



R&D UNICANCER

Rapport d'activité 2012

avec le soutien de



Sommaire

03	Présentation générale R&D UNICANCER
05	R&D UNICANCER en chiffres en 2012
06	Direction de la Recherche R&D UNICANCER (au 18 mars 2013)
08	Le mot du Président
10	Interview croisée de...
14	Bilan des inclusions R&D UNICANCER 2012
17	Les essais promus par R&D UNICANCER 2012

22	BREAST Group
40	Groupe FEDEGYN
44	GASTRO INTESTINAL Group
60	GETUG
74	HEAD AND NECK Group
78	SARCOMA Group
84	Groupe GERICO
92	GROUP EARLY PHASE (GEP)
102	Groupe de recherche translationnelle (GRT)

108	Affaires réglementaires et Pharmacovigilance
112	Publications scientifiques R&D UNICANCER 2012
118	Groupe UNICANCER
122	Comités de patients en recherche clinique en cancérologie
124	Glossaire

PRÉSENTATION GÉNÉRALE R&D UNICANCER

Le Groupe UNICANCER réunit les Centres de lutte contre le cancer (CLCC), valorise leur modèle d'organisation en cancérologie et mutualise leurs ressources et leurs compétences. R&D UNICANCER est un promoteur académique et un opérateur de recherche clinique en cancérologie. Il travaille avec les unités de recherche clinique des Centres de lutte contre le cancer (CLCC), mais également avec plus de 150 centres investigateurs français et européens.

Promouvoir la recherche clinique en cancérologie

Fidèle à sa mission de promoteur académique d'essais cliniques, R&D UNICANCER mène des études cliniques, avec une approche multidisciplinaire, et privilégie les domaines peu ou pas exploités par l'industrie du médicament: les tumeurs rares, les populations dites orphelines (pédiatrie), les patients âgés, la chirurgie et la radiothérapie, la prévention des populations à risque.

R&D UNICANCER bénéficie du statut de centre d'investigation clinique labellisé par le ministère de la Santé et par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm); il est éligible aux Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI), mode de financement public de la recherche propre aux établissements hospitaliers. Par ailleurs, le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche a accordé au GCS UNICANCER un agrément à être éligible au crédit impôt recherche pour la période 2012-2014.

Développer la recherche translationnelle et diversifier les missions

Assurant le continuum recherche-soins, la recherche translationnelle constitue l'un des axes prioritaires de la stratégie de R&D UNICANCER. Toutes les études promues par R&D UNICANCER prévoient ainsi une collecte de tumeurs et/ou de

prélèvements sanguins, qui permettent la mise en place de programmes de recherche translationnelle. Ce matériel biologique est désormais regroupé au centre de ressources biologiques du Centre Léon Bérard à Lyon et permet une transposition rapide des techniques innovantes au lit du malade. De même, toutes les nouvelles bases de données des essais promus par UNICANCER sont centralisées à l'Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM).

Cette nouvelle dynamique se traduit par la réorganisation complète de la direction par pôles, dont un dédié à la médecine personnalisée, la création de nouveaux groupes dont bientôt un consacré aux soins de support, ainsi que par la création d'une structure d'assurance qualité et d'audit. Parallèlement, R&D UNICANCER offre de prendre en charge de manière partielle ou totale la pharmacovigilance et les affaires réglementaires des essais promus par les établissements du Groupe UNICANCER.

Développer les collaborations pour faire avancer la recherche

Cette stratégie de recherche est soutenue financièrement notamment par deux partenaires associatifs : la Ligue contre le cancer et la Fondation ARC. L'objectif de R&D UNICANCER est d'accélérer l'accès aux innovations thérapeutiques en développant une recherche clinique et

translationnelle de qualité, à la fois pertinente et rigoureuse, ainsi que par de nombreux partenariats aussi bien publics que privés industriels.

R&D UNICANCER mène des collaborations avec les différents acteurs de la recherche en cancérologie : autres centres investigateurs (CHU, CHG, cliniques...) en France comme à l'étranger, sociétés savantes, associations de patients, industrie pharmaceutique, institutions publiques, autres promoteurs institutionnels internationaux comme par exemple l'EORTC.

R&D UNICANCER se donne également pour objectifs de renforcer les relations avec les groupes de recherche internationaux et de proposer son aide à la recherche préclinique et fondamentale des équipes associées aux CLCC.

L'ambition de R&D UNICANCER dans les prochaines années est de fédérer le plus grand nombre possible d'acteurs impliqués dans la recherche clinique contre le cancer.

R&D UNICANCER EN CHIFFRES EN 2012

9

nouveaux essais
cliniques lancés

3190

patients inclus sur l'année

60

essais cliniques en activité,
dont 32 en cours d'inclusion

Plus de

150

centres français et internationaux
participant à ces études
(CHU/CHG, établissements privés
et CLCC)

10

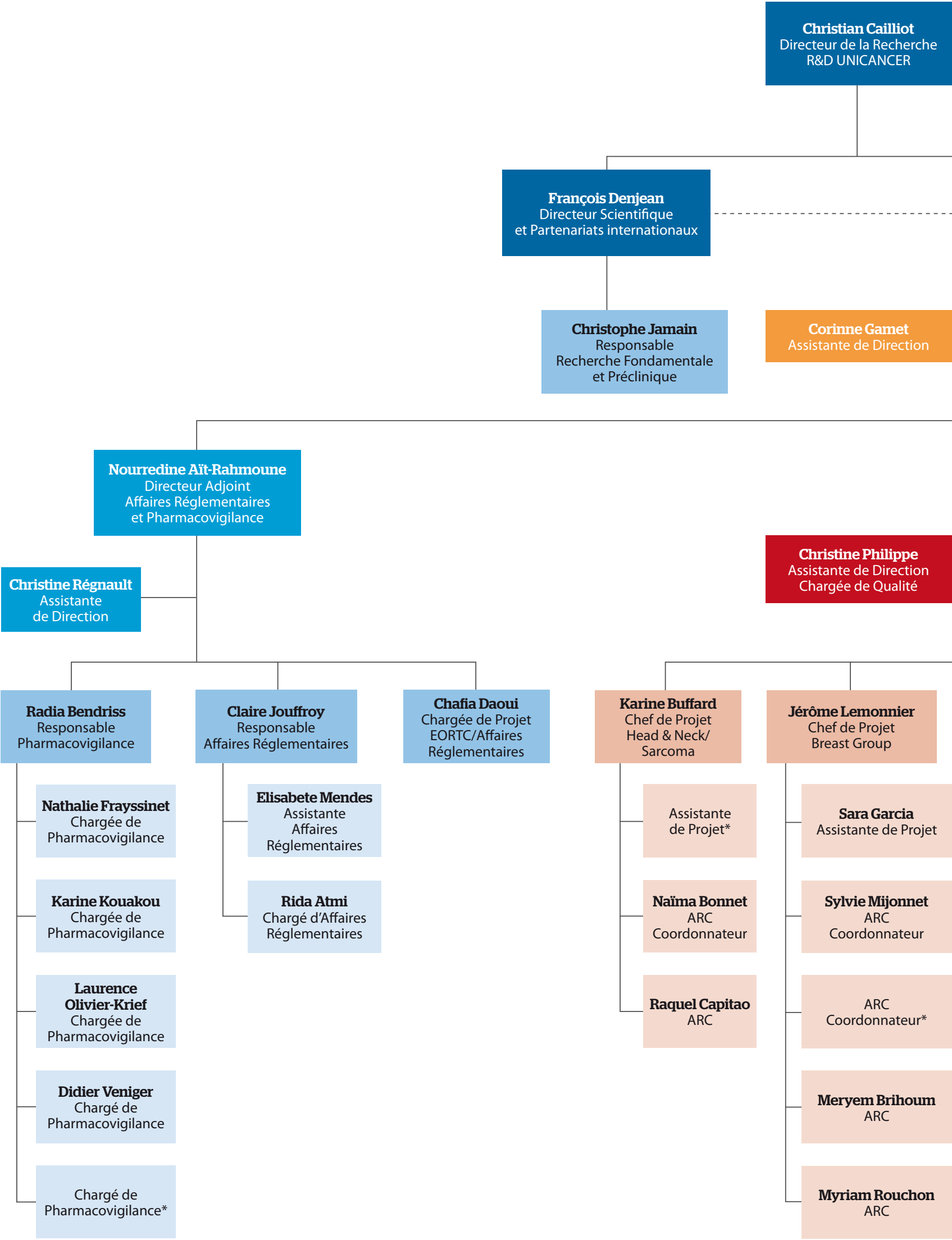
publications répertoriées
dans les revues scientifiques
internationales

25%

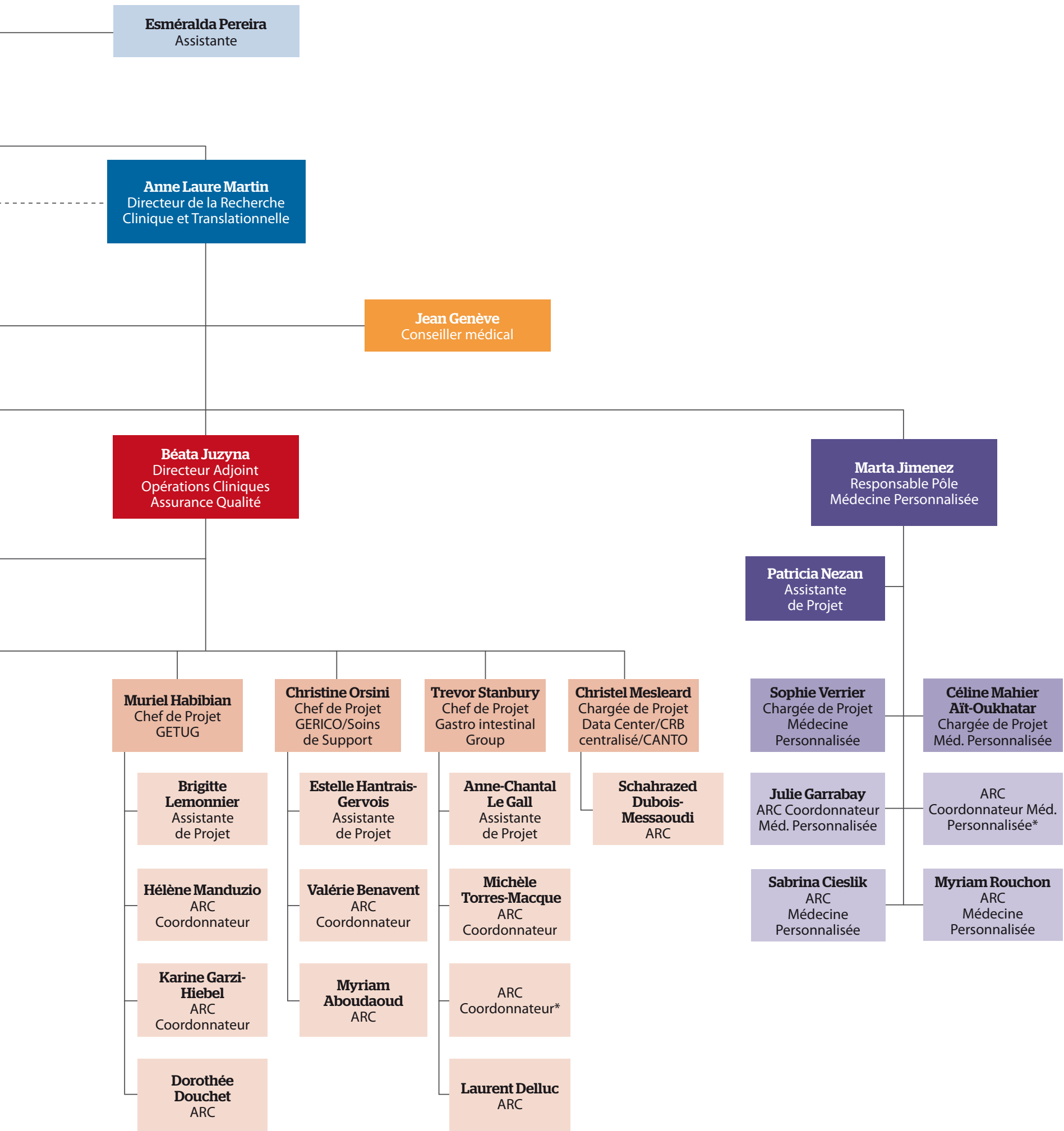
Taux de croissance des inclusions dans
les essais cliniques de R&D UNICANCER.

DIRECTION DE LA RECHERCHE

(AU 22 MAI 2013)



R&D UNICANCER



* Recrutement en cours

LE MOT DU PRÉSIDENT

GARDER TOUJOURS UNE LONGUEUR D'AVANCE

L'année 2012 a vu le lancement du nouveau Plan stratégique UNICANCER 2012-2015, dont la première ambition est de « garder toujours une longueur d'avance », notamment en renforçant notre positionnement sur l'innovation pour les activités de recherche. Elle a également conforté le rôle incontournable du Groupe UNICANCER dans la recherche en cancérologie française.

En mars 2012, deux projets, auxquels participent trois Centres de lutte contre le cancer (CLCC) ont été sélectionnés pour l'appel à projets Pôles hospitalo-universitaires (PHU) en cancérologie, lancé dans le cadre du Programme investissements d'avenir. Ils bénéficient d'un soutien de 10 millions d'euros chacun. L'appel à projets visait à faire émerger des initiatives innovantes en cancérologie faisant une large place au renouvellement des idées, et regroupant dans un périmètre régional des compétences et une qualité de recherche de niveau international.

Par ailleurs, la labellisation en juillet 2012 par l'Institut national du cancer (INCa) de cinq CLCC en tant que sites de recherche

intégrée sur le cancer (SIRIC) porte à sept le nombre de CLCC faisant partie des huit SIRIC existants. Ces sites sont financés par une dotation globale de 56 millions d'euros répartis sur cinq ans. Cette labellisation constitue un soutien fort et pérenne de la part des pouvoirs publics pour une recherche innovante, intégrée et pluridisciplinaire du cancer, prenant en compte tous les aspects de cette maladie : la biologie, les traitements, les sciences humaines et sociales...

La forte participation des Centres de lutte contre le cancer dans les SIRIC et à l'appel à projets PHU renforce leur modèle organisationnel, fondé sur le continuum recherche-soins et l'innovation thérapeutique au service du patient. Cet exemple illustre le dynamisme des activités de recherche menées par les CLCC.

Développer la performance au service de tous

La deuxième ambition du nouveau plan stratégique consiste à « développer la performance au service de tous », notamment en trouvant les conditions financières qui garantissent la diffusion de l'innovation. Il s'agit d'attribuer aux Centres un positionnement unique d'opérateurs privilégiés de projets de recherche et d'innovation et d'assurer leur capacité d'innovation par des financements spécifiques.

R&D UNICANCER a su développer de nombreux partenariats publics, privés



« Pour continuer de tenir notre rôle de pionnier dans la recherche en cancérologie, nous devons continuer d'innover pour nos patients. »

Pr Josy Reiffers, Président d'UNICANCER

industriels (pour développer son activité) ou associatifs (de longue date avec la Ligue contre le cancer, puis fin 2012 avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer). Ces partenariats, associés aux revenus générés par le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) cancer (dont le Groupe UNICANCER draine 50 % des financements), permettent à R&D UNICANCER d'afficher une autonomie financière, indépendante des cotisations des Centres.

Le développement de la recherche fondamentale constitue un autre axe stratégique pour les CLCC. En 2012, on référence 70 partenariats entre équipes de recherche labélisées (INSERM, CNRS, université...) et CLCC. Ces partenariats offrent des opportunités sans précédent pour concevoir et réaliser des projets de recherche fondamentale. Là encore, R&D UNICANCER peut jouer un rôle essentiel, par exemple en diffusant des appels à projets pour des études plus fondamentales attenantes à ses essais cliniques comme cela a été fait pour l'essai GRT02-COMET.

Défendre l'innovation au service du patient

Pour préserver le modèle défendu par UNICANCER basé sur l'accès à l'innovation pour tous, notamment via la médecine personnalisée, R&D UNICANCER remplit un devoir de veille attentive sur les prochaines révolutions dans la prise en

charge du patient, dans le but d'orienter la recherche vers ces domaines.

R&D UNICANCER a notamment su identifier au moment opportun que la recherche translationnelle, indispensable pour transmettre plus rapidement l'innovation au lit du patient, serait un axe prioritaire de développement. L'immunothérapie du cancer et les nanotechnologies, par exemple, représenteront bientôt à leur tour de nouvelles avancées majeures dans le traitement du cancer.

La création fin 2012 d'une structure dédiée à l'assurance qualité au sein de R&D UNICANCER pour l'audit des essais cliniques, et la consolidation du département de pharmacovigilance et affaires réglementaires, renforce la position de R&D UNICANCER en tant que promoteur d'essais de recherche clinique, son rôle d'origine, ainsi que sa crédibilité auprès des partenaires industriels.

Pour garder cette longueur d'avance et continuer de tenir notre rôle de pionnier dans la recherche en cancérologie, nous devons continuer d'innover pour nos patients.

70

partenariats entre équipes de recherche labélisées (INSERM, CNRS, université...) et CLCC.

INTERVIEW CROISÉE DE...

DONNER À L'INNOVATION EN CANCÉROLOGIE UN TEMPS D'AVANCE DANS NOS CENTRES

« La recherche au sein du Groupe UNICANCER doit être toujours plus performante, et particulièrement réactive. »

Christian Cailliot

Dans un contexte où les traitements contre le cancer sont en pleine révolution, la recherche au sein du Groupe UNICANCER doit être toujours plus performante et particulièrement réactive. R&D UNICANCER met tout en œuvre pour répondre rapidement et de façon fiable aux questions posées par ces évolutions, avec l'objectif ultime d'améliorer la prise en charge du cancer.

R&D UNICANCER est la première structure académique de recherche clinique dans les tumeurs solides en France. Quels sont les enjeux liés à cette position ?

Christian Cailliot, directeur de la recherche R&D UNICANCER : Dans un contexte où les traitements contre le cancer sont en pleine révolution, la recherche au sein du Groupe UNICANCER doit être toujours plus performante et particulièrement réactive. R&D UNICANCER met tout en œuvre pour répondre rapidement et de façon fiable aux questions posées par ces évolutions, avec l'objectif ultime d'améliorer la prise en charge du cancer.

Il faut que les cliniciens puissent s'appuyer sur une structure qui réponde aux défis engendrés par les changements récents et à venir. R&D UNICANCER a cette ambition et pour cela doit s'adapter au plus vite à ce nouvel environnement.

R&D UNICANCER remplit une mission d'animation et de promotion de la coopération des Centres de lutte contre le cancer autour des questions les plus pertinentes. Vitesse d'inclusion, nombre et qualité des essais, suivi rigoureux des toxicités et de l'évaluation de l'efficacité, adaptation des designs d'études aux nouvelles thérapeutiques (notamment en biologie moléculaire), recherche de coopérations, publiques comme privées, nationales comme internationales, renforcement des liens avec les autres établissements de soins (CHU, CHG, établissements privés...), "créativité" dans l'évaluation des traitements sont autant de missions que nous nous sommes données à R&D UNICANCER.



Christian Cailliot, Directeur de la recherche R&D UNICANCER



Anne-Laure Martin, Directeur de la recherche clinique et translationnelle



Christophe Jamain, Responsable de la recherche fondamentale et préclinique

R&D UNICANCER a connu en 2012 une croissance importante (25 %) du nombre d'inclusions dans ses essais cliniques: comment avez-vous préparé cette croissance?

C. Cailliot: 2012, année de transition, a vu l'amorce de la mise en place de ces actions avec une dynamique déjà perceptible et dont les pleins effets se feront sentir à partir de 2013. On citera, à titre d'exemple, la réorganisation complète de la direction par pôles, dont un dédié à la médecine personnalisée, si importante et porteuse d'espoirs pour nos patients. On peut également évoquer la création d'une structure d'assurance qualité et d'audit qu'il nous faudra encore développer dans le futur, celle d'une structure dédiée aux projets pré-cliniques et fondamentaux, la mise en place du Comité stratégique recherche.

D'autre part, le renforcement et l'instauration de nouveaux partenariats, dont au premier plan ceux avec la Ligue contre le cancer et la fondation ARC avec lesquels nous nous associons de plus en plus étroitement. Nos partenaires industriels pharmaceutiques, financent certains de nos projets, en particulier ceux qui intègrent leurs molécules dans l'évaluation de stratégies thérapeutiques nouvelles. Autant de raisons pour se préparer à cet accroissement d'activité.

Quels ont été les principaux faits marquants de l'année 2012 dans l'activité de R&D UNICANCER?

Anne-Laure Martin, directeur de la recherche clinique et translationnelle: L'année 2012 restera en effet comme une année importante dans l'activité de R&D

UNICANCER, au cours de laquelle les projets de structuration permettant de gagner en qualité de production et en efficacité de gestion se sont déployés pleinement:

- le centre de traitement des données localisé à l'Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) regroupe maintenant toutes les nouvelles bases de données des essais promus par UNICANCER;
 - le centre de ressources biologiques localisé à Lyon (Centre Léon Bérard) a terminé les investissements et développements permettant le rapatriement des collections d'échantillons biologiques jusqu'ici dispersées dans divers établissements.
- Grâce au soutien et à la compétence des équipes de Montpellier et de Lyon, R&D UNICANCER a maintenant la possibilité de remplir de façon simple et efficace un de ses engagements: l'affichage et la mise à disposition, au travers d'appel d'offres, des données et des échantillons biologiques collectés dans le cadre des essais qu'elle promeut.

Neuf essais ont été lancés au cours de l'année 2012. Lesquels doivent particulièrement retenir l'attention?

- A.-L. Martin:** Tous mériteraient d'être mis en lumière mais on peut insister plus particulièrement sur trois essais:
- l'essai ACCORD 24, qui s'inscrit dans la suite de l'essai ACCORD 11 qui a fait la preuve de l'efficacité d'un traitement combiné par folirinox dans les cancers du pancréas métastatiques, et représente l'étape suivante avec le passage à la situation adjuvante;
 - la cohorte CANTO (Études des toxicités

« 2012 restera une année importante dans l'activité de R&D UNICANCER: les projets se sont déployés pleinement. »

Anne-Laure Martin

« Notre rôle est de soutenir et de valoriser la recherche préclinique et fondamentale. »

Christophe Jamain

chroniques des traitements anticancéreux chez les patientes porteuses d'un cancer du sein localisé), financée par l'ANR dans le cadre des investissements d'avenir : projet ambitieux qui doit inclure 20 000 femmes porteuses d'un cancer du sein et devrait voir se concrétiser au cours des années 2013-2014 de nombreux partenariats de recherche avec des institutions ou des partenaires privés ;

- l'essai GERICO 11 (Aster 70) qui pose la question de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante chez des femmes âgées présentant un cancer du sein, et qui a été développé grâce à la coopération entre experts de la pathologie mammaire et experts en oncogériatrie.

Quel est le bilan en termes de publications ?

A.-L. Martin : On peut citer une vingtaine de communications en congrès (ASCO, ESMO, SABCS et autres congrès internationaux), et une dizaine de publications. Les résultats de l'étude LANDSCAPE-GEP 02, conduite chez des patientes présentant un cancer du sein avec métastases cérébrales, et de l'étude Prodigé 5-Accord 17 conduite chez des patients présentant un cancer de l'oesophage inopérable, sont à souligner tout particulièrement. Ces essais apportent des perspectives importantes pour les patients en termes d'options thérapeutiques nouvelles associées à des gains de qualité de vie.

Le programme de recherche préclinique et fondamentale est né en 2012 au sein de R&D UNICANCER. En quoi consiste-t-il et quels sont les projets initiés ?

Christophe Jamain, responsable de la recherche fondamentale et préclinique :

La recherche fondamentale et préclinique est devenue clé dans la recherche sur le cancer. Cette étape importante de la recherche trouve sa traduction finale dans les programmes de recherche de transfert développés conjointement avec les projets de recherche clinique. La coordination de ces recherches représente un enjeu majeur dans la perspective de la médecine personnalisée de demain.

