

# Réunion Sous-groupe Prodiges Côlon adjuvant

**Le 13/11/2023**

**Coordonateurs : C Gallois, T Mazard, JB Bachet**

Présents: Thomas Aparicio, JB BACHET, Emilie Barbier, Leonor BENHAIM,  
Valérie BOIGE, Claire DUMAS BONNETAIN, Claire Gallois, Thibault Mazard,  
Julien Taieb, David Tougeron, DEWI VERNEREY

# Panorama Côlon Adjuvant

Terminés	En cours	Activation	En discussion
IDEA			
PRODIGE 13			
PS Leanox			
P50 ASPIK			
P52 IROCAS			
	P70 CIRCULATE (850+ pts screenés)		
	P34 ADAGE (presque fini)		
	Donepezox		
	NEORAF		
		NEOHER2-FoxTROT 6	Cohorte CLIMES
		CIRCULATE PAC	CIRCULATE stades III
		FoxTROT 2	PREMICES
		PREDIR	PACHA 02
			NEOMET

# Les études en cours : Traitement adjuvant

- **Stades III >70 ans : P34 ADAGE T Aparicio**
  - 953 / 982 patients attendus
  - Fin des inclusions Groupe 1 (756 randomisés).
  - Poursuite des inclusions Groupe 2 (reste 26 patients à inclure).
  - Appel à projet pour le translationnel (une partie des blocs récupérés, pas d'ADNtc)
- **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

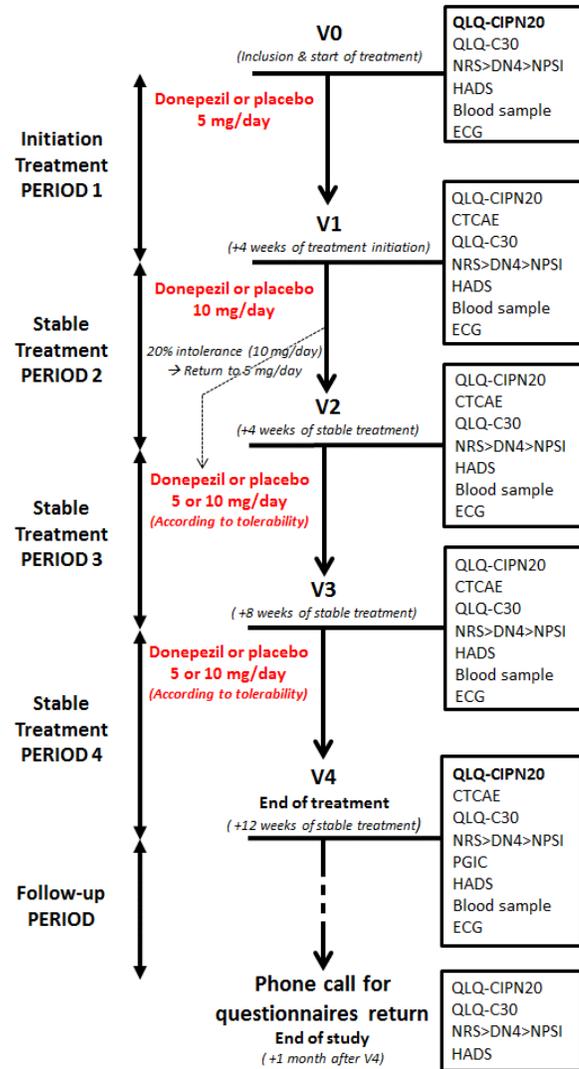
# Les études en cours : Traitement adjuvant

- **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**
  - *977/ 2746 patients screenés (début avril)*
  - *912 patients randomisés*
    - Bras A ADNtc+ et chimio : 58/132
    - Bras B suivi « dans le cadre de l'essai » (ADNtc+/ADNtc-): 205/422
    - Bras C suivi « en dehors de l'essai » (ADNtc-) : 649/1426
  - Poursuite campagne de communication pour maintenir rythme des inclusions (idéal=40/mois).
  - Amendement appliqué depuis 18/10/23: Analyse parallèle de l'ADNtc avec technologie développée par NATERA avec prise en compte du résultat pour la randomisation>>convoquer le patient à la semaine 8 post-chirurgie pour le rendu du résultat

- **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
- 78 pts inclus/ 66 pts randomisés
- Arrêt des inclusions



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

Répondeur = passage d'un score  $\geq 30$  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 Donépézil.

