

Réunion sous-groupe Prodige Côlon adjuvant

Le 22/05/2023

Coordonateurs : C Gallois, T Mazard, JB Bachet

Présents : C Gallois, T Mazard, JB Bachet, A Delattre, J Taieb, T Aparicio,
D Tougeron, D Vernerey, M Gelli, V Boige, O Boussari, F Peschaud, P
Larquey, C Lepage, T Lecomte

Panorama Côlon Adjuvant

Terminés	En cours	Activation	En discussion
IDEA			
PRODIGE 13			
PS Leanox			
	P50 ASPIK (recrutement clos)		
	P52 IROCAS (recrutement clos)		
	P70 CIRCULATE (850+ pts screenés)		
	P34 ADAGE (presque fini)		
		NEORAF	
		NEOHER2	
		CIRCULATE PAC	Cohorte CLIMES
		Donepezox	CIRCULATE stades III
		FoxTROT 2	PREMICES
		PREDIR	PACHA 02

Les études en cours : Traitement adjuvant

- **Stades III >70 ans : P34 ADAGE T Aparicio**
 - 944 / 982 patients attendus
 - Fin des inclusions Groupe 1 imminente (754 randomisés sur 756 attendus / 3 patients sur liste d'attente).
 - Par la suite, focus sur les inclusions Groupe 2 (reste 30taine de patients à inclure).
- **T4 et/ou N2 Folfirinox vs Folfox : P52 IROCAS J Bennouna**
 - Inclusions closes en avril 2023
 - Analyses à planifier
 - ctDNA et transcriptomique en cours (signature FOLFIRINOX)
- **Cohorte côlon MSI : Colomin2 D Tougeron**
 - 637 patients attendus atteints (150 métastatiques et 450 non-métastatiques)
 - Blocs en cours de récupération (321 récupérés)
 - Premiers projets translationnels en cours

Les études en cours : Traitement adjuvant

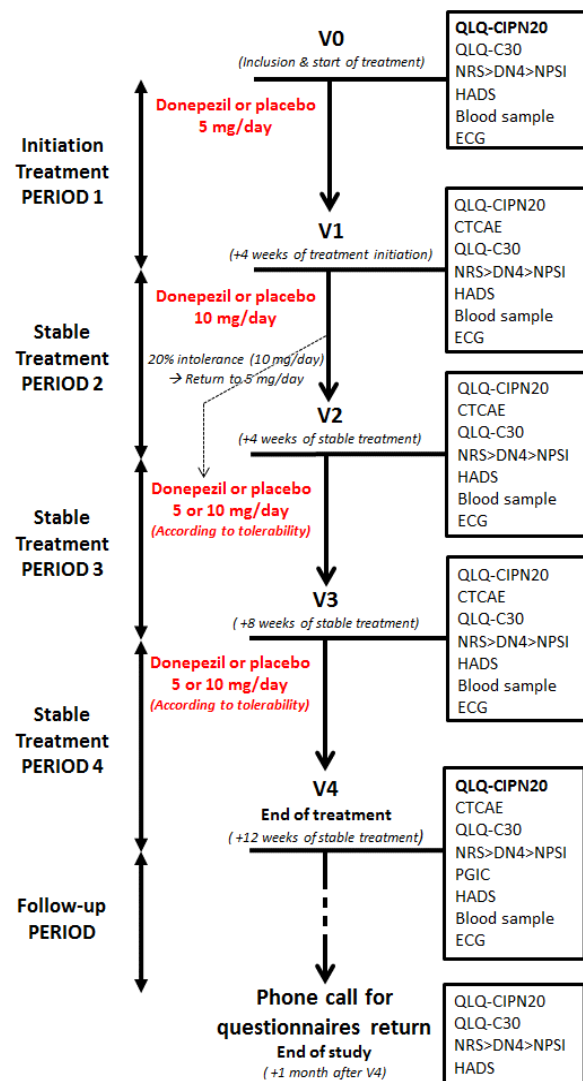
- **Aspirine vs Placebo PI3K mutés : P50 ASPIK P Michel**
 - Inclusions closes
 - 775 patients inclus
 - 133 patients randomisés (50% de l'effectif prévu)
 - Projet analyse poolée avec l'étude Suisse qui n'a pas non plus inclus l'effectif prévu
- **Traitement cancers coliques de stade II basée sur l'ADNtc : P70 CIRCULATE France J Taieb**
 - *836/ 2746 patients screenés (début avril)*
 - *785 patients randomisés*
 - Bras A ADNtc+ et chimio : 50/132
 - Bras B suivi « dans le cadre de l'essai » (ADNtc+/ADNtc-): 182/422
 - Bras C suivi « en dehors de l'essai » (ADNtc-) : 553/1426
 - Poursuite campagne de communication pour maintenir rythme des inclusions (idéal=40/mois).
 - Analyse parallèle de l'ADNtc avec technologie développée par NATERA avec prise en compte du résultat pour la randomisation; demande amendement faite, introduction du test NATERA en plus de la méthylation en juin.

Etude en lancement

- **DONEPEZOX: Évaluation de l'efficacité du donépézil dans le traitement des neuropathies périphériques induites par l'oxaliplatine: D Pezet/N Balayssac**

(Rilluzox autre étude en prevention)

- Donazepil=anticholinestérasique utilisé dans la maladie d'Alzheimer/ données précliniques suggérant une réduction des signes de neuropathie périphérique
- Etude preuve de concept, multicentrique (20 centres), comparative (1:1), randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo chez patients présentant des signes de neuropathie périphériques persistants au minimum 3 mois après la fin de la chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine (Score sensitif QLQ-CIPN20 > 30)
- Financement PHRC-K 2020: 370000 euros/Promoteur: CH Clermont-Ferrand avec partenariat FFCD
- N= 80 patients (40/groupe); 2 groupes : donépézil 5 mg->10 mg / j (selon tolérance) ou placebo; Durée de participation : 12 semaines de TTT + suivi de 1 mois
- 65 pts inclus/ 55 pts randomisés
- fin recrutement prévu fin aout 2023 – mobiliser les centres++



Critère de jugement principal : QLQ-CIPN20 (score sensitif): taux de répondeurs au traitement (Design de Fleming à une étape)

Répondeur = passage d'un score ≥ 30 et 40 (grade 2) à un score < 30 (grade 0-1) ou d'un score > 40 (grade 3-4) à un score < 40 (grade 2 or 0-1).

