

Partenariat PRODIGE

(FFCD - UNICANCER GI - GERCOR)

Une expertise et une couverture nationale pour les études d'envergure dans les cancers digestifs

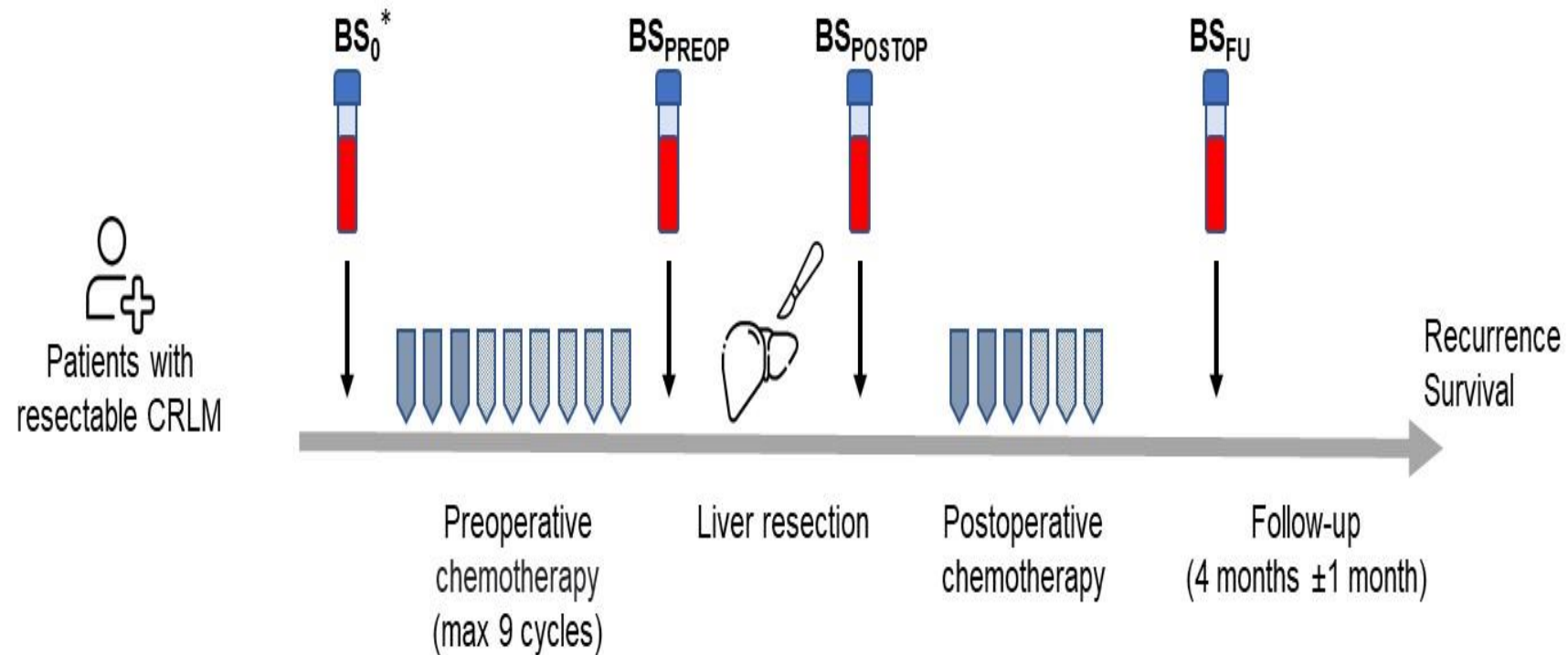
Sous-groupe CCRM

31.05.2023

V. Boige, A. Boilève, R. Cohen, C. Dumas Bonnetain, M. Gelli, T. Lecomte, K. Le Malicot, T. Mazard, E. Samalin, A. Turpin, P. Vaflard, D. Vernerey

