

Les essais PRODIGE qui ont besoin de vous

The PRODIGE trials that need you

T. Aparicio*



L'année 2015 a été marquée par une légère diminution du rythme des inclusions par rapport aux années précédentes. Cela est dû à la fin des inclusions dans des essais colorectaux à fort potentiel de recrutement comme PRODIGE 13 et PRODIGE 9. Néanmoins, le nombre d'inclusions pour la seule Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) a été de 851 en 2015, et dans certains essais il dépasse les prévisions, ce qui témoigne du dynamisme des investigateurs. En 2015, il y avait 28 essais ouverts par les différents groupes (11 en colorectal, 5 en œsogastrique, 5 en pancréaticobiliaire, 2 pour les carcinomes hépatocellulaires et 5 pour les tumeurs neuro-endocrines, carcinomes épidermoïdes de l'anus et adénocarcinomes de l'intestin grêle). Certains de ces essais devraient avoir complété leur recrutement en 2016, mais 10 nouveaux essais devraient ouvrir prochainement. Un très grand nombre de situations cliniques rencontrées en cancérologie digestive sont ainsi couvertes.

Cependant, l'objectif du Plan cancer 2014-2019, qui vise à inclure 50 000 patients par an dans des essais thérapeutiques, ce qui signifie environ 10 000 patients atteints de cancer digestif, est encore loin d'être atteint. C'est notre responsabilité à tous d'inclure nos patients dans des essais thérapeutiques, notamment académiques.

Essais cliniques en cours

Adénocarcinome colique non métastatique (tableau I) : 710 patients à inclure

◆ **PRODIGE 22-ECKINOX**

Essai de phase II randomisé évaluant l'intérêt de la chimiothérapie préopératoire par FOLFOX pour les tumeurs coliques considérées comme ctT3 haut risque, ctT4 ou ctN2 au scanner. Le critère de juge-

ment est la réponse histologique. La fermeture du bras avec cétuximab ne rend plus obligatoire la détermination du statut RAS tumoral, ce qui devrait faciliter les inclusions.

◆ **PRODIGE 34-ADAGE**

Essai de phase III spécifique aux patients âgés de plus de 70 ans après résection d'une tumeur de stade III. Les patients sont jugés par la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) aptes à recevoir une bichimiothérapie (groupe 1) ou non (groupe 2). Les patients du groupe 1 sont randomisés pour recevoir une chimiothérapie par fluoropyrimidine seule ou associée à l'oxaliplatine, ceux du groupe 2 sont randomisés entre observation et chimiothérapie par fluoropyrimidine seule. Des questionnaires gériatriques permettront de décrire précisément la population incluse afin de déterminer des facteurs pronostiques. Le critère de jugement principal est la survie sans récurrence à 3 ans.

Adénocarcinome du rectum non métastatique (tableau II) : 588 patients à inclure

◆ **PRODIGE 23**

Essai de phase III comparant la radiochimiothérapie classique (capécitabine + 50 Gy d'irradiation) précédée ou non d'un traitement néo-adjuvant par FOLFIRINOX dans le traitement des cancers du rectum résécables.

◆ **PRODIGE 42-NACRE**

Essai de phase III spécifique aux patients de 75 ans et plus comparant la radiochimiothérapie classique à une radiothérapie courte (5 x 5 Gy) dans le traitement des cancers du rectum résécables. Le critère de jugement est un critère composite intégrant le maintien de l'autonomie et le taux de résection R0.

* Service de gastroentérologie et cancérologie digestive, hôpital Avicenne, Bobigny.

Points forts⁺⁺

- » 28 essais ouverts en cancérologie digestive.
- » 851 patients inclus en 2015.
- » 3 400 patients à inclure dans les années à venir.

Mots-clés

Essai thérapeutique
Cancer de l'œsophage
Cancer de l'estomac
Cancer du pancréas
Cancer du côlon
Carcinome hépatocellulaire

Tableau I. Adénocarcinome du côlon non métastatique.

Essais	Phase	Question posée	Patients inclus* (n)	Nombre attendu
PRODIGE 22- ECKINOX	II R	Chimiothérapie néo-adjuvante	115	165
PRODIGE 34 - ADAGE	III	Chimiothérapie adjuvante > 70 ans	102	772
TOTAL			227	937

* Janvier 2016.

Tableau II. Adénocarcinome du rectum non métastatique.

Essais	Phase	Question posée	Patients inclus* (n)	Nombre attendu
PRODIGE 23	III	FOLFIRINOX en néo-adjuvant	290	460
PRODIGE 42 - NACRE	III	Radio-chimiothérapie > 70 ans	2	420
TOTAL			292	880

* Janvier 2016.