En raison du design preuve de concept (et selon avis du PHRC), le taux de répondeur ne sera évalué, pour le critère principal, que pour le groupe Donépétil.

Un effet cliniquement significatif du Donépétil sera considéré pour un taux minimum de 30% de répondeurs au traitement

En critère secondaire, les 2 groupes de traitement (Donépétil vs Placebo) seront comparés.

Critères de jugement secondaires:

- ✓ **Variations scores QLQ-CIPN20 (3 dimensions) au cours du temps**
- ✓ **Evolution globale des paramètres / dimensions :**
 - Qualité de vie (QLQ-C30),
 - Grade de neuropathie (NCI-CTCAE)
 - Douleur neuropathique (NRS 0-10 / DN4 / NPSI)
 - Anxiété / Dépression (HADS)
 - Ressenti du patient vis-à-vis du traitement (PGIC)
 - Consommation d'antalgique (?)
 - Tolérance du traitement (NCI-CTCAE)

soutien PRODIGE

Etudes en lancement Neo-adjuvant

Foxtrot 2

- N.Christou

- Chimiothérapie néoadjuvante Folfox chez les plus âgés : 6 semaines
- Basée sur le scanner sans prise en compte des ganglions
- Avec évaluation gériatrique et QLQ C30,
- Etude anglaise avec cohortes Européennes :
 - GB 400 patients
 - Hollande 100 patients
 - Suède 100 patients
- France 150 malades >70 ans
- PHRC 2021 obtenu
- FFCD promoteur/ CHU Dijon Ok labellisation PRODIGE, soumission aux autorités faite
- Premier patient Q3 2023?

Etudes en lancement Neo-adjuvant

- Étude NEORAF

Étude pilote neoadjuvante BRAF V600E muté : C Gallois / promotion FFCD

- Étude pilote multicentrique, en ouvert, testant l'association encorafenib, cetuximab en situation néo-adjuvante chez des patients atteints d'un cancer colorectal localisé porteur de la mutation BRAFV600E
- Accord financement Pierre Fabre/fourniture du cetuximab par Merck
- Ouverture de 15 centres français (12 centres actifs)
- Première inclusion fin avril 2023
- N=30 patients

Etudes en lancement Neo-adjuvant

- Etude NEOHER2- FOxTROT HER2

Étude pilote neoadjuvante HER2 +: C Gallois J Seligmann / promotion FFCD

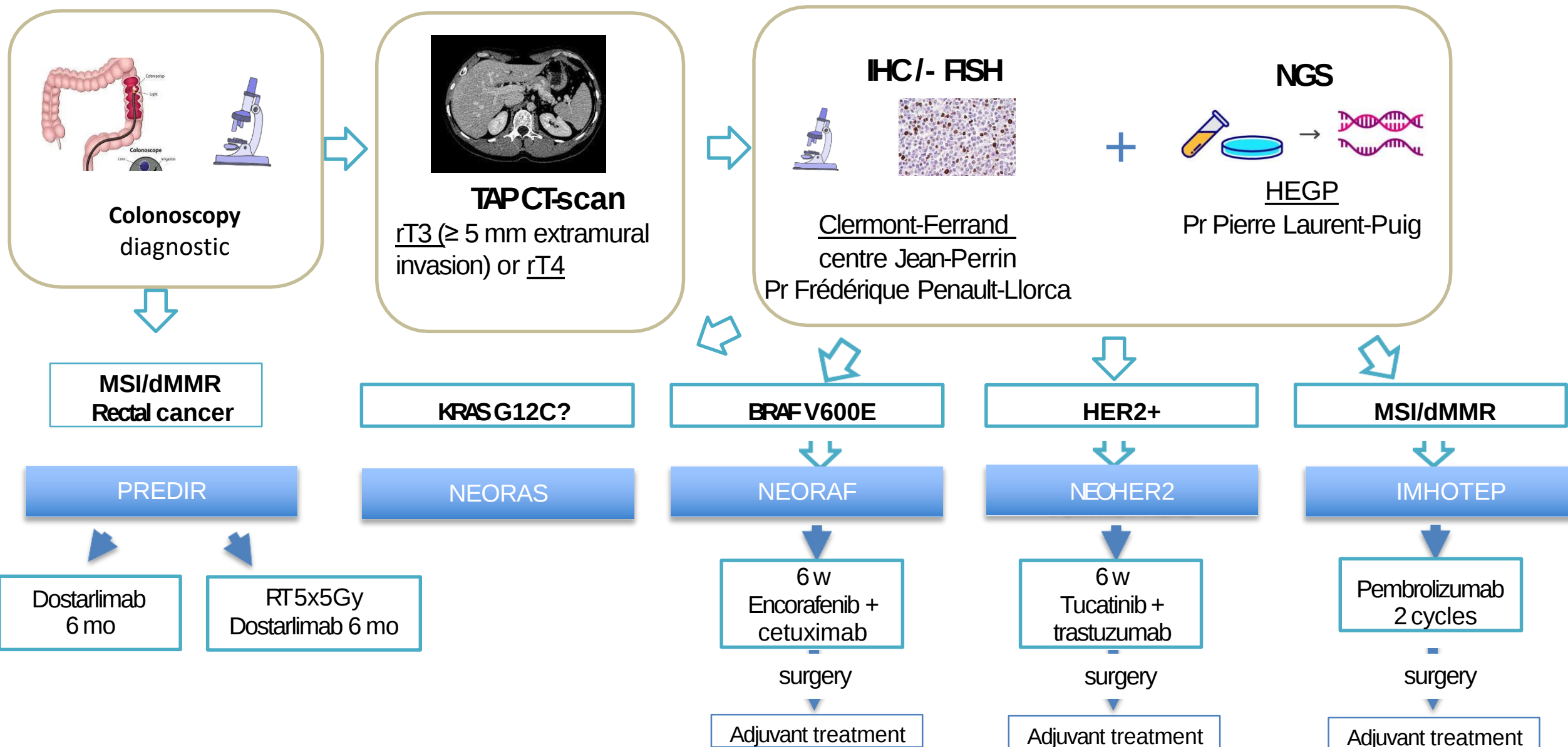
- Étude pilote multicentrique, en ouvert, testant l'association tucatinib, trastuzumab en situation néo-adjuvante chez des patients atteints d'un cancer colorectal localisé HER2 +
- Accord financement Seagen
- Ouverture de 15 centres français + 15 centre anglais
- N=35 patients
- Première inclusion sept 2023