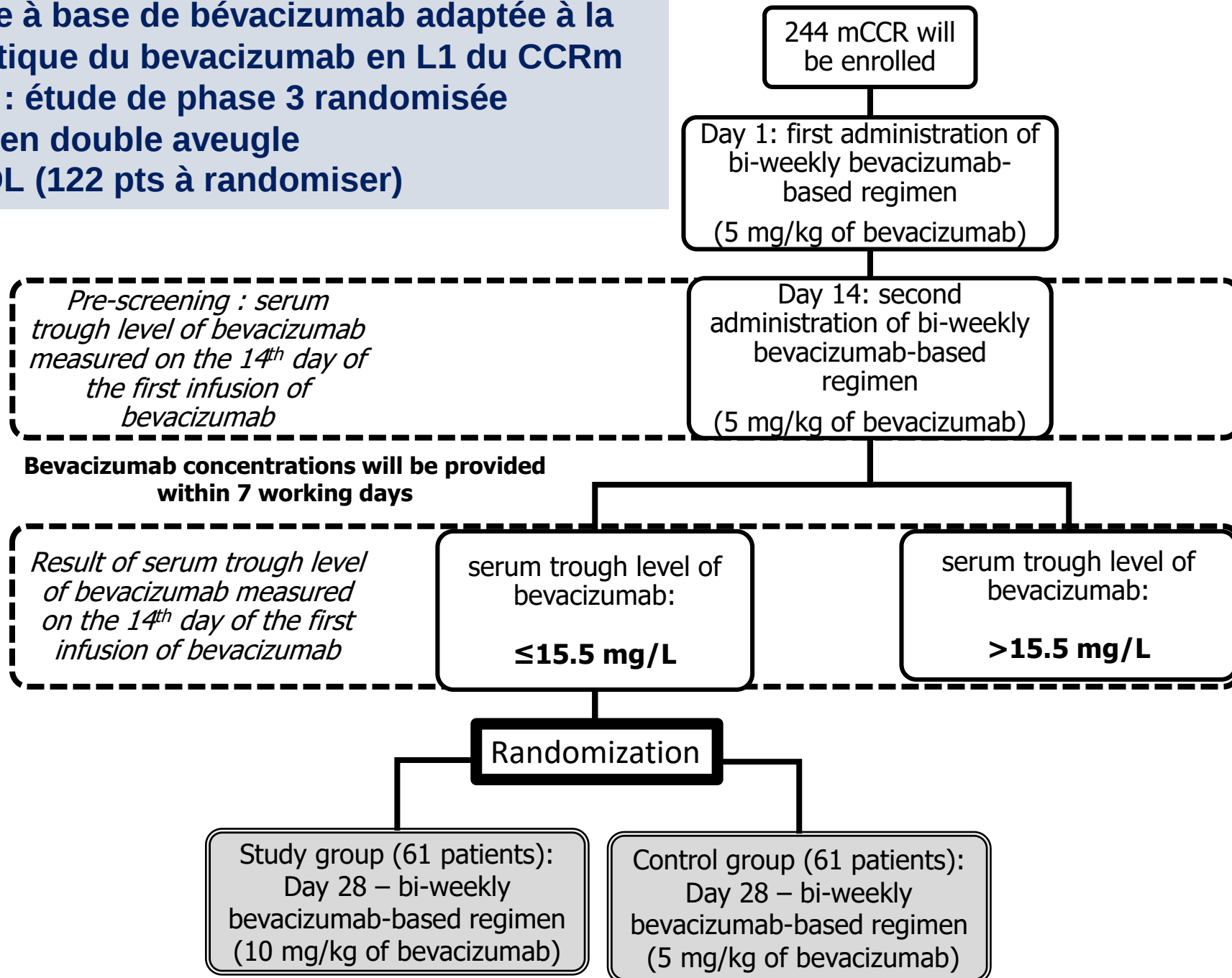
	Clos aux inclusions	Essais en cours	Activation en cours/à venir	Projets soumis pour financement
MH Exclusives résécables	<u>Prodige 43</u> (PACHA 01)			
non résécables	<u>PRODIGE 53</u> (SULTAN)-Arrêt prématuré par défaut d'inclusion	<u>PRODIGE 49</u> (OSCAR) => 33 centres actifs/45. 252/348 pts inclus.		
L1 RAS wt	<u>PRODIGE 28</u> (TIME) <u>PRODIGE 39</u> STRATEGIC	POCHI 19 inclus / 123 pts screenés, 32 centres actifs/60.		DIAMOND: LI PHRC 2022 acceptée
Tous RAS	<u>PRODIGE 25</u> (FOLFA)		PHARBEVACOL (PhiIR) : Soutien PRODIGE (PHRC 2021). (122 pts) TRIFLUOXDP (PRODIGE 91) : financement SERVIER	FUDOSE : LI PHRC2022 acceptée
Entretien		<u>PRODIGE 71</u> (BEVAMAIN) Ouvert déc 2019, 37 centres actifs/72, 175 patients randomisés / 400 attendus		
MSI	<u>PRODIGE 54</u> (SAMCO)- 132 inclusions. Terminées. Publication dans JAMA Oncol	<u>PRODIGE 74</u> (NIPISAFE) 70 pts/93		ATOMIC (L2 MSI): non financé
L2				CIRCULHER-L2: LI PHRC 2022 refusée
>L2	<u>PRODIGE 68</u> (SORREGAT) : Fermé (SUNLIGHT). 131/340			ORGANOTREAT-03 Colon Organoides en L3 LI PHRC 2022 refusée
<u>Sujets âgés</u>	<u>PRODIGE 66 : (COLAGE) fermé faute d'inclusion (48 pts) inclus</u>			Encourage - financement refusé/inséré dans COBRAf
Cohortes			<u>PRODIGE 75</u> (COBRAf) <u>PRODIGE 77</u> (CLIMES)	CORESIM- Financé
Grêle			SBA FOLFIRINOX : Financement PHRC 2021	COLOGREL L2 : LI PHRC 2022 refusée

CLIMES – CIRCULATE 4



- Objectif principal : valeur pronostique de l'ADNtc préopératoire sur la survie sans maladie (DFS) après résection R0-R1 de métastases hépatiques d'origine colorectale

Chimiothérapie à base de bévacizumab adaptée à la pharmacocinétique du bevacizumab en L1 du CCRm non résécable : étude de phase 3 randomisée muticentrique en double aveugle PHARBEVACOL (122 pts à randomiser)



Safety of Trifluridine/tipiracil as replacement of fluoropyrimidines (5-fluorouracil and capecitabine) based chemotherapy as first line metastatic colorectal or gastroesophageal cancer regimens in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: a phase II trial (~~TAS-DP~~=> TRIFLUOX-DP)

- 9,4% déficit DPD partiel et 0,08% déficit DPD complet
- Toxicité gr 3-4 fluoropyrimidines dans cette population: 10-30%

PHASE II

- Metastatic colorectal cancer 1st-line
- Metastatic gastric cancer 1st-line
- Plasma uracil concentration ≥ 16 ng/ml



TRIFLUOX

- Trifuridine/tipiracil 35 mg/m² D1-D5 twice daily, D1=D15
- Oxaliplatin 85 mg/m² IV 2 hours D1=D15

+/- panitumumab IV on 2hours 6mg/kg D1=D15 in RAS CCRm wt tumours

+/- bevacizumab 5mg/kg on 1h30 at first course then 1h then 30 min for later courses, D1=D15 in CCRm RASwt or RAS mt tumours

+/- trastuzumab 4 mg/kg D1=D15 in HER2+ gastroesophageal tumours

+/- NIVOLUMAB 240 mg D1=D15 in CPS-PDL1 and HER2- gastroesophageal tumours

N=73 patients (analyse sur les 20 premiers patients)