Quel est le rôle de R&D UNICANCER dans ce programme ?

C. Jamain : Notre rôle est de soutenir et valoriser cette recherche préclinique et fondamentale. Il est particulièrement important de faciliter le continuum entre le laboratoire et la clinique. À ce titre, nous développons un outil ambitieux de "fouille" de données pour les CLCC permettant la mise en relation des bases de données issues de la recherche et de la clinique (projet ConSoRe pour Continuum Soin Recherche)

Le centre de ressources biologiques hébergé au Centre Léon Bérard, auquel participent les centres investigateurs des essais promus par R&D UNICANCER contient à ce jour les échantillons de plus de 4 000 patients. Ces échantillons sont mis à la disposition de la communauté scientifique sous forme

d'appels à projet. Ils permettent déjà et permettront encore plus dans le futur des analyses à grande échelle et des analyses transversales de biologie moléculaire et de génomique dont les retombées pourraient être importantes par exemple pour la compréhension des mécanismes de cancérogénèse ou pour l'identification de populations spécifiques.

En juillet 2012, UNICANCER est rentré au capital de MATWIN* que va permettre ce partenariat ?

C. Cailliot : Par son entrée dans l'actionnariat de MATWIN, UNICANCER souhaite optimiser les sources de projets de recherche en cancérologie. La mise en place de ce partenariat permet de soutenir, au stade de la maturation, des projets de recherche précoces d'excellence en cancérologie. In fine, il facilitera le passage, toujours délicat, de la recherche fondamentale au développement clinique de traitements contre le cancer potentiellement innovants et issus de la recherche académique française. MATWIN répond notamment aux enjeux de l'accélération de l'innovation thérapeutique et au développement de la recherche translationnelle.

Quel bilan tirez-vous de l'année 2012 et quels sont les objectifs pour 2013 ?

A.-L. Martin : L'année 2012 a été une année de forte structuration qui nous a permis d'envisager de façon sereine l'internationalisation de nos essais. Plusieurs grands

essais mis en chantier en 2012 verront le jour dans le courant de l'année 2013 : les essais PEACE 1 et PEACE 2 (cancer de la prostate) et l'essai UNIRAD (cancer du sein) ont en effet été développés d'emblée sur une échelle de coopération très large sur le territoire européen. L'année 2013 devra être marquée par la réussite du lancement de ces essais, témoins des collaborations académiques riches et nombreuses nouées au cours des dernières années.

C. Cailliot : Ces projets marqueront en effet l'internationalisation des recherches que nous conduisons. L'activation de programmes de médecine personnalisée tels que les programmes SAFIR 2 et AcSé, représente aussi un enjeu de l'année 2013. L'INCa et l'ANSM, à l'initiative du programme AcSé, nous ont demandé d'assurer la promotion des deux premiers essais. Ces essais seront ouverts à l'ensemble des établissements traitant le cancer, publics comme privés, permettant ainsi un large accès des patients aux thérapeutiques innovantes. Tous ces essais vont participer à l'accroissement de notre activité et nous permettre aussi de mesurer notre capacité à réaliser nos ambitions. Au total, près de 20 nouveaux essais devraient démarrer en 2013.

C. Jamain : Pour 2013, R&D UNICANCER a pour objectif d'être une plateforme d'échanges pour toutes les équipes de recherche afin de générer des projets communs. Nous prévoyons notamment de

créer une rubrique Internet spécifique pour la recherche fondamentale et pré-clinique sur le site UNICANCER afin de faciliter ces échanges.

Quelle conclusion pourriez-vous nous donner ?

C. Cailliot : En conclusion, on peut dire que les membres de l'équipe de R&D UNICANCER sont fiers de travailler sous l'égide et au service des Centres de lutte contre le cancer, mais aussi avec l'ensemble des autres établissements pratiquant une recherche clinique de qualité. 2013 devrait voir se concrétiser tous leurs efforts. Après un grand nombre de changements en 2012, le lecteur percevra, tout au long de ce rapport, que toute l'équipe a su garder le cap et je souhaitais, ici, l'en remercier vivement.

* MATWIN est soutenu et coconstruit avec 10 industriels leaders de l'oncologie et les Cancéropôles partenaires. Le Board International de MATWIN, regroupant les plus grands experts académiques et industriels en oncologie, recommande des projets précliniques pour leur financement par les industriels. La société éponyme MATWIN (SAS) porte désormais le programme au niveau national.

BILAN DES INCLUSIONS

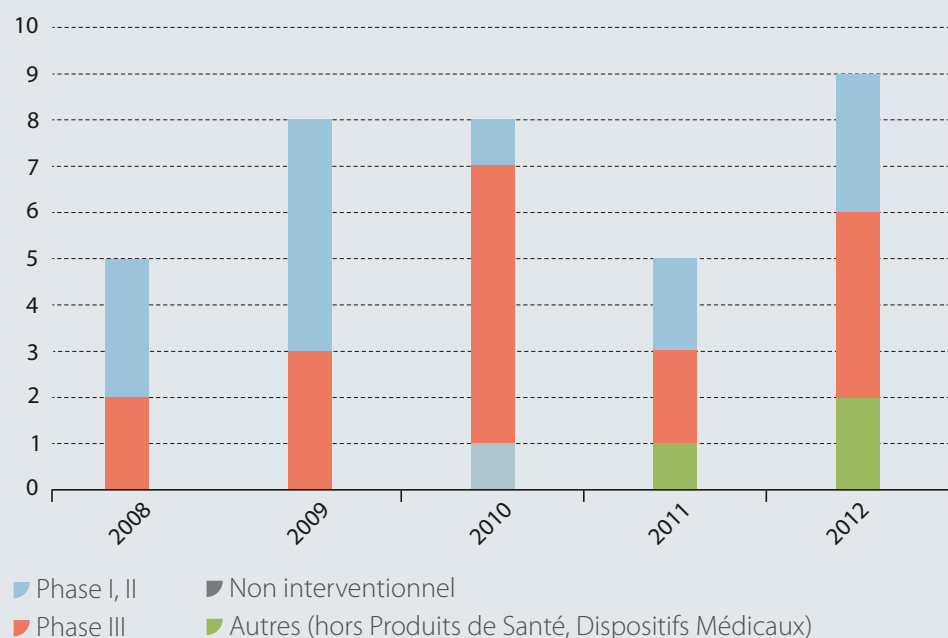
DE R&D UNICANCER EN 2012

Neuf nouvelles études ont été mises en place en 2012, dont trois essais de phase III, quatre de phase I ou II et deux études hors produits de santé. L'année 2012 a vu ses chiffres d'inclusion nettement augmenter par rapport à l'année 2011. En effet, 3 190 patients ont été inclus dans les essais UNICANCER, ce qui représente une augmentation de 26,9 % (3 190 versus 2 514).

Essais mis en place en 2012

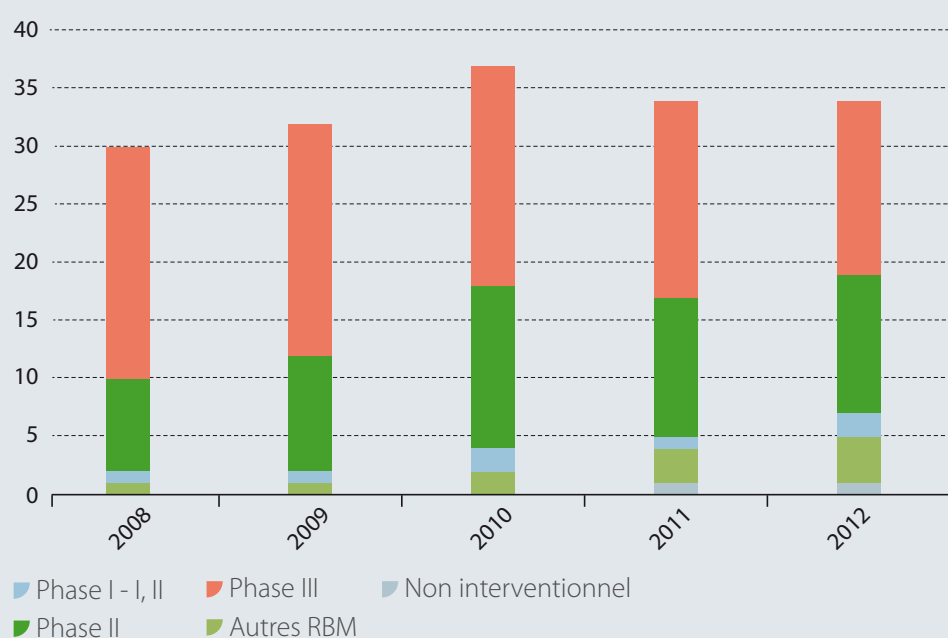
N° protocole	Référence interne	Titre abrégé	N° EudraCT / Réf AFSSAPS	Phase de l'essai	Titre essai	Inclusions théoriques	Date d'ouverture de l'essai (1re MEP)
ACCORD 24	UC-0110/1006		EudraCT n°2011-002026-52	III	Essai de phase III randomisé multicentrique comparant une chimiothérapie adjuvante de six mois par gemcitabine versus une association de 5-fluorouracile, irinotécan et oxaliplatine (mfolfirinox) chez des patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique.	490	17/01/12
CANTO	UC-0140/1103	CANTO	ID-RCB n°2011-A01095-36	essai HPS	Étude des toxicités chroniques des traitements anticancéreux chez les patientes porteuses de cancer du sein localisé.	20 000	20/03/12
UCGI 23	UC-0110/1005	RTCT préop	EudraCT n°2011-004406-25	III	Étude randomisée de phase III comparant une radiochimiothérapie préopératoire à une chimiothérapie néoadjuvante Folfirinox suivie de radiochimiothérapie préopératoire pour les patients atteints de cancers du rectum localement avancés (étude PRODIGE-GERCOR-SFRO-GRECCAR).	460	30/03/12
GERICO 11/ PACS 10	UC-0103/1102	ASTER 70s	EudraCT n°2011-004744-22	III	Traitement adjuvant systémique du cancer du sein avec récepteurs aux œstrogènes-positifs et HER2-négatif de la femme de plus de 70 ans en fonction du grade génomique (GG) : chimiothérapie et hormonothérapie versus hormonothérapie seule. Étude multicentrique de phase III des groupes UNICANCER GERICO et UCBG.	Nbre de patientes : 2 000 patientes, dont 700 patientes randomisées	03/04/12
ORL 03	UC-0130/1106	CABAZITAXORL	EudraCT n°2011-004712-32	II	Étude de phase II, ouverte, multicentrique, évaluant le cabazitaxel chez des patients ayant un cancer de la sphère ORL récurrent ou métastatique après échec de traitement par le cisplatine, le cetuximab et les taxanes.	31	04/04/12
GRT 02	UC-0102/1203	COMET	ID-RCB n°2012-A00244-39	essai HPS	Étude de cohorte de validation prospective de facteurs prédictifs biologiques et d'imagerie de la réponse au bévacizumab (Avastin®) associé à une chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire en 1 ^{re} ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique.	510	12/09/12
UCGI 25	UC-0110/1201		EudraCT n°2012-000167-25	II	Essai de phase II randomisée multicentrique évaluant le double ciblage de l'EGFR utilisant la combinaison de cetuximab et afatinib versus cetuximab seul chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique KRAS sauvage et réfractaire une chimiothérapie.	75	26/09/12
GEP 12	UC-0101/1104	CARLHA	EudraCT n°2011-004831-30	I-II	Évaluation de la toxicité et de l'efficacité de la radiothérapie combinée à 6 mois de traitement hormonal agoniste LH-RH et abiraterone dans les rechutes biologiques de cancer de la prostate après chirurgie.	37-43	20/11/12
GETUG-AFU 22	UC-0160/1204	PRPSAPER	EudraCT n°2012-001561-32	II	Étude de phase II randomisée multicentrique comparant l'efficacité d'une hormonothérapie courte concomitante à une radiothérapie versus une radiothérapie exclusive dans le traitement de rattrapage de patients présentant un PSA détectable après prostatectomie totale.	122	14/12/12

Répartition des essais par phase depuis 2008



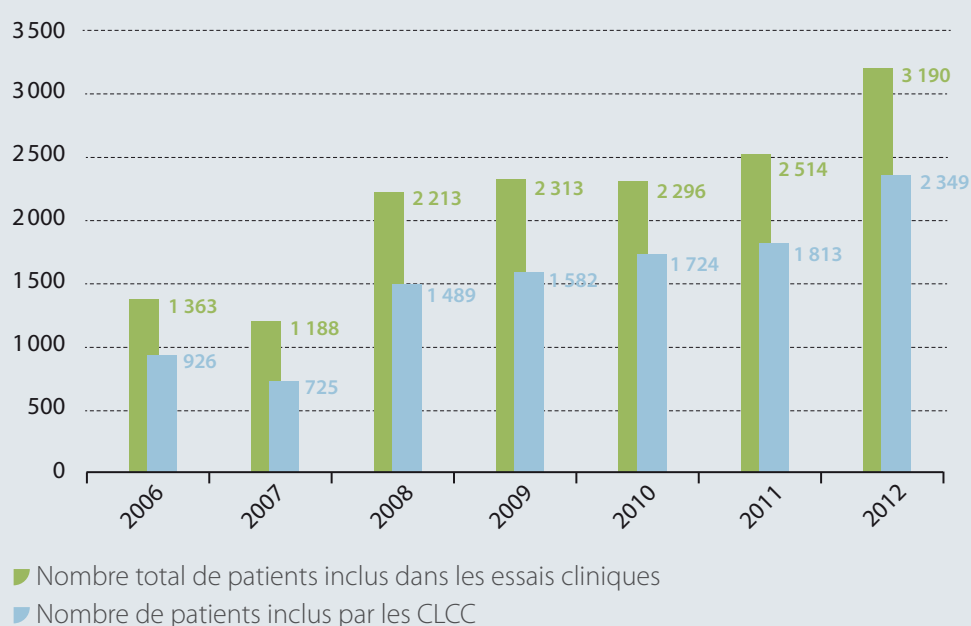
Entre 2008 et 2012, 35 essais ont été mis en place dont 17 phases I/II, 14 phases III et 4 autres types d'essais (hors produits de santé, dispositif médical ou observationnels).

Portefeuille des essais en cours d'inclusions par phase



Le nombre d'essais en portefeuille durant la période 2010-2012 reste constant.

Évolution des inclusions dans les essais promus par R&D UNICANCER de 2006 à 2012



Cet histogramme reprend depuis 2006 l'évolution des inclusions dans les essais cliniques promus par UNICANCER. On observe une augmentation constante des inclusions et l'année 2012 accentue cette tendance. En effet en 2012, comparativement à l'année précédente, les inclusions ont augmenté très significativement (26 %). Les CLCC continuent à être le premier recruteur dans les essais UNICANCER avec 70 % des inclusions en 2012.

Répartition des inclusions par type de structure

La répartition des inclusions par type de structure reflète l'importance des CLCC dans le recrutement des essais UNICANCER. La part des CLCC a atteint 73 % en 2012 soit une légère augmentation par rapport à 2011 (72 %). À noter que le taux de recrutement dans les centres hors CLCC diminue légèrement puisqu'il passe de 28 % (2011) à 26 % en 2012. Si l'on s'intéresse au nombre d'inclusions

et non aux pourcentages, on constate que le nombre d'inclusions dans les CLCC a très significativement augmenté (+28 %). Il en est de même pour les inclusions hors CLCC, puisque ce chiffre progresse de 19 %. Les inclusions dans les essais du Breast Group représentent toujours la plus grande part des inclusions de R&D UNICANCER.

SITES INVESTIGATEURS	TOTAL		GROUPES TUMEURS							GERICO	GEP	GRT
	Patients	%	BREAST	Dont essai GENESIS	FEDEGYN	GASTRO INTESTINAL	GETUG	HEAD & NECK	SARCOMA			
Centres de lutte contre le cancer (CLCC)	2 349	73,64	1 355	138	45	164	143	94	100	175	22	251
Centres hospitaliers (CH, CHG, CHR, CHU, CHRU)	542	17,02	141	76	16	139	110	46	45	46	-	-
Établissements privés (cliniques, polycliniques)	166	5,20	32	16	0	39	84	-	0	11	-	-
Assistance publique	128	4,01	37	3	2	36	29	13	11	0	0	-
International	4	0,13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	3 190	100	1 565		63	378	370	153	156	232	22	251

Répartition des inclusions par CLCC et par groupe tumeurs

Les inclusions des CLCC dans les études promues par UNICANCER ont progressé significativement en 2012 (+28 % vs 2011). Les essais du groupe « sein » continuent

à être en première position dans le recrutement des essais UNICANCER. Les inclusions dans ce groupe ont augmenté de 16,5 % par rapport à 2011.

SITES INVESTIGATEURS	TOTAL	GROUPES TUMEURS							GERICO	GEP	GRT
		BREAST	Dont essai GENESIS	FEDEGYN	GASTRO INTESTINAL	GETUG	HEAD & NECK	SARCOMA			
Institut Curie - Paris / Saint-Cloud	435	314	55	3	4	0	6	20	52	3	33
Institut Gustave Roussy - Villejuif	301	204	10	4	18	3	16	18	9	6	23
Institut de cancérologie de l'Ouest - Angers/Nantes	170	49	9	8	37	23	-	4	24	1	24
Centre Léon Bérard - Lyon	159	52	6	5	17	18	14	10	3	3	37
Institut Bergonié - Bordeaux	107	47	6	1	2	30	-	4	1	0	22
Centre François Baclesse - Caen	148	85	3	0	3	23	2	2	13	1	19
Centre Georges-François Leclerc - Dijon	245	211	0	1	10	0	8	1	6	2	6
Institut de cancérologie de Lorraine - Nancy	204	153	3	1	7	14	15	3	5	2	4
Institut régional du Cancer - Montpellier	59	2	1	7	23	4	-	2	10	0	11
Institut Paoli-Calmettes - Marseille	56	13	2	1	7	10	-	3	4	0	18
Centre Oscar Lambret - Lille	214	167	13	7	3	2	1	20	5	3	6
Centre Henri Becquerel - Rouen	25	8	6	0	-	8	-	0	9	-	0
Centre Eugène Marquis - Rennes	46	16	9	-	9	3	-	0	3	-	15
Institut Claudius Régaud - Toulouse	45	0	0	4	0	2	16	2	3	1	17
Centre Jean Perrin - Clermont-Ferrand	17	2	2	2	-	1	-	4	2	-	6
Centre Antoine-Lacassagne - Nice	44	3	3	0	9	0	5	5	12	0	10
Centre Paul Strauss - Strasbourg	39	11	9	0	15	2	11	0	0	-	0
Institut Jean Godinot - Reims	35	18	1	1	0	0	-	2	14	-	0
TOTAL	2 349	1 355		45	164	143	94	100	175	22	251

LES ESSAIS PROMUS PAR R&D UNICANCER

Groupe	Essai	Titre	Indication	Statut (suivi/inclusion)
BREAST	CANTO	Étude des toxicités chroniques des traitements anticancéreux chez les patientes porteuses de cancer du sein localisé	Sein	Inclusion
	RTS 02 - SHARE	Essai de phase III multicentrique, comparant une irradiation accélérée focalisée au lit opératoire à une irradiation mammaire standard ou hypofractionnée dans le cancer du sein à faible risque de rechute locale	Sein	Inclusion
	ONCO 03 - LIBER	Prévention du cancer du sein par le létrozole chez la femme ménopausée porteuse de la mutation BRCA 1/BRCA 2	Sein (prévention)	Inclusion
	FLT 01	Intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) avec la 3'-Désoxy-3'-[18F] fluorothymidine ([18F]-FLT) pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein	Sein	Suivi
	CARMINA 02 - NIMFÉA	Étude multicentrique de phase II randomisée, évaluant l'efficacité de l'anastrozole et du fulvestrant dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein opérable chez les femmes ménopausées et ayant pour objectif l'identification de profils d'hormonosensibilité	Sein	Suivi
	IBIS II (DCIS)	Essai international randomisé, en double aveugle, contrôlé, comparant le tamoxifène à l'anastrozole chez les femmes ménopausées opérées d'un carcinome canalaire <i>in situ</i> du sein	Sein	Suivi
	PACS 07 - MINDACT	Essai prospectif randomisé, comparant la signature génomique d'Amsterdam aux critères cliniques et anatomopathologiques usuels, pour la sélection des patientes présentant un cancer du sein avec 0 à 3 ganglions envahis, susceptibles de bénéficier de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante	Sein	Suivi
	RTS 01 - YOUNG BOOST	Étude randomisée de phase III, portant sur le complément de dose de radiothérapie à délivrer au lit tumoral chez les femmes jeunes (moins de 51 ans) traitées pour un cancer du sein	Sein	Suivi
	PREV 01 - MAP3	A phase III randomized study of exemestane versus placebo in postmenopausal women at increased risk of developing breast cancer	Sein (prévention)	Suivi
	PACS 05	Étude de phase III randomisée évaluant la durée d'une chimiothérapie de type FEC 100 : 6 cycles versus 4 cycles dans le cancer du sein sans envahissement ganglionnaire	Sein	Suivi
	PACS 08 - TAVIX	Essai ouvert, multicentrique, de phase III, randomisé, évaluant l'efficacité d'un traitement séquentiel associant FEC 100 et ixabepilone en situation adjuvante chez des patientes présentant un cancer du sein non métastatique, avec ou sans envahissement ganglionnaire, de mauvais pronostic [tumeurs triples négatives (HER2-/RE-/RP-) ou tumeurs (HER2- et RP-)]	Sein	Suivi
	PACS 09 - BEVERLY 1	Essai de phase II d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du bevacizumab (Avastin®) dans les cancers du sein inflammatoires HER2-	Sein	Suivi