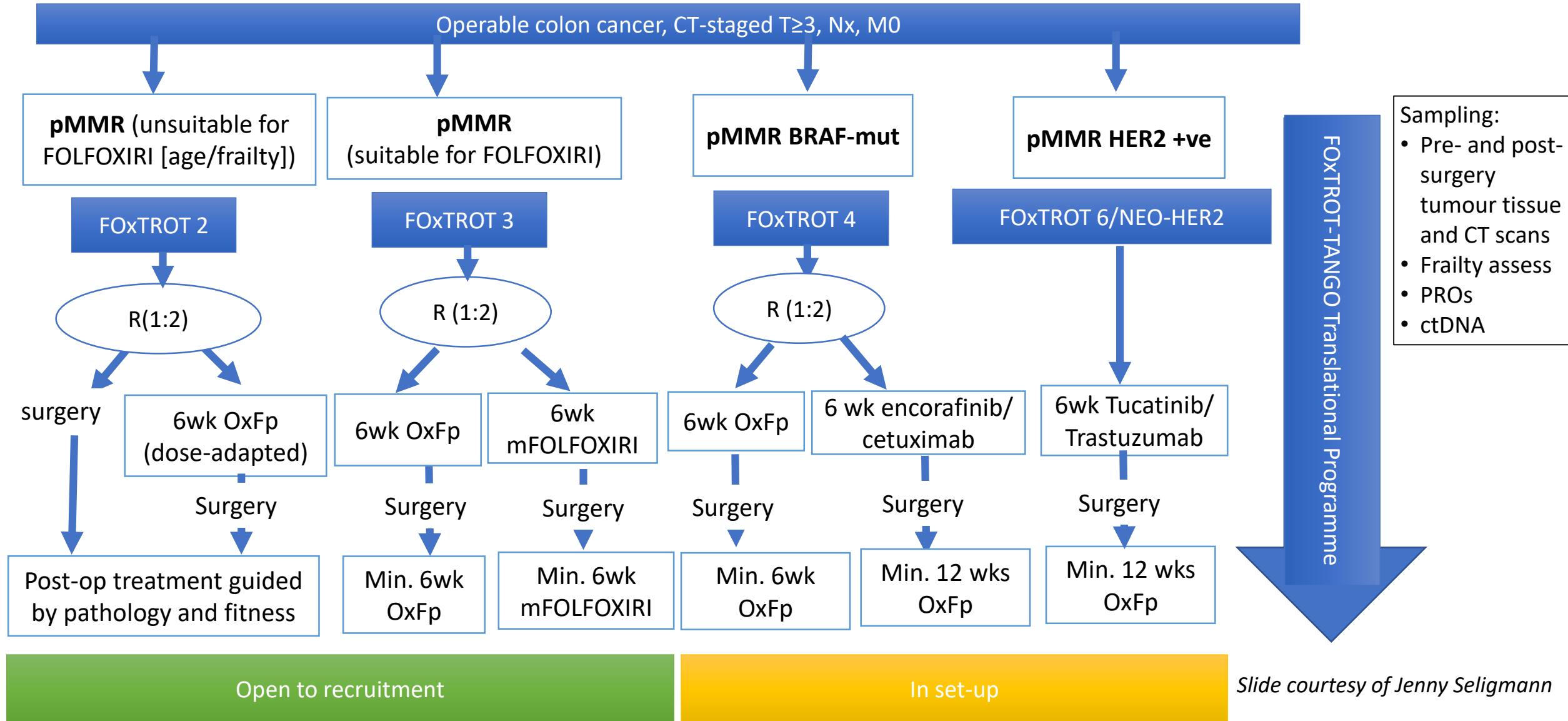
Etudes en lancement Neo-adjuvant

- Étude PREDIR

Étude phase II randomisée cancer du rectum MSI non métastatique:
M Karoui J Taieb JB Bachet/ promotion FFCD

- Cancer du rectum MSI stade II/III
- Randomisation: Dostarlimab 6 mois vs RT 5x5 Gy + Dostarlimab 6 mois
- Objectif principal: taux d'échec de la stratégie à 24 mois = patients non en réponse clinique complète (cCR) ou en cCR mais avec une récurrence locale ou une repousse locale à 2 ans
- N=34 patients par groupe, vingtaine de centres
- Essai inter-groupes: FFCD / PRODIGE / FRENCH
- Financement: GSK (+ fourniture du Dostarlimab)





UNICORN: study design

- Histologically-confirmed colorectal cancer
- Radiological stage (CT scan): rT3-4
- For rectal cancer: no indication to preop CRT
- Absence of metastases
- Eligible for surgery

Molecular Prescreening (CGP and IHC)