Critère de jugement principal: taux de toxicité grade 3-4-5 digestive (diarrhée et stomatite) **et** neutropénie grade 4-5 ou neutropénie fébrile concomitante durant deux premiers cycles

Financement **SERVIER** signé

E. Samalin

PROJETS

Cohorte prospective nationale évaluant les mécanismes de résistances à l'immunothérapie chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique MSI/dMMR

ETUDE CORESIM

Aziz ZAANAN

Projet qui doit bientôt débuter (financement MSD)

Proposition d'une cohorte prospective multicentrique incluant les patients avec CCRm MSI et/ou dMMR recevant du pembro en L1 (selon le libellé de l'AMM)

- **Objectifs:** déterminer les facteurs prédictifs de résistances à l'immunothérapie
- **Critères d'inclusion:** >18 ans, lettre d'info (non opposition)
- **Critères d'exclusion:** contre-indication due à des raisons psychologiques ou sociales pouvant entraver le suivi
- **Durée d'étude**
 - Durée des inclusions : 2 ans et Durée de suivi : 3 ans
- **Nombre de patients attendus**
 - En prenant en compte : incidence annuelle du CCR en France est de 44.000 nouveaux cas, dont environ 1/3 de tumeurs métastatiques, et que le statut MSI/dMMR représente environ 3-5% des CCRm, on peut donc estimer en France le nombre de patients ayant un CCRm dMMR/MSI à environ 400-600 par an.
 - Le recrutement national (réseau PRODIGE ? 150 centres : majorité des centres français universitaires et non universitaires, des hôpitaux publics et privés) : nous prévoyons d'inclure sur 2 ans environ 300 patients
 - Ce nombre semble suffisant pour assurer une puissance statistique adéquate pour étudier les objectifs de cette cohorte.

Proposition d'une cohorte prospective multicentrique incluant les patients avec CCRm MSI et/ou dMMR recevant du pembro en L1 (selon le libellé de l'AMM)

- **Collecte de données (eCRF) :**

- caractéristiques démographiques : âge, sexe, indice performance status (OMS), % amaigrissement /6 derniers mois,
- caractéristiques pathologiques : grade, site de la tumeur primitive, composante mucineuse, sites métastatiques, statut synchrone/métachrone des métastases, statut dMMR/MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie
- Paramètres biologiques : marqueurs tumoraux (ACE, CA 19-9), score de Köhne (incluant les phosphatases alcalines et leucocytes), taux de LDH (lactate déshydrogénases), numération des lymphocytes et des neutrophiles.
- Traitement : immunothérapie (molécule, posologie, durée, toxicité), chirurgie de la tumeur primitive et/ou des métastases (réponse histologique),
- données d'efficacité: taux de réponse et survie sans progression (selon les critères RECIST et iRECIST) ; pseudo-progression ; cause de décès et survie globale

- **Etude biologique ancillaire menée sur des échantillons de sang et de tumeur**

- Collection des échantillons tumoraux : (immunohistochimie et analyses de l'ADN tumoral) : statut dMMR/MSI (en biologie moléculaire et immunohistochimie), Panel NGS (incluant les gènes KRAS, NRAS, BRAF, PI3K, ... mais aussi POLE, JAK1, beta2 microglobuline, ...), charge mutationnelle de la tumeur (TMB), phénotype CIMP, hyperméthylation du promoteur du gène MLH1, sous-types moléculaires consensuels (CMS), infiltration lymphocytaire, score PDL1, et autres biomarqueurs pertinents à venir ...
- Collection d'échantillons plasmatiques : ADN tumoral circulant (ADNtc), et autres biomarqueurs pertinents à venir ...

Young Onset Digestive Adenocarcinoma : YODA, a prospective national cohort

Léonor Benhaim, Alice Boilève, Maximiliano Gelli, Thomas Pudlarz, Cristina Smolenschi, Anthony Tarabay

