme : 12,3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 121</p> <p>Ouverts : 121</p> <p>Actifs : 66</p>
<p><b>PRODIGE 45 - FFCD 1408 - HIGHLIGHT</b></p> <p>Phase 2 randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de 2 stratégies thérapeutiques combinant le bevacizumab à la chimiothérapie: desescalade versus escalade chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique non résectable et non pré-traité</p> <p>Coordonnateur : Pr J-M. PHELIP</p> <p>Co-Coordonnateur : Dr V. BOIGE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LV5FU2 + BEVA puis FOLFIRI + BEVA puis FOLFOX + BEVA</li> <li>• FOLFOXIRI + BEVA puis FOLFIRI + BEVA puis entretien CAPE + BEVA</li> </ul> <p>versus</p>	<p><b>FFCD</b></p> <p>168 (21)</p> <p>Avancement : 12 %</p> <p>Rythme : 0,7 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 48</p> <p>Ouverts : 36</p> <p>Actifs : 9</p>
<p><b>FFCD 1708 - FIRE 4.5</b></p> <p>Étude randomisée évaluant le FOLFOXIRI+CETUXIMAB ou FOLFOXIRI+BEVACIZUMAB comme 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du cancer colorectal métastatique BRAF muté</p> <p>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOXIRI + CETUXIMAB</li> <li>• FOLFOXIRI + BEVACIZUMAB</li> </ul> <p>versus</p>	<p><b>CH MUNICH</b></p> <p>99 (NA)</p> <p>Avancement : NA</p> <p>Rythme : NA</p>	<p>Inscrits : 11</p> <p>Ouverts : 0</p> <p>Actifs : NC</p>
<b>ANUS</b>			
<p><b>FFCD 0904 - PHASE II</b></p> <p>Essai de phase I-II multicentrique, prospectif de radiochimiothérapie associée au panitumumab dans le traitement des carcinomes épidermoïdes localisés de l'anus</p> <p>Coordonnateur : Dr V. VENDRELY</p> <p>Co-Coordonnateur : Pr T. APARICIO</p>	<p>Étude monobras :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panitumumab + 5FU + Mytomycine C</li> <li>• Radiothérapie</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>45 (45)</p> <p>Avancement : 100 %</p> <p>Rythme : 2,0 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 36</p> <p>Ouverts : 34</p> <p>Actifs : 15</p>



## PANCRÉAS

<p><b>PRODIGE 61 - (FFCD 1702) - FUNGEMAX</b></p> <p>Étude de Phase II randomisée visant à comparer 5-FU/LV + Nal-IRI, gemcitabine + Nab-paclitaxel ou un schéma thérapeutique séquentiel de 2 mois avec 5-FU/LV + Nal-IRI, suivi de deux mois sous gemcitabine + Nab-paclitaxel, en cas de cancer du pancréas métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB Co-Coordonnateur : Pr J. BACHET</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>BRAS A :</b> Altérance tous les 2 mois de Nal-IRI + 5FU et Gemcitabine + Nab-Paclitaxel</li> <li>● <b>BRAS B :</b> Nal-IRI + 5FU/LV</li> <li>● <b>BRAS C :</b> Nab-Paclitaxel + Gemcitabine</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>288 (11)</p> <p>Avancement : 3 % Rythme : 3,6 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 30 Ouverts : 20 Actifs : 8</p>
<p><b>PRODIGE 35 - PANOPTIMOX</b></p> <p>Phase II randomisée dans le cancer pancréatique métastatique évaluant le FOLFIRINOX +/- LV5FU2 en entretien et le FIRGEM en 1<sup>ère</sup> ligne</p> <p>Phase II/III - randomisée multicentrique</p> <p>Coordonnateur : Pr L. DAHAN Co-Coordonnateur : Dr E. FRANCOIS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>BRAS A :</b> FOLFIRINOX (12 cures)</li> <li>● <b>BRAS A :</b> FOLFIRINOX (8 cures)* puis LV5FU2 (entretien) puis reprise FOLFIRINOX à progression</li> <li>● <b>BRAS A :</b> FIRGEM : Alternance 2 mois de FOLFIRI.3 et 2 mois de GEMCITABINE</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>276 (276)</p> <p>Avancement : 100 % Rythme : 12,5 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 83 Ouverts : 69 Actifs : 53</p>
<p><b>PRODIGE 37 - FIRGEMAX</b></p> <p>Essai de phase 2 randomisée multicentrique évaluant un traitement séquentiel par nab - paclitaxel + gemcitabine et folfiri.3 vs nab - paclitaxel + gemcitabine en 1<sup>ère</sup> ligne dans les cancers du pancréas métastatiques</p> <p>Coordonnateur : Pr J. TAÏEB Co-Coordonnateurs : Pr J. BACHET - Dr D. MALKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Alternance tous les 2 mois de nab-paclitaxel + gemcitabine puis FOLFIRI.3</li> <li>● nab-paclitaxel + gemcitabine</li> </ul>	<p><b>FFCD</b></p> <p>127 (127)</p> <p>Avancement : 100 % Rythme : 11,5 inc./mois</p>	<p>Inscrits : 82 Ouverts : 72 Actifs : 36</p>