HER2 positive	Anti HER2 agent
POLE/D1 mutated	PD-L1 inhibitor
EGFR-dependent	EGFR inhibitor
KRAS G12C mutated	KRAS G12C inhibitor + EGFR inhibitor
pMMR/MSS*	aCTLA4
pMMR/MSS* After competition of previous cohort	CTLA4 +aPD1
dMMR/MSI*	aCTLA4
dMMR/MSI* After competition of previous cohort	CTLA4 +aPD1

N=14 for each Cohort

S1 sample



Standard adjuvant treatment

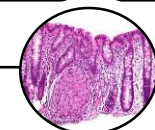
SURGERY

Archival FFPE

B1 sample



B2 sample (optional)



Time, days

d

d15

d28

d35

Slide courtesy of Filippo Pietrantonio

ESMO DEEP DIVE: LOWER DIGESTIVE CANCERS

ESMO WEBINAR SERIES



Etude en lancement Adjuvant: Circulate PAC- PRODIGE 88

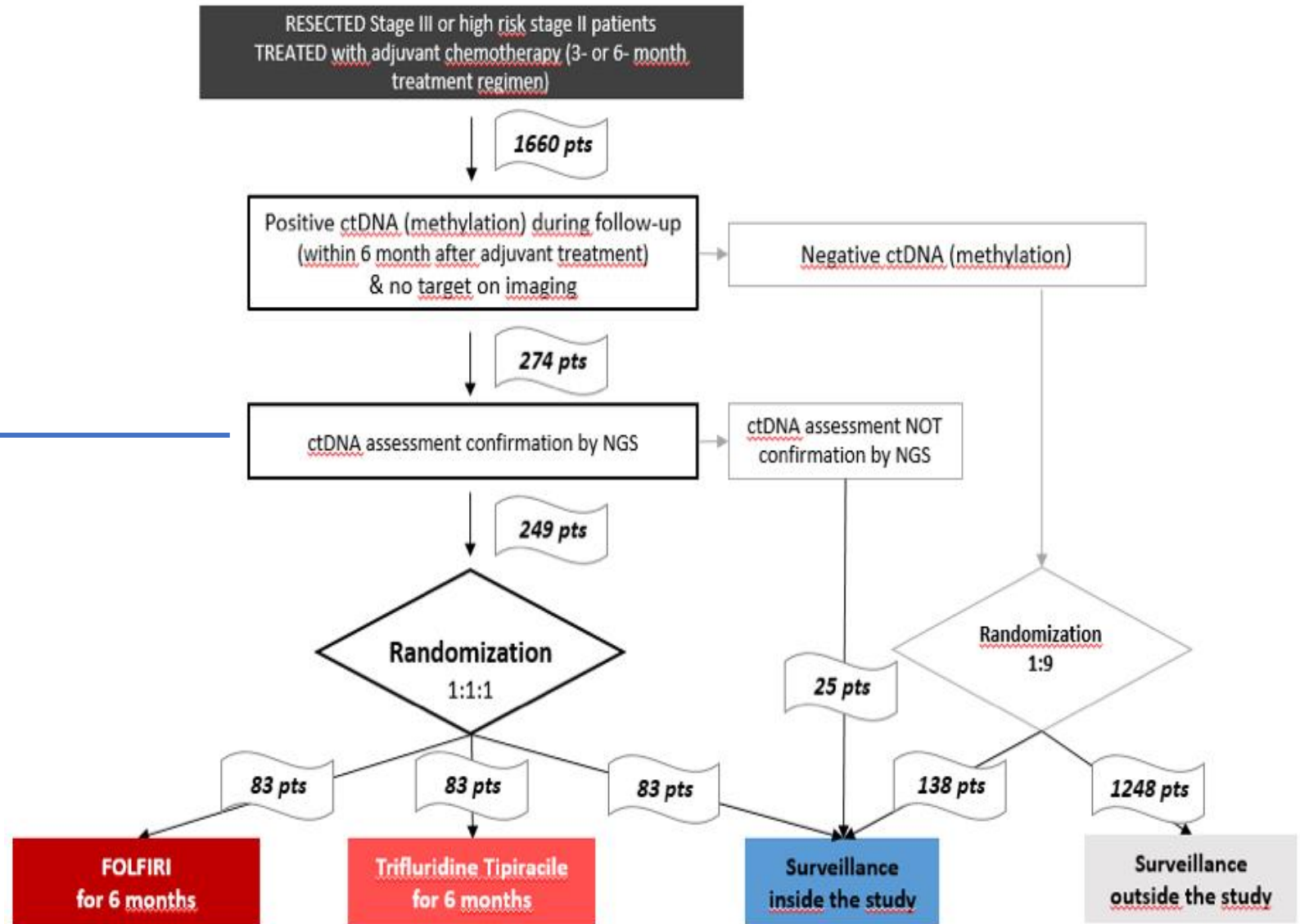
- **Circulate- PAC (post adjuvant chemotherapy) PRODIGE 88**

(J Taieb, L Benhaim, JB Bachet)

- Etude de phase III multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité d'un traitement
 - chez les patients avec ADN tumoral circulant
 - après chirurgie et chimiothérapie adjuvante
 - pour un cancer colorectal de stade III ou stade II à haut risque (T4/<12LN)
- **PHRC obtenu**
 - Discussion avec Guardant et Exact-Science pour un partenaire en plus du test méthylé
 - Discussion en cours pour immuno si MSI et enco+cetux, si BRAF mut
- **Questions pour le CS**

Circulate MRD-PAC

Traitement spécifique pour :
BRAFm
MSI
...



Nouvelles études

- **Circulate stade IV (CLIMES) M. Gelli**

⇒ **CLIMES cohort study**

- **Colon Stade IV resecable (+/- potentiellement résecables) :**

Fup ctDNA avant Ttt avant Chir et apres chir et à la fin de la CT post-op (4 points/6 max si 2 chir).