Groupe	Essai	Titre	Indication	Statut (suivi/inclusion)
FEDEGYN	FEDEGYN 01 - PORTEC 3	Essai randomisé de phase III comparant une radiochimiothérapie concomitante suivie d’une chimiothérapie adjuvante à une irradiation pelvienne seule, dans les carcinomes de l’endomètre de stade avancé et à haut risque	Endomètre	Inclusion
	FEDEGYN 02 - CHIPOR	Étude randomisée de phase III évaluant la Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale dans le traitement du cancer de l’ovaire en récidence (CHIPOR)	Ovaire	Inclusion
GASTRO INTESTINAL	PRODIGE 23 UCGI 23	Étude de phase III comparant une radiochimiothérapie préopératoire à une chimiothérapie néoadjuvante par Folfirinox suivie de radiochimiothérapie préopératoire pour les patients atteints de cancers du rectum localement avancés	Rectum	Inclusion
	PRODIGE 24 ACCORD 24	Essai de phase III randomisé multicentrique comparant une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par gemcitabine versus une association de 5-fluorouracile et acide folinique, irinotécan et oxaliplatine (mFolfirinox) chez des patients opérés d’un adénocarcinome pancréatique	Pancréas	Inclusion
	UGCI 25	Essai de phase II, randomisé multicentrique, évaluant l’efficacité de la chimiothérapie standard à la base de cétuximab en association avec afatinib ou Cetuximab seul, chez des patients KRAS sauvage, atteints d’un cancer colorectal métastatique, en progression après plusieurs lignes de traitement	Colorectal métastatique	Inclusion
	PRODIGE 7 ACCORD 15	Étude de phase III évaluant la place de la Chimiohyperthermie intrapéritonéale peropératoire (CHIP) après résection maximale d’une carcinose péritonéale d’origine colorectale associée à une chimiothérapie systémique	Carcinose péritonéale	Inclusion
	PRODIGE 12 ACCORD 18	Étude de phase III multicentrique randomisée, comparant l’effet d’une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par gemcitabine-oxaliplatine à 85 mg/m² (Gemox 85) à une surveillance, chez des patients opérés d’un cancer des voies biliaires	Voies biliaires	Inclusion
	PRODIGE 17 ACCORD 20	Étude de phase II randomisée multicentrique, évaluant l’efficacité d’une chimiothérapie seule ou combinée à l’AMG 102 ou au panitumumab en traitement de première ligne chez des patients atteints d’adénocarcinome œsogastrique localement avancé (non résécable) ou métastatique	Estomac/Œsophage	Inclusion
	PRODIGE 14 ACCORD 21	Étude de phase II randomisée multicentrique, évaluant le meilleur protocole de chimiothérapie associée à une thérapie ciblée choisie selon le statut KRAS dans les métastases hépatiques initialement non résécables des cancers colorectaux métastatiques (CCRM)	Colorectal métastatique	Inclusion
	PRODIGE 18 ACCORD 22	Étude de phase II randomisée multicentrique, évaluant l’efficacité d’une chimiothérapie standard à base de fluoropyrimidine associée au Cetuximab ou au Bevacizumab, chez des patients KRAS sauvage, atteints d’un cancer colorectal métastatique (CCRM), en progression après une première ligne de traitement avec Bevacizumab	Colorectal métastatique	Inclusion
	PRODIGE 4 ACCORD 11	Étude randomisée de phase II/III, comparant l’association Folfirinox (oxaliplatine/irinotécan/LV5FU) à la Gemcitabine en première ligne de chimiothérapie de patients atteints d’un cancer du pancréas métastatique	Pancréas métastatique	Suivi
	PRODIGE 2 ACCORD 12	Étude de phase III randomisée, comparant l’effet préopératoire de deux schémas de radiochimiothérapie concomitante (45Gy versus 50 Gy + capécitabine + oxaliplatine) sur la stérilisation de la pièce opératoire dans les cancers résécables du rectum T3-T4-N0-M0	Rectum	Suivi
	ACCORD 13	Étude de phase II randomisée, évaluant l’efficacité et la toxicité de l’association (Bevacizumab + Folfiri) et de l’association (Bevacizumab + xeliri) en première ligne de chimiothérapie des patients atteints d’un cancer colorectal métastatique	Colorectal métastatique	Suivi
	ACCORD 14	Essai de phase II multicentrique étudiant l’impact de la séquence thérapeutique radiochimiothérapie préopératoire (50 Gy + capecitabine + oxaliplatine + Cetuximab) suivie d’une chirurgie TME puis d’une chimiothérapie postopératoire (folfox 4 + Cetuximab) dans les cancers du rectum localement avancés métastatiques synchrones avec métastases résécables d’emblée (T3-4 Nx ou T2 N+ M1)	Rectum métastatique	Suivi

Groupe	Essai	Titre	Indication	Statut (suivi/inclusion)
GASTRO INTESTINAL	ACCORD 16	Étude de phase II multicentrique non randomisée, étudiant l’impact de l’association radiochimiothérapie (65 Gy + cisplatine + 5FU) au Cetuximab chez les patients présentant un cancer anal localement avancé	Anus	Suivi
	ACCORD 17 - PRODIGE 5	Étude de phase II/III, comparant la radiochimiothérapie avec folfox à la radiochimiothérapie à base de 5FUCisplatine (schéma Herskovic) en traitement de première ligne du cancer de l’œsophage inopérable	Œsophage	Suivi
GETUG	GETUG - AFU 22	Étude de phase II randomisée multicentrique, comparant l’efficacité d’une hormonothérapie courte concomitante à une radiothérapie versus une radiothérapie exclusive dans le traitement de rattrapage de patients présentant un PSA détectable après prostatectomie totale	Prostate	Inclusion
	GETUG - AFU 17	Étude randomisée multicentrique, comparant une radiothérapie adjuvante immédiate associée à une hormonothérapie courte par un analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) versus une radiothérapie différée à la rechute biochimique associée à une hormonothérapie courte par un analogue LHRH (Décapeptyl® LP) chez des patients opérés d’un cancer de la prostate pT3 R1 pN0 ou pNx, de risque intermédiaire	Prostate	Inclusion
	GETUG - AFU 18	Étude de phase III, comparant une irradiation à la dose de 80 Gy à une irradiation de 70 Gy dans les cancers de la prostate du groupe défavorable en association avec une hormonothérapie longue	Prostate	Inclusion
	GETUG - AFU 19	Méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine intensif (MVAC -I) avec ou sans panitumumab dans le traitement de première ligne des carcinomes urothéliaux avancés chez des patients qui ne portent pas de mutations HRas ni KRas. Étude de phase II randomisée	Vessie	Inclusion
	AFU - GETUG 20	Étude de phase III randomisée, évaluant le bénéfice d’un traitement hormonal adjuvant par leuproréline acétate (Eligard® 45 mg) pendant 24 mois après prostatectomie totale chez des patients à haut risque de récurrence	Prostate	Inclusion
	GETUG 13	Stratégie adaptée au pronostic pour l’usage d’une chimiothérapie dose-dense chez des patients atteints de tumeurs germinales non séminomateuses disséminées de mauvais pronostic (y compris les tumeurs médiastinales primitives) : essai de phase III	Tumeurs germinales non séminomateuses	Suivi
	GETUG 12	Étude de phase III, comparant l’association traitement hormonal + chimiothérapie (docétaxel-estramustine) au traitement hormonal seul en situation néoadjuvante des cancers de la prostate localement avancés ou à haut risque de rechute	Prostate	Suivi
	GETUG 14	Étude randomisée multicentrique évaluant l’efficacité d’une hormonothérapie courte préalable et concomitante à une radiothérapie conformationnelle exclusive à visée curative pour cancer localisé à la prostate de pronostic intermédiaire	Prostate	Suivi
	GETUG - AFU 15	Essai randomisé de phase III, comparant l’association traitement hormonal + docétaxel au traitement hormonal seul dans les cancers de la prostate métastatique	Prostate	Suivi
	GETUG - AFU 16	Étude randomisée multicentrique, comparant l’efficacité d’une hormonothérapie courte par Zoladex® concomitante à une radiothérapie versus une radiothérapie exclusive, dans le traitement de rattrapage des rechutes biologiques de cancer de la prostate après chirurgie	Prostate	Suivi
HEAD & NECK	ORL 03 - CABAZITAXORL	Étude de phase II, ouverte, multicentrique, évaluant le cabazitaxel chez des patients ayant un cancer épidermoïde de la sphère ORL récurrent ou métastatique après échec de traitement par un platine, le cetuximab et les taxanes	Sphère ORL	Inclusion
	ORL 01 - HPV ORO	Évaluation de la fréquence de l’infection par le Human Papilloma Virus (HPV) dans les carcinomes amygdaliens et basilinguaux	Sphère ORL	Inclusion

Groupe	Essai	Titre	Indication	Statut (suivi/inclusion)
SARCOMA	SARCOMÉ 01 - EURO – EWING 99	Protocole de traitement des tumeurs d'Ewing : essais randomisés avec évaluation médico-économique. Comparaison de chimiothérapies de consolidation : – VAI versus VAC pour les tumeurs de risque standard – chimiothérapie à haute dose versus chimiothérapie conventionnelle pour les tumeurs de haut risque	Sarcome	Inclusion
	SARCOMÉ 09 - OS 2006	Étude Intergroupe (SFCE/GSF-GETO) OS2006 Zoledronate-Ostéosarcome. Protocole de traitement des ostéosarcomes de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte comportant un essai randomisé et des études biologiques	Sarcome	Inclusion
	SARCOMÉ 11 - LMS03	Étude de phase II multicentrique, évaluant l'efficacité de la Gemcitabine en association avec le Pazopanib en traitement de seconde ligne des léiomyosarcomes utérins ou des tissus mous métastatiques ou en rechute	Sarcome	Inclusion
GERICO	GERICO 10	Étude de phase II d'évaluation de la faisabilité d'une chimiothérapie par docétaxel-prednisone sur un mode hebdomadaire ou toutes les 3 semaines, dans une population de patients âgés (plus de 75 ans) "vulnérables" ou "fragiles", définis selon les critères de la SIOG, porteurs d'un adénocarcinome de prostate métastatique réfractaire à la castration et progressif	Prostate	Inclusion
GERICO / BREAST	GERICO 11 - PACS 10	ASTER 70s, traitement adjuvant systémique du cancer du sein avec récepteurs aux œstrogènes positifs et HER2-négatif de la femme de plus de 70 ans en fonction du grade génomique (GG) : chimiothérapie et hormonothérapie versus hormonothérapie seule. Étude multicentrique de phase III des groupes UNICANCER GERICO et BREAST.	Sein	Inclusion
GEP / HEAD & NECK	GEP 11 - PREDICTOR	Étude de phase II, randomisée, multicentrique, de l'afatinib (BIBW2992) administré en préopératoire, chez des patients ayant un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures non métastatique, en vue d'identifier des biomarqueurs prédictifs et/ou pharmacodynamiques de l'activité biologique et de l'efficacité	VADS	Inclusion
GEP	GEP 07 - PACIFIK	Étude de phase I d'escalade de dose et de pharmacocinétique de l'association pazopanib et cisplatine toutes les 3 semaines dans les tumeurs solides avancées	Tumeurs solides	Inclusion
	GEP 04 - RADHER	A phase II, randomized, multi-center study, assessing value of adding RAD001 to Trastuzumab as preoperative therapy of HER-2 positive primary breast cancer amenable to surgery	Sein	Suivi
GEP / GETUG	GEP 12 - CARLHA	Évaluation de la toxicité et de l'efficacité de la radiothérapie combinée à 6 mois de traitement hormonal agoniste LH-RH et abiraterone dans les rechutes biologiques de cancer de la prostate après chirurgie.	Prostate	Inclusion
	GEP 03 - SUPAP	Phase II of sunitinib (SUTENT®) in first line for patients with locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma.	Rein métastatique	Suivi
GRT / BREAST	GRT01 - SAFIRO1	Utilisation de la génomique à haut débit comme outil de décision pour guider les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique vers des essais de thérapie ciblée sur les anomalies moléculaires identifiées sur leur tumeur	Sein	Suivi
	GRT02 - COMET	Étude de cohorte de validation prospective de facteurs prédictifs biologiques et d'imagerie de la réponse au bevacizumab (AVASTIN®) associé à une chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire en 1 ^{re} ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique	Sein métastatique	Inclusion



BREAST GROUP

UCBG

PRÉSIDENT DU GROUPE

Pr Hervé Bonnefoi

*PU-PH oncologue médical,
Institut Bergonié, Bordeaux*

CHEF DE PROJETS

Jérôme Lemonnier

*Tél. : 01 71 93 67 02
j-lemonnier@unicancer.fr*

ASSISTANTE DE PROJETS

Sara Garcia

*Tél. : 01 44 23 04 65
s-garcia@unicancer.fr*

CHARGÉE DE PROJETS

Christel Mesleard

*Tél. : 01 44 23 55 51
c-mesleard@unicancer.fr*

ARC COORDONNATEUR

Sylvie Mijonnet

*Tél. : 01 44 23 04 75
s-mijonnet@unicancer.fr*

ARC

Myriam Rouchon

*Tél. : 01 71 93 63 62
m-rouchon@unicancer.fr*

Meryem Brihoum

*Tél. : 01 76 64 78 03
m-brihoum@unicancer.fr*

Sherazed Messaoudi

*Tél. : 01 71 93 63 61
s-messaoudi@unicancer.fr*

“Cette partie fait le point de façon exhaustive sur toutes les études du groupe sein: ouvertes en 2012, en cours de préparation, en cours de recrutement ou en cours de suivi. Avant toute chose, je voudrais souligner l'implication des membres du BS3 qui permet depuis plusieurs années de définir une véritable stratégie de groupe centrée sur quatre axes et de développer des études correspondant à ces 4 axes:

- la biologie pour guider les traitements: Mindact, Aster 70s, RxPonder, Safir, AMA, COMET;
- la désescalade thérapeutique raisonnée: Mindact, Aster 70s, RxPonder, Pernetta;
- les résultats à long terme: Canto, ValPacs et TransPacs;
- l'innovation dans les situations à risque: UNIRAD, SAFIR

Je voudrais également souligner quelques faits marquants de l'année 2012:

- Présentations lors de congrès et réunions scientifiques:
 - l'étude SAFIR (étude décrite dans le chapitre GRT) a fait l'objet d'une présentation orale à l'ESMO 2012
 - l'étude Carmina 2 a été sélectionnée pour une discussion de poster au congrès de San Antonio
 - la réunion de notre groupe en octobre 2012 à La Maison de la Chimie a permis d'échanger avec des collègues experts étrangers (H. Burstein de Boston, C. Saura de Barcelone) et d'assister aux présentations passionnées de F. André et J.-Y. Pierga.
- Trois nouvelles études ouvertes: CANTO, ASTER (en collaboration avec le groupe GERICO), et COMET
- Préparation de nombreuses études dont au moins 3 seront ouvertes en 2013 (UNIRAD, AMA, Pernetta)
- Développement de plus en plus important de collaborations internationales démontrant la dimension internationale de notre groupe. On notera l'étude BIG-APHIITY dans laquelle le groupe sein est le deuxième groupe recruteur au monde immédiatement après les USA (et ce avec 3 fois moins de centres ouverts).

Ce bilan montre le dynamisme de notre groupe et le professionnalisme de l'équipe R&D UNICANCER sur laquelle nous pouvons nous appuyer.”

Pr Hervé Bonnefoi

ÉTUDE OUVERTE AUX INCLUSIONS EN 2012



CANTO

Investigateur coordonnateur :

Dr Fabrice André,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)

Coordinateur base de données :

Dr Patrick Arveux,
Centre Georges-François Leclerc (Dijon)

Coordinateur étude biologique :

Dr Gilles Thomas
Centre Léon Bérard (Lyon)

Coordinateur sciences sociales :

Dr Philippe Amiel
Institut Gustave Roussy (Villejuif)

Coordinateur QDV/psychologie :

Dr Sarah Dauchy
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Étude des toxicités chroniques des traitements anticancéreux chez les patientes porteuses de cancer du sein localisé

Objectif de l'étude

Identifier les facteurs prédictifs de la survenue de la toxicité chronique chez des patientes traitées pour un cancer du sein de stades I à III.

La durée globale de l'essai est de 14 ans :

- 4 ans d'inclusion ;
- 10 ans de suivi.

20 000 patientes sont attendues.

Date de la première inclusion : 22 mars 2012.

Conduite et résultats

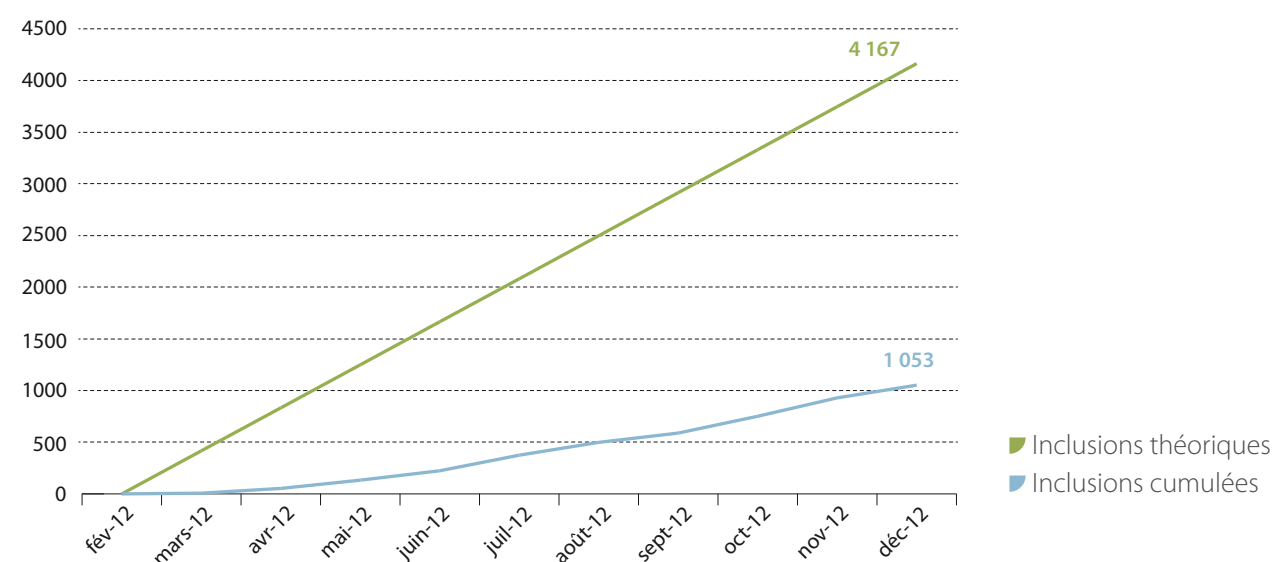
Cet essai est conduit en France :

- autorisation initiale de l'Afssaps : 14 septembre 2011 ;
- avis favorable initial émis par le CPP : 14 octobre 2011 ;
- date d'ouverture : 20 mars 2012.

Au 31 décembre 2012

- 17 sites sont déclarés participants ;
- 14 sites sont ouverts ;
- 12 sites sont actifs ;
- 1 053 patientes ont été incluses.

CANTO • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012



ÉTUDES EN COURS D'INCLUSION EN 2012



RTS 02 • SHARE

Investigateurs coordonnateurs:

Pr Yazid Belkacemi,
Hôpital Henri-Mondor, APHP (Créteil)

Pr Éric Lartigau,
Centre Oscar Lambret (Lille),

Dr Céline Bourcier,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Essai de phase III multicentrique, comparant une irradiation accélérée focalisée au lit opératoire à une irradiation mammaire standard ou hypofractionnée dans le cancer du sein à faible risque de rechute locale

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'essai est d'estimer et de comparer les taux de rechutes intramammaires homolatérales entre le bras expérimental (IPAS: irradiation partielle et accélérée du sein) et les bras contrôles (irradiation mammaire en totalité selon un schéma standard ou un schéma hypofractionné) chez des femmes de bon pronostic.

Conduite et résultats

Cet essai est conduit en France:

- autorisation initiale de l'Afssaps: 28 juillet 2010;
- avis favorable initial émis par le CPP: 12 août 2010;
- date d'ouverture: 25 octobre 2010.

La durée globale de l'essai est de 13,5 ans:

- 3,5 ans d'inclusion;
- temps de traitement variable en fonction du bras;
- 10 ans de suivi après randomisation.

2 796 patientes sont attendues.

Date de la première inclusion: 27 décembre 2010.

Au 31 décembre 2012

- **38 sites sont déclarés participants;**
- **36 sites sont ouverts;**
- **28 sites sont actifs;**
- **634 femmes ont été incluses.**

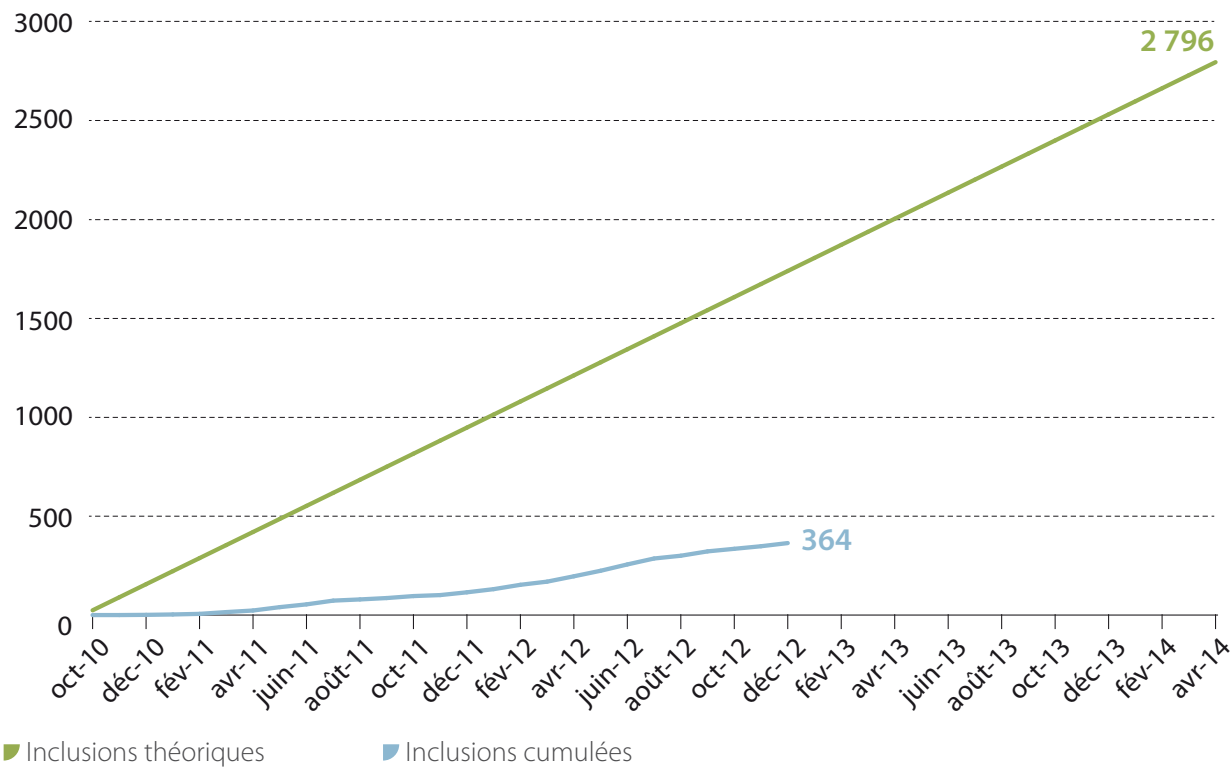
Le recrutement de participantes dans cette étude est difficile notamment à cause de la technique IPAS qui nécessite un temps d'apprentissage, mais également du fait d'un taux élevé de refus des patientes, une pose de clips chirurgicaux en nombre insuffisant par les chirurgiens pour permettre la réalisation de l'IPAS dans

des conditions satisfaisantes (malgré les recommandations de la HAS), et à certaines marges de résections qui ne sont pas compatibles avec les critères de l'essai.

De plus, la tarification à l'activité (T2A) prévoyant le remboursement à la séance (une séance par jour) n'engage pas facilement les centres à concentrer deux séances sur une journée pour réduire la durée de traitement. Pour pallier cet inconvénient, UNICANCER a proposé de rembourser cette 2^e séance aux centres participants. Les inclusions devraient s'améliorer en 2013 grâce à l'apprentissage des centres qui s'approprient de plus en plus la technique et les amendements apportés au cours de l'année. Cet essai de « désescalade thérapeutique » en radiothérapie est primordial, non seulement pour démontrer, chez une certaine catégorie de patientes, que deux séances journalières de radiothérapie sur cinq jours (IPAS) sont aussi efficaces qu'une séance journalière pendant six semaines, mais également pour définir des critères qualité de la chirurgie, de l'anatomopathologie et de la radiothérapie, afin de permettre une homogénéisation des pratiques. Cette étude, présente ainsi un très grand intérêt d'un point de vue scientifique, social et économique. Afin de pouvoir analyser le critère principal dans les meilleurs délais, des discussions ont été entamées avec le groupe italien qui conduit l'essai IRMA afin de pouvoir rapprocher les deux études dans une analyse conjointe. Cet essai, très similaire à SHARE, pose également la question de l'efficacité de l'IPAS par rapport à une radiothérapie standard. Un amendement sera soumis dès le début de l'année 2013 afin de modifier légèrement la partie méthodologie et permettre cette future analyse conjointe.

La France ne pouvait pas se soustraire à cette évolution de la pratique en sénologie. SHARE s'inscrit ainsi dans cette dynamique internationale pour définir la place de l'IPAS chez les patientes de bon pronostic. Les objectifs de cet essai, soutenu par la communauté et les institutions, doivent également permettre d'homogénéiser nos pratiques à toutes les étapes de la prise en charge thérapeutique.

RTS02 • SHARE • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012



ONCO 03 • LIBER

Investigateur coordonnateur :

Pr Pascal Pujol,
CHU Arnaud de Villeneuve (Montpellier)



Prévention du cancer du sein par le létrozole chez la femme ménopausée porteuse de la mutation BRCA1/BRCA2

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer la réduction d'incidence des cancers du sein invasifs chez des femmes ménopausées porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 traitées par létrozole.