## VOIES BILIAIRES

<p><b>FFCD 1606 - GEMOXIA</b></p> <p>Étude de phase 2 visant à évaluer l'efficacité d'un traitement intra-artériel hépatique par de la gemcitabine et de l'oxaliplatine en deuxième ligne chez des patients ayant un cholangiocarcinome intra-hépatique non résécable et non métastatique</p> <p>Coordonnateur : Pr B. GUIU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Gemcitabine + oxaliplatine en IA (intra-artériel hépatique)</li> </ul>	<p><b>CHU MONTPELLIER</b></p> <p>40 (3)</p> <p>Avancement : 7 % Rythme : 0,3 inc./mois</p>	<p>Inscrits : NC Ouverts : 2 Actifs : 1</p>
---	---	--	---



## PRODIGE 38 - FFCD 1407 - AMEBICA

Étude de phase 2/3 randomisée, évaluant la tolérance et l'efficacité du folfirinox modifié versus le gemcis dans les tumeurs des voies biliaires localement évoluées, non résécables et/ou métastatiques

Coordonnateur : Pr J-M. PHELIP

Co-Coordonnateur : Dr D. MALKA - Dr C. NEUZILLET

- Gemcis
- versus
- Folfirinox

### CHU SAINT ETIENNE

188  
(191)

Avancement : 100 %

Rythme : 6,3 inc./mois

Inscrits : 81  
Ouverts : 66  
Actifs : 43

## TUMEURS ENDOCRINES

## PRODIGE 31 - FFCD 1301 - REMINET

Étude de phase 2-3, randomisée, en double aveugle, évaluant le lanréotide par rapport à un placebo comme traitement d'entretien, chez des patients ayant une tumeur neuroendocrine duodéno-pancréatique non résécable après un traitement de première ligne

Coordonnateur : Pr C. LEPAGE

Co-Coordonnateurs : Pr T. WALTER - Pr M. DUCREUX

- Lanréotide en entretien du contrôle tumoral après la 1<sup>ère</sup> ligne de CT versus placebo

### FFCD

53  
(53)