- **Projet inter-groupe: UNICANCER, FFCD et GERCOR avec un binôme med-chir pour chaque groupe**
- **Technique(s) retenue(s) pour analyse de l'ADN circulant: Methylation (Methys DX[®])**
- **Financement multiple (ARCAD + divers)**
- **Ok labellisation PRODIGE, first patient in: Mars 2023**

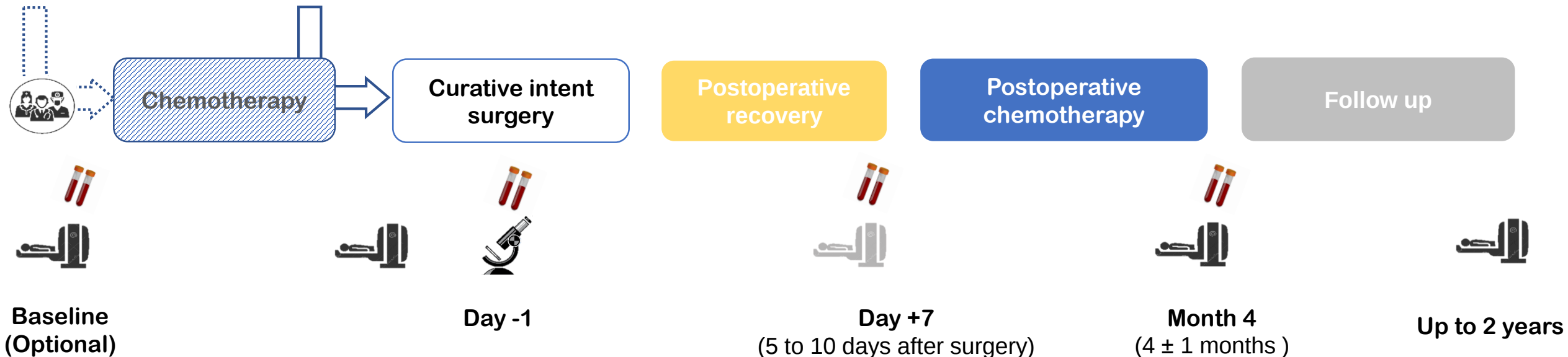
CLIMES cohort study

Circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer Liver MEtastases eligible to curative Surgery

Prospective multicenter cohort (GERCOR, UNICANCER, FFCD)

Aim: To explore the prognostic value of ctDNA during perioperative period of curative-intent CRLM surgery

- Resectable or Potentially resectable CRLM
- < 9 preoperative chemotherapy cycles
- No Extra hepatic metastatic disease
- No more than 2 surgical staged procedures
- No unresected low and middle rectal tumor



CLIMES cohort study

Circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer Liver MEtastases eligible to curative Surgery

Objectives:

Primary objective: **Prognostic value of pre-operative ctDNA status**

Secondary objectives:

- Dynamics of ctDNA during pre-operative chemotherapy
- Rate of patients with positive pre-operative ctDNA status
- Prognostic value of post-operative ctDNA status
- Dynamics of ctDNA after curative resection of CRLM
- Clinical, biological and pathological factors associated with the ctDNA status
- Prognostic value of ctDNA status in different subgroups of patients according to the type of surgical strategy
- Prognostic factor of disease recurrence and survival

End points: Disease free survival (1 year)

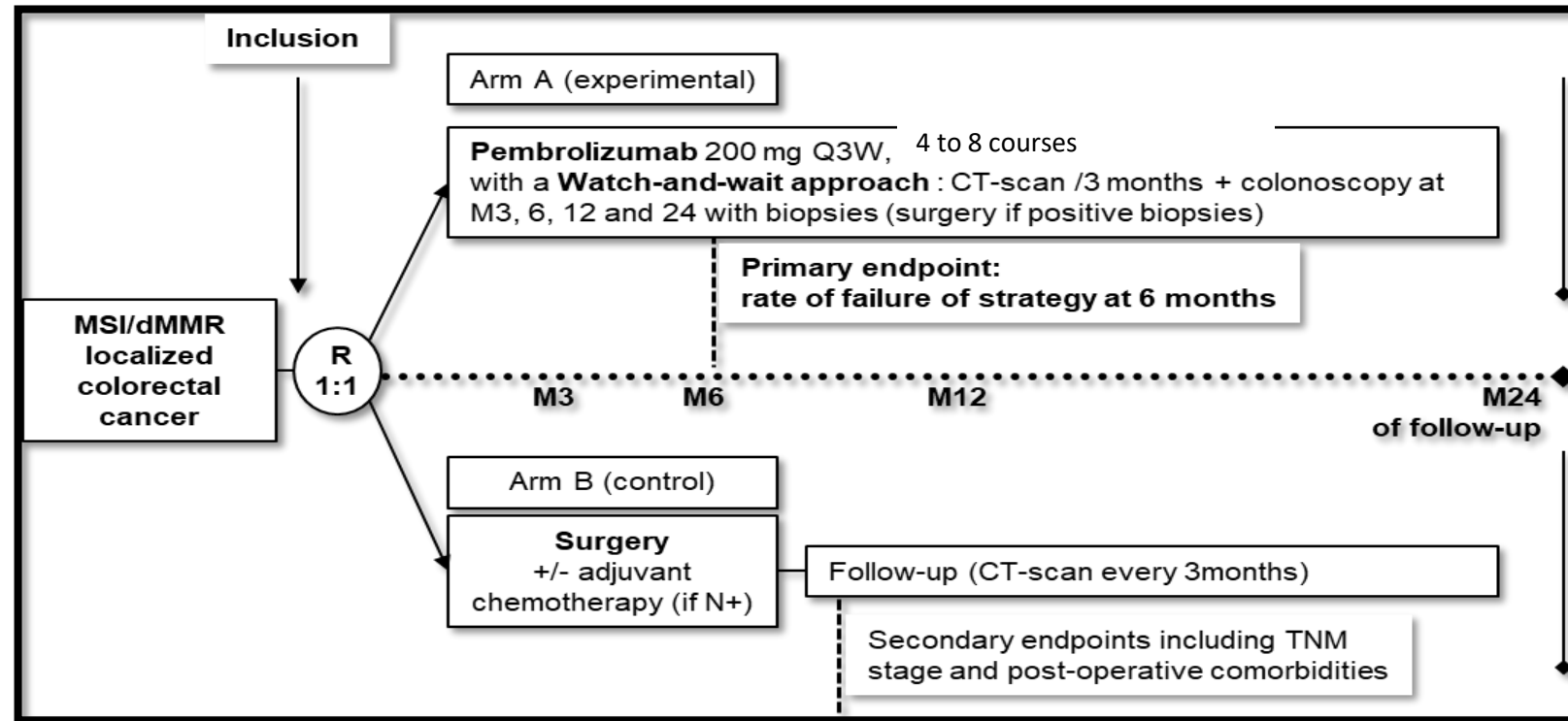
Sample size: 208 patients will be included in order to obtain a 33 percent reduction DFS rate at 1 year (H_0 : 40%, H_1 : 60%, $HR = 0.67$) between patients with ctDNA + before surgery (Group A) and ctDNA – before surgery (Group B) with a 2-sided 5% α type one error and a 20% β type two error. Drop out rate 10%