Conduite et résultats

- Autorisation initiale de l'Afssaps : 20 mars 2007.
- Avis favorable initial émis par le CPP : 2 juillet 2007.
- Date d'ouverture : 8 février 2008.

La durée de l'essai est de 15,5 ans :

- 3 ans d'inclusion, allongée en 2010 de 2 ans supplémentaires puis en 2012 de 6 mois supplémentaires (fin des inclusions prévue en août 2013) ;
- 5 ans de traitement ;
- 5 ans de suivi.

386 patientes sont attendues.

Date de la première inclusion : 20 mai 2008.

Au 31 décembre 2012

- 35 sites sont déclarés participants ;
- 34 sites sont ouverts ;
- 25 sites sont actifs ;
- 149 femmes ont été incluses.

Sachant que plus de 8000 femmes en France sont identifiées comme porteuses d'une mutation BRCA 1 ou 2, que celle-ci leur confère un risque cumulé de 60 à 80 % de cancer du sein et que les traitements préventifs chirurgicaux pratiqués sont en constante progression, il devient urgent de disposer d'une alternative préventive médicale moins agressive.

Grâce à l'organisation des consultations d'oncogénétique du groupe Génétique et cancer, à la volonté d'évaluation de ses acteurs et au soutien d'UNICANCER, l'essai

LIBER a pu voir le jour. Cet essai de prévention, dédié au risque le plus fort identifiable, est unique et constitue un espoir très important pour la prise en charge de ces femmes. Il peut être proposé prospectivement, mais aussi et surtout rétrospectivement aux femmes.

Afin d'atteindre le plus grand nombre de femmes porteuses de la mutation BRCA1/BRCA2, de nombreuses stratégies de communication ont été mises en place entre 2009 et 2012: mise à disposition d'affiches et de fiches d'information dans les salles de consultations d'oncogénétique et d'oncologie, et dans les Espaces rencontre information (ERI) des CLCC, relance de nouveaux centres (mars-avril 2011, et début 2012), information via le réseau Gynecomed par le Dr Chabbert-Buffet (mai 2011), publications (Oncomagazine, Familial Cancer), posters (AACR, San Antonio).

De plus, le groupe GEICAM avait manifesté son intérêt pour participer à cet essai début 2012, mais, faute de financement, l'essai n'a pas pu être ouvert en Espagne.

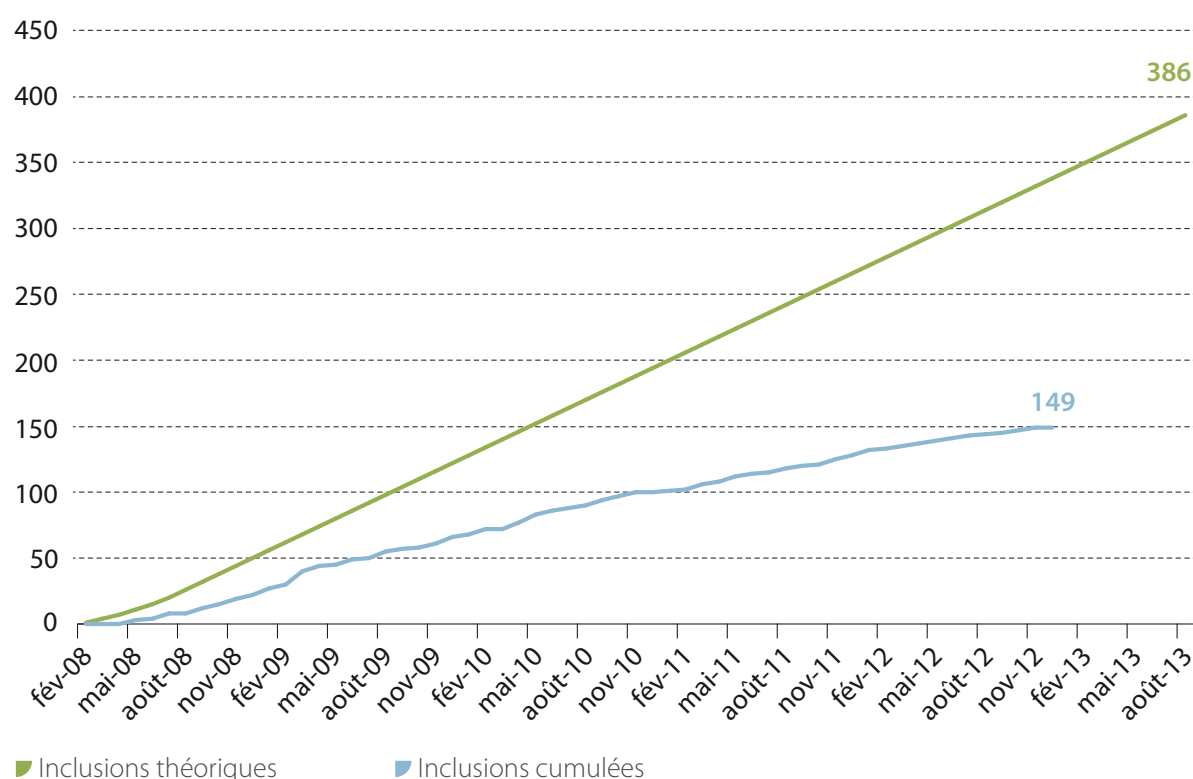
Suite à la publication des résultats de l'essai MAP.3 qui comparait l'exemestane à un placebo chez des femmes ménopausées à risque intrafamilial élevé de développer un cancer du sein, l'hypothèse statistique pour l'essai ONCO03 a été ajustée en considérant une diminution du risque de cancer de 65 % (au lieu des 50 % prévus dans le protocole initial) pour les femmes traitées préventivement par le létrozole. Cet ajustement a induit une diminution du nombre de patientes à inclure (passant de 728 à 386).

Aujourd'hui, faute de traitement disponible pour l'inclusion de nouvelles patientes, nous devons arrêter les inclusions en août 2013: il ne reste donc plus que six mois pour inclure un maximum de femmes (et augmenter ainsi la puissance de l'analyse).

Bien que le nombre de femmes attendues ne soit pas atteint, l'analyse de plusieurs des objectifs pourra cependant être réalisée:

- l'objectif principal à cinq et dix ans, avec toutefois une puissance diminuée; cependant, des résultats intéressants sur l'impact de la prévention sur la réduction d'incidence des cancers du sein pourront malgré tout être présentés en complément des résultats déjà publiés de l'essai MAP3 (NEJM 2011);
- cette analyse pourra être couplée avec celle de l'étude IBIS II, dans laquelle certaines patientes sont également porteuses de la mutation BRCA1/2;
- l'analyse de la tolérance (lipidique, cardio-vasculaire, osseuse) versus placebo pourra être réalisée;
- une biothèque est constituée (sang et tumeur) et permettra:
- l'analyse génétique et protéomique en vue de l'identification de nouveaux marqueurs biologiques de diagnostic précoce des cancers du sein et des effets métaboliques des inhibiteurs d'aromatase;
- l'étude du polymorphisme des gènes impliqués au niveau des récepteurs à l'œstradiol et à la progestérone.

ONCO03 • LIBER • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012



ÉTUDE CLOSE AUX INCLUSIONS EN 2012



FLT 01

Investigateurs coordonnateurs:

Pr Olivier Couturier,
CHU (Angers)



Intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) avec la 3'-Désoxy-3'-[18F] fluorothymidine ([18F]-FLT) pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer la capacité de la TEP à la [18F]-FLT à identifier correctement la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein localement avancés, par corrélation avec la réponse complète histologique sur pièce opératoire selon les critères anatomopathologiques de Sataloff.

Conduite et résultats

- Date d'ouverture: 28 novembre 2006
- Date de première inclusion: 15 février 2007
- Date d'arrêt des inclusions: 30 mars 2012
- Nombre de plateformes (regroupant CHU et CLCC) actives: 13
- Nombre de patientes enregistrées: 122
- Nombre de patientes incluses (première TEP réalisée): 97
- Nombre de patientes analysables (TEP1 et TEP3 réalisées): 77

Cet essai clinique multicentrique, requérant un agent radiopharmaceutique spécifique, visait à évaluer la place de l'imagerie fonctionnelle dans le pronostic et la

stratégie thérapeutique. La [18F]-FLT, molécule instable à la fabrication, a nécessité une mise en place logistique particulière avec des interactions quotidiennes entre l'équipe UNICANCER, les producteurs industriels et les centres participants.

L'ensemble des équipes impliquées depuis le démarrage de l'étude a su rester motivé et enthousiaste pendant ces 5 années et demie.

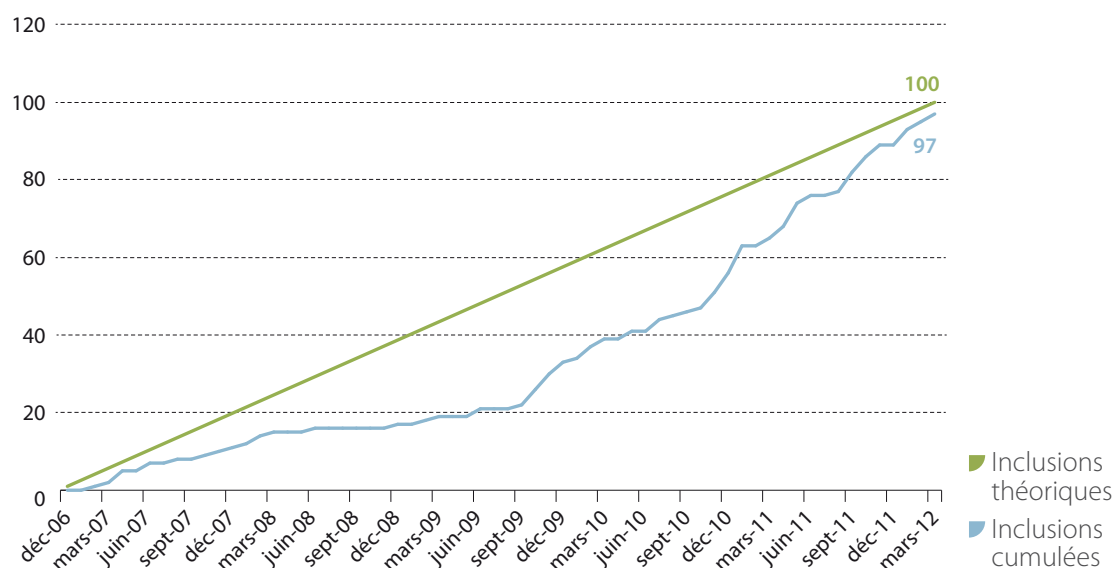
Les deux nouvelles plateformes qui avaient souhaité rejoindre l'étude mi-2011 :

- la plateforme d'Avignon (Clinique Sainte-Catherine + CH),
 - la plateforme de Nancy (CLCC + CHU)
- ont inclus deux patientes.

Pour que cet essai soit analysable, il devait y avoir un minimum de 70 patientes avec une TEP à l'inclusion et une TEP juste avant la chirurgie. Cet objectif a été atteint avec un total de 77 patientes analysables. L'analyse et la publication de l'objectif principal de l'essai sont donc prévues au cours de l'année 2013.

Un programme de contrôle qualité des examens TEP avait été réalisé en 2011 et a fait l'objet d'un article qui a été soumis à la revue *Plos One* en décembre 2012.

FLTOI - Cumul des inclusions au 31 décembre 2012



ÉTUDES EN COURS DE SUIVI



CARMINA 02 • NIMFÉA

Investigateur coordonnateur :

Dr Florence Lerebours,
Institut Curie (Saint-Cloud)



Étude multicentrique de phase II randomisée, évaluant l'efficacité de l'anastrozole et du fulvestrant dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein opérable chez les femmes ménopausées et ayant pour objectif l'identification de profils d'hormonosensibilité

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer les taux de réponse clinique complète et partielle à six mois dans les deux bras.

Conduite et résultats

- Autorisation initiale de l'Afssaps : 12 février 2007
- Avis favorable initial émis par le CPP : 3 avril 2007
- Date d'ouverture : 20 août 2007

La durée de l'essai est de :

- 2 ans d'inclusion, allongée en 2009 de 2 années supplémentaires ;
- 6 mois de traitement ;
- 3 ans de suivi.

Date de première inclusion : 10 octobre 2007.

Date de dernière inclusion : 29 avril 2011.

Au 29 avril 2011

- **7 centres sont déclarés participants et sont ouverts ;**
- **6 centres sont actifs ;**
- **116 patientes ont été incluses.**

Des études biologiques sont associées afin d'analyser les anomalies moléculaires et les dérégulations de voies métaboliques liées à la réponse à l'anastrozole et au fulvestrant sur des prélèvements obtenus par micro-biopsie avant traitement et après un mois de traitement, et sur les pièces opératoires après quatre mois ou six mois de traitement. Différentes approches méthodologiques seront utilisées (recherche de mutations ponctuelles, transcriptomique, RT-PCR quantitative et protéomique).

Il n'existe actuellement pas de données sur les facteurs spécifiques de réponse selon le type d'hormonothéra-

pie. Compte tenu des mécanismes d'action très différents des deux produits, on peut anticiper que les changements moléculaires/voies d'activation observés sous l'effet des traitements seront différents. Il est également prévu de travailler à la définition de critères histologiques spécifiques de la réponse à l'hormonothérapie. Une analyse intermédiaire sur le critère principal, réalisée en novembre 2012, a fait l'objet d'un *poster discussion* présenté par le Dr Florence Lerebours lors du SABCS 2012 ; les résultats ont montré :

- une excellente efficacité et tolérance de l'anastrozole et du fulvestrant ;
- un taux de réponse satisfaisant meilleure avec l'anastrozole, mais, par contre, une stabilisation de la maladie et de la tolérance en faveur du fulvestrant ;
- une amélioration du taux de conservation mammaire, chez les patientes RH+ ménopausées, par l'hormonothérapie néoadjuvante.

D'autre part, une première réunion spécifique à l'imagerie s'est déroulée à la fin de l'année 2012. Ainsi, un groupe de radiologues s'est constitué pour l'organisation de la relecture des IRM, TEP et Mammographies. Ceci afin de déterminer des paramètres d'appréciation de la réponse aux traitements néoadjuvants.



IBIS II (DCIS)

Investigateur coordonnateur :

Dr Christelle LÉVY,
Centre François Baclesse (Caen)



Essai international randomisé, en double aveugle, contrôlé, comparant le tamoxifène à l'anastrozole chez les femmes ménopausées opérées d'un carcinome canalaire in situ du sein

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'essai est de déterminer si l'anastrozole est au moins aussi efficace que le tamoxifène sur la réduction du risque de récurrence chez les patientes ayant reçu un traitement local conservateur adéquat pour un carcinome canalaire in situ RE+ ou RP+.

Bilan de l'essai au niveau français

- Avis favorable émis par le CPP : 15 novembre 2003.
- Date d'ouverture en France : 11 mai 2004.

La durée de l'essai est de :

- 4 ans d'inclusion, allongée en 2008 de 3 années supplémentaires ;
- 5 ans de traitement ;
- 5 ans de suivi.

- Date de première inclusion : 6 septembre 2004.
- Date de dernière inclusion : 9 mai 2011.

Au 9 mai 2011 en France

- **35 centres sont déclarés participants ;**
- **33 centres sont ouverts ;**
- **27 centres sont actifs ;**
- **426 femmes ont été incluses.**

Au 31 décembre 2012 à l'international

- **22 pays sont déclarés participants ;**
- **16 pays sont actifs ;**
- **2 979 femmes ont été incluses.**

Conduite et résultats

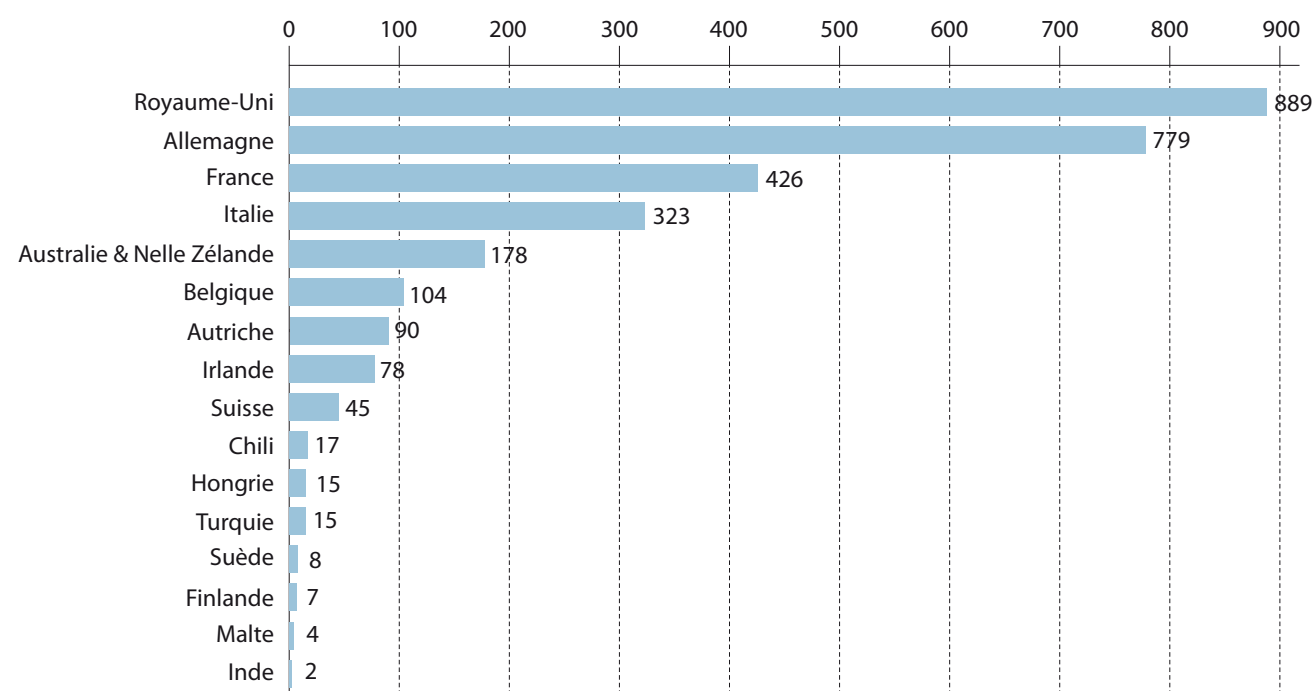
R&D UNICANCER collabore étroitement avec la Queen Mary University of London dans la conduite de cet essai initié en 2003 en Angleterre et en 2004 en France. Cet essai est ouvert dans 16 pays. Sur les 4 000 femmes attendues à l'échelle mondiale, près de 3 000 ont été randomisées, dont 426 en France.

La France reste le troisième pays recruteur, derrière l'Angleterre et l'Allemagne, et devant l'Italie. Le recrutement du groupe Sein français représente 15 % du recrutement mondial alors qu'il s'était engagé à recruter 10 % de la population mondiale.

La remontée des données nécessite la mobilisation de tous afin d'avoir une base la plus complète possible en vue d'une analyse des données programmée dès que la médiane de suivi sera de cinq ans (soit en 2013). Les résultats de la première analyse intermédiaire de l'objectif principal pourraient ainsi être présentés au congrès ASCO 2014.

D'autre part, le rapatriement des mammographies et des blocs de paraffine en vue d'une relecture centralisée a été initié en 2012 et se terminera au cours de l'année 2013.

IBIS II (DCIS) • Cumul des inclusions par pays au 31 décembre 2012





PACS 07 • MINDACT

Investigateur coordonnateur :

Dr Suzette Delaloge,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Essai prospectif randomisé, comparant la signature génomique d'Amsterdam aux critères cliniques et anatomopathologiques usuels, pour la sélection des patientes présentant un cancer du sein avec 0 à 3 ganglions envahis, susceptibles de bénéficier de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante.

Ce vaste essai international est promu en Europe par l'EORTC qui en a confié la gestion à R&D UNICANCER sur le territoire français, en tant que promoteur délégué. Cet essai ambitieux pose une question originale en testant non pas un traitement, mais un nouvel outil d'évaluation du pronostic : la signature "70 gènes" d'Amsterdam.

Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude est de démontrer que cette signature génomique est plus discriminante pour déterminer les patientes à risque élevé de rechute que les critères clinicopathologiques classiques, et par là même, de mieux cibler les patientes chez lesquelles l'emploi d'une chimiothérapie adjuvante est indiqué. Deux autres questions sont également posées dans cet essai : une question de chimiothérapie (schéma à base d'anthracyclines versus association docétaxel-capécitabine) et une question d'hormonothérapie (tamoxifène deux ans + létrozole cinq ans versus létrozole sept ans).

Conduite et résultats

Cet essai est ouvert dans neuf pays d'Europe : l'Allemagne, le Royaume-Uni, la Belgique, l'Espagne, la France, les Pays-Bas, l'Italie, la Slovaquie et la Suisse. Il est maintenant clos aux inclusions, et est un réel succès, tant sur le plan international que national : 6 694 patientes incluses au niveau mondial, dont 2 066 en France, qui se place ainsi comme deuxième pays recruteur, les deux premiers centres recruteurs à l'international étant français : l'Institut Gustave Roussy et l'Institut Curie.

Le nombre de patientes attendues, initialement 6 000, a été augmenté à 6 600 (lors d'un amendement apporté au protocole en septembre 2011), le taux de patientes à haut risque clinique et bas risque génomique n'étant pas conforme à celui prévu au début de l'étude. Les enregistrements ont été clos le 7 juillet 2011. La dernière inclusion a eu lieu en septembre 2011 en France et en octobre 2011 au niveau mondial.

- Autorisation initiale de l'Afssaps : 4 août 2006.
- Avis favorable initial émis par le CPP : 7 juillet 2006.

Bilan de l'essai au niveau français

Dates d'ouverture :

- juillet 2007 pour les questions portant sur l'outil diagnostique (question principale) et l'hormonothérapie ;
- mars 2008 pour la question de chimiothérapie.

Durée globale de l'essai :

- 4 ans d'inclusion ;
- 6 mois environ de traitement par chimiothérapie ;
- 5 à 7 ans de traitement par hormonothérapie ;
- 10 ans de suivi.

- Date de 1^{re} inclusion : 4 septembre 2007.
- Date de dernière inclusion : 23 septembre 2011.

Au 31 décembre 2012

- **28 centres sont ouverts ;**
- **22 centres sont actifs ;**
- **3 252 patientes ont été enregistrées ;**
- **2 066 patientes ont été incluses dont :**
 - 520 à haut risque clinique et haut risque génomique
 - 683 à risque discordant
 - 863 à bas risque clinique et bas risque génomique
- **395 patientes ont été randomisées dans la question de chimiothérapie ;**
- **607 patientes ont été randomisées dans la question d'hormonothérapie.**

Une première analyse des données de la *baseline* (nettoyées fin 2012) sera réalisée courant 2013, pour des projets de recherche clinique et translationnelle.

Une analyse intermédiaire est prévue pour le 1^{er} semestre 2015, pour l'analyse du critère principal.



RTS 01 • YOUNG BOOST

Investigateur coordonnateur :

Dr Alain Fourquet,
Institut Curie (Paris)



Étude randomisée de phase III, portant sur le complément de dose de radiothérapie à délivrer au lit tumoral chez les femmes jeunes (moins de 51 ans) traitées pour un cancer du sein

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cet essai est d'évaluer le bénéfice de l'augmentation de dose (26 Gy versus 16 Gy) au lit tumoral après irradiation de la totalité du sein à 50 Gy sur le risque de récurrence mammaire à dix ans. Les objectifs secondaires consistent en une évaluation esthétique ainsi qu'une évaluation des séquelles sur dix ans. Des études annexes de recherche de facteurs pronostiques des cancers du sein sont prévues. Des prélèvements tumoraux sont réalisés avec, ensuite, une analyse des profils transcriptomiques et génomiques. De même, une analyse du profil protéomique est réalisée à partir de prélèvements sanguins avant et après la chirurgie.