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

En critère secondaire, les 2 groupes de traitement (Donépézil 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 cours Neo-adjuvant

## 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 30 centres français (15 centres actifs)
- Première inclusion fin avril 2023
- N=30 patients
- Inclusions: 1 patient

# NEORAF

**Cancer colorectal localisé**  
rT4 ou rT3 avec  $\geq 5$  mm d'extension  
extramurale au scanner

≈ 300 patients

Screening non centralisé

**Mutation BRAF V600E** 30 patients

N=30 patients

**Encorafenib 300mg/jour per os pendant 6 semaines**

Repos  
14-21 jours

Chirurgie

Chimiothérapie  
adjuvante au  
libre choix de  
l'investigateur

Suivi sur 3  
ans

J1

Cetuximab  
500mg/m<sup>2</sup>  
IV

J14

Cetuximab  
500mg/m<sup>2</sup>  
IV

J28

Cetuximab  
500mg/m<sup>2</sup>  
IV

Analyse centralisée du statut  
mutationnel de RAS/ BRAF

Mutation BRAF V600E  
non confirmée (< 3%)  
ou mutation RAS

sortie d'étude et chirurgie  
dans les plus brefs délais

BRAF V600E + RAS  
sauvage confirmé

Poursuite du traitement

**Critère de jugement principal**  
taux de régression tumorale significative (TRG 0-2)

Etude pilote FFCD 2006 - NEORAF



# Etudes en lancement Neo-adjuvant

## Foxtrot 2

- **N.Christou/J. Taieb**
  - 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

## NEOHER2-FOXTROT6

### 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 15-30 centres français + 15 centre anglais
- N=35 patients
- Première inclusion début 2024

# Etudes en lancement Neo-adjuvant Rectum

## PREDIR

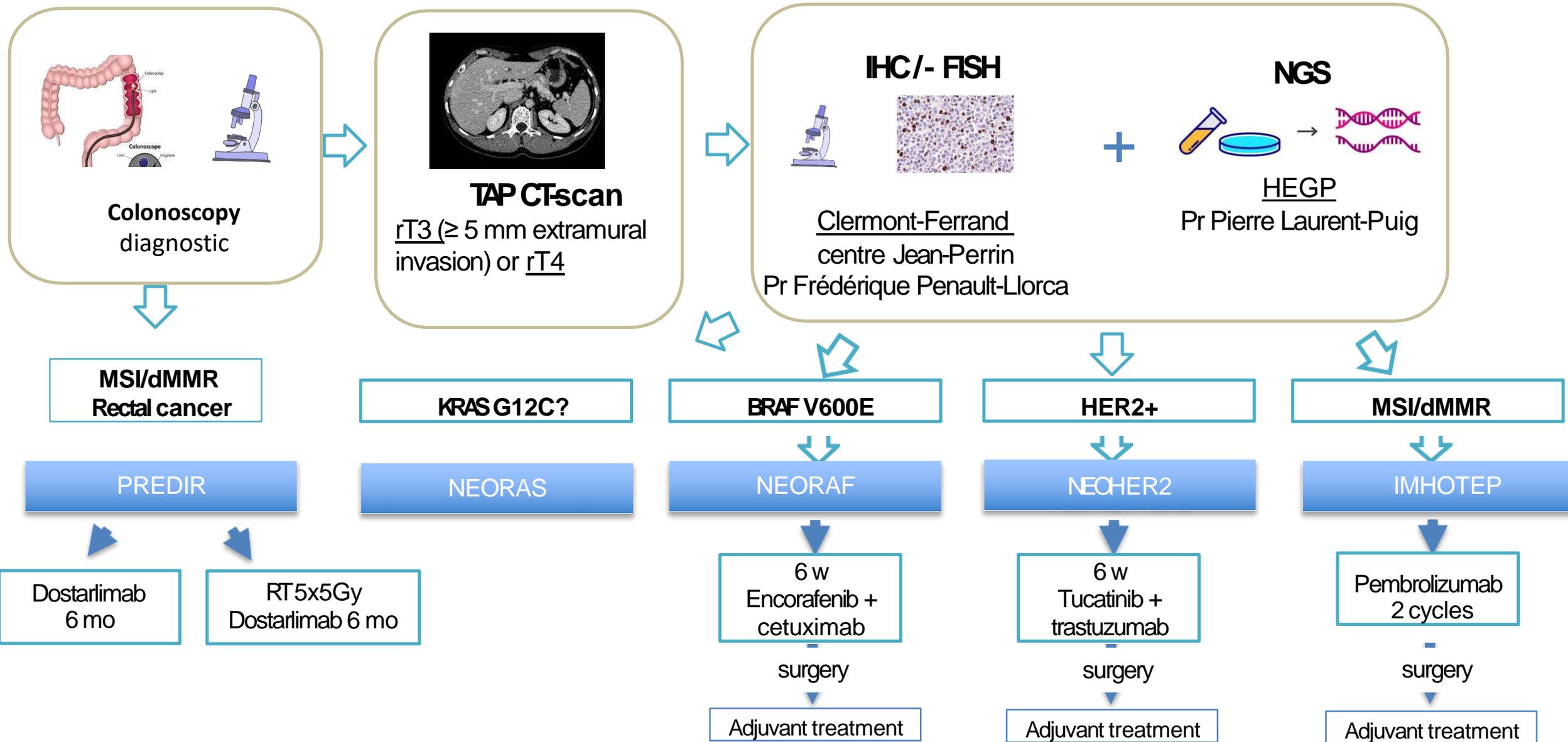
Étude phase II randomisée cancer du rectum MSI non métastatique:  
M Karoui J Taieb JB Bachet/ promotion FFCD

- 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: PHRC + GSK (+ fourniture du Dostarlimab)