Total number of patients enrolled: 232

Nouvelles études

- **PREMICES: R.Cohen**

- Immunothérapie exclusive par Pembrolizumab dans une stratégie de préservation d'organe pour les cancers coliques localisés MSI
- Phase II randomisée: Sera financé par le GERCOR et ARCAD + pembro offert (MSD)



-Critère de jugement principal=Nb de succès de la stratégie ds le bras expérimental, à 6 mois ou après 2 coloscopies
-H0=50%/H1=80%;
-NSN=64 patients
-DSMB après randomisation de X patients ds le bras expérimental avec règles d'arrêt.

- **Demande labellisation PRODIGE- Démarrage Q3 2023**

Etude en gestation

- **Circulate Stade III L. Benhaim**

- Etude de phase III multicentrique, randomisée, évaluant après chirurgie l'efficacité d'un traitement adjuvant par Folfirinox (6 mois) vs Capox (3 mois) pour un cancer colorectal de stade III ctDNA +

→ PHRC 2020 et 2021 non retenu mais évaluations encourageantes

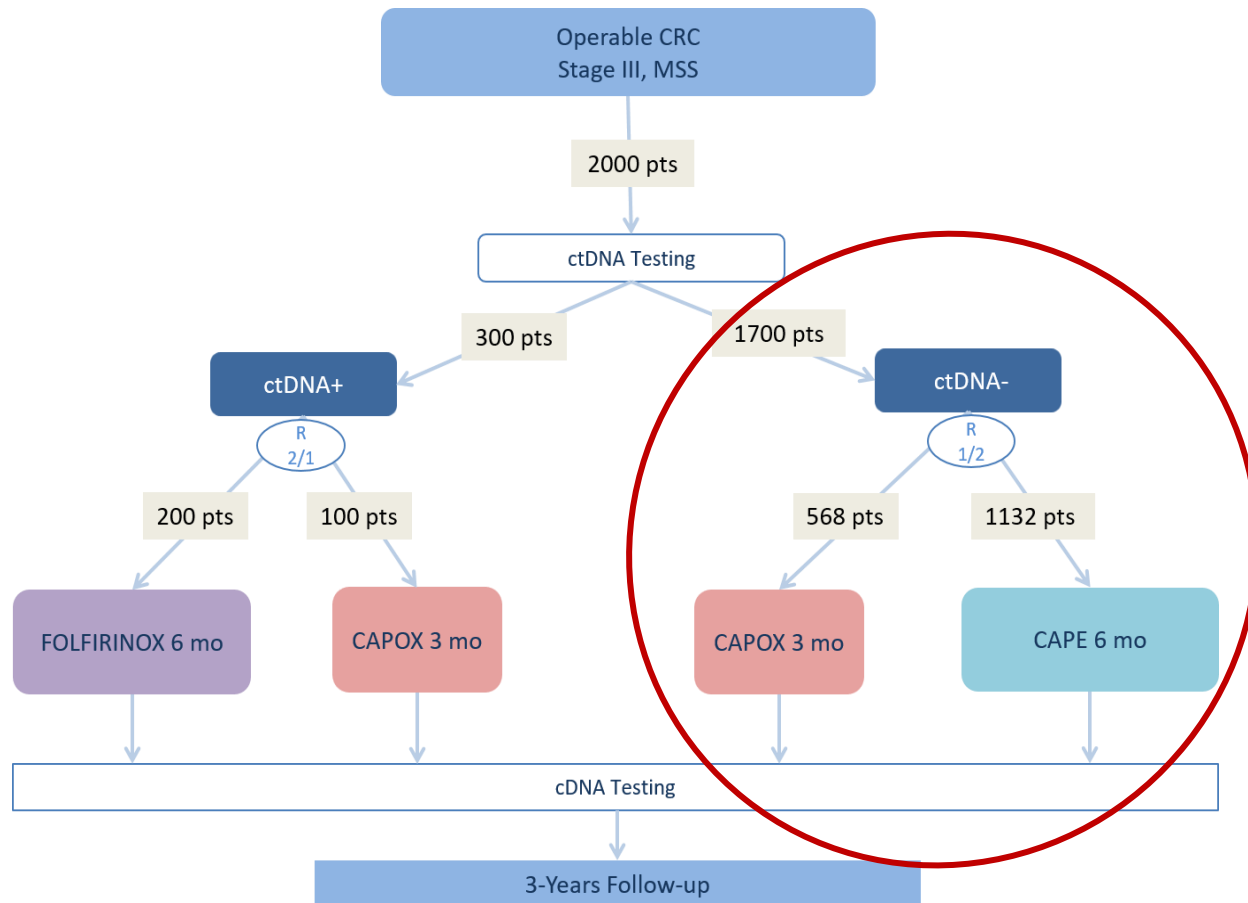
→ Resoumission PHRC 2022 en se focalisant sur bras ctDNA- pour éviter concurrence avec IROCAS et mieux coller aux priorités de l'INCA (désescalade)

→ Nouveau refus sur le critère de NI

→ Refus d'ARCAD aussi pour les mêmes raisons

Version révisée soumise par L Benhaim mais peu de chance de financement vu les hypothèses statistiques peu modifiées, penser à un autre design et à une collaboration internationale qui rendrait la faisabilité et les hypothèses plus prometteuses.