Adénocarcinome colorectal métastatique (tableau III) : 831 patients à inclure

◆ PRODIGE 25-FOLFA

Essai de phase II randomisé spécifique aux patients âgés de 65 ans et plus. Cet essai évalue l'association LV5-FU2-aflibercept en première ligne de traitement de tumeurs métastatiques non résecables. Le critère de jugement principal est la survie sans progression (SSP) à 6 mois. La détermination du polymorphisme de la thymidylate synthase est obligatoire avant l'inclusion, afin de permettre une stratification sur ce critère. Cela permettra de rechercher,

pour la première fois dans une étude prospective, la valeur prédictive de certains polymorphismes de la thymidylate synthase pour l'efficacité du 5-FU.

◆ PRODIGE 28-TIME

Essai de phase II randomisé évaluant l'intérêt d'un traitement d'entretien par cétuximab après une première ligne de chimiothérapie pour permettre de prolonger l'intervalle libre de chimiothérapie.

◆ PRODIGE 30-CLIMAT

Essai de phase III comparant la résection de la tumeur primitive à l'absence de résection avant le début d'une chimiothérapie de première ligne. Cet

Tableau III. Adénocarcinome colorectal métastatique.

Essais	Phase	Question posée	Patients inclus* (n)	Nombre attendu
FFCD 1302	II	FOLFIRI-aflibercept	25	54
FFCD 1404 - REGOLD	II	Régorafénib > 70 ans	1	42
FFCD 1201	II	DEBIRI + FOLFOX	39	58
PRODIGE 25-FOLFA	II R	LV5-FU2 ± aflibercept > 65 ans	15	118
PRODIGE 28-TIME	II R	Cétuximab en entretien	74	136
PRODIGE 30-CLIMAT	III	Chirurgie du primitif	28	278
PRODIGE 39-STRATEGIC	III	FOLFIRI-cétuximab versus FOLFOX-bévacizumab	173	500
TOTAL			355	1186

* Janvier 2016.

Highlights

- » 28 Trials open in digestive oncology.
- » 851 Patients enrolled in 2015.
- » 3400 Patients to be enrolled in the next years.

Keywords

Clinical trial
Esophagus cancer
Gastric cancer
Pancreatic cancer
Colon cancer
Hepatocellular carcinoma

essai vise à répondre à une question aussi ancienne que la chimiothérapie dans les cancers colorectaux. Un amendement récent permet d'inclure les patients porteurs de métastases extrahépatiques, ce qui devrait faciliter les inclusions.

◆ **PRODIGE 39-STRATEGIC**

Essai de phase III restreint aux patients porteurs de tumeurs sans mutation de RAS comparant, d'une part, une première ligne par l'association FOLFOX + bévécizumab suivie en cas de progression de FOLFIRI + bévécizumab à, d'autre part, l'association FOLFIRI + cétuximab suivie en cas de progression de FOLFOX + bévécizumab. Le critère de jugement principal est la durée de contrôle de la maladie après la deuxième ligne.

◆ **Cohorte COLOMIN**

Cette cohorte va inclure les patients atteints d'une tumeur colorectale présentant une instabilité micro-satellite quel que soit le stade.

Le défi de faire avancer simultanément tous ces essais n'est pas facile, d'autant que 3 nouveaux essais devraient ouvrir en 2016 :

- ▶ PRODIGE 45-HIGHLIGHT, qui compare une stratégie séquentielle à une stratégie d'induction en première ligne métastatique ;
- ▶ PRODIGE 49-OSCAR, qui teste la chimiothérapie intra-artérielle par oxaliplatine chez les patients porteurs de métastases hépatiques exclusives ;
- ▶ ASPIK, qui évalue l'aspirine chez les patients ayant eu une résection R0 d'une tumeur présentant une mutation de PI3K.

La mobilisation de tous est nécessaire.

Cancer de l'œsophage (tableau IV) : 117 patients à inclure

◆ **PRODIGE 26-CONCORDE**

Essai de phase II testant une intensification de la radiothérapie dans le traitement des cancers de l'œsophage. Cet essai va se terminer en 2016.

◆ **PRODIGE 32-ESOSTRATE**

Essai de phase II randomisé comparant la surveillance à la chirurgie après une réponse complète obtenue par radiochimiothérapie. Le critère de jugement est la survie à 1 an.

◆ **Cohorte FREGAT**

Cette cohorte inclut les patients atteints d'une tumeur œsogastrique quel qu'en soit le stade.