Conduite et résultats

Cet essai, coordonné à l'échelle internationale par le Pr H. Bartelink du Netherland Kancer Institute à Amsterdam, a été ouvert aux inclusions en 2004 aux Pays-Bas, en 2006 en Allemagne, en 2007 en France. Au total, 2 423 patientes sont incluses.

Sur le plan national, la coordination est assurée par le Dr Alain Fourquet de l'Institut Curie à Paris. Le dynamisme des centres Français a permis le recrutement de 100 patientes additionnelles par rapport à notre objectif initial de 600 patientes. Au total, 710 patientes ont été recrutées en France parmi 13 sites actifs.

Les patientes sont maintenant en suivi annuel pendant près de dix ans.

Un programme de recherche translationnelle est également adossé à cet essai afin de définir le sous-groupe de patients qui bénéficie mieux de l'augmentation de dose. Ces analyses seront effectuées à partir de résultats de techniques micro-array et protéomique.



PREV 01 • MAP.3

Investigateur coordonnateur :

Pr Pascal Pujol,
CHU Arnaud de Villeneuve (Montpellier)



A phase III randomized study of exemestane versus placebo in postmenopausal women at increased risk of developing breast cancer

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'essai est de réduire le risque de cancer du sein invasif chez des femmes à haut risque de cancer du sein (non BRCA-1/BRCA-2).

Conduite et résultats

Cet essai, coordonné par le Pr Paul Goss du Massachusetts General Hospital à Boston, a été développé et lancé par le Groupe des essais cliniques de l'Institut national du cancer du Canada (NCIC-CTG) qui est le groupe coordonnateur de cet essai international. R&D UNICANCER a coordonné la participation des centres français en tant que promoteur légal en France. Quatre pays ont participé :

Canada, Espagne, France et États-Unis. L'objectif de recrutement international a été atteint en avril 2010, avec l'inclusion de 4 560 femmes.

Les premiers résultats, publiés dans le NEJM de juin 2011, ont montré, après un suivi médian de trois ans, une diminution de 65 % d'incidence de cancer du sein. Suite à la levée d'aveugle réalisée pour cette analyse, UNICANCER avait demandé à ce que toutes les participantes puissent bénéficier du traitement par anti-aromatase. Ainsi, toutes les participantes françaises ont pu exprimer auprès de leur médecin le souhait de poursuivre ou de commencer (pour le bras placebo) le traitement hormonal pour une durée totale de cinq ans de traitement. Ces patientes sont en cours de suivi et une mise à jour des données d'efficacité et de toxicité sera programmée ultérieurement.



PACS 05

Investigateurs coordonnateurs:

Pr Pierre Kerbrat, Centre Eugène Marquis (Rennes) et

Dr Alain Lortholary, Centre Catherine de Sienne (Nantes)



Étude de phase III randomisée évaluant la durée d'une chimiothérapie de type FEC100: 6 cycles versus 4 cycles dans le cancer du sein sans envahissement ganglionnaire

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude PACS05 est d'évaluer la survie sans rechute à 5 ans (DFS) chez les femmes atteintes d'un cancer du sein non métastatique sans envahissement ganglionnaire.

Conduite et résultats

- Date d'ouverture: 20/08/2002
- Date de première inclusion: 21/10/2002
- Nombre de centres actifs: 60
- Date d'arrêt des inclusions: 22/09/2006

- Nombre de patientes randomisées: 1 516

Les 1 516 patientes randomisées dans l'essai continuent à être suivies dans le cadre du protocole jusqu'à ce que leurs 10 ans de suivi annuel soient atteints.

L'analyse de la survie sans rechute à 5 ans (DFS) a eu lieu cette année. Les données ont été présentées au SABCS 2012 et indiquent que:

4 cycles de FEC sont aussi efficaces que 6 cycles pour les patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire.

La diminution de 2 cycles de chimiothérapie FEC 100 peut contribuer à une meilleure tolérance du traitement sans aucun impact sur les taux de survie chez ces patientes.



PACS 08/0610 • TAVIX

Investigateur coordonnateur:

Pr Mario Campone,

Institut de Cancérologie de l'Ouest, Centre René Gauducheau (Nantes)



Essai ouvert, multicentrique, de phase III, randomisé, évaluant l'efficacité d'un traitement séquentiel associant FEC100 et ixabepilone en situation adjuvante chez des patientes présentant un cancer du sein non métastatique, avec ou sans envahissement ganglionnaire, de mauvais pronostic [tumeurs triples négatives (HER2-/RE-/RP-) ou tumeurs (HER2- et RP-)]

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'essai PACS08-Tavlx est d'évaluer le bénéfice sur la DFS à cinq ans de l'administration séquentielle 3 FEC 100 + 3 ixabepilone versus le traitement standard 3 FEC 100 + 3 docétaxel chez des patientes présentant un risque élevé de rechute (patientes triples négatives ou patientes HER2- et RP-), l'ixabepilone ayant fait la preuve de son efficacité en situation métastatique chez des patientes multirésistante et en situation néoadjuvante.

Conduite et résultats

- Date d'ouverture: 24 septembre 2007.
- Date de première inclusion: 17 octobre 2007.
- Nombre de centres actifs: 89 (dont 58 en France, 22 en Belgique et 9 aux États-Unis).
- Date d'arrêt des inclusions: 9 septembre 2010, suite à l'abandon par BMS des programmes adjuvants de l'ixabepilone, avec pour conséquence l'arrêt du soutien financier de l'essai PACS 08 et l'arrêt de l'approvisionnement en traitement.

- Nombre de patientes randomisées: 762.

La part respective de recrutement par pays actif est de 75 % (soit 571 patientes) pour la France, 22 % (soit 166 patientes) pour la Belgique et 3 % (soit 25 patientes) pour les États-Unis. Les 762 patientes randomisées dans l'essai continuent à être suivies dans le cadre du protocole afin de pouvoir récupérer les données de survie et de toxicité. L'analyse de l'efficacité sera effectuée lorsque le nombre d'événements prévus par la méthode statistique sera atteint. En décembre 2012, 94 événements ont été recueillis sur les 208 attendus. Le recul médian disponible en base est de 2,5 années. Un abstract sur la caractérisation anatomopathologique de la population de l'étude a été présenté au congrès SABCS 2012. Ce travail indique que la population PACS 08 est composée principalement de TNBC (cancer du sein triple négatif) avec des caractéristiques pathologiques distinctes des TNBC précédemment décrits. En effet, il a été remarqué dans la population PACS08, un enrichissement en sous-types médullaires et métaplasiques, de haut grade, *pushing margins* d'architecture syncytiale, avec présence d'infiltrat lymphocytaire et de nécrose.



PACS 09 • BEVERLY 1

Investigateur coordonnateur :

Pr Patrice Viens,
Institut Paoli-Calmettes (Marseille)



Essai de phase II d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du bevacizumab (Avastin®) dans les cancers du sein inflammatoires HER2-

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer le taux de réponses complètes histologiques sur pièce opératoire après un traitement néoadjuvant associant bevacizumab à une chimiothérapie dans les cancers inflammatoires du sein.

Conduite et résultats

- Date d'ouverture : 17 décembre 2008
- Date de première inclusion : 19 janvier 2009
- Date d'arrêt aux inclusions : 8 septembre 2010
- Nombre de centres actifs : 21
- Nombre de patientes enregistrées : 101

Les données cliniques, concernant la phase néoadjuvante et la chirurgie, ont été analysées et les premiers résultats sur le critère d'évaluation principal et les toxicités

ont été présentés lors du congrès SABCS 2011. La relecture centralisée des blocs tumoraux à l'inclusion et à la chirurgie a débuté à Marseille. Les données d'efficacité sur l'objectif principal et la survie après un suivi médian de trois ans, ainsi que sur la toxicité seront publiées au cours de l'année 2013, dès finalisation de la recherche centralisée.

Un large volet de recherche translationnelle est également associé à ce projet. Les échantillons sanguins et sériques ont été collectés et rapatriés à la tumorothèque de Lyon au cours de l'année 2012, les analyses débiteront en 2013. Le dosage des CTC-CEC s'étant fait au fur et à mesure du déroulement de l'étude, les résultats ont été présentés à SABCS 2011 et seront publiés également en 2013. D'autre part, le Steering Committee biologique de l'essai s'est réuni au milieu de l'année 2012 en vue de définir, en fonction de la quantité de matériel dont nous disposons, le programme de recherche translationnelle qui sera associé à cet essai clinique.

LES ESSAIS EN COLLABORATION ET PARTENARIAT

Le groupe Breast, comme l'ensemble des groupes tumeurs R&D UNICANCER, développe divers collaborations et partenariats, à la fois avec les groupes internes à R&D UNICANCER (intergroupe UCBG-GRT pour les essais GRT01-SAFIRO1 et GRT02-COMET, intergroupe UCBG-GERICO pour l'essai GERICO 11-ASTER 70s), mais également avec les groupes étrangers (tel que le BIG pour l'essai APHINITY ou encore l'EORTC pour MINDACT).



GRT01 • SAFIRO1

Investigateur coordonnateur:

Pr Fabrice André,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Utilisation de la génomique à haut débit comme outil de décision pour guider les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique vers des essais de thérapie ciblée sur les anomalies moléculaires identifiées sur leur tumeur.

Cette étude est menée dans le cadre des études prospectives pilotées par le groupe de Recherche de Transfert (GRT). Vous pouvez vous reporter au chapitre

GRT du rapport d'activité pour plus de précision sur cet essai.



GRT02 • COMET

Investigateur coordonnateur:

Pr Jean-Yves Pierga,
Institut Curie (Paris)



Étude de cohorte de validation prospective de facteurs prédictifs biologiques et d'imagerie de la réponse au bevacizumab (AVASTIN®) associé à une chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire en 1^{re} ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique.

Cette étude est menée dans le cadre des études prospectives pilotées par le groupe de Recherche de

Transfert (GRT). Vous pouvez vous reporter au chapitre GRT du rapport d'activité pour plus de précision sur cet essai.



APHINITY

Investigateur coordonnateur France:

Pr Hervé Bonnefoi,
Institut Bergonié (Bordeaux)

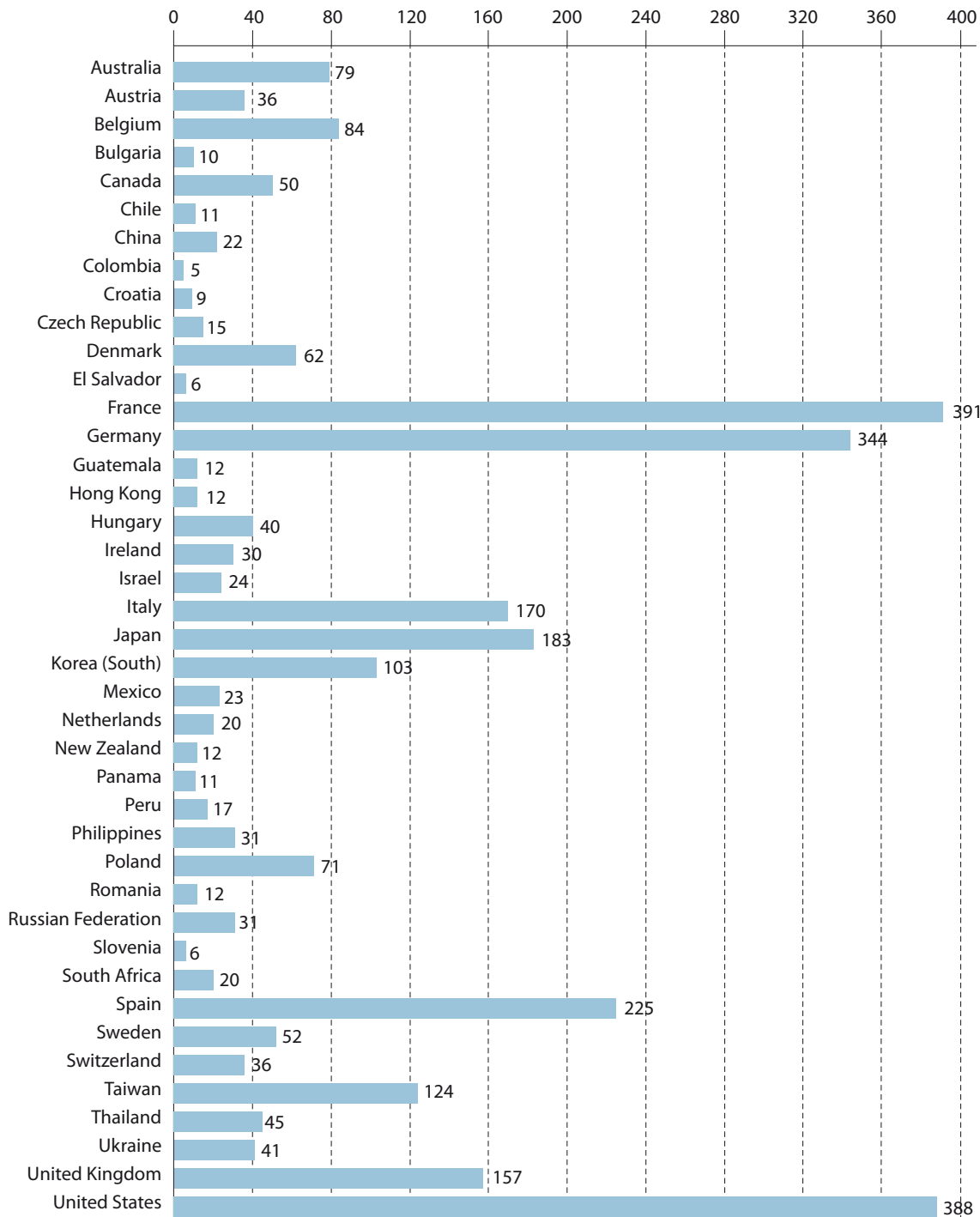


Étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, comparant le pertuzumab à son placebo, associé à une chimiothérapie et Herceptin®, en traitement adjuvant chez des patients ayant un cancer du sein primaire opérable HER2 positif.

Cette étude, dont le sponsor est F. Hoffmann-La Roche Ltd and Genentech Inc, a pour but de comparer la survie sans maladie invasive (IDFS) chez des patientes ayant un cancer du sein invasif primaire HER2-positif, diagnostiqué récemment, avec l'intention de traiter par une chimiothérapie adjuvante systémique après la chirurgie définitive. Ces pa-

tientes sont randomisées pour recevoir pendant un an soit du trastuzumab + placebo, soit trastuzumab + pertuzumab. Fin 2012, la France se positionnait comme le premier pays recruteur, avec 391 patientes randomisées, devant les États-unis et l'Allemagne (388 et 344 patientes respectivement) parmi 41 pays.

APHINITY • Recrutement par pays



COMITÉS TRANSLATIONNELS & VALPACS

Suite aux recommandations du Groupe de recherche translationnelle (GRT) et du comité de pilotage du Breast group d'UNICANCER, plusieurs comités ont été créés :

- des Steering Committees dédiés aux programmes de recherche translationnelle des études du groupe BREAST ;
- un groupe de travail dédié à la valorisation des bases de données des essais adjuvants : groupe ValPACS.

Steering Committees translationnels

Les comités créés ont pour vocation de définir les programmes de recherche les plus appropriés en lien avec les collections biologiques liées aux essais du groupe Breast. Dès que le programme de recherche est établi, un appel à projet est dans un premier temps adressé aux centres investigateurs qui ont participé à l'essai. Des partenariats avec des groupes académiques extérieurs pourront ensuite être envisagés. Dès réception des projets proposés, le comité évalue le projet en faisant en sorte de concilier la valorisation des collections biologiques avec une gestion rigoureuse du matériel disponible.

Les premiers comités créés en 2010 furent les comités TransPACS adossés aux essais adjuvants PACS01/04 et PACS08. D'autres comités ont ensuite été initiés à partir de 2011 : TransPACS05, TransPACS09 et TransCARMINA02. TransPACS01-04 : parmi les 17 projets expertisés, 5 projets ont reçu un avis favorable. Les projets retenus concernent les thématiques suivantes : Caractérisation moléculaire et cibles thérapeutiques ; Immunité ; Variabilité génétique. Le matériel biologique a été envoyé pour un démarrage des projets en 2012.

TransPACS05 : la collection biologique est en cours de constitution et devrait être terminée début 2013.

TransPACS08 : parmi les 14 projets expertisés, 6 projets ont reçu un avis favorable. Les projets retenus concernent les thématiques suivantes : Caractérisation moléculaire et cibles thérapeutiques ; Immunité ; Instabilité génétique et réparation ; Signature EMT (Transition Épithélio Mésenchymateuse). 2 des 6 projets retenus sont actuellement en cours de réalisation. En juillet 2012, l'ensemble des échantillons sanguins ont été rapatriés et sont désormais disponibles au sein du Centre de ressources biologiques d'UNICANCER CRB-CLB Lyon. Les échantillons tumoraux seront centralisés courant 2013. Ainsi, les projets spécifiquement associés à ces échantillons pourront démarrer dès 2013.

TransPACS09 : la collection biologique a été constituée et la relecture centralisée des lames de paraffine a débuté en 2012. Le programme de recherche biologique sera établi après finalisation de cette relecture centralisée.

TransCARMINA02 : le Steering Committee biologique de l'essai CARMINA02 a défini plusieurs programmes de recherche translationnelle : biologique, histologique et radiologique lors de réunions en 2012. Le but principal étant d'identifier des caractéristiques biologiques d'hormonosensibilité/résistance différentielle. Les premières extractions d'ARN ont été initiées et réalisées au CRB de Curie, à partir des échantillons tumoraux congelés (provenant de tous les centres investigateurs). La collecte des blocs de paraffine est programmée pour le début de 2013 et sera suivie d'une relecture centralisée.

Groupe "ValPACS"

Grâce au soutien de la Ligue nationale contre le cancer qui a permis de centraliser les bases des essais adjuvants cancer du sein, il est devenu envisageable d'exploiter de façon centralisée les bases de données issues des essais PACS.

Les objectifs de ce groupe sont de :

- valoriser et publier sur les bases cliniques enrichies des données biologiques disponibles ;
- poser des questions anticipant et accompagnant le futur développement d'essais cliniques ;
- envisager le rapprochement avec les bases de données d'autres groupes.

Le groupe ValPACS a été créé en décembre 2010. Un appel à projets a été adressé en janvier 2011 auprès des centres investigateurs qui ont participé aux essais du groupe Sein. Parmi les 16 projets expertisés, 7 projets ont reçu un avis favorable.

Les projets reçus en réponse au premier appel à projets couvrent de nombreuses thématiques en lien avec la stratégie du groupe Breast d'UNICANCER (UCBG), comme par exemple des projets sur l'identification de facteurs pronostics globaux et prédictifs des taxanes. Les transferts de base de données ont été effectués en 2012 et les analyses statistiques sont actuellement en cours.

INCLUSIONS PAR TYPE D'ÉTABLISSEMENT

Assistance publique

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
AP-HP Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière	4
AP-HP Hôpital Henri-Mondor	12
AP-HP Hôpital Hôtel Dieu	0
AP-HP Hôpital Saint-Louis	1
AP-HP Hôpital Tenon	20
Total	37

CLCC

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Antoine-Lacassagne	3
Centre Eugène Marquis	16
Centre François Baclesse	85
Centre Georges François Leclerc	211
Centre Henri Becquerel	8
Centre Jean Perrin	2
Centre Léon Bérard	52
Centre Oscar Lambret	167
Centre Paul Strauss	11
Institut Bergonié	47
Institut Claudius Regaud	0
Institut Curie - Site Paris	211
Institut Curie - Site Saint-Cloud	103
Institut de Cancérologie de l'Ouest - René Gauducheau	20
Institut de Cancérologie de l'Ouest - Paul Papin	29
Institut de Cancérologie de Lorraine - Alexis Vautrin	153
Institut Gustave Roussy	204
Institut Jean Godinot	18
Institut Paoli-Calmettes	13
Institut régional du cancer Montpellier / Val d'Aurelle	2
Total	1355

Établissements privés

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Azuréen de Cancérologie	0
Centre Catalan d’Oncologie - Perpignan	6
Centre Catherine de Sienne - Nantes	18
Centre de Haute Énergie	1
Centre de Radiothérapie de la Robertsau - Strasbourg	0
Centre d’Oncologie de la Theuillerie - Ris-Orangis	0
Centre Léonard de Vinci - Dechy	4
Centre Marie Curie - Valence	1
Centre Viggo Petersen - Paris	0
Clinique du Pont de Chaumes - Montauban	0
Clinique Hartmann	0
Clinique Pasteur - Toulouse	0
Clinique Sainte-Catherine - Avignon	0
Hôpital Américain de Paris	0
Institut Sainte-Catherine - Avignon	1
PolyClinique Bordeaux Nord Aquitaine	0
Polyclinique de Courlancy - Reims	1
Total	32

Hôpitaux publics

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Hospitalier de Chambéry	8
Centre Hospitalier de Montélimar	1
Centre Hospitalier de Mulhouse	2
Centre Hospitalier Intercommunal de la Côte Basque	0
Centre Hospitalier Intercommunal le Raincy Montfermeil	0
CH Bretagne Sud - Lorient	0
CH d’Angoulême - Hôpital Girac	0
CH de Blois	0
CH de Niort	2
CH La Rochelle	0
CHG Brive-la-Gaillarde	4
CHR d’Orléans - Hôpital La Source	0
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau	0
CHRU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre	1
CHU Amiens - Pôle Sud	3
CHU Besançon - Hôpital Jean Minjoz	0
CHU Besançon - Hôpital Saint-Jacques	0
CHU d’Angers	0
CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin	0
CHU de Brest	10
CHU de Dijon - Hôpital des enfants	2

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
CHU de Fort-de-France	0
CHU de Grenoble	0
CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren	5
CHU de Nancy - Hôpital Brabois Enfants	0
CHU de Nîmes - Hôpital Carémeau	1
CHU de Saint-Étienne - Hôpital Nord	1
CHU de Strasbourg - Hôpital Hautepierre	18
CHU Grenoble - Hôpital Albert-Michallon	42
CHU Limoges - Hôpital Dupuytren	0
CHU Montpellier - Hôpital Arnaud-de-Villeneuve	20
CHU Nantes	0
CHU Poitiers - Hôpital La Milettrie	8
Groupe Hospitalier du Havre-Hôpital Flaubert	1
Hôpitaux Civils de Colmar - Hôpital Pasteur	6
Hospices Civils de Lyon - Hôpital Édouard-Herriot	3
Institut de Cancérologie de la Loire - Saint-Priest-en-Jarrez	3
Total	141

GROUPE FEDEGYN

PRÉSIDENT DU GROUPE

Dr Paul Cottu

Institut Curie, Paris

CHEF DE PROJETS

Beata Juzyna

Port. : 06 11 44 59 47

Tél. : 01 44 23 04 19

b-juzyna@unicancer.fr

ASSISTANTE DE PROJETS

Anne-Chantal Le Gall

Tél. : 01 44 23 04 13

ac-legall@unicancer.fr

ARC COORDONNATEUR

Michèle Torres-Macque

Tél. : 01 44 23 55 68

m-torres-macque@unicancer.fr

ARC

Laurent Delluc

Tél. : 01 44 23 55 72

l-delluc@unicancer.fr

En 2012, le groupe Fedegyn s'est donné pour objectif de renforcer les collaborations à l'international.

L'année 2012 a été marquée par les soumissions de l'essai CHIPOR en Belgique et en Espagne. Des centres en Pologne, Italie et l'Allemagne se sont déjà déclarés très intéressés pour participer à cet essai. Le dynamisme de cette étude s'est traduit par l'engagement du Pr Jean-Marc Classe, qui a présenté le projet à des congrès internationaux: Vancouver, Berlin, Paris. La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) est une technique combinant chirurgie et chimiothérapie, utilisant la synergie de l'hyperthermie. À ce jour, la CHIP reste un traitement innovant en cours d'évaluation dans le contexte du cancer de l'ovaire avancé.