# Autres projets NEO en cours de discussion

## Groupe NEO

- **KRAS G12C: 5FU/FOLFIRI sotorasib+ panitumumab:** en cours de discussion avec Amgen (S. Pernot, J. Taieb)
- **HER2+: Trastuzumab-deruxtecan:** en cours de discussion avec Daiichi (A. Turpin, R. Chautard)
- **inhibiteur KRAS G12D:** discussion avec Mirati et Astellas mais trop tôt car essais de phase II en cours (T. Mazard, M. Muller)
- **Inhibiteur HER1** (T. Mazard, M. Muller)
- Pierre Fabre/Merck: discussion bras FOLFOX + encorafenib + cetuximab (C. Gallois, J. Taieb)
- Seagen: discussion bras FOLFOX + tucatinib + trastuzumab (C. Gallois, J. Taieb)
  
- + discussion nouveau projet réunion du 13/11/2023 D. Tougeron: etude preuve de concept **FOLFOX immunothérapie** pour les **cancers du colon MSS sans altération moléculaire ciblable**  
> soumission PHRC l'année prochaine?



# Etudes en projet Néo-adjuvant Colon

## NEOMET

### Etude randomisée: N. Christou/promotion CHU Dijon

- Chimiothérapie néoadjuvante par **FOLFOX associée ou non à la metformine** chez les patients atteints d'un **cancer du colon localement avancé résécable et de moins de 70 ans**
- Le bras évalué comporte 6 semaines de NAC avec OxFp + metformine.
- Il sera comparé au bras contrôle de patients ayant une NAC comportant OxFp seule.
- A noter : Une durée prévisionnelle de recrutement serait de 24 mois avec une Durée de suivi de 24 mois et la nécessité d'un 1 patient à recruter par mois par centre
- **lettre d'intention: PHRC-inter région Sud-Ouest.**

# Etudes en lancement adjuvant

## Circulate PAC-PRODIGE 88

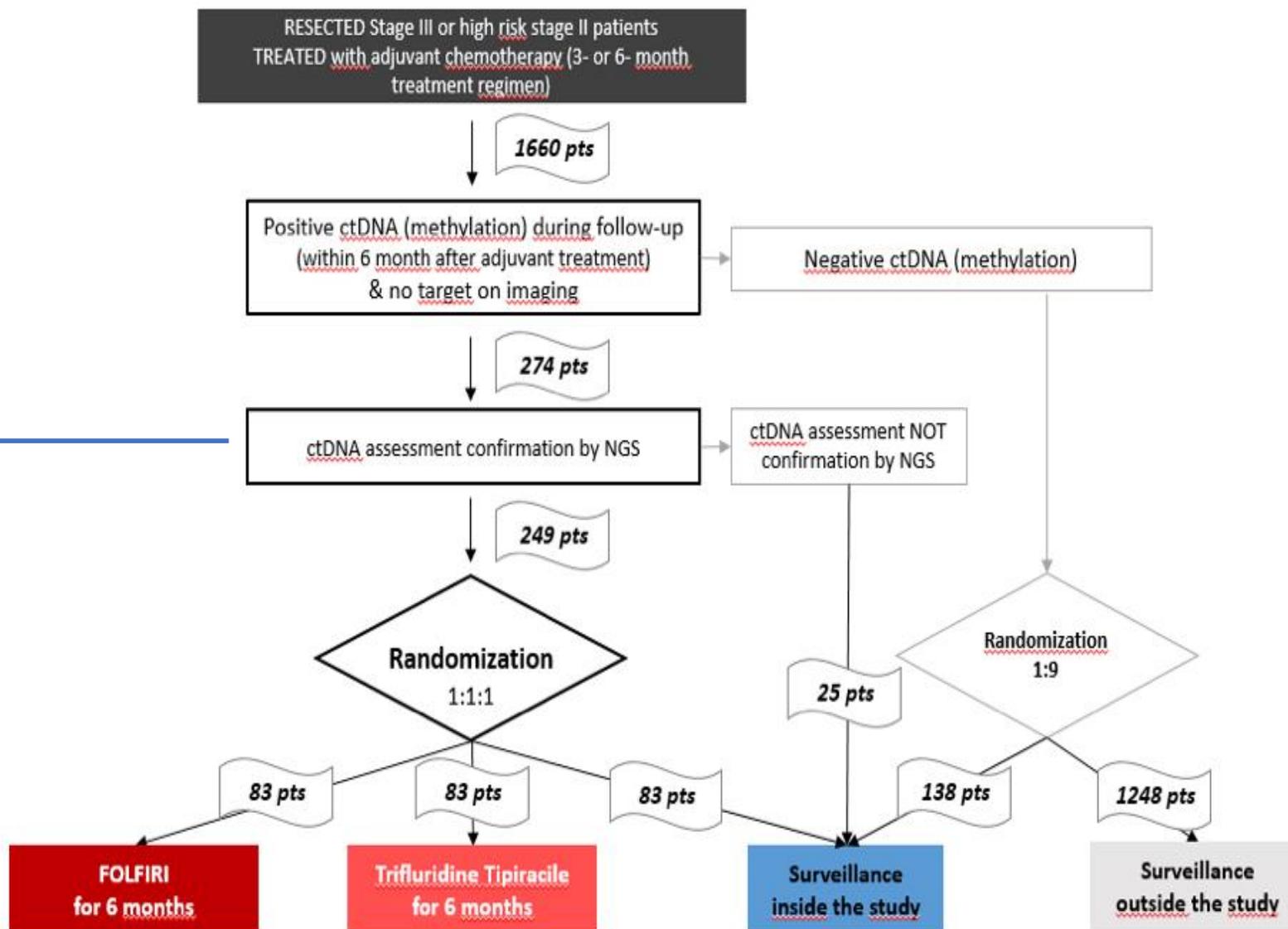
- **Circulate- PAC (post adjuvant chemotherapy) PRODIGE 88**