Adénocarcinome de l'estomac (tableau V) : 273 patients à inclure

◆ **PRODIGE 19-ADCI**

Étude de phase II randomisée testant la chimiothérapie périopératoire en cas de tumeurs à cellules indépendantes. Cette étude repose sur l'hypothèse d'une chimiorésistance des tumeurs à cellules indépendantes qui rendrait délétère la chimiothérapie néo-adjuvante.

◆ **PRODIGE 36-GASTRICHIP**

Étude de phase II randomisée évaluant l'intérêt d'une chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) après résection curative d'un adénocarcinome gastrique. Le critère de jugement est la survie globale (SG) à 5 ans.

Tableau IV. Cancer de l'œsophage.

Essais	Phase	Question posée	Patients inclus* (n)	Nombre attendu
PRODIGE 26-CONCORDE	II	Intensification de la radiothérapie	157	160
PRODIGE 32- ESOSTRATE	II R	Chirurgie après radiochimiothérapie	0	114
TOTAL			157	274

* Janvier 2016.

Tableau V. Adénocarcinome de l'estomac.

Essais	Phase	Question posée	Patients inclus* (n)	Nombre attendu
FOXAGAST	II	FOLFOX + nab-paclitaxel en périopératoire	18	55
PRODIGE 19-ADCI	IIR	Chimiothérapie néo-adjuvante si adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes	67	84
PRODIGE 36-GASTRICHIP	III	CHIP adjuvante	103	322
TOTAL			188	461

* Janvier 2016.

◆ Essai AcSé crizotinib

Cet essai, auquel sont associés les groupes du PRODIGE, est une étude de phase II après échec des traitements conventionnels dans laquelle peuvent être inclus les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique présentant une amplification, mais également les patients atteints d'un cholangiocarcinome présentant une translocation ou une amplification de ROS1 et les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire présentant une amplification ou une mutation de MET. Un grand nombre de centres ont été ouverts pour cette étude multiorgane, le digestif se doit d'être au rendez-vous.

◆ Cohorte METESTOMAC

Cette cohorte est ouverte à tous les adénocarcinomes gastriques métastatiques. L'objectif est de décrire les protocoles de chimiothérapie de première ligne, deuxième ligne, etc. reçus en pratique courante en France. D'autres essais devraient ouvrir courant 2016 concernant les adénocarcinomes de l'estomac :

- PRODIGE 47-SURGIGAST évalue l'intérêt d'une chirurgie de la tumeur primitive gastrique en cas de maladie paucimétastatique ;
- GASTFOX compare le protocole TFOX (docétaxel + 5-FU + oxaliplatine) au FOLFOX en première ligne métastatique.

Adénocarcinome du pancréas (tableau VI) : 487 patients à inclure

◆ PRODIGE 24

Essai de phase III comparant la gemcitabine à l'association FOLFIRINOX dans le traitement adjuvant des adénocarcinomes du pancréas après résection R0. Le critère de jugement principal est la SG.

◆ PRODIGE 29-NEOPAN

Essai de phase III comparant la gemcitabine à l'association FOLFIRINOX dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas localement avancés. Le critère de jugement est la SG. Cet essai reste d'actualité, car aucune donnée ne permet d'affirmer à ce jour que le FOLFIRINOX est supérieur à la gemcitabine dans les cancers localement avancés.

◆ PRODIGE 35-PANOPTIMOX

Essai de phase II randomisé évaluant 3 protocoles de chimiothérapie en première ligne dans les cancers du pancréas métastatiques : FOLFIRINOX jusqu'à progression, alternance FOLFIRINOX/gemcitabine

et alternance FOLFIRI 3/gemcitabine. Le critère de jugement est la SSP à 6 mois.

◆ PRODIGE 37-FIRGEMAX

Essai de phase II randomisé comparant l'association nab-paclitaxel + gemcitabine jusqu'à progression à l'alternance nab-paclitaxel/FOLFIRI 3. Le critère de jugement est la SSP à 6 mois.

◆ Cohorte AMPULLOME

Cette cohorte est ouverte à tous les adénocarcinomes de l'ampoule de Vater résécables ou métastatiques depuis moins de 6 mois.

D'autres essais devraient ouvrir en 2016 :

- PRODIGE 44-PANDA, essai de phase II randomisé évaluant le FOLFIRINOX suivi de 2 modalités de radiothérapie dans les adénocarcinomes à la limite de la résécabilité ;

- PRODIGE 48-PANACHE, essai de phase II randomisé comparant une chimiothérapie néo-adjuvante par FOLFIRINOX suivie d'une chirurgie, d'une part, à la chirurgie première, d'autre part.

Même si les essais dans le cancer du pancréas métastatique recrutent très rapidement, la participation de tous sera nécessaire pour faire avancer rapidement les études dans le cancer du pancréas non métastatique.