Circulate stade III: Tailoring of adjuvant chemotherapy, using circulating tumor DNA, for patients with stage III colorectal cancer



Investigator coordinator: Leonor Benhaim

Sponsor: Unicancer

Funding: Lol submitted PHRC-K

Objective:

- The primary objective is to evaluate a tailored strategy for adjuvant chemotherapy based on post-operative ctDNA detection in patients with stage III colon cancer.

Duration of study:

- 36 months per patient from randomization
- 48 months for enrolment

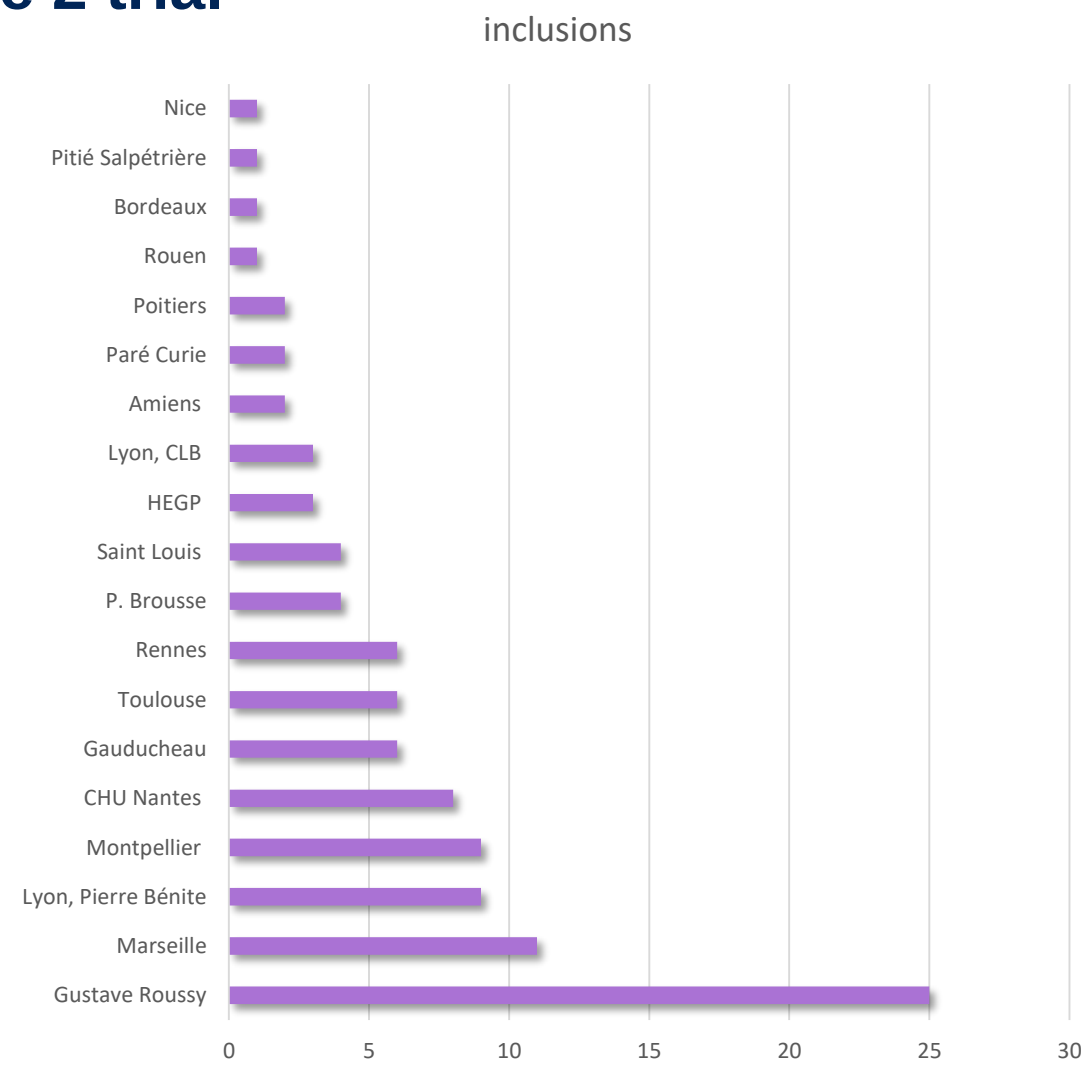
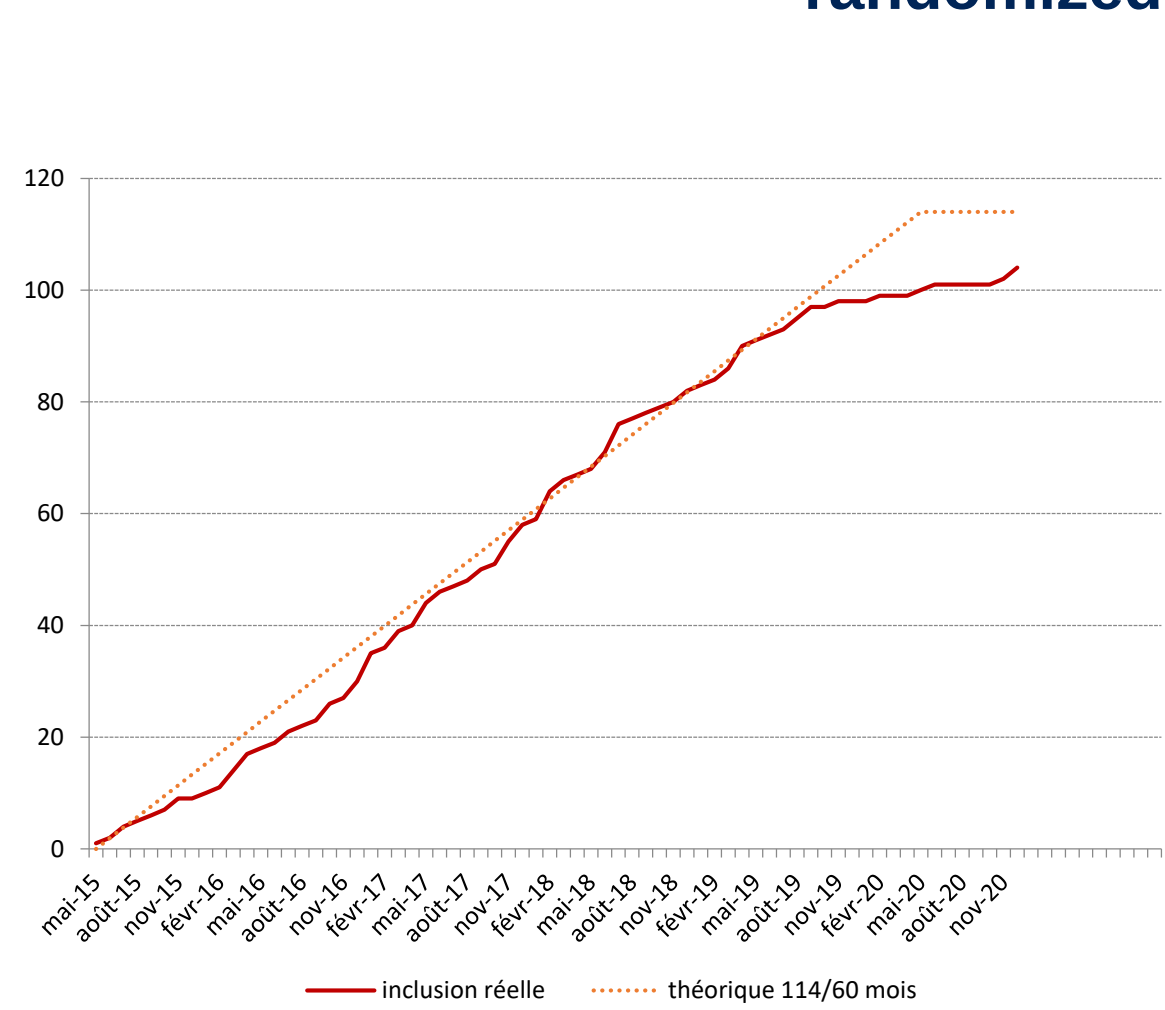
Stratification factors:
High risk vs low risk
Country