Introduction- *Les cancers digestifs des jeunes (<50 ans)*

Definition du sujet jeune

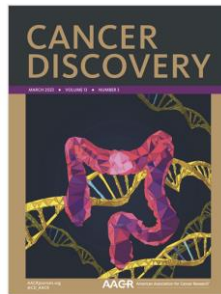
- **<50 ans** au diagnostic

Intérêt

- Nombre de cas croissants
- Dépistage >50 ans (CCR)
- Intérêt scientifique

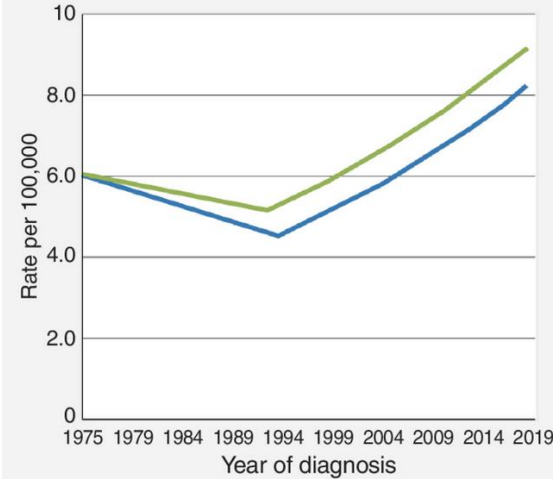
Focus

- Colorectal
- Pancreas
- Estomac
- Biliaire
- Tumeurs rares

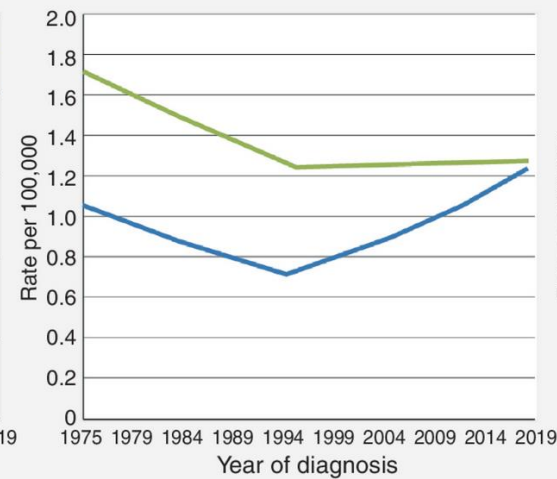


Delay-adjusted SEER incidence rate, all races, ages <50

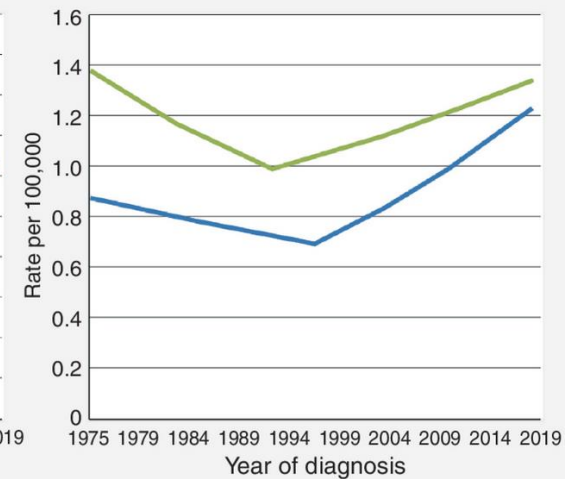
Colon and rectum



Stomach

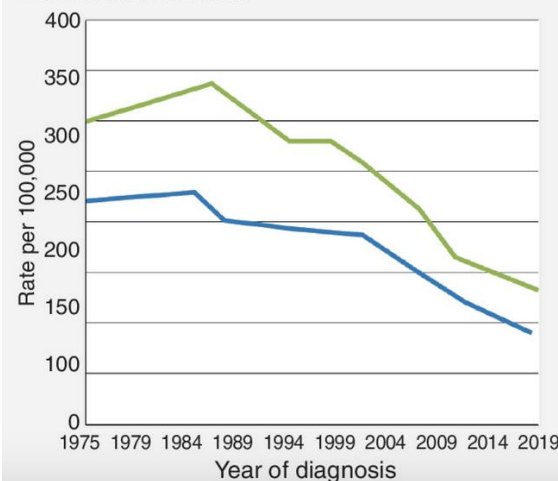


Pancreas

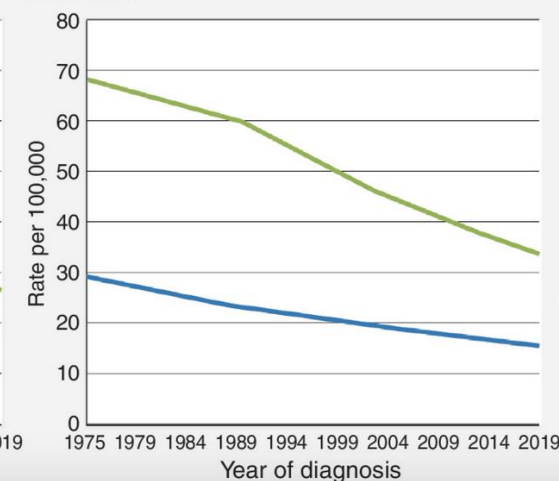


Delay-adjusted SEER incidence rate, all races, ages 65–74

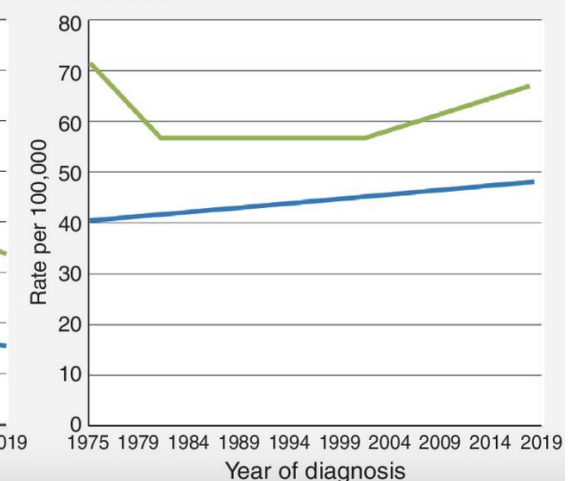
Colon and rectum



Stomach



Pancreas



Travaux en cours

Clinique

- Abstract ESMO : Clinical and molecular characteristics (DNA/RNA) of YO in **PDAC** (M Rémond, A Boilève) (1000 pts)
 - Abstract ESMO : Genomic and transcriptomic characteristics of YO in **BTC** (T Pudlarz, A Boilève) (550 pts)
 - Abstract ESMO, PRONOBIL collaboration : YO in BTC (Anthony Turpin)
 - Recueil en cours : Clinical and molecular characteristics of YO in **CRC**
 - Analyses en cours: Systematic cohort of CRC with scRNAseq, a comparison between YO and nYO (Celsius)
- ≈ **15-20% dans nos cohortes**

Translationnel

- Cohorte locale prospective en cours avec congélation de tous les prélèvements dig < 50 ans (pathologie)
- RNAseq & snRNAseq analyses in progress (>1000 frozen samples at GR, >> 1000 FFPE samples)
- > Specific projects :
 - RNAseq & snRNAseq
 - WES
 - transcriptomique spatiale (GEOMX)
 - microbiote (collab L Zitvogel)
- Organoïdes (<50 ans) : CRC & PDAC (avec test de sensibilité aux drogues)

Travaux en cours d'élaboration

Ancillaire (PDAC)