Cancers des voies biliaires : 176 patients à inclure

◆ PRODIGE 38-AMEBICA

Essai de phase II randomisé évaluant le FOLFIRINOX par rapport à l'association gemcitabine + cisplatine dans les cancers des voies biliaires localement avancés ou métastatiques. Le critère de jugement est la SSP à 6 mois. Cet essai vient de commencer et inclura 178 patients.

Tableau VI. Adénocarcinome du pancréas.

Essais	Phase	Question posée	Patients inclus* (n)	Nombre attendu
PRODIGE 24	III	FOLFIRINOX adjuvant	394	490
PRODIGE 29-NEOPAN	III	FOLFIRINOX localement avancé	12	170
PRODIGE 35-PANOPTIMOX	IIR	FOLFIRINOX versus FOLFIRINOX/ gemcitabine versus FIRGEM	154	276
PRODIGE 37- FIRGEMAX	IIR	FOLFIRI 3/nab-paclitaxel-gemcitabine versus nab-paclitaxel-gemcitabine	16	127
TOTAL			576	1 063

* Janvier 2016.

Tableau VII. Carcinome hépatocellulaire.

Essais	Phase	Question posée	Patients inclus* (n)	Nombre attendu
FFCD 1307	II	Chimioembolisation avec billes chargées en idarubicine	39	91
PRODIGE 21	IIR	CHILD B : sorafénib versus pravastatine versus soins de support versus sorafénib + pravastatine	152	160
TOTAL			191	251

* Janvier 2016.

Tableau VIII. Tumeurs neuroendocrines.

Essais	Phase	Question posée	Patients inclus* (n)	Nombre attendu
EVACEL	II	Tumeurs neuroendocrines digestives : chimioembolisation + évérolimus	68	72
SUNLAND	IIR	Tumeurs neuroendocrines digestives : sunitinib + lanréotide versus lanréotide	35	104
PRODIGE 31-REMINET	IIR	Tumeurs neuroendocrines pancréatiques : lanréotide versus placebo après une 1 ^{re} ligne	9	118
TOTAL			112	294

* Janvier 2016.

Tableau IX. Autres cancers.

Essais	Phase	Question posée	Patients inclus* (n)	Nombre attendu
FFCD 0904	II	Anus : 5-FU + MMC + panitumumab + RTE	1	45
PRODIGE 33-BALLAD	III	Chimiothérapie adjuvante de l'adénocarcinome de l'intestin grêle	0	100
TOTAL			1	145

* Janvier 2016.

Carcinome hépatocellulaire (tableau VII) : 60 patients à inclure

◆ PRODIGE 21

Essai de phase II randomisé comparant 4 options : sorafénib, pravastatine, sorafénib + pravastatine, soins de confort ; dans les carcinomes hépatocellulaires avancés.

◆ PRODIGE 16-SATURNE

Cet essai évaluant l'intérêt du sunitinib après chimioembolisation devrait rouvrir en 2016 en phase III après la fin de la phase II.

T. Aparicio déclare avoir des liens d'intérêts avec Ipsen, Novartis, Roche et Sanofi.

Tumeurs neuroendocrines (tableau VIII) : 182 patients à inclure

◆ PRODIGE 31-REMINET

Essai de phase II randomisé évaluant le traitement par lanréotide après une première ligne dans les tumeurs neuroendocrines duodéno pancréatiques bien différenciées. Le critère de jugement principal est la SSP à 6 mois.

◆ SUNLAND

Essai de phase II randomisé comparant l'association sunitinib + lanréotide au lanréotide seul dans les tumeurs neuroendocrines intestinales bien différenciées. Le critère de jugement est la SSP.

◆ Cohorte tumeur neuroendocrine familiale de l'intestin

De rares cas de tumeur neuroendocrine familiale de l'intestin ont été décrits. Cette cohorte vise à recueillir tous les cas.

Autres cancers (tableau IX) : 144 patients à inclure

◆ PRODIGE 33-BALLAD

Essai international de phase III comparant plusieurs protocoles de chimiothérapie après résection R0 d'un adénocarcinome de l'intestin grêle. La France s'est engagée à inclure 100 patients. En raison de la rareté de la pathologie, seul un nombre limité de centres seront ouverts. Il est très important de référer les patients dans ce cas.

Conclusion

Au total, les programmes de recherche des groupes coopérateurs en cancérologie digestive visent à inclure plus de 3 400 patients dans les années à venir. La mobilisation de tous est nécessaire pour accomplir ce projet. N'hésitez pas à contacter le secrétariat de la FFCD, d'Unicancer ou du Gercor pour plus de renseignements sur ces essais, notamment les procédures d'ouverture de centre. ■