Avancement : 100 %

Rythme : 1,2 inc./mois

Inscrits : 33  
Ouverts : 33  
Actifs : 15





## LISTE DES COHORTES PROMUES OU COORDONNÉES PAR LA FFCD



En cours d'inclusions



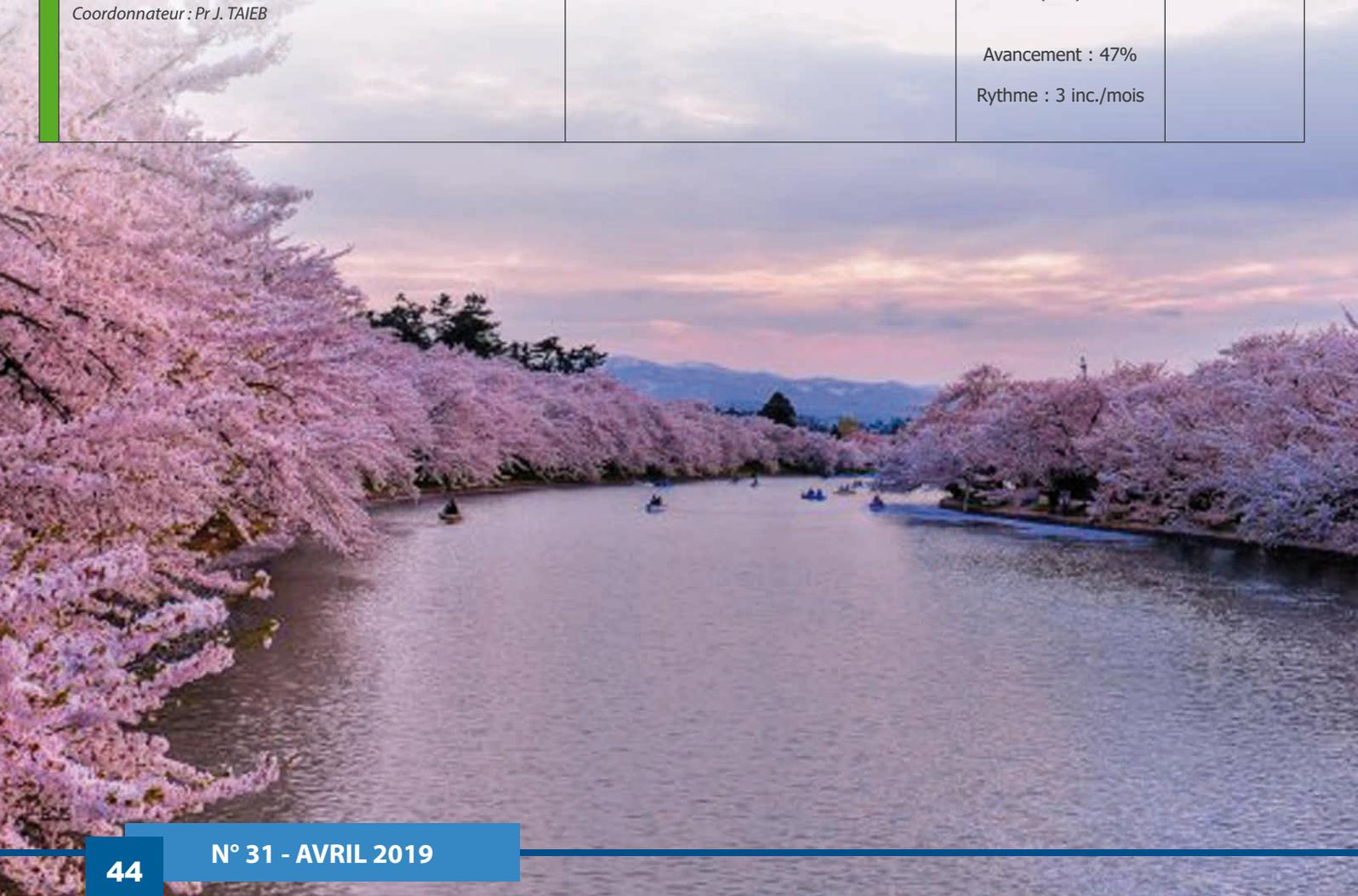
En suivi (clos aux inclusions)