- Projet PRTK sur NEOPAN
- Proposition étude avec données RNAseq de Prodige 24

Cohorte Fregat

- Proposition cohorte spécifique FREGAT

Cohorte Nutrinet

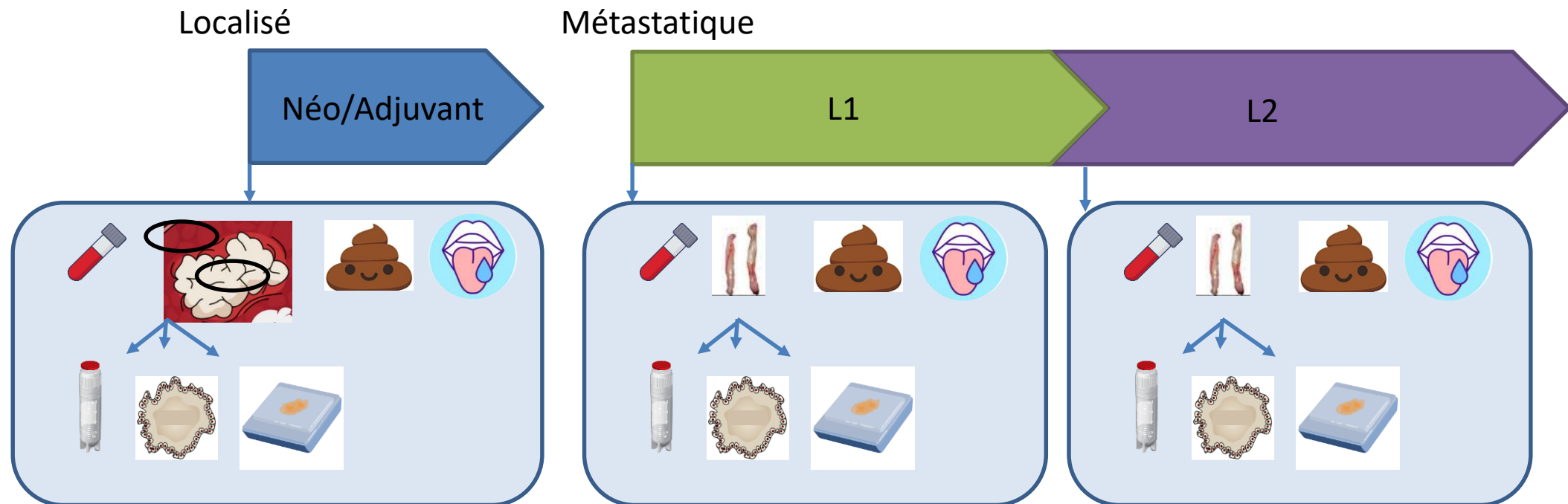
- Proposition étude collaborative avec Nutrinet pour étudier l'impact de l'alimentation, bio, edulcorants, sport)
(*Serge Hercberg, Mathilde Touvier*)
2022 : 101000 sujets, 2503 cas de cancer (182 CCR)

Cohorte (péri) grossesse et K dig (proposition AGE0 2023)

- Problématique de fertilité/grossesse (RCP internationale/St louis (Pr Poirot))

PRODIGE- Cohorte YODA (Young onset digestive adk)

- Cohorte nationale (/européenne) prospective multicentrique des patients atteints d'un cancer digestif (CCR, PDAC, gastrique, BTC, tumeurs rares) âgés de <50 ans au diagnostic, tous stades confondus
- Recueil clinique/ Prélèvements multiples au diagnostic et séquentiels (à première PD/à récurrence) (=2 temps/pt):
 - Sang, Tumeur (Congel et formol), tissu sain si pièce op
 - Selles et salives (microbiote)
 - Tumeur fraîche (organoïdes)
 - +/- bile (BTC, pdac, si ictère)

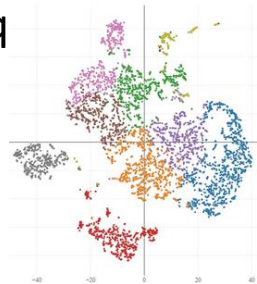


Analyses - *Cohorte YODA*

- WES (tumoral +/- sain)
- RNAseq



- scRNAseq

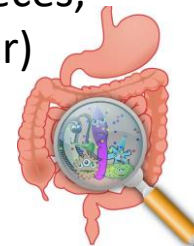


- Organoides



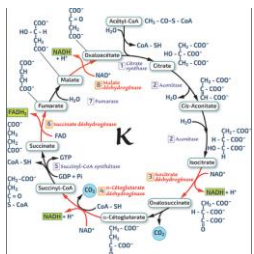
F Jaulin, A Boileve

- Microbiote (feces, salive & tumor)



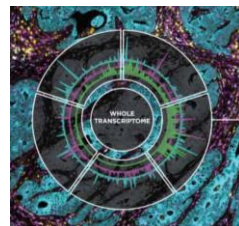
L. Zitvogel

- Métabolomique



G. Kroemer

- Transcriptomique spatiale (GeomX)



F. Ginhoux

- Dosage des perturbateurs endocriniens, microplastiques, toxiques

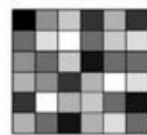


- Signature clinico-biologique (IA)