Parallèlement à cela, le groupe FEDEGYN assure, depuis 2009, la délégation de promotion en France pour l'essai international PORTEC 3, porté par le Leiden University Medical Center en Hollande.

Son défi est de maintenir l'activité et de développer la recherche et la visibilité à l'international.

ÉTUDES EN COURS D'INCLUSION EN 2012



FEDEGYN 01- PORTEC 3

Investigateur coordonnateur :

Dr Christine Haie-Méder,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Essai randomisé de phase III comparant une radiochimiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante à une irradiation pelvienne seule, dans les carcinomes de l'endomètre de stade avancé et à haut risque

Premier essai international auquel participe le groupe FEDEGYN depuis sa création, ce projet a vu le jour au Pays-Bas en octobre 2006, suite aux essais PORTEC 1 et PORTEC 2, qui s'intéressaient déjà à l'évaluation de la radiothérapie pelvienne sur le plan de l'efficacité et de la qualité de vie des patientes. Une composante chimiothérapie a été ajoutée dans PORTEC 3. À ses débuts, l'étude n'était ouverte qu'aux Pays-Bas, puis d'autres groupes d'oncogynécologie dans le monde sont venus apporter leur soutien, dont R&D UNICANCER au travers du groupe FEDEGYN : il assure la gestion de l'essai PORTEC 3 sur le territoire français, en tant que promoteur délégué.

Objectif de l'étude

L'objectif principal est de déterminer la survie globale et la survie sans récurrence, chez des patientes opérées d'un cancer de l'endomètre de stade avancé et à haut risque de rechute, traitées par radiochimiothérapie concomitante (associant deux cures de cisplatine 50 mg/m² aux jours 1 et 22 à une irradiation pelvienne à 48.6 Gy) suivie de quatre cures de carbo-taxol en adjuvant, trois semaines après la fin de la radiothérapie. Le bras compara-

tif étant le traitement standard dans cette indication, à savoir une irradiation pelvienne seule.

Conduite et résultats

Cet essai est ouvert aujourd'hui dans sept pays : Pays-Bas, Royaume-Uni, Italie, Canada, Australie, Nouvelle-Zélande et France. 670 patientes sont attendues au niveau international, dont 150 patientes environ en France.

Au 31 décembre 2012, le nombre de patientes incluses au total était de 556 dont 56 en France.

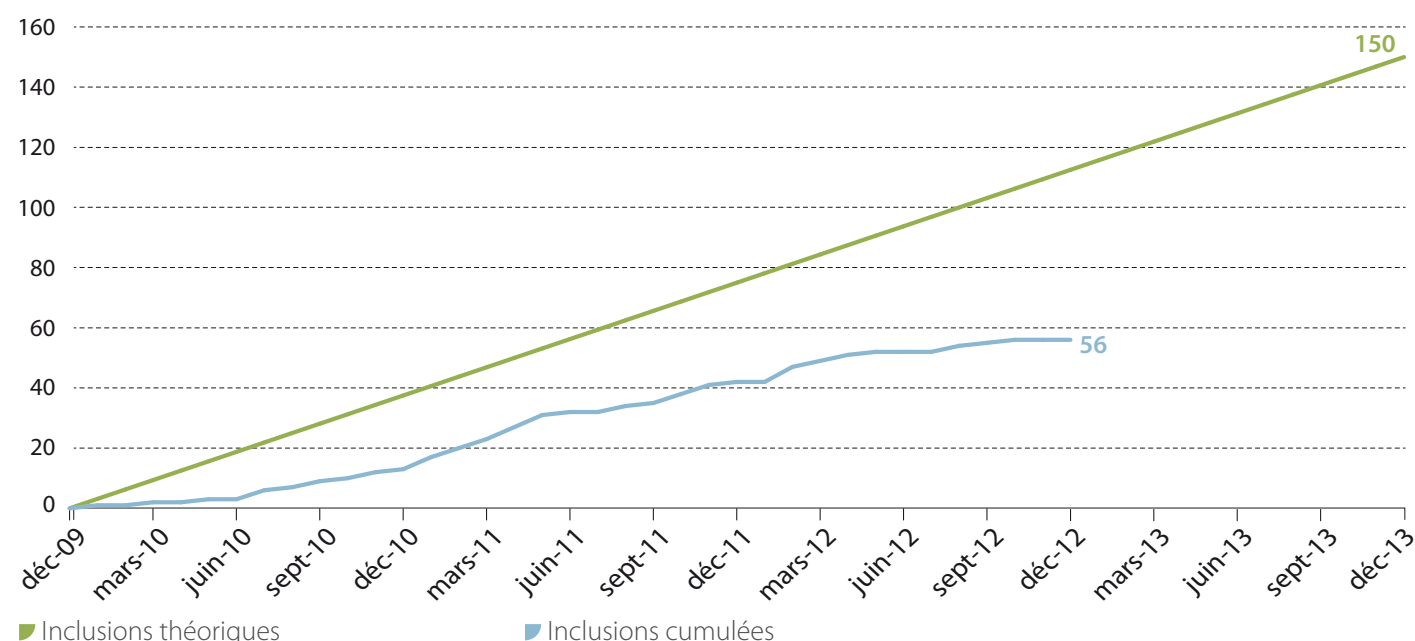
La durée globale de l'essai est d'environ 14 ans :

- 7 ans d'inclusion (jusqu'en décembre 2013) ;
- 6 mois de traitement ;
- 7 ans de suivi.

Au 31 décembre 2012

- 22 centres ont été déclarés au CPP ;
- 21 centres sont ouverts ;
- 16 centres sont actifs ;
- 56 patientes sont incluses en France.

FEDEGYN 01 • PORTEC 3 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012





FEDEGYN 02 • CHIPOR

Investigateur coordonnateur :

Pr Jean-Marc Classe,
*Institut de Cancérologie de l'Ouest,
Centre René Gauducheau (Nantes)*



Étude randomisée de phase III évaluant la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale dans le traitement du cancer de l'ovaire en récurrence (CHIPOR)

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'améliorer la survie globale de douze mois pour les patientes du bras CHIP comparées aux patientes du bras non-CHIP. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la survie sans récurrence, la qualité de vie et la douleur, les toxicités au traitement et la morbidité.

D'autre part, deux autres études seront réalisées :

- une étude médico-économique qui permettra de recueillir des données sociodémographiques et les coûts liés à la prise en charge des patientes ;
- une étude pharmacocinétique qui comparera des techniques CHIP utilisées (à ventre ouvert et à ventre fermé) en analysant les concentrations de platine aux niveaux péritonéal, plasmatique et tissulaire.

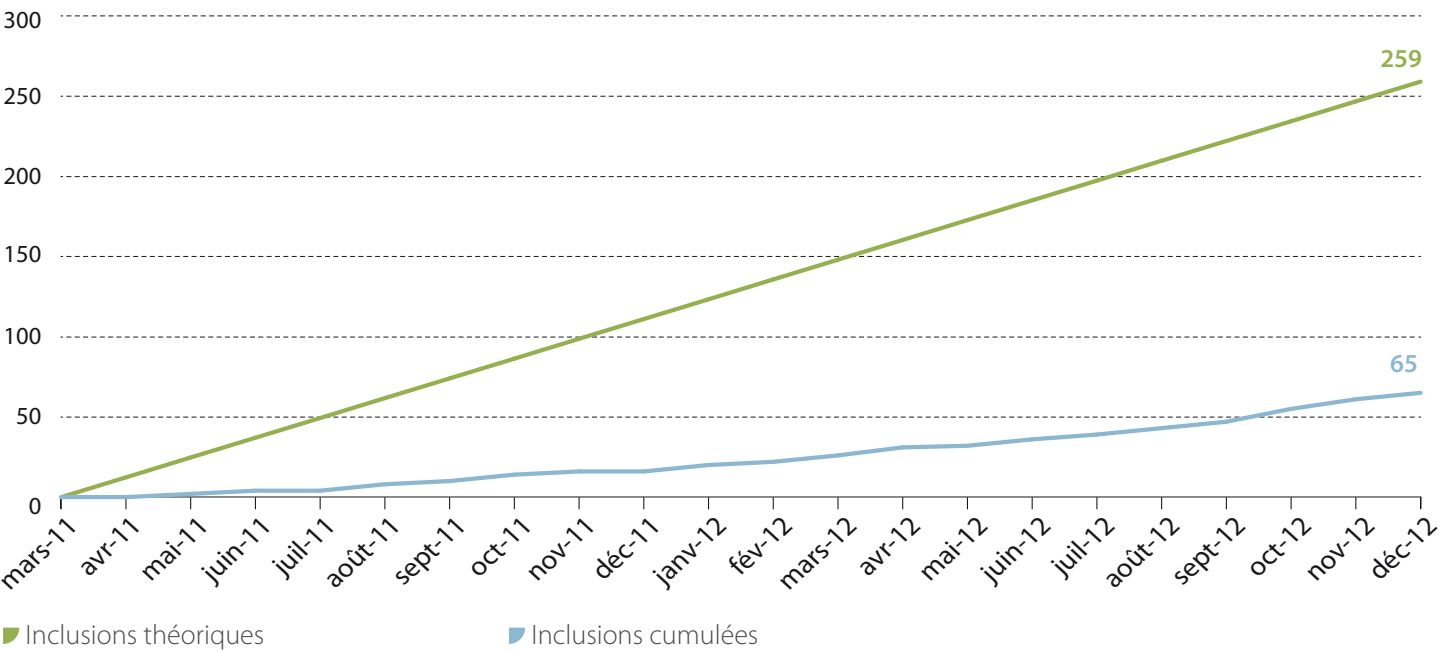
Conduite et résultats

Les collaborations avec les centres étrangers ont été initiées (Espagne, Allemagne, Belgique, Italie et Pologne).

Au 31 décembre 2012

- **19 centres ouverts dont 15 ayant inclus ;**
- **78 patientes ont été enregistrées, dont 65 ont été randomisées, sur les 444 attendues au total.**

FEDEGYN 02 - CHIPOR • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012



INCLUSIONS PAR TYPE D'ÉTABLISSEMENT

Assistance Publique

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
AP-HP Hôpital Lariboisière Paris	2
Total	2

CLCC

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Antoine-Lacassagne	0
Centre François Baclesse	0
Centre Georges-François Leclerc	1
Centre Henri Becquerel	0
Centre Jean Perrin	2
Centre Léon Bérard	5
Centre Oscar Lambret	7
Centre Paul Strauss	0
Institut Bergonié	1
Institut Claudius Regaud	4
Institut Curie - Site Paris	3
Institut Curie - Site Saint-Cloud	0
Institut de Cancérologie de l'Ouest - René Gauducheau	7
Institut de Cancérologie de l'Ouest - Paul Papin	1
Institut de Cancérologie de Lorraine - Alexis Vautrin	1
Institut Gustave Roussy	4
Institut Jean Godinot	1
Institut Paoli-Calmettes	1
Institut régional du cancer Montpellier / Val d'Aurelle	7
Total	45

Hôpitaux publics

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau	0
CHU de Besançon - Hôpital Jean Minjoz	0
CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren	5
CHU Nice - Hôpital de l'Archet 2	0
Hospices Civils de Lyon - Hôpital Lyon Sud	11
Total	16



GASTRO INTESTINAL GROUP

UCGI

PRÉSIDENT DU GROUPE

Pr Antoine Adenis

Centre Oscar Lambret, Lille

CHEF DE PROJETS

Beata Juzyna

Port. : 06 11 44 59 47

Tél. : 01 44 23 04 19

b-juzyna@unicancer.fr

ASSISTANTE DE PROJETS

Anne-Chantal Le Gall

Tél. : 01 44 23 04 13

ac-legall@unicancer.fr

ARC COORDONNATEUR

Michèle Torres-Macque

Port. : 06 17 51 34 18

Tél. : 01 44 23 55 68

m-torres-macque@unicancer.fr

ARC

Laurent Delluc

Tél. : 01 44 23 55 72

l-delluc@unicancer.fr

“On pourrait qualifier l'année 2012 d'année de transition pour notre groupe, après la très belle publication de PRODIGE 4 / ACCORD 11 dans le New England Journal of Medicine, et la mise en place d'un nombre significatif d'essais thérapeutiques.

Il n'aura toutefois échappé à personne que transition ne rime pas avec pause dans les activités de promotion ou de publication, puisque nous avons eu le bonheur de voir publier dans JCO les résultats définitifs d'ACCORD 3 (Pr Peiffert) dans le cancer du canal anal, ainsi que les résultats de l'étude translationnelle d'ACCORD 13 (Dr Malka) concernant l'impact pronostique des cellules endothéliales circulantes, dans *Annals of Oncology*.

Des travaux du groupe au niveau international, je veux retenir la communication PRODIGE 5, étude présentée à l'ASCO, et qui a d'original d'avoir incité à des changements de pratiques en matière de radiochimiothérapie exclusive des cancers de l'oesophage, alors même qu'elle est négative sur son objectif principal, la survie.

L'année 2012 donc aura permis à notre groupe de poursuivre une intense activité de promotion (PRODIGE 24, PRODIGE 23, et UGCI 25), laquelle aura mobilisé tout à la fois les ressources de R&D UNICANCER, l'énergie des coordonnateurs et l'opiniâtreté des investigateurs. Et si PRODIGE 24 (traitement adjuvant du cancer du pancréas) et PRODIGE 23 (traitement néoadjuvant du cancer du rectum) concernent des situations cliniques fréquentes qui devraient en principe les mettre à l'abri de difficultés de recrutement, il pourrait en être différemment avec UGCI 25, qui s'attache à préciser la place d'un nouvel inhibiteur d'HER1 dans une sous-population de patients porteurs de cancers colorectaux réfractaires à la chimiothérapie conventionnelle, pour peu que l'investissement de tous vienne à manquer.

Aussi, je forme le vœu que tous nous prenions conscience des enjeux de cette recherche clinique originale et indépendante, et que chacun à son niveau fasse en sorte de participer aux études de notre groupe.”

Pr Antoine Adenis

ÉTUDES OUVERTES AUX INCLUSIONS EN 2012



PRODIGE 23 • UCGI 23

Investigateur coordonnateur :

Pr Thierry Conroy,

Institut de Cancérologie de Lorraine
(Vandœuvre-lès-Nancy)



Étude de phase III comparant une radiochimiothérapie préopératoire à une chimiothérapie néoadjuvante par Folfirinox suivie de radiochimiothérapie préopératoire pour les patients atteints de cancers du rectum localement avancés (étude PRODIGE-GERCOR-SFRO-GRECCAR)

Objectifs de l'étude

L'objectif principal est de comparer la survie sans maladie à 3 ans entre les deux bras de traitement.

Les objectifs secondaires sont :

- évaluer la survie globale et la survie spécifique ;
- évaluer les toxicités maximales par patient (grade 3-4) selon la classification NCI-CTC v4.0
- évaluer le taux de récurrences locales ;
- évaluer le taux de récurrences métastatiques, déduit de la survie sans métastases ;
- taux de stérilisation de la pièce opératoire (ypT0N0) ;
- taux de chirurgie R0 ;
- taux de morbidité opératoire ;
- qualité de vie (étude satellite optionnelle) ;
- recherche translationnelle (optionnelle).



Conduite et résultats

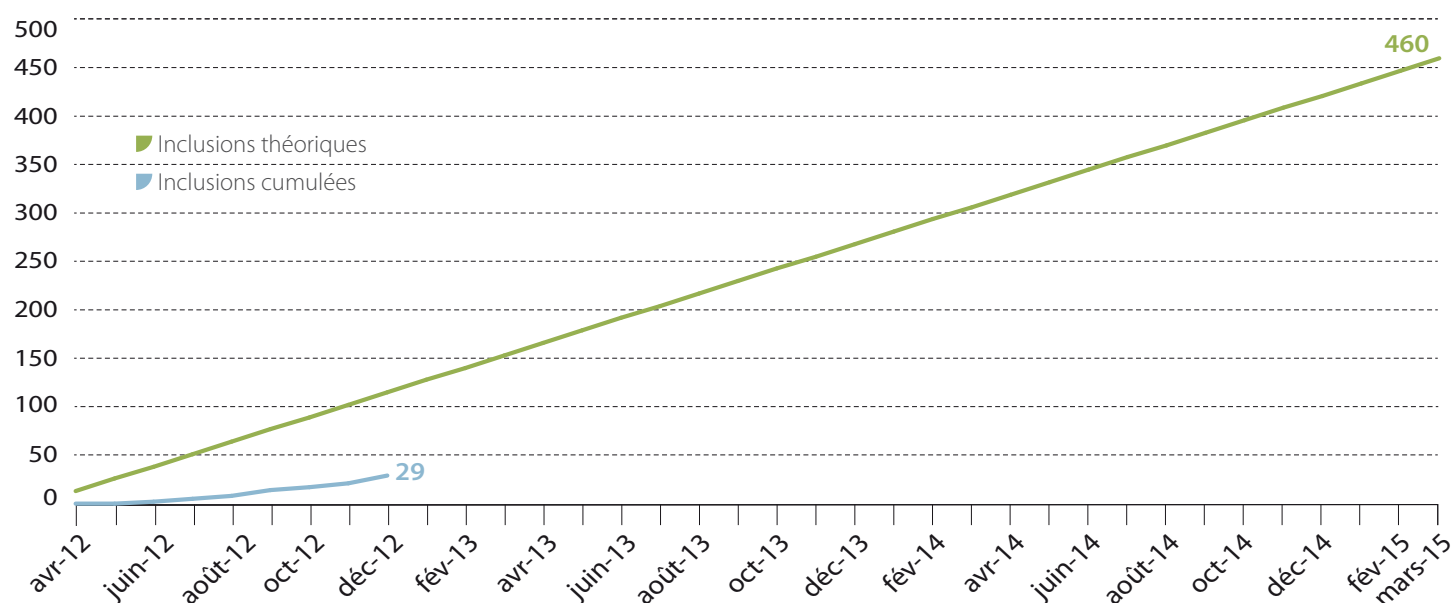
La première mise en place a été faite en mars 2012. Le premier patient inclus en juin 2012. Les ouvertures des centres se sont poursuivies en 2012. Le rythme des inclusions est particulièrement faible. En effet en décembre 2012, seuls 29 patients ont été randomisés sur les 115 patients attendus pour cette période. Tous les centres participants ont déjà été contactés afin de recueillir leurs difficultés de recrutement. Un mailing leur a été diffusé pour les motiver et dynamiser le recrutement de cette étude.

1 centre à l'île de La Réunion est ouvert et actif.

Au 31 décembre 2012

- 35 centres déclarés au CPP ;
- 27 ouverts aux inclusions dont 11 actifs ;
- 29 patients sur 460 attendus au total.

UCGI 23 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012





PRODIGE 24 • ACCORD 24

Investigateur coordonnateur :

Pr Thierry Conroy,
Institut de Cancérologie de Lorraine
(Vandoeuvre-lès-Nancy)



Essai de phase III randomisé multicentrique comparant une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par gemcitabine versus une association de 5-fluorouracile et acide folinique, irinotécan et oxaliplatine (mFolfirinox) chez des patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de comparer la survie sans maladie à 3 ans entre le bras expérimental (mFolfirinox) et le bras contrôle (gemcitabine).

Cette étude permettra d'améliorer le traitement de la maladie. En effet, quelle que soit la chimiothérapie reçue (mFolfirinox ou gemcitabine), le bénéfice attendu est d'augmenter les chances de guérison qu'avec une opération seule.

Deux études de recherche translationnelle sont associées à cette phase III et ont pour objectifs :

- de sélectionner sur un grand nombre de patients les facteurs constitutionnels et tumoraux les plus discriminants pour prédire la toxicité et la réponse au traitement ;
- une meilleure compréhension des mécanismes de sensibilité et de résistance aux traitements ; constituer une meilleure approche vers un traitement ciblé. À terme, le but serait de proposer un traitement "individualisé" pour chaque patient en fonction des facteurs génétiques et épigénétiques considérés, à l'issue de cette étude, comme pertinents pour prédire l'efficacité et la toxicité de la chimiothérapie.

Conduite et résultats

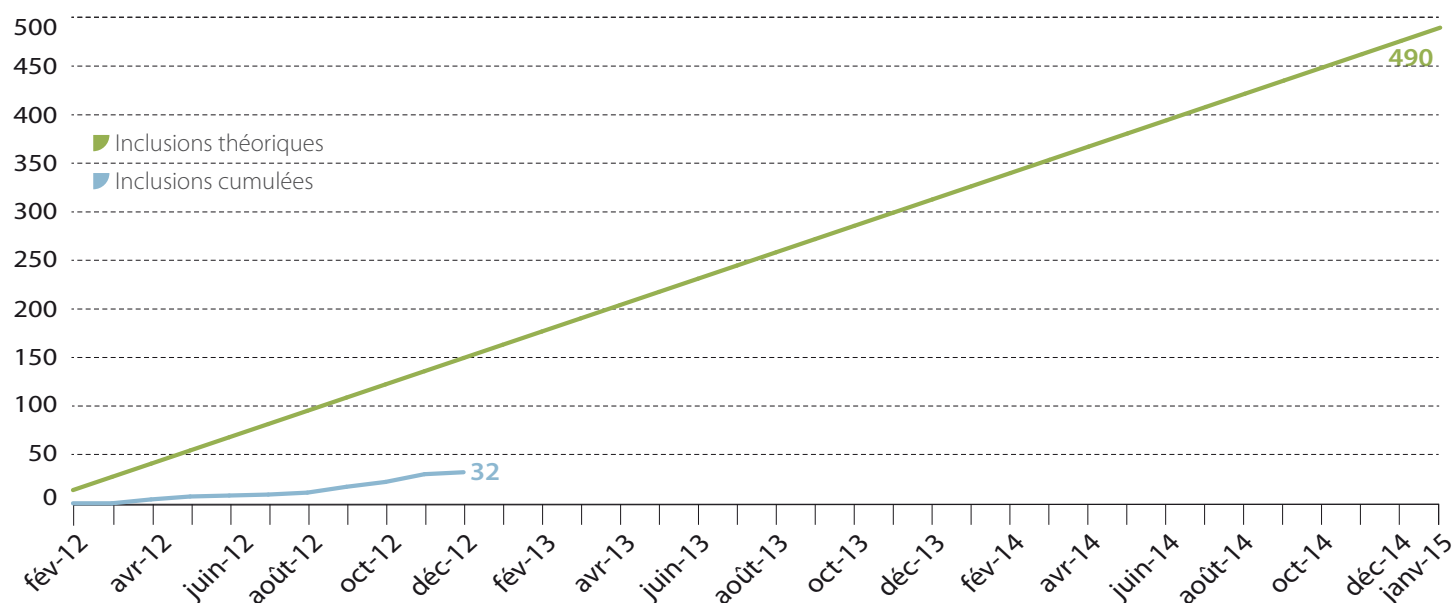
La première mise en place a été faite en janvier 2012 et le premier patient inclus en avril 2012. La courbe des inclusions est nettement en dessous de la courbe théorique. Cette étude est internationale, plusieurs centres canadiens y participent.

Au 31 décembre 2012

- 46 centres déclarés au CPP ;
- 32 centres ouverts dont 16 ayant inclus en France ;
- 10 centres canadiens dont 1 actif ;
- 32 patients inclus sur les 490 attendus au total.



PRODIGE 24 • ACCORD 24 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012





UGCI 25

Investigateur coordonnateur :

Dr Jaafar Bennouna,
*Institut de Cancérologie de l'Ouest,
Centre René Gauducheau (Nantes)*



Essai de phase II, randomisé multicentrique, évaluant l'efficacité de la chimiothérapie standard à base de cétuximab en association avec afatinib ou cétuximab seul, chez des patients kras sauvage, atteints d'un cancer colorectal métastatique, en progression après plusieurs lignes de traitement

Objectifs de l'étude

L'objectif principal est la survie sans progression à six mois dans les deux bras.

Les autres objectifs sont :

- taux de réponse objective selon les critères RECIST v1.1;
- sécurité et tolérance de la combinaison afatinib-cetuximab;
- survie sans progression;
- survie globale.

Une étude de recherche translationnelle est associée à cette phase II et a pour objectif de déterminer le génotype de la tumeur.