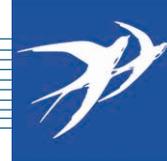
*Données au 20/02/2019*

TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	INFOS CENTRES
		NB SUJETS Prévus (Inclus)	
<b>ESTOMAC</b>			
<b>COHORTE METESTOMAC</b> Cohorte de pratique dans les cancers gastriques métastatiques <i>Coordonnateur : Pr S. MANFREDI</i>	NA	<u>FFCD</u>  182 (182)  Avancement : 100 % Rythme : 5 inc./mois	Inscrits : 86 Ouverts : 86 Actifs : 51
<b>INTESTIN GRÊLE</b>			
<b>PRODIGE 33 - FFCD 1405 - BALLAD (ENREGISTREMENT)</b> Étude de phase 3 visant à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle <i>Coordonnateur : Pr T. APARICIO</i> <i>Co-coordonnateurs : Dr C. DE LA FOUCHARDIÈRE - Pr C. LEPAGE</i>	NA	<u>CHU DIJON</u>  100 (14)  Avancement : 14% Rythme : 0,6 inc./mois	Inscrits : 50 Ouverts : 45 Actifs : 5
<b>CÔLON ADJUVANT</b>			
<b>PRODIGE 50 - ASPIK (ENREGISTREMENT)</b> Étude française de prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K. <i>Coordonnateur : Pr P. MICHEL</i> <i>Co-coordonnateurs : Pr T. ANDRE - Dr V. BOIGE</i>	NA	<u>CHU ROUEN</u>  1536 (77)  Avancement : 5% Rythme : 11 inc./mois	Inscrits : 84 Ouverts : 59 Actifs : 36
<b>COLORECTAL MÉTASTATIQUE</b>			
<b>COHORTE DEBIRI</b> Étude de la pratique du debiri en France : indications, associations aux traitements systémiques, efficacité, tolérance - enquête de pratique prospective <i>Coordonnateurs : Dr S. PERNOT</i> <i>Co-coordonnateurs : Pr J. TAIEB</i>	NA	<u>FFCD</u>  150 (62)  Avancement : 41% Rythme : 1.7 inc./mois	Inscrits : 21 Ouverts : 21 Actifs : 10



<b>COHORTE COLOMIN</b> cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire <i>Coordonnateur : Pr D. TOUGERON</i>	Selon la prise en charge du centre	<u>FFCD</u>  550 (229)  Avancement : 41% Rythme : 10.4 inc./mois	Inscrits : 71 Ouverts : 71 Actifs : 31
<b>ANUS</b>			
<b>COHORTE ANABASE</b> Étude de description de la prise en charge et de survie des patients porteurs d'un cancer du canal anal <i>Coordonnateur : Dr V. VENDRELY</i>	NA	<u>FFCD</u>  2000 (1086)  Avancement : 54% Rythme : 30 inc./mois	Inscrits : 90 Ouverts : 88 Actifs : 67
<b>PANCRÉAS</b>			
<b>COHORTE AMPULLOME</b> Étude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome vaterien dégénéré <i>Coordonnateur : Pr J. TAIEB</i>	NA	<u>FFCD</u>  404 (192)  Avancement : 47% Rythme : 3 inc./mois	Inscrits : 71 Ouverts : 71 Actifs : 57





## AGENDA FFCDD

### COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

11 - 12 avril 2019

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

CENTRE UNIVERSITAIRE DES SAINTS-PÈRES

Amphithéâtre Weiss

45, rue des Saints-Pères - Paris

Le programme et le bulletin d'inscription de ce Cours Intensif sont disponibles sur le site internet de la FFCDD : <http://www.ffcd.fr>



### Formation ARTEC (GCO)

16 et 17 mai 2019

Charenton le Pont



Les GCO organisent les 16 & 17 mai prochains au Centre de Conférences Novotel Paris Charenton une session commune de formation dédiée aux Attaché(e) de Recherche Clinique, Technicien(ne) de Recherche Clinique et Infirmier(e) de Recherche Clinique qui travaillent auprès d'investigateurs qui participent activement aux études promues par l'un des groupes coopérateurs suivants : FFCDD, GERCOR, GORTEC, IFCT et LYSA-LYSARC.

Des sessions plénières et ateliers pratiques en petits groupes seront organisés sur des thématiques telles que les actualités des Bonnes pratiques cliniques, les pièges de la mesure des tumeurs, les événements indésirables graves, les progrès de la radiothérapie, les données nouvelles de l'immunothérapie, la toxicité des nouveaux traitements...

Le programme est consultable sur le site <https://www.gco-cancer.org/attachments/article/219/ARTEC%20GCO-Pr%C3%A9-programme.pdf>  
Inscrivez-vous dès maintenant en remplissant le formulaire d'inscription en ligne :

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScTXqdwQQC4a\\_h5fq1leOv5TpWP9mHzvDnGT33Puur8aDKaQg/viewform](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScTXqdwQQC4a_h5fq1leOv5TpWP9mHzvDnGT33Puur8aDKaQg/viewform)

Important : nombre de places limité à 100 participants !

Chaque personne inscrite participera à quatre ateliers : 2 ateliers le 16 mai ainsi que deux ateliers le 17 mai 2019

Nous ferons notre possible pour satisfaire votre choix dans la limite des places disponibles (atelier limité à 25 participants : 1<sup>ers</sup> inscrits, 1<sup>ers</sup> servis !).