**PH Cournède
(Centrale)**

- Radiomic



N Lassau

- Sénescence

E Solary



Cohorte YODA



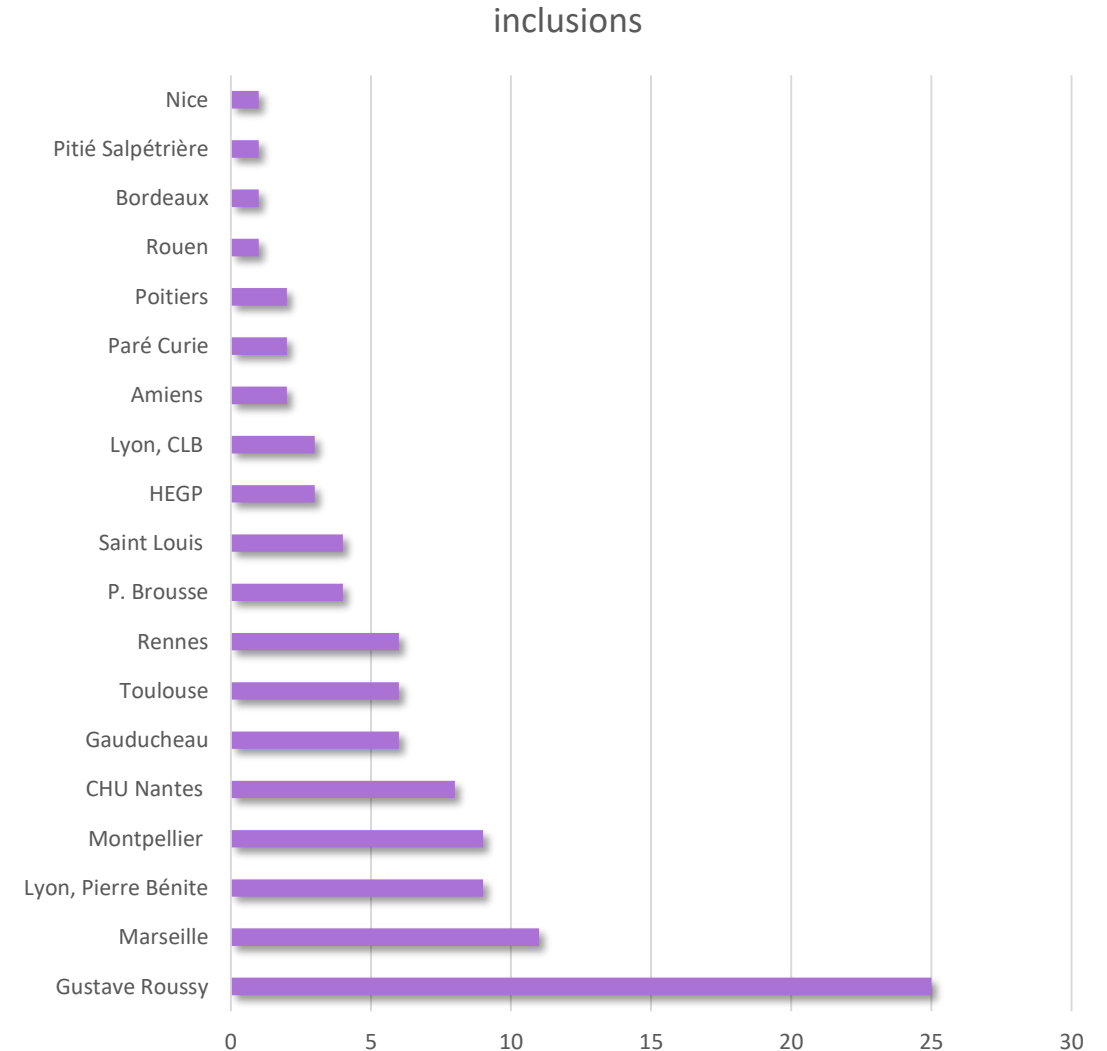
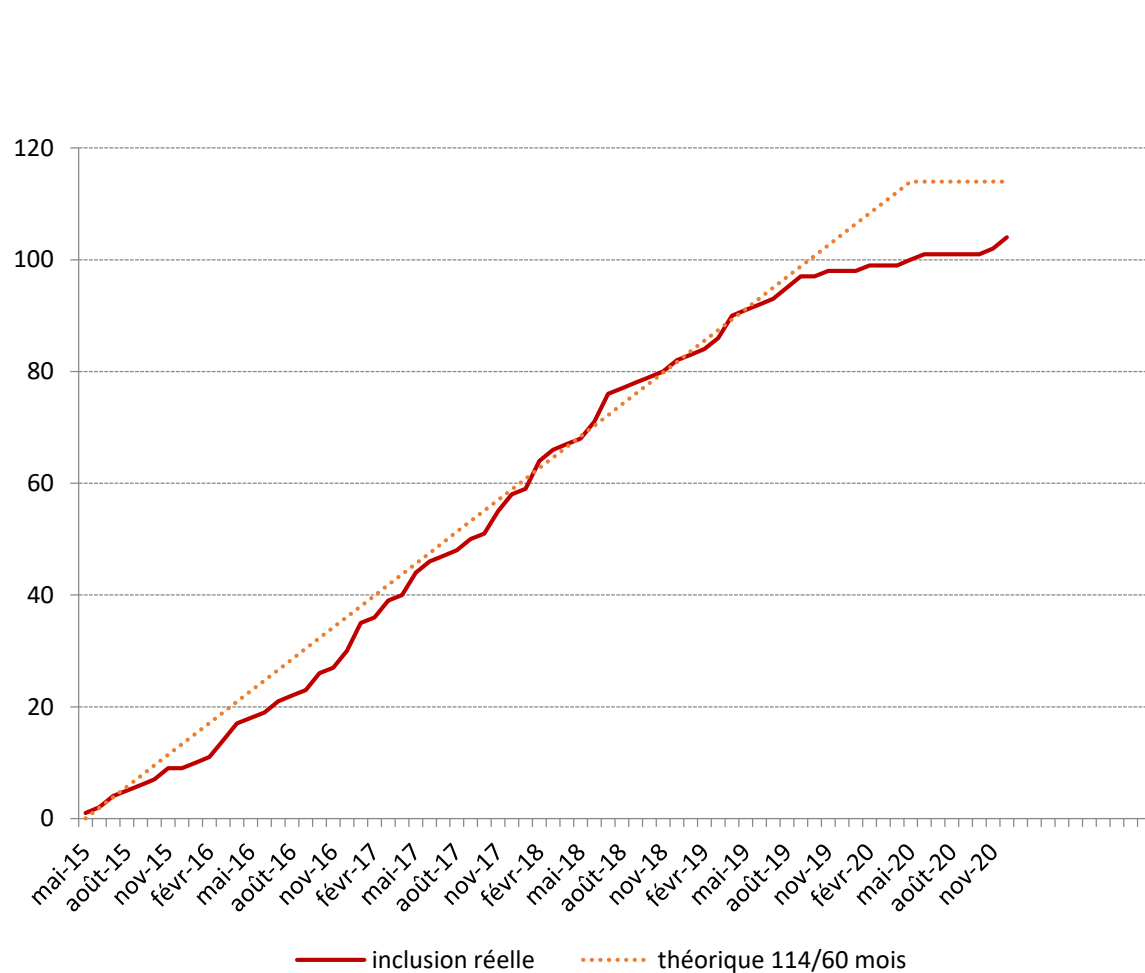
Proposition de cohorte **nationale prospective multicentrique** des patients atteints d'un cancer digestif (CCR, PDAC, gastrique, BTC, tumeurs rares) âgés de <50 ans au diagnostic, tous stades confondus