*(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 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-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<sup>®</sup>)**
- **Financement multiple (ARCAD + divers)**
- **Ok labellisation PRODIGE**
- **Pb de financement persistant, pas d'activation pour l'instant**
- **Début inclusion janvier 2024?**

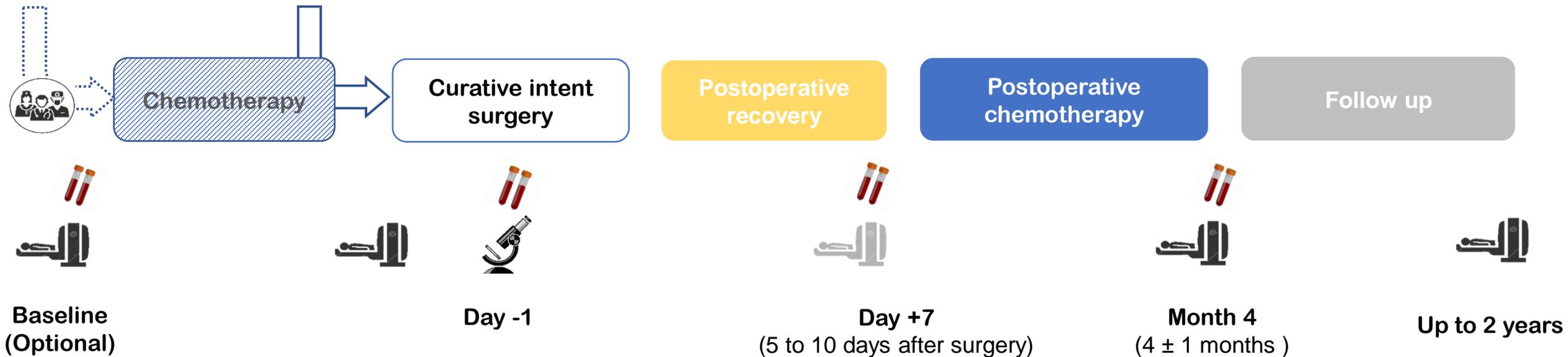
# CLIMES cohort study

Circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer **L**iver **M**etastases eligible to curative **S**urgery

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 **L**iver **M**etastases eligible to curative **S**urgery

---

### 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)

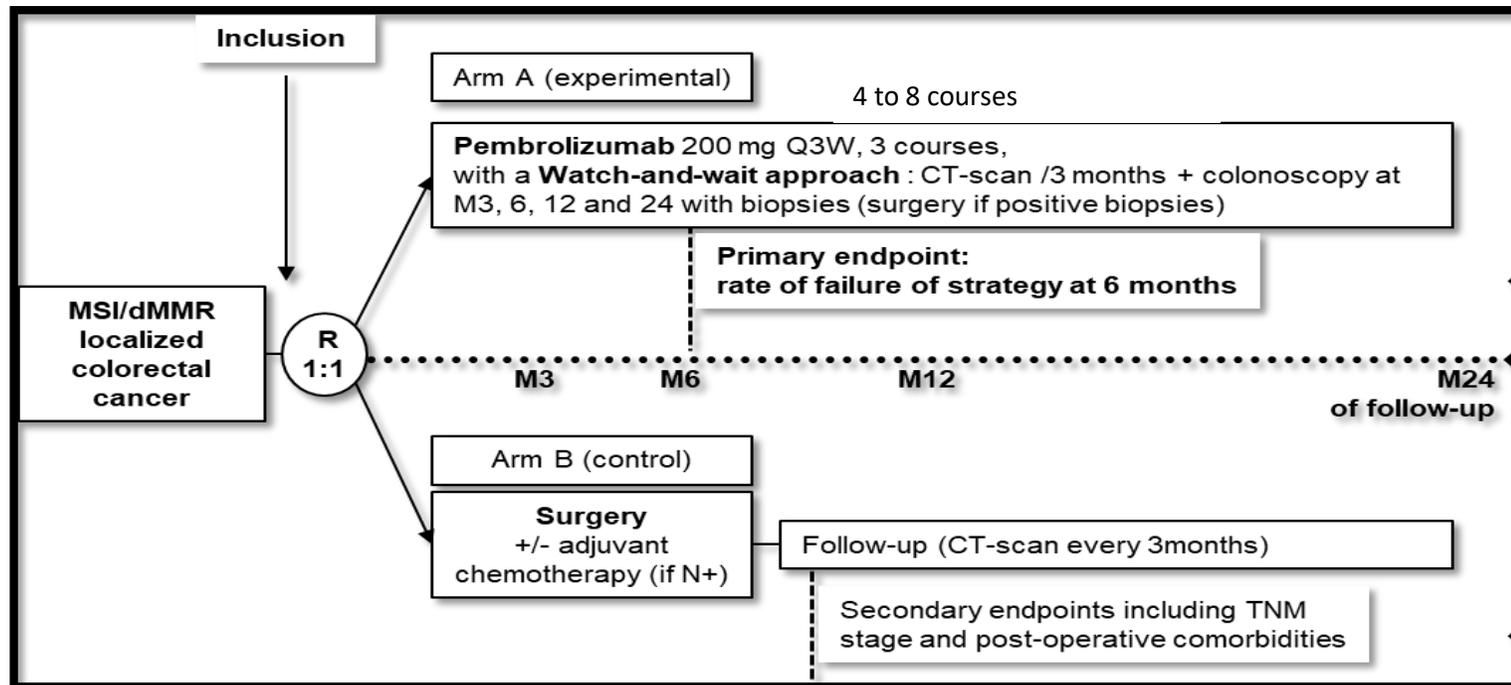
**Sample size:** 208 patients will be included in order to obtain a 33 percent reduction DFS rate at 1 year ( $H_0$ : 40%,  $H_1$ : 60%,  $HR = 0.67$ ) between patients with ctDNA + before surgery (Group A) and ctDNA – before surgery (Group B) with a 2-sided 5% type one error and a 20%  $\beta$  type 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
- le protocole a été amendé à la demande de MSD, avec dans le bras expérimental (8 cures de pembro /3 sem+ stratégie de watch and wait) la possibilité de poursuivre le traitement pour un an au total si les patients le souhaitent (et qu'ils sont en réponse) ; le protocole vient d'être validé
- attente de la signature définitive des contrats MSD/GERCOR pour faire les soumissions réglementaires qui se feront a priori en octobre 2023