### 2019 ASCO Annual Meeting - Caring for Every Patient, Learning from Every Patient CHICAGO - May 30 - June 4, 2019

The 2019 ASCO Annual Meeting, which will take place Friday, May 31 - Tuesday, June 4, 2019, at McCormick Place in Chicago, IL.

#### Key Dates

- ▶ Media registration opens: Monday, March 4
- ▶ Hotel reservation deadline: Wednesday, April 24
- ▶ Embargoed presscast for credentialed media: Wednesday, May 15
- ▶ Final deadline for pre-registration : Friday, May 17
- ▶ 2019 ASCO Annual Meeting: Friday, May 31 - Tuesday, June 4





## JOURNÉE DE PRINTEMPS DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

21 juin 2019

HÔTEL DE BOURGTHEROULDE

Salle des Triomphes

15, place de la Pucelle - ROUEN

Le programme et le bulletin d'inscription de la Journée de Printemps seront disponibles sur le site internet de la FFCD : <http://www.ffcd.fr>



## COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

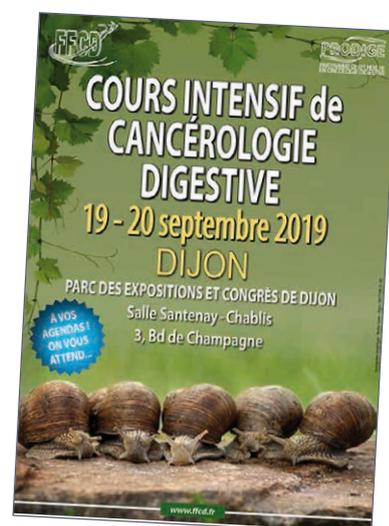
9 - 20 septembre 2019

PARC DES EXPOSITIONS ET CONGRÈS DE DIJON

Salle Santenay - Chablis

3, boulevard de Champagne - DIJON

Le programme et le bulletin d'inscription seront disponibles sur le site internet de la FFCD : <http://www.ffcd.fr>



## ESMO 2018 CONGRESS

BARCELONA, SPAIN

27 September - 1 October, 2019

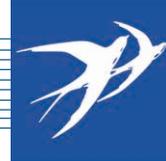
The ESMO 2019 annual Congress will take place in partnership with the European Association for Cancer Research (EACR) from 27 September to 1 October 2019, at the Fira Barcelona, Spain.

The ESMO Congress is the appointment in Europe for clinicians, researchers, patient advocates, journalists and the pharmaceutical industry from all over the world to get together, learn about the latest advances in oncology and translate science into better cancer patient care. ESMO 2019 will be the global stage for excellence in translational research, presentation of practice-changing data and multidisciplinary discussions. We invite you to save the date.

<https://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2019-Congress>

Early registration deadline : 26 June 2019 at 23:59 CEST





## LA FFCD S'AGRANDIT ET OCCUPE MAINTENANT 400 M<sup>2</sup> SUR LA TERASSE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON.

L'extension de 150 m<sup>2</sup> a été confiée à un jeune architecte dijonnais, Paul Godart ; à partir d'un très beau dessin, il a su projeter la FFCD dans son environnement futur. Il a fallu ensuite convaincre l'Université de Bourgogne pour permettre cette extension dite impossible depuis plus de 20 ans...

Après plus d'une année de travaux, voici toute l'équipe du CRGA réunie à nouveau sur un même niveau facilitant ainsi les échanges entre départements dédiés à la recherche clinique. Cette nouvelle structuration contribue à la professionnalisation de la FFCD. Elle permet d'accueillir dans des conditions optimales une équipe de 44 salariés et de bénéficier d'une salle de réunion pour 20 personnes.

L'objectif du CRGA est maintenant d'obtenir la certification ISO 9001 pour son centre de traitement de données à l'orée de novembre 2020.

Cécile Girault  
Directrice de la FFCD



# R



# G



# C



# A





# LA LETTRE FFCO



Rédacteur en chef : G. LLEDO

Coordination : C. GIRAULT - Réalisation graphique : ATELIER ISATIS - DIJON

Date de parution : AVRIL 2019

ISSN : en cours