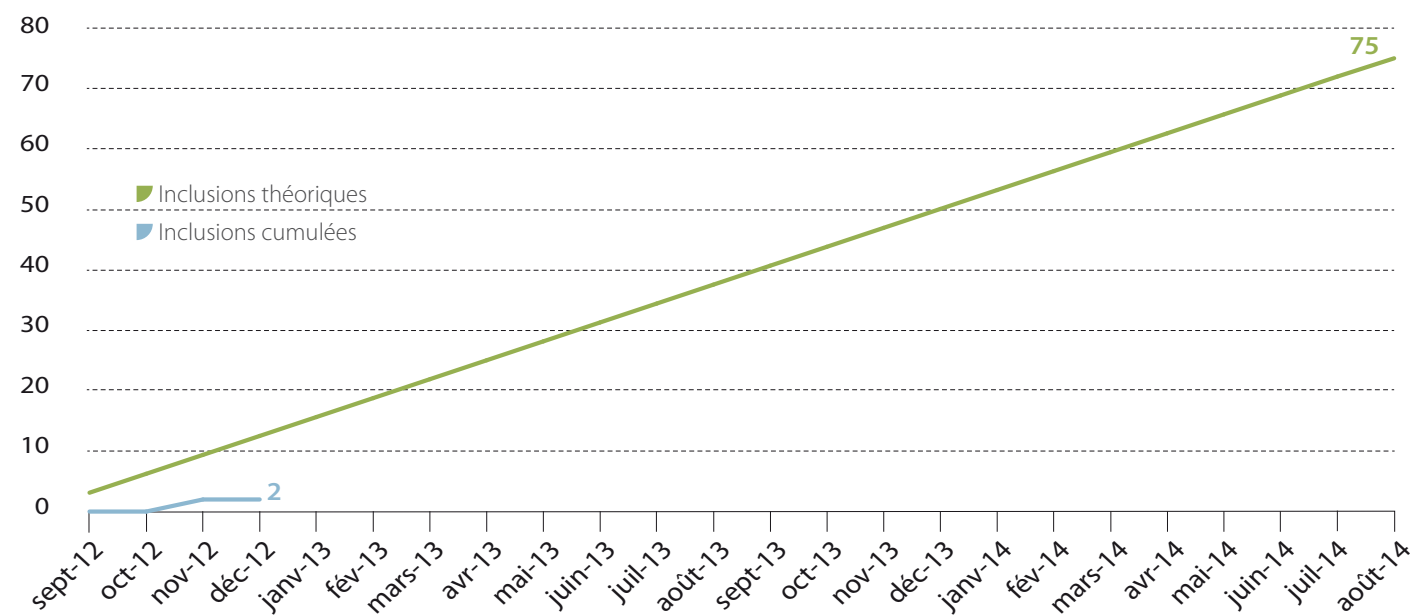
Conduite et résultats

La première mise en place a été faite en septembre 2012. Le premier patient a été inclus en novembre 2012. La courbe des inclusions est en dessous de la courbe théorique. Il est prévu une analyse intermédiaire (IDMC) portant sur la toxicité. L'IDMC doit se réunir à chaque 6 patients ayant reçu 3 cycles de traitement quel que soit le bras de traitement.

Au 31 décembre 2012

- 15 centres déclarés au CPP;
- 2 centres ouverts dont 1 centre actif;
- 2 patients inclus sur 75 attendus au total.

PRODIGE 25 • UGCI25 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012



ÉTUDES EN COURS D'INCLUSION EN 2012



PRODIGE 7 • ACCORD 15

Investigateur coordonnateur :

Dr François Quenet,
Institut régional du Cancer, Montpellier/
Val d'Aurelle (ICM)



Étude de phase III évaluant la place de la Chimiohyperthermie intrapéritonéale peropératoire (CHIP) après résection maximale d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale associée à une chimiothérapie systémique

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de comparer la survie globale des patients des deux bras de traitement :

- traitement A = chirurgie maximale + chimiohyperthermie + chimiothérapie systémique pré ou postopératoire ;
- traitement B = chirurgie maximale + chimiothérapie systémique pré ou postopératoire.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la survie sans récurrence, les toxicités au traitement (CTC-AE v3.0), la morbidité dont les complications chirurgicales, les facteurs pronostiques de survie.



Conduite et résultats

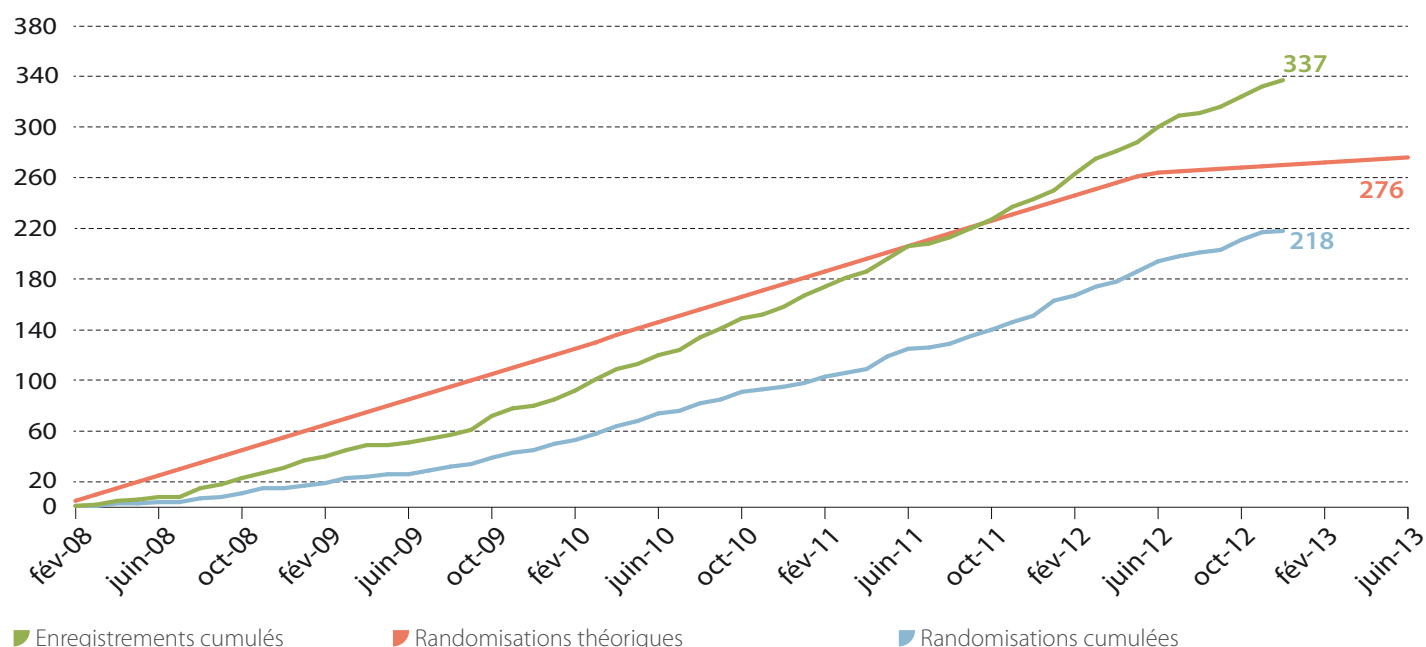
Deux analyses intermédiaires sont prévues dans cet essai sur le critère principal qui est la survie globale. L'analyse finale est prévue 10,5 ans après le début de l'essai.

Au 31 décembre 2012

- **18 centres ouverts dont 16 actifs**
- **337 patients ont été enregistrés et 218 patients ont été randomisés sur les 264 attendus.**

Un amendement a été soumis en mai 2012 afin de prolonger la période de recrutement d'un an. La fin théorique des inclusions est donc prévue en juillet 2013. Un retard de recrutement de 50 patients environ a été cumulé.

PRODIGE 7 • ACCORD 15 • Cumul des enregistrements et randomisations au 31 décembre 2012





PRODIGE 12 • ACCORD 18

Investigateur coordonnateur :

Dr Éveline Boucher,
Centre Eugène Marquis (Rennes)



Étude de phase III multicentrique randomisée, comparant l'effet d'une chimiothérapie adjuvante de six mois par gemcitabine-oxaliplatine à 85 mg/m² (Gemox 85) à une surveillance, chez des patients opérés d'un cancer des voies biliaires

Objectifs de l'étude

Les deux objectifs principaux de l'étude sont de comparer la survie sans récurrence dans le bras GEMOX et le bras surveillance seule, ainsi que de comparer la qualité de vie dans les deux bras. Les objectifs secondaires seront d'étudier la survie globale, la survie sans maladie, les toxicités du traitement et les facteurs pronostiques de la survie sans récurrence. D'autre part, une étude de recherche de transfert gérée par le Pr Pierre Bedossa à l'hôpital Beaujon est associée à cette phase III. Son but est d'étudier les facteurs anatomopathologiques (sur les pièces opératoires) afin d'identifier les principales caractéristiques anatomocliniques et phénotypiques des cancers des voies biliaires avant traitement, les lésions du foie non tumoral associées et susceptibles de favoriser l'émergence des cancers des voies biliaires, les voies de signalisation susceptibles de prédire la réponse au traitement et les caractéristiques moléculaires permettant de différencier les tumeurs en fonction de leur siège sur l'arbre biliaire.

Conduite et résultats

La première mise en place a été réalisée au mois de juillet 2009. Le premier patient a été inclus en septembre 2009. 4 nouveaux centres ont été ouverts en 2012 et 2 d'entre eux ont inclus 1 patient.

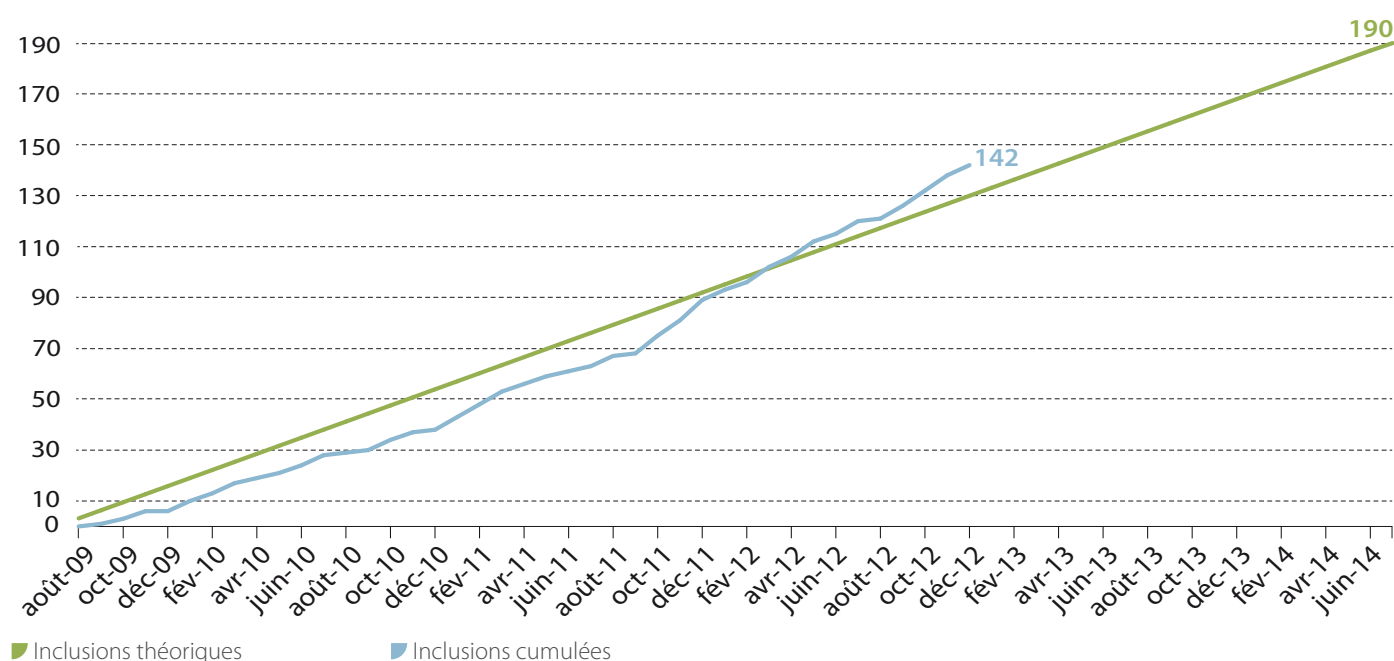
Le nombre de patients recrutés est de 142 sur les 190 attendus. Le rythme d'inclusion est légèrement supérieur à la courbe d'inclusion théorique. Une analyse intermédiaire sera planifiée lorsque la moitié des événements (soit 63 événements) sera observée, soit environ 46 mois après l'inclusion du premier patient (septembre 2013).

Au 31 décembre 2012

- 37 centres ont été déclarés au CPP ;
- 33 centres sont ouverts aux inclusions ;
- 29 centres sont actifs ;
- 142 patients ont été randomisés sur les 190 attendus au total.



PRODIGE 12 • ACCORD 18 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012





PRODIGE 17 • ACCORD 20

Investigateur coordonnateur :

Dr David Malka,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Étude de phase II randomisée multicentrique évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie seule ou combinée à l'AMG 102 ou au panitumumab en traitement de première ligne chez des patients atteints d'adénocarcinome oesogastrique localement avancé (non résécable) ou métastatique

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de survie sans progression (SSP) à 4 mois.

Les objectifs secondaires sont :

- évaluer la survie sans progression (SSP) ;
- évaluer la survie globale (SG) ;
- évaluer le temps jusqu'à progression (TTP) ;
- évaluer le taux de réponse objective tumorale (RO) (= réponses complètes [RC] et partielles [RP]) selon les critères RECIST V1.1 ;
- évaluer la durée de RO ;
- évaluer le taux de contrôle tumoral (RC + RP + maladie stable [ST]) ;
- évaluer la tolérance du traitement (critères NCI CTC AE V4), sauf toxicité neurologique périphérique (échelle de Lévi) et cutané-unguéale (critères NCI CTC AE V4).

Les objectifs exploratoires sont d'identifier des marqueurs pronostiques et prédictifs potentiels de l'effet des traitements, notamment par :

- les études sur échantillons tumoraux en FISH/CISH et biologie moléculaire ;
- l'étude pharmacogénétique sur échantillons sanguins ;
- l'étude des cellules tumorales circulantes (CTC) sur échantillons sanguins avant et après le début du traitement ;
- l'étude des cellules immunitaires circulantes (CIC) sur échantillons sanguins avant et après le début du traitement.

Conduite et résultats

Un IDMC portant sur la tolérance s'est réuni deux fois en 2012 (septembre et décembre 2012). Les experts ont conclu que les données recueillies permettent la continuité de la recherche. Le rapport d'IDMC signé par les experts a été soumis au CPP à sa demande.

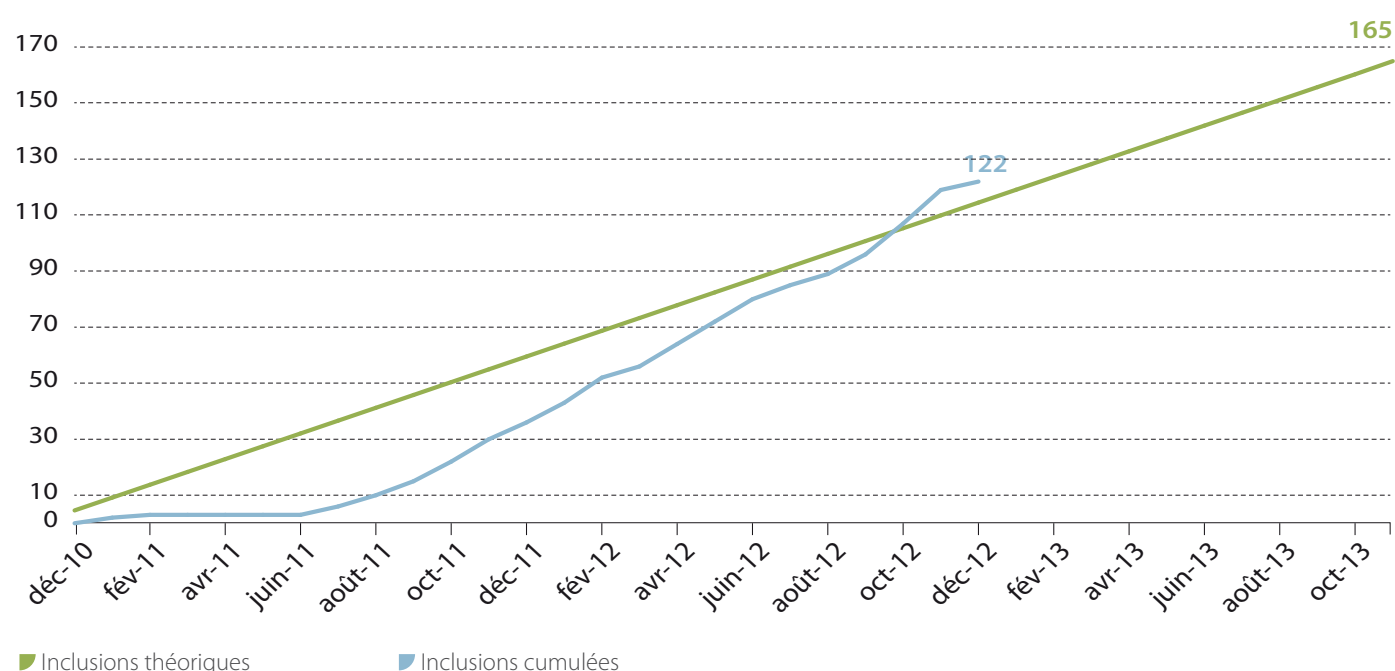
Un amendement a été soumis en 2012 pour prolonger la période des inclusions d'un an. La fin théorique des inclusions est prévue en décembre 2013. Le rythme d'inclusion est en adéquation avec la courbe d'inclusion théorique.

Au 31 décembre 2012

- **32 centres sont ouverts aux inclusions dont 6 ouverts en 2012 ;**
- **26 centres sont actifs ;**
- **122 patients ont été randomisés sur les 165 attendus (55 par bras).**



PRODIGE 17 • ACCORD 20 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012





PRODIGE 14 • ACCORD 21

Investigateur coordonnateur :

Pr Marc Ychou,
Institut régional du Cancer Montpellier/
Val d'Aurelle (ICM)



Étude de phase II randomisée multicentrique, évaluant le meilleur protocole de chimiothérapie associée à une thérapie ciblée choisie selon le statut KRAS dans les métastases hépatiques initialement non résécables des cancers colorectaux métastatiques (CCRM)

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de comparer les taux de résection (R0 ou R1) des métastases hépatiques entre le bras contrôle (bichimiothérapie + thérapie ciblée) versus le bras expérimental (trichimiothérapie + thérapie ciblée), la thérapie ciblée étant choisie selon le statut KRAS. Cette étude permettra de déterminer, à terme, un schéma optimal de traitement d'induction des métastases hépatiques en fonction du statut KRAS, qui pourra ensuite être à la base d'un futur essai de phase III.

Les objectifs secondaires sont :

- évaluer le taux de Réponse Objective (RC et RP) à 4 cycles selon Recist V1.1 ;
- évaluer le taux de Rémission Complète (RC) 6 mois après le dernier traitement de l'étude (chirurgie hépatique ou dernière chimiothérapie) ;
- évaluer les taux spécifiques de résection R0/R1/R2 ;
- évaluer le taux de réponse pathologique complète ;
- évaluer la survie sans récurrence des patients réséqués de leurs métastases R0 ou R1 ;
- évaluer les durées de réponses pour les patients non opérés ;
- évaluer les toxicités selon le CTC AE V4 sauf pour la neurotoxicité qui sera évaluée en fonction de l'échelle de Lévi ;
- évaluer les complications post-opératoires selon la classification de Dindo ;
- évaluer la survie globale (SG), sans progression (PFS) et le temps jusqu'à progression (TTP) ;
- évaluer la survie globale (SG), sans progression (PFS), des répondeurs avec une résection complète R0.

Trois études de recherche translationnelle sont associées à cette phase II et ont pour objectifs :

- évaluer des facteurs prédictifs liés à la tumeur tels que des mutations somatiques (KRAS, BRAF, TP53) et des phénomènes d'amplification génique (EGFR) ;

- évaluer des facteurs prédictifs liés au patient tels que des polymorphismes génétiques (récepteurs Fc gamma et VEGF) ;
- évaluer le phénomène d'ADCC par immunohistochimie, afin d'analyser les populations lymphocytaires recrutées et les chémokines impliquées ;
- évaluer l'ensemble de ces paramètres sur la réponse histologique, le taux de résection *in sano* (R0), la survie sans récurrence et la survie sans progression ;
- étudier les cellules tumorales circulantes comme facteur pronostique des cancers colorectaux métastatiques initialement non résécables.

Conduite et résultats

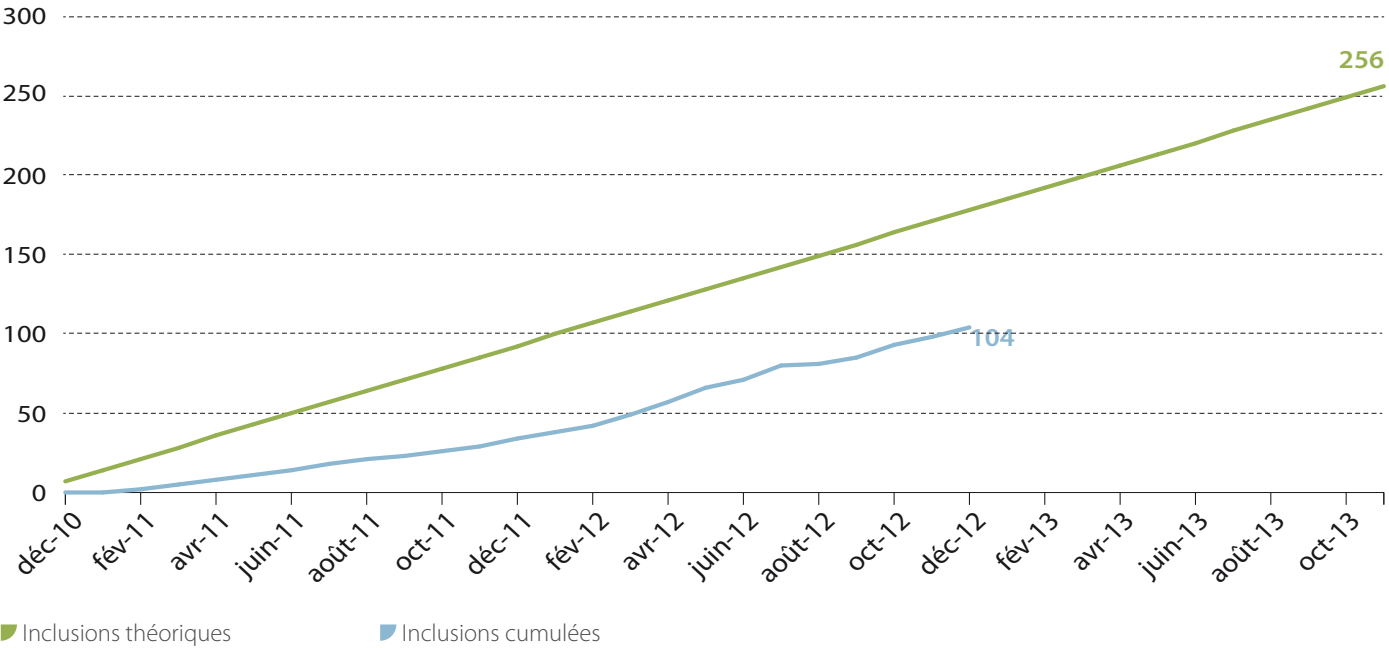
Une analyse sur la toxicité aiguë des 10 premiers patients par bras (bichimiothérapie et trichimiothérapie) ayant réalisé leur chimiothérapie et leur chirurgie a été faite en septembre 2012. Une seconde analyse portant sur la toxicité des 66 premiers patients (inclus à la date du 30 mai 2012 et qui ont reçu 4 mois de traitement protocolaire) a eu lieu en décembre 2012. Les deux réunions ont conclu à une analyse satisfaisante des toxicités. Le rythme des inclusions est insuffisant pour atteindre l'objectif de 256 patients pour novembre 2013.