-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 adapté au statut « ctDNA »

→ bras ctDNA- accepté au PHRC-K 2023

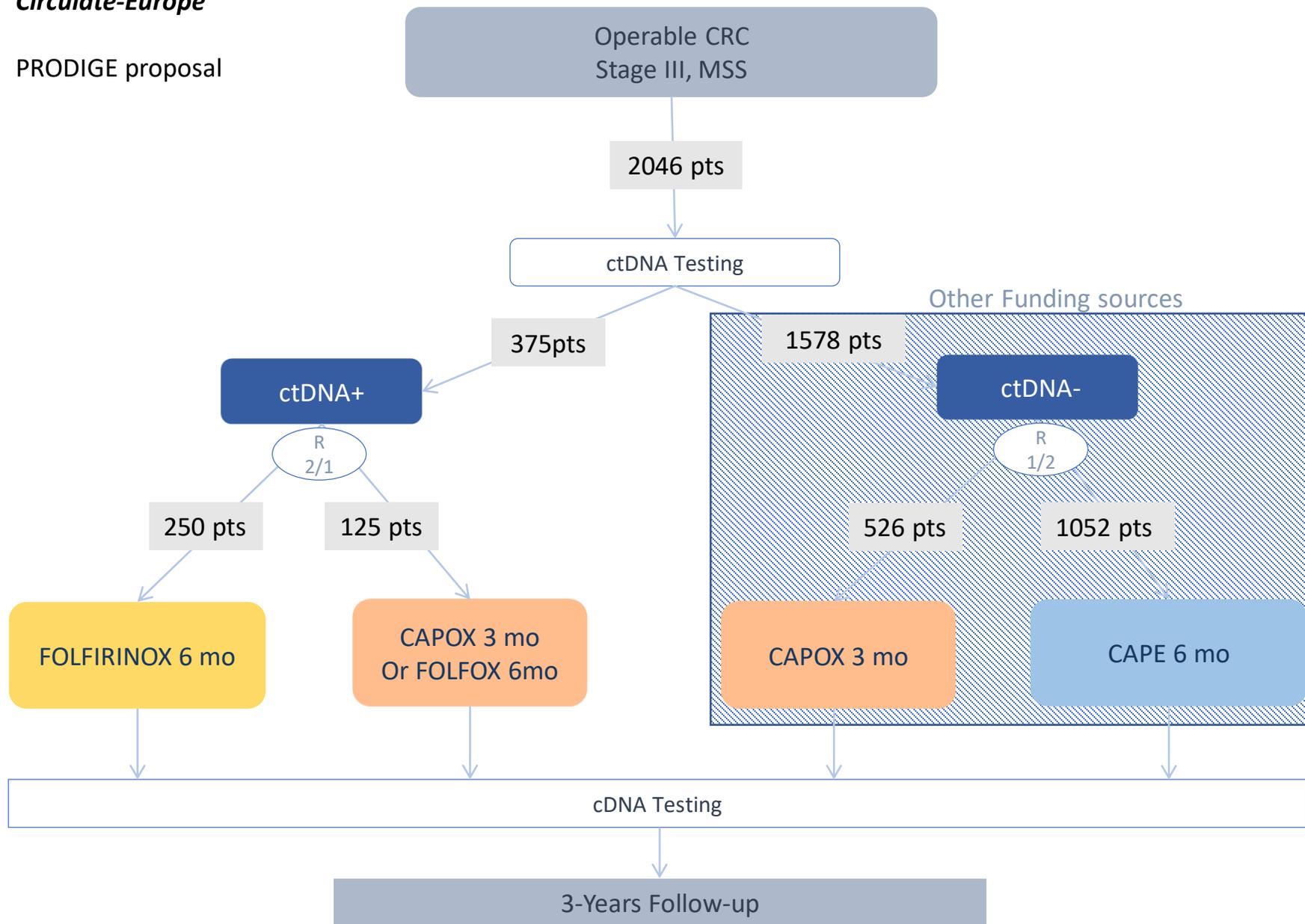
Ok pour demande labellisation PRODIGE

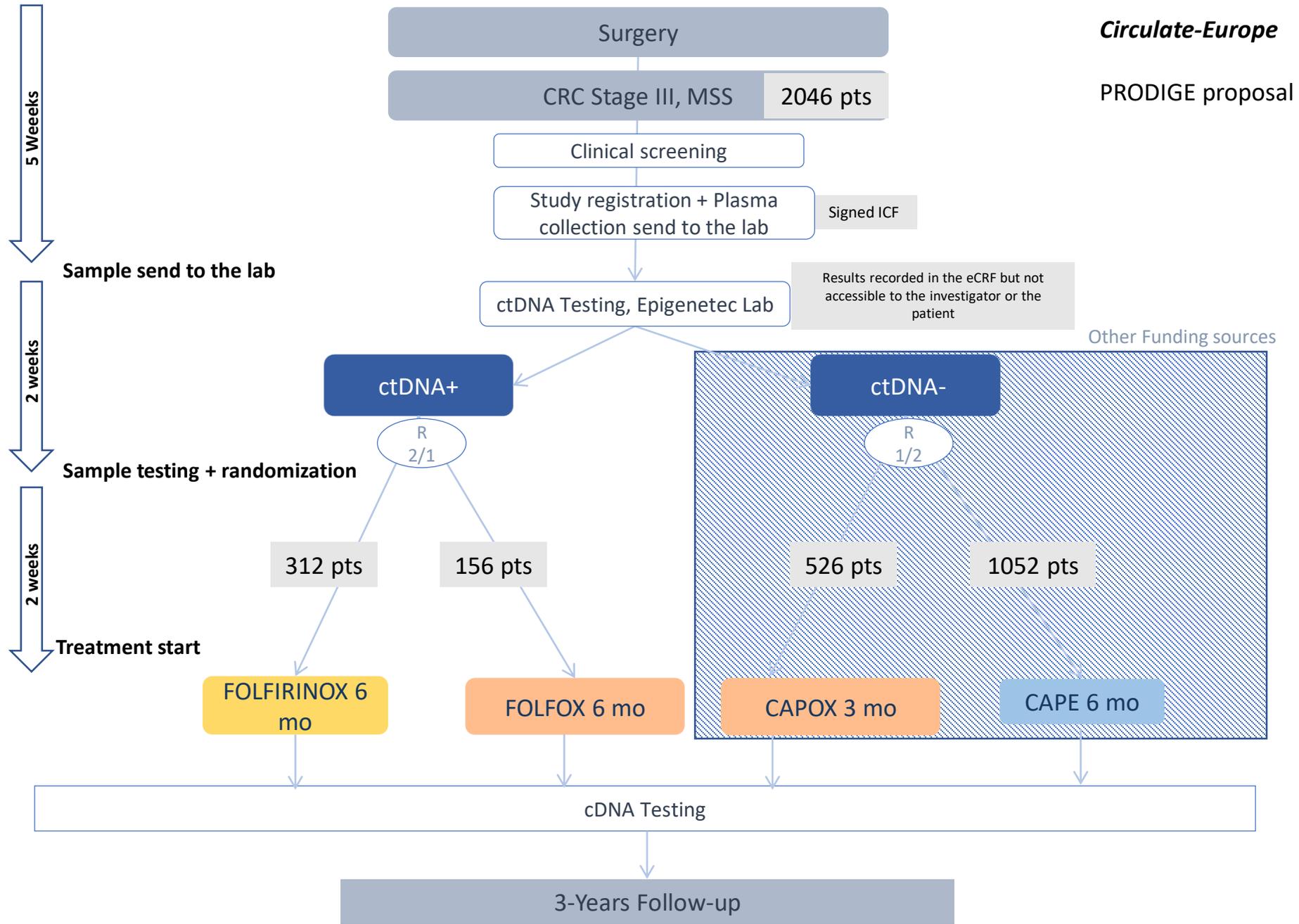
→ bras ctDNA+: projet de resoumettre au PHRC-K 2024 avec les mêmes hypothèses qu'en 2020

Ok pour demande labellisation PRODIGE

**Circulate-Europe**

PRODIGE proposal





# Statistical hypotheses

ctDNA+ :