- Recueil clinique/ Prélèvements multiples au diagnostic et séquentiels (à première PD/à récurrence) (=2 **temps**/pt):
 - Sang, Tumeur (Congel et formol), tissu sain si pièce op
 - Selles et salives (microbiote)
 - Tumeur fraîche (organoïdes)
 - +/- bile (BTC, pdac, si ictère)

Objectif : >400 patients, environ 400 000 euros nécessaires
Financements en cours d'obtention

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

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

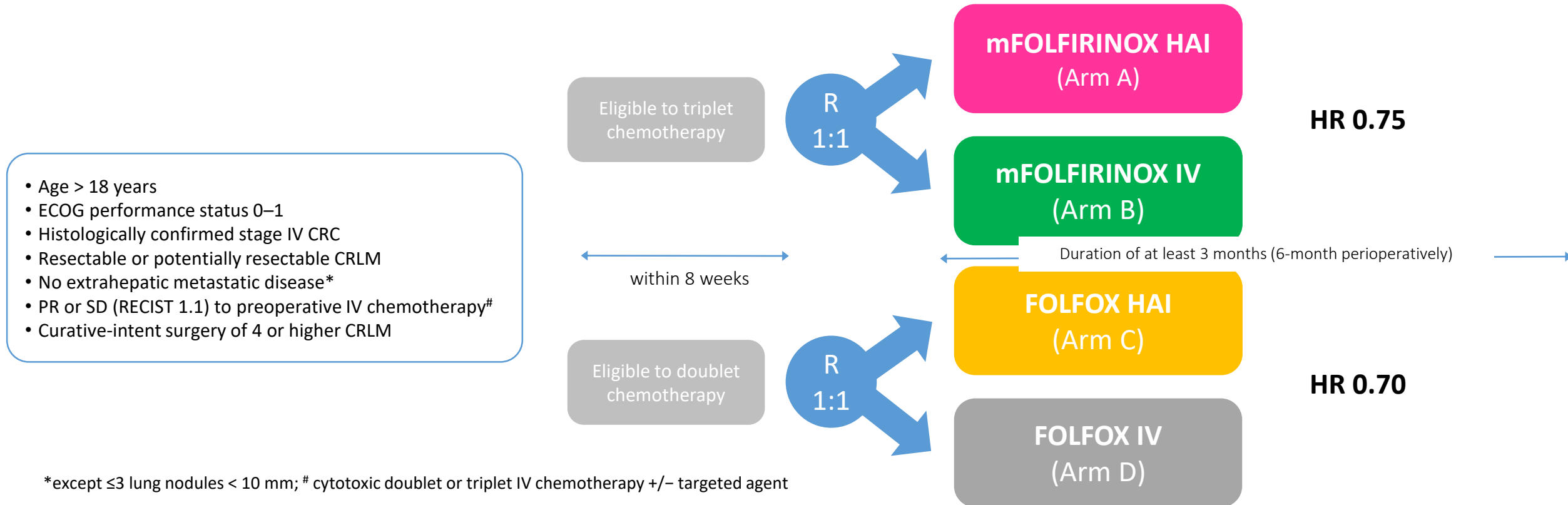
PACHA 02:

Questions d'actualité en 2023?

1. Oxaliplatin IA vs IV
2. FOLFIRINOX **IV** postop?

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, **Doublet arms** (HR 0,7): 288 patients + **Triplet arms** (HR 0,75): 350-400 patients

Plan factoriel de 2: (A+C) vs (B+D) + (A+B) vs (C+D) → > 1300 pts

FRAILSOTO

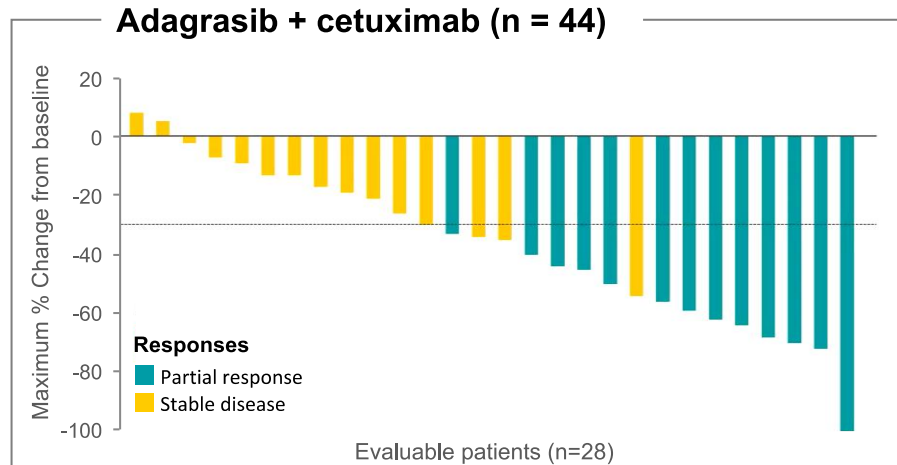
A single-arm phase II study evaluating 5-fluorouracil plus Panitumumab (anti-EGFR) and Sotorasib (KRAS G12C inhibitor) in first-line treatment of patients non-eligible for a doublet/triplet chemotherapy with advanced unresectable colorectal adenocarcinoma