Financement demandé au PHRC 2022

PACHA 01

Postoperative hepatic arterial chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: A multicenter randomized phase 2 trial



PACHA 02

Postoperative hepatic arterial chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: A multicenter randomized phase 3 trial

- Age > 18 years
- ECOG performance status 0–1
- Histologically confirmed stage IV CRC
- Resectable or potentially resectable CRLM
- No extrahepatic metastatic disease*
- PR or SD (RECIST 1.1) to preoperative IV chemotherapy[#]
- Curative-intent surgery of 4 or higher CRLM
- ...



HAI arm

Oxaliplatin 85 mg/m² during 2 h in HAI,
Leucovorin 400 mg/m² in 2 h IV followed by
5FU bolus 400 mg/m² in 5–10 min IV followed
by 5FU 2400 mg / m² IV in 46 h

Every 2 weeks for at least 3 months

← Duration of at least 3 months (6-month perioperatively) →

IV arm

Oxaliplatin 85 mg/m² in 2 h IV,
Leucovorin 400 mg/m² in 2 h IV followed by
5FU bolus 400 mg/m² in 5–10 min IV followed
by 5FU 2400 mg / m² IV in 46 h

Every 2 weeks for at least 3 months

*except ≤3 lung nodules < 10 mm; [#] cytotoxic doublet or triplet IV chemotherapy +/- targeted agent

Primary endpoint: Hepatic RFS (or Overall survival)

Sample size: p0 13 mois, puissance 80%, Rando: 1:1, **264 patients** (HR 0,7) ou **404 patients** (HR 0,75)

PACHA 02

Limites PACHA 01

- Nombre violations de protocole élevé
 - Échec pose cathéter CIAH
 - Progression prétraitement ou maladie résiduelle
 - Hétérogénéité population maladie extra hépatique
- Validation en RCP faisabilité pose KT CIAH
 - Scanner de baseline postop. Randomisaiton postop?
 - Limiter certains sites métastatiques

PACHA 01

Abstract #3515: Postoperative hepatic arterial chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: A multicenter randomized phase 2 trial (PRODIGE 43 - PACHA-01)

Maximiliano Gelli, Jacques Ewald, Marie Laure Tanguy, Guillaume Passot, Francois Quenet, Yann Toucheffeu, Hélène Senellart, Fabrice Muscari, Astrid Lievre, René Adam, Thomas Aparicio, Julien Taieb, Charles Mastier, Jean-Marc Regimbeau, Amani Asnacios Lecerf, David Tougeron, Valerie Boige, Thierry De Baere, David Malka and Diane Goéré

Trial Registration: [ClinicalTrials.gov NCT02494973](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02494973)



Etat des lieux

- **Points forts :**
 - Discussions animées
 - Force de proposition
 - Bonne entente
- **Points faibles**
 - ?
- **Opportunité**
 - Etudes translationnelles
- **Risque**
 - Etudes concurrentes