H0 : 3y DFS 75% (CAPOX) to 85% FOLFIRINOX

HR = 0.56

with a ratio 2:1 -> 357 patients

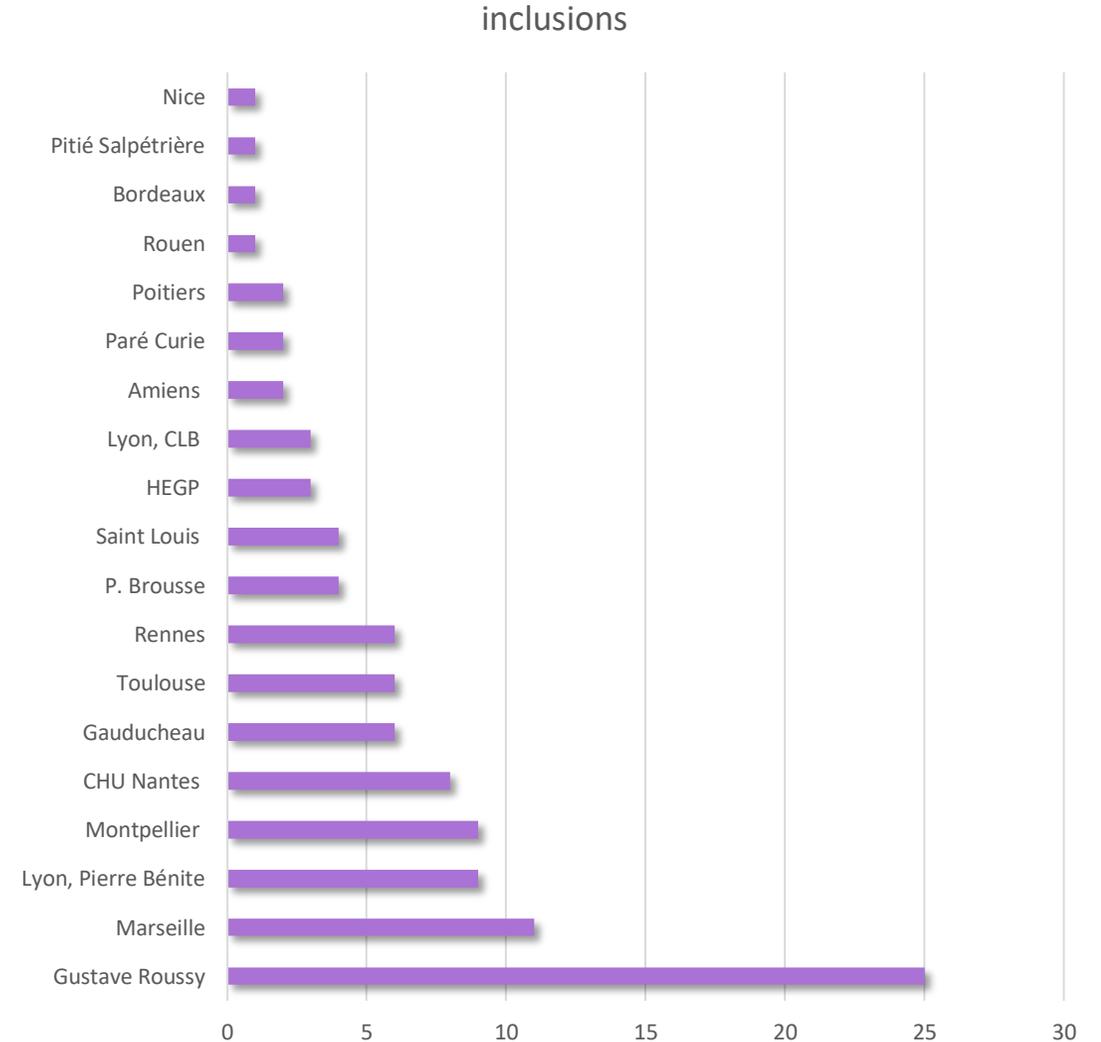
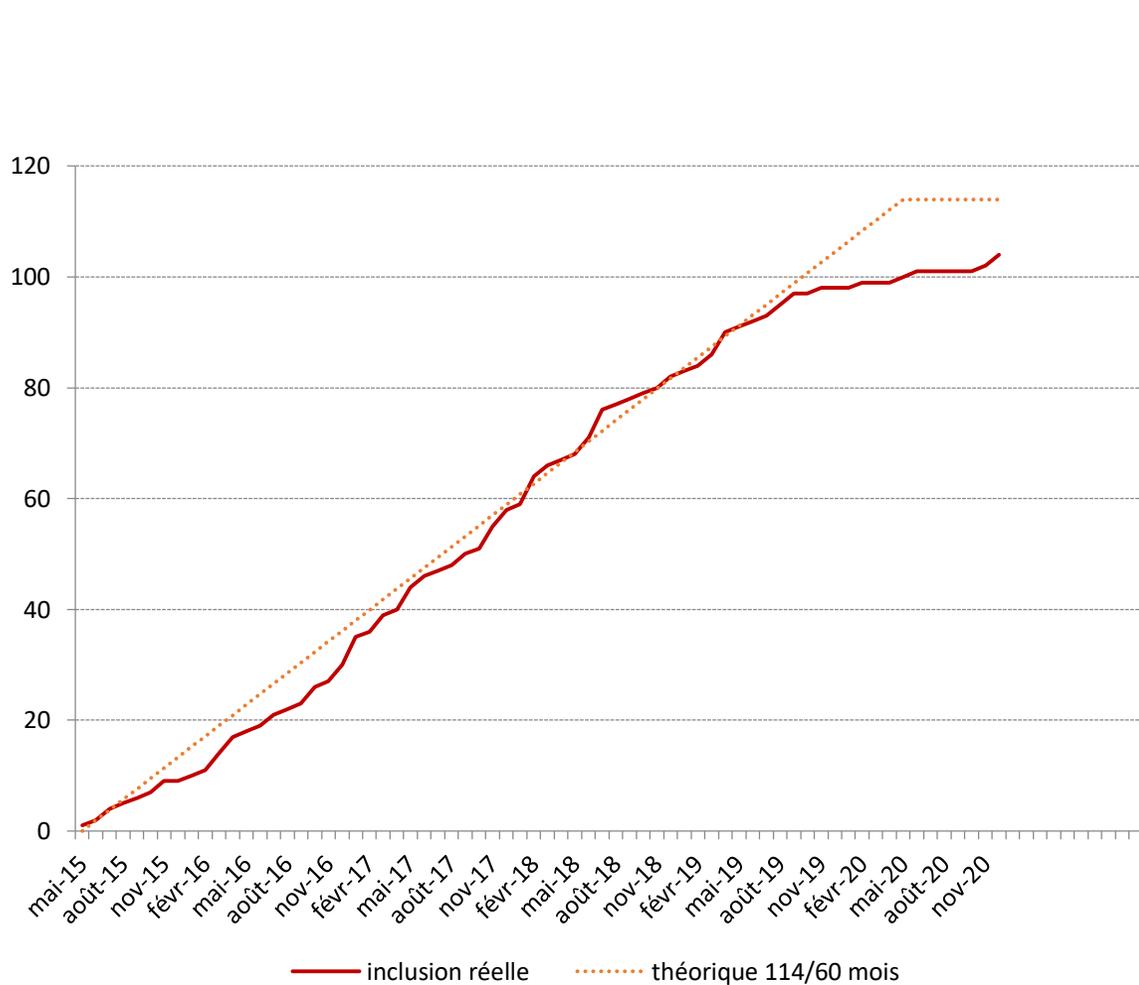
Capox : 119 + 5% LFU = 125 patients (events: 45)