Single-arm - multicenter phase II

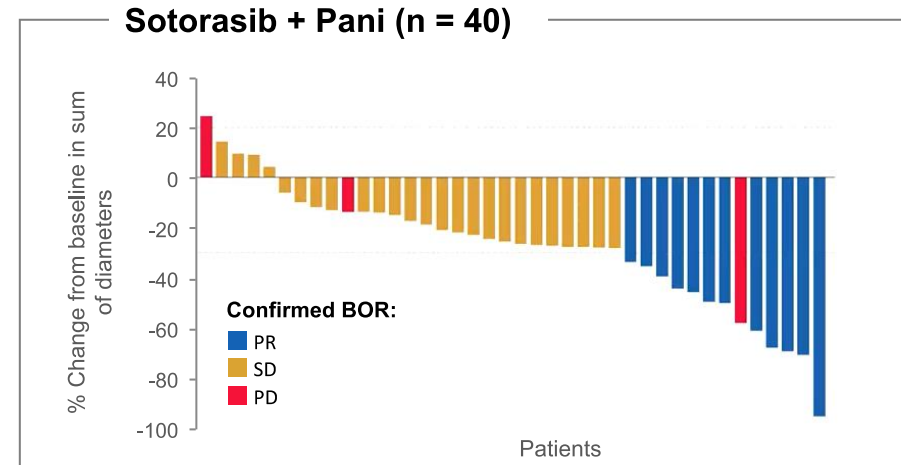
David Toujeron (discussion avec AMGEN)

KRAS^{G12C} inhibitor + anti-EGFR in pre-treated mCRC

KRYSTAL1 and Code Break101



- Taux de RO : 19% et taux de contrôle : 86%
 - Médiane de réponse de 4.3 mois
 - Médiane de SSP 5.6 mois et de SG de 19.8 mois
 - Toxicités grade 3/4 : 16%, aucun DC toxique.



- Taux de RO : 30% et taux de contrôle : 93%
 - Durée médiane de réponse de 4.4 mois
 - Médiane de SSP de 5.7 m (SG : non atteinte)
 - Toxicité grade 3/4 23% , aucun DC toxique

FRAILSOTO: rational

- 20% of mCRC patients are unfit for a doublet/triplet regimen due to age, comorbidities and/poor performance status (WHO PS 2 or more).
- Four phase III trials, including the FFCD 2000-05 trial, compared a treatment with **5FU versus doublet regimen** and have shown **similar median overall survival but increase toxicity in elderly patients**.

In case of non-threatening unresectable metastases and poor general condition (WHO PS 2) due to age and/or significant comorbidities: priority should be given to monotherapy (5FU/capecitabine) +/- bevacizumab compatible with general condition of the patient (recommendation: grade B) or +/- anti-EGFR (if RAS WT) (recommendation: grade C)

Sotorasib / panitumumab / 5FU have a good safety profile

FRAILSOTO: design

- Assess safety and efficacy of 5FU with sotorasib and panitumumab as first-line treatment in mCRC unfit/elderly patients.



Main inclusion criteria

- Histologically proven advanced-stage unresectable colorectal adenocarcinoma.
- Proven *KRAS G12C* mutation (local test).
- Patients with WHO PS 2 not disease related and/or older than 70 years unfit for a doublet/triplet regimen.

FRAILSOTO: endpoints

Primary objective:

Progression-free survival of 5-fluorouracil plus Panitumumab and Sotorasib (KRAS G12C inhibitor) **at 9 months** in first-line treatment of patients non-eligible for a doublet/triplet chemotherapy with advanced unresectable colorectal adenocarcinoma (based on RECIST 1.1 evaluated by the investigator)

Secondary objectives:

- Median progression-free survival (PFS)
- Safety profile
- Quality of life (QoL)
- Time to progression (TTP)
- Overall survival
- Best objective response rate (BRR)

FRAILSOTO: sample size

- H_0 : a rate under 50% of patients alive and with no progression at 9 months is not interesting.
 - H_1 : a rate upper 50% of patients alive and with no progression at 9 months is not interesting and a rate of 70% is expected.
-
- two-sided alpha risk of 10%
 - power of 86%
 - 35 evaluable patients
 - 5% loss to follow-up rate
 - 37 patients will need to be included.

En l'absence de D. Tougeron, plusieurs commentaires :

- Pourquoi pas un taux de réponse en objectif principal ?
- Pourquoi en première ligne ? (aucune donnée actuellement)
- Pas de données d'association avec le 5-FU
- Difficultés de recrutement liée à la rareté des patients à inclure
- On attend le retour des discussions entre David et AMGEN

- **Pour le CS PRODIGE : présentation de YODA et de PACHA-02**

Proposition de créer un groupe de travail sur un essai de seconde ligne :

- Nouvelle soumission de CIRCULHER-L2 ?
- Suggestion de V. Boige : régo + anti-PD1 en L2 versus FOLFOX bev ou FOLFIRI bev en cas de CCRM MSS sans métastases hépatiques à creuser
- Idée de L2 après échec du FOLFIRINOX bev en L1 ?