Folfirinox: 238 + 5% LFU = 250 patients (events: 56)

**Total : 1983 patients=> 2000 pts**

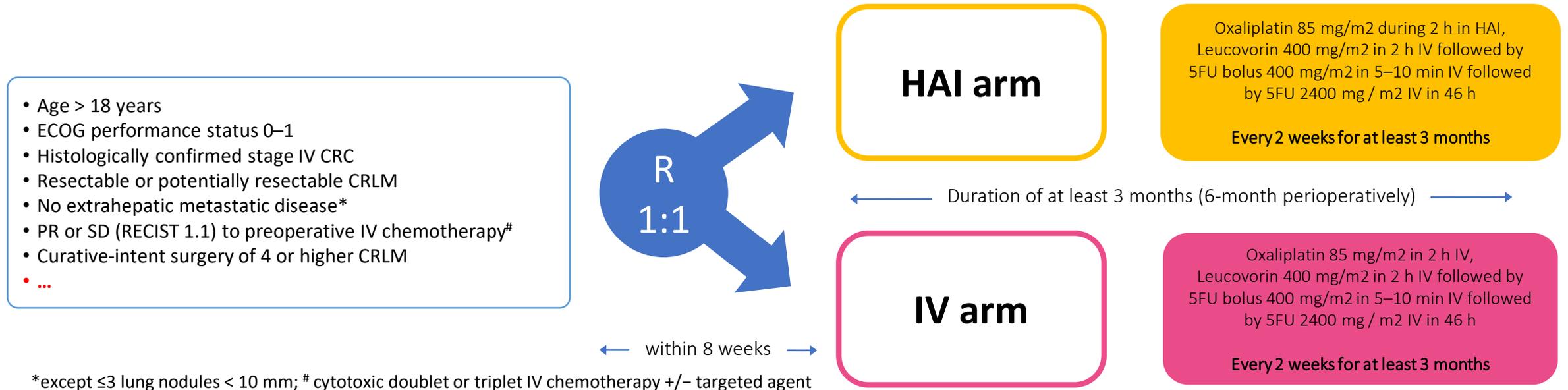
# PACHA 01

## 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



**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 → Validation en RCP faisabilité pose KT CIAH
- Progression prétraitement ou maladie résiduelle → Scanner de baseline postop. Randomisation postop?
- Hétérogénéité population maladie extra hépatique → Limiter certains sites métastatiques

# Etat des lieux

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

# The NEO screening platform for proof of concept pilot studies Neoadjuvant treatment for molecular subgroups of locally advanced colorectal cancer