Au 31 décembre 2012

- **40 centres déclarés au CPP ;**
- **38 centres ouverts dont 26 ayant inclus ;**
- **104 patients inclus sur les 256 attendus au total.**



PRODIGE 14 • ACCORD 21 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012





PRODIGE 18 • ACCORD 22

Investigateur coordonnateur :

Dr Jaafar Bennouna,

Institut de Cancérologie de l'Ouest, Centre René
Gauducheau (Nantes)



Étude de phase II randomisée multicentrique, évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie standard à base de fluoropyrimidine associée au cetuximab ou au bevacizumab, chez des patients **KRAS** sauvage, atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM), en progression après une première ligne de traitement avec bevacizumab

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de survie sans progression (SSP) à 4 mois. Les patients ayant signé leur consentement et répondant à tous les critères d'inclusion et de non-inclusion seront randomisés soit dans l'un des deux bras :

- bras A = bevacizumab + chimiothérapie standard à base de fluoropyrimidine ;
- bras B = cetuximab + chimiothérapie standard à base de fluoropyrimidine.

Tous les patients recevront obligatoirement une des chimiothérapies standards du traitement du cancer colorectal : mFolfox6 ou Folfiri. Les objectifs secondaires sont les suivants :

- évaluer le taux de réponse objective (RO = réponses complètes [RC] et réponses partielles [RP]) selon les critères RECIST v1.1 ;
- évaluer la survie sans progression (SSP) ;
- évaluer la survie globale (SG) ;
- évaluer la survie globale à partir de la date de la première ligne de chimiothérapie de la maladie métastatique ;
- évaluer la tolérance au traitement (critères NCI CTC AE V4, sauf toxicité neurologique périphérique [échelle de Lévi]) ;
- évaluer la qualité de vie selon les critères EORTC QLQ-C30 ;
- étudier les facteurs prédictifs potentiels de réponse aux anti-EGFR et anti-VEGF ;

- évaluer des taux de CEC comme biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du bevacizumab en association à une chimiothérapie pour le traitement du CCRM.

Conduite et résultats

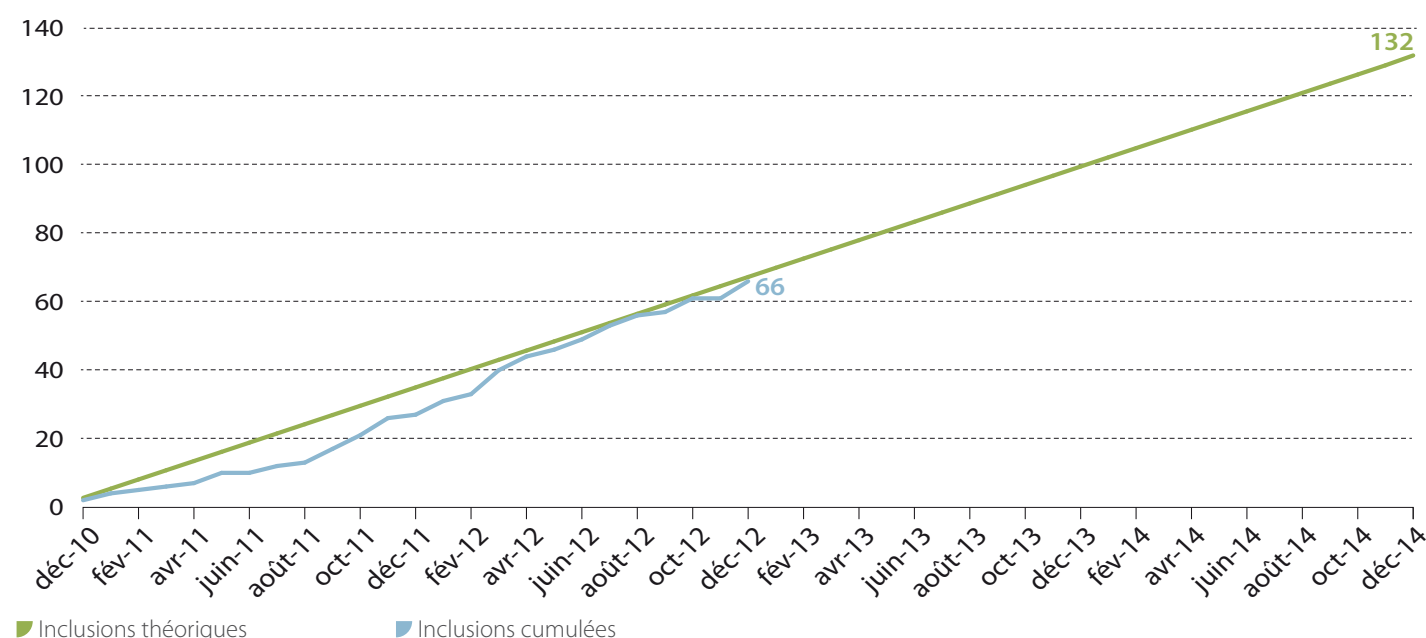
La première analyse par l'IDMC après l'inclusion des 20 premiers patients ayant au moins quatre mois de suivi dans chaque bras a eu lieu en novembre 2012. Aucune modification du protocole n'a été décidée. Il n'y aura pas de comparaison statistique prévue entre les deux bras. La période des inclusions a été prolongée de 2 ans, le rythme des inclusions étant assez lent. La fin théorique des inclusions est prévue pour juin 2014.

Au 31 décembre 2012

- **38 centres sont déclarés au CPP ;**
- **32 centres sont ouverts aux inclusions dont 9 centres ouverts en 2012 ;**
- **20 centres sont actifs ;**
- **66 patients ont été randomisés sur les 132 attendus au total.**

PRODIGE
PARTENARIAT DE RECHERCHE
EN ONCOLOGIE DIGESTIVE

PRODIGE 18 • ACCORD 22 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012



ÉTUDES EN COURS DE SUIVI



PRODIGE 4 • ACCORD 11

Investigateur coordonnateur :

Pr Thierry Conroy,
Institut de Cancérologie de Lorraine
(Vandœuvre-lès-Nancy)



Étude randomisée de phase II/III comparant l'association folfirinox (oxaliplatine/irinotécan/LV5FU) à la gemcitabine en première ligne de chimiothérapie de patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de la phase II est de comparer les taux de réponse objective entre les deux bras de traitement.

L'objectif principal de la phase III est de comparer la survie entre les deux bras de traitement.

L'objectif secondaire de la phase II est de comparer la toxicité des deux bras de traitement.

Les objectifs secondaires de la phase III sont de comparer la survie sans progression, le taux de réponse et la toxicité des deux bras de traitement.



Conduite et résultats

Le premier patient a été inclus en janvier 2005, et le dernier en octobre 2009. Au total, 342 patients ont été inclus, et une vingtaine est en suivi. Au vu des résultats de l'étude faisant du folfirinox le nouveau traitement de référence pour les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique, un laboratoire japonais a racheté la base de données de cette étude.

Un article sur la qualité de vie a été publié dans le *Journal of Clinical Oncology (JCO)* en 2012.

Au 31 décembre 2012

- 26 patients sur les 342 inclus sont en suivi.



PRODIGE 2 • ACCORD 12

Investigateur coordonnateur :

Pr Jean-Pierre Gérard,
Centre Antoine-Lacassagne (Nice)



Étude de phase III randomisée comparant l'effet préopératoire de deux schémas de radiochimiothérapie concomitante (45Gy versus 50 Gy + capécitabine + oxaliplatine) sur la stérilisation de la pièce opératoire dans les cancers résécables du rectum T3-T4-N0-2-M0

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'étudier l'efficacité d'une nouvelle association radiothérapie-chimiothérapie préopératoire 50 Gy + xelox (capécitabine + oxaliplatine) versus une radiochimiothérapie 45 Gy + capécitabine dans le traitement du cancer du rectum sur le taux de pièces opératoire stérilisées.

Les objectifs secondaires sont de comparer la toxicité des deux bras thérapeutiques, le taux de conservation sphinctérienne, le taux de résection R0, la survie sans récurrence à 36 mois, la survie globale, la fonction sphinctérienne et le taux de réponse clinique au traitement préopératoire.

Conduite et résultats

598 patients ont été inclus sur la période d'inclusion, allant de novembre 2005 à juillet 2008.

Certains patients sont en période de suivi, ceci afin d'évaluer la survie sans récurrence et la survie globale.

Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans le *Journal of Clinical Oncology (JCO)* en 2012.





ACCORD 13

Investigateur coordonnateur :

Pr Michel Ducreux,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Étude de phase II randomisée évaluant l'efficacité et la toxicité de l'association (bevacizumab + folfiri) et de l'association (bevacizumab + xeliri) en première ligne de chimiothérapie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer l'efficacité sur la survie sans progression à six mois du bevacizumab en association avec le folfiri ou le xeliri. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la toxicité de deux associations de traitement, le taux de réponse objective, le taux de contrôle tumoral, la durée de la réponse, la survie sans progression et la survie globale.

Conduite et résultats

Le premier patient a été inclus en mars 2006, et le dernier patient a été inclus en janvier 2008.
Au total, 145 patients ont été inclus.

Cet essai comprenait également une partie de recherche biologique sur prélèvements sanguins (CTC).

Un article sur les CTC est paru dans *Annals of Oncology* (Dr D. Malka).

Au 31 décembre 2012

40 patients sur les 145 inclus sont en suivi.



ACCORD 14

Investigateur coordonnateur :

Pr David Azria,
Institut régional du Cancer,
Montpellier / Val d'Aurelle (ICM)



Essai de phase II multicentrique étudiant l'impact de la séquence thérapeutique radiochimiothérapie préopératoire (50 Gy + capecitabine + oxaliplatine + cetuximab) suivie d'une chirurgie TME puis d'une chimiothérapie postopératoire (folfox 4 + cetuximab) dans les cancers du rectum localement avancés métastatiques synchrones avec métastases résécables d'emblée (T3-4 Nx ou T2 N+ M1)

Objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'étudier la survie sans progression à douze mois après chirurgie après une radiochimiothérapie concomitante (50 Gy + capecitabine + oxaliplatine) et du cetuximab dans les cancers du rectum localement avancés métastatiques synchrones avec métastases résécables d'emblée (T3-4 Nx ou T2 N+ M1).

Les objectifs secondaires étaient :

- évaluer la survie globale ;
- évaluer les toxicités (CTC AE v3.0) ;
- évaluer les réponses objectives sur les métastases mesurables ;
- évaluer le taux de récurrence locale ;
- évaluer les "Downstaging" et "Downsizing" pour les patients opérables ;
- évaluer les complications chirurgicales pour les patients opérés ;

- étudier les marqueurs prédictifs biologiques de réponse au cetuximab.

Conduite et résultats

Du fait d'un manque d'efficacité et d'un rythme d'inclusion trop faible, l'IDMC a décidé de stopper cet essai en janvier 2010.

Au 31 décembre 2012

10 patients sur les 16 inclus sont en suivi.



ACCORD 16

Investigateur coordonnateur :

Pr Éric Deutsch,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Étude de phase II multicentrique non randomisée étudiant l'impact de l'association radiochimiothérapie (65 Gy + cisplatine + 5FU) au cetuximab chez les patients présentant un cancer anal localement avancé

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la réponse tumorale objective (réponse complète et partielle) huit semaines après la fin du traitement (radiochimiothérapie + anti-EGFR + radiothérapie de complément) dans les cancers anaux localement avancés. Les objectifs secondaires étaient, entre autres, la survie sans colostomie, l'évaluation du contrôle local à huit semaines, l'évaluation de la survie sans rechute à cinq ans, l'évaluation de la réponse tumorale objective "intermédiaire".

Conduite et résultats

Cette étude est close depuis novembre 2010 suite à la survenue de toxicités notables.

Au 31 décembre 2012

Les 13 patients inclus sont toujours en suivi.



PRODIGE 5 • ACCORD 17

Investigateur coordonnateur :

Pr Thierry Conroy,
Institut de Cancérologie de Lorraine
(Vandœuvre-lès-Nancy)



Étude de phase II/III, comparant la radiochimiothérapie avec le folfox 4 à la radiochimiothérapie à base de 5FU-cisplatine (schéma Herskovic) en traitement de première ligne du cancer de l'oesophage inopérable

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude de phase II/III était de comparer la survie sans progression entre deux schémas de chimiothérapie associés à une radiothérapie concomitante : folfox 4 versus 5FU-cisplatine. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la survie globale, le taux de réponse endoscopique, le temps jusqu'à l'échec du traitement, la toxicité et la qualité de vie.



Conduite et résultats

D'octobre 2004 à août 2011, 267 patients ont été inclus. Le rapport final a été présenté au congrès de l'ASCO en juin 2012.

Au 31 décembre 2012

- 267 patients inclus pour la phase II/III ;
- 100 patients en suivi.

INCLUSIONS PAR TYPE D'ÉTABLISSEMENT

Assistance publique

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
AP-HM Hôpital La Timone - Marseille	4
AP-HM Hôpital Nord - Marseille	0
AP-HP Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière - Paris	7
AP-HP Hôpital Antoine Bécère - Clamart	0
AP-HP Hôpital Avicenne - Bobigny	4
AP-HP Hôpital Beaujon - Clichy	5
AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris	5
AP-HP Hôpital Henri Mondor - Créteil	1
AP-HP Hôpital Lariboisière - Paris	1
AP-HP Hôpital Louis Mourier - Colombes	0
AP-HP Hôpital Paul Brousse - Kremlin-Bicêtre	2
AP-HP Hôpital Saint-Antoine - Paris	7
AP-HP Hôpital Saint-Louis - Paris	0
AP-HP Hôpital Tenon - Paris	0
Total	36

CLCC

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Antoine-Lacassagne	9
Centre Eugène Marquis	9
Centre François Baclesse	3
Centre Georges-François Leclerc	10
Centre Léon Bérard	17
Centre Oscar Lambret	3
Centre Paul Strauss	15
Institut Bergonié	2
Institut Claudius Regaud	0
Institut Curie - Site Paris	1
Institut Curie - Site Saint-Cloud	3
Institut de Cancérologie de l'Ouest - René Gauducheau	35
Institut de Cancérologie de l'Ouest - Paul Papin	2
Institut de Cancérologie de Lorraine	7
Institut Gustave Roussy	18
Institut Jean Godinot	0
Institut Paoli-Calmettes	7
Institut régional du Cancer, Montpellier / Val d'Aurelle	23
Total	164

Établissements privés

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Catalan d'Oncologie - Perpignan	0
Centre Catherine de Sienne - Nantes	0
Centre de Radiothérapie Bourgogne - Lille	2
Centre d'oncologie et de radiothérapie de hautes énergies du Pays Basque - Toulouse	0
CHP Saint-Grégoire - Rennes	8
Clinique Armoricaïne de Radiologie - Saint-Brieuc	6
Clinique Claude Bernard - Albi	2
Clinique Saint-Jean Languedoc - Toulouse	0
Clinique Tivoli - Bordeaux	0
Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph - Paris	3
Hôpital Ambroise Paré - Marseille	1
Hôpital Privé Jean-Mermoz - Lyon	5
Hôpital Saint-Joseph - Marseille	1
Institut Mutualiste Montsouris - Paris	1
Institut Sainte-Catherine - Avignon	4
Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine - Bordeaux	5
Polyclinique de Blois - La Chaussée Saint-Victor	0
Polyclinique Francheville - Périgueux	1
Total	39

Hôpitaux publics

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Hospitalier de Béziers	0
Centre Hospitalier de Cholet	0
Centre Hospitalier de Perpignan - Hôpital Saint-Jean	3
Centre Hospitalier Départemental Vendée - Hôpital de La Roche-sur-Yon (CHD Les Oudaries)	2
Centre Hospitalier du Mittan - Montbéliard	7
Centre Hospitalier Intercommunal de la Côte Basque - Bayonne	0
Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges	0
Centre Hospitalier Le Mans	0
Centre Hospitalier Régional Sud Réunion - La Réunion	3
CH Belfort Montbéliard - Hôpital André Bouilloche	2
CH de Beauvais	0
CH de Blois	0
CH de la Région d'Annecy	1
CH du Moenchsberg - Hôpital Émile Muller - Mulhouse	0
CH Mont-de-Marsan - Hôpital Layné	0
CH Montpellier - Hôpital Saint-Éloi	1
CHR d'Orléans - Hôpital La Source	1
CHR Metz Thionville - Hôpital Bon Secours	0
CHR Metz Thionville - Hôpital Bel Air	0
CHR Reims - Hôpital Robert Debré	18

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
CHRU Brest - Hôpital A. Morvan	1
CHRU de Montpellier - Hôpital Saint-Éloi	5
CHRU de Tours - Hôpital Trousseau	3
CHRU Lille - Hôpital Huriez	4
CHU Amiens - Hôpital Nord	4
CHU Besançon - Hôpital Jean Minjoz	19
CHU Bordeaux - Hôpital Haut Lévéque	0
CHU Caen - Hôpital Côte de Nacre	3
CHU Clermont-Ferrand - Hôpital Estaing	2
CHU de Grenoble	2
CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren	3
CHU de Nancy - Hôpital Brabois Enfants	2
CHU de Nantes - Hôpital Hôtel Dieu	1
CHU de Saint-Étienne	4
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil	0
CHU Dijon - Hôpital Le Bocage	4
CHU Nice - Hôpital de l'Archet 2	0
CHU Poitiers	2
CHU Rouen	3
CHU Toulouse - Hôpital Purpan	11
Hôpitaux Civils de Colmar - Hôpital Pasteur	3
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Hôpital Hautepierre	1
Hospices Civils de Lyon - Hôpital Édouard Herriot	0
Hospices Civils de Lyon - Hôpital Lyon Sud	24
Total	139



GETUG

PRÉSIDENT DU GROUPE

Pr Stéphane Culine

Hôpital Saint-Louis
AP-HP Paris

CHEF DE PROJETS

Muriel Habibian

Tél. : 01 76 64 78 07
m-habibian@unicancer.fr

ASSISTANTE DE PROJETS

Brigitte Lemonnier

Tél. : 01 44 23 55 73
b-lemonnier@unicancer.fr

ARC COORDONNATEUR

Hélène Manduzio

Tél. : 01 71 93 63 63
h-manduzio@unicancer.fr

“Le Groupe d’étude des tumeurs urogénitales (GETUG) est toujours dynamique et actif puisqu’il compte neuf études en cours et a permis à 3004 patients de bénéficier d’un traitement et d’un suivi dans le cadre d’études cliniques depuis 2002. Le GETUG est dédié à la réflexion et à l’élaboration de projets d’études cliniques en onco-urologie. Ce groupe multidisciplinaire rassemble des oncologues médicaux, des radiothérapeutes, des urologues, des biostatisticiens ainsi que des anatomopathologistes.

Cette année s’est inscrite dans le maintien d’une collaboration forte entre l’Association française d’urologie (AFU) et UNICANCER et d’une participation active des différentes structures hospitalières nationales, dont les CLCC, les centres hospitaliers (CHU, CHR), mais aussi les cliniques et centres privés.

L’année 2012 a vu la fin des inclusions dans la première étude internationale menée par le GETUG (GETUG 13) dans les tumeurs du testicule (ouverte en 2003 en France, en 2004 aux États-Unis et en 2005 en Slovaquie et fermée aux inclusions en mai 2012), ainsi que l’analyse des données de l’étude GETUG/AFU 15, étude nationale ouverte en 2008. Les résultats de cette étude ont fait l’objet d’une communication orale présentée au congrès européen de l’ESMO. La reconnaissance internationale du groupe s’est par ailleurs confirmée avec la présentation des résultats de deux essais, sous forme d’un poster et d’une publication de l’étude GETUG 12 dans l’*European Journal of Cancer* (EJC). Le travail du groupe a aussi permis de mettre en place une nouvelle étude nationale (GETUG/AFU 22) dans le cancer de la prostate fin 2012.

Pour 2013, les résultats de trois autres études (GETUG 12, GETUG 14 et GETUG/AFU 16) devraient être disponibles d’ici la fin de l’année. Parallèlement, deux nouvelles études internationales de grande envergure vont débuter, au moins en France. Ces études posent à la fois des questions stratégiques de prise en charge thérapeutique, médicale et radiothérapique, dans le cancer de la prostate. Un volet qualité de vie, incontournable dans l’évaluation d’une meilleure prise en charge des patients, est également intégré.

Outre l’amélioration de la prise en charge des patients, ces études promues par UNICANCER mettent en lumière la reconnaissance nationale et internationale de la recherche clinique menée en France au sein du groupe GETUG.”

Pr Stéphane Culine

ÉTUDE OUVERTE AUX INCLUSIONS EN 2012



GETUG-AFU 22 UC 0160/1204

Investigateur coordonnateur :

Dr Stéphane Guerif,
CHU de Poitiers

Investigateur co-coordonnateur :

Pr Laurent Salomon,
Hôpital Henri Mondor (Créteil)



Étude de phase II randomisée multicentrique comparant l'efficacité d'une hormonothérapie courte concomitante à une radiothérapie versus une radiothérapie exclusive dans le traitement de rattrapage de patients présentant un PSA détectable après prostatectomie totale

Cette étude multicentrique prévoit l'inclusion de 122 patients dans une quarantaine de centres participants. Le traitement à l'étude consiste en une randomisation en ouvert dans deux bras parallèles, dans lesquels les patients reçoivent soit une radiothérapie à 66 Gy exclusive, soit une radiothérapie à 66 Gy associée à 6 mois d'hormonothérapie par dégarelix (Firmagon®).

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cet essai est d'étudier l'efficacité de l'association hormonothérapie courte par dégarelix (6 mois) + radiothérapie (loges prostatique à 66 Gy, pelvis à 46 Gy) comparativement à une radiothérapie exclusive, en terme de survie sans événements dans le traitement du PSA détectable après prostatectomie totale.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation :

- de la survie sans événement biologique ;
- de la survie sans événement clinique ;
- de la survie sans métastase ;
- de la toxicité aiguë et tardive de l'association d'une hormonothérapie à une radiothérapie ;
- de la toxicité aiguë et chronique de la modalité de

radiothérapie (conformationnelle ou modulation d'intensité) et du type de contrôle (IGRT hebdomadaire, IGRT quotidienne) ;

- de la qualité de vie des patients (questionnaires QLQ-C30, PR25 et IPSS) ;
- de la cinétique de la testostéronémie et corrélation avec la cinétique du PSA.

Conduite et résultats

Cette étude a été ouverte aux inclusions en décembre 2012 et doit permettre d'inclure 122 patients avant décembre 2014. Une analyse intermédiaire est prévue sur les données des 30 premiers patients qui ont réalisé le bilan de radiothérapie (à un mois après le début du traitement).

Au 31 décembre 2012

Aucun patient n'était inclus dans cette étude. Ce bilan n'est cependant pas négatif avec l'ouverture de deux centres uniquement mi-décembre sur les 30 centres en attente d'activation.

ÉTUDE CLOSE AUX INCLUSIONS EN 2012



GETUG 13 UC 0160/0206

Investigateur coordonnateur :

Pr Karim Fizazi,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Stratégie adaptée au pronostic pour l'usage d'une chimiothérapie dose-dense chez des patients atteints de tumeurs germinales non séminomateuses disséminées de mauvais pronostic (y compris les tumeurs médiastinales primitives): essai de phase III.

Cette étude de stratégie adaptée au pronostic pour l'usage d'une chimiothérapie dose-dense chez des patients atteints de tumeurs germinales non séminomateuses disséminées (TGNS) de mauvais pronostic s'est poursuivie en 2012 en France et à l'international, toujours avec la participation du MD Anderson à Houston (États-Unis) et du NCI à Bratislava (Slovaquie).

Objectifs de l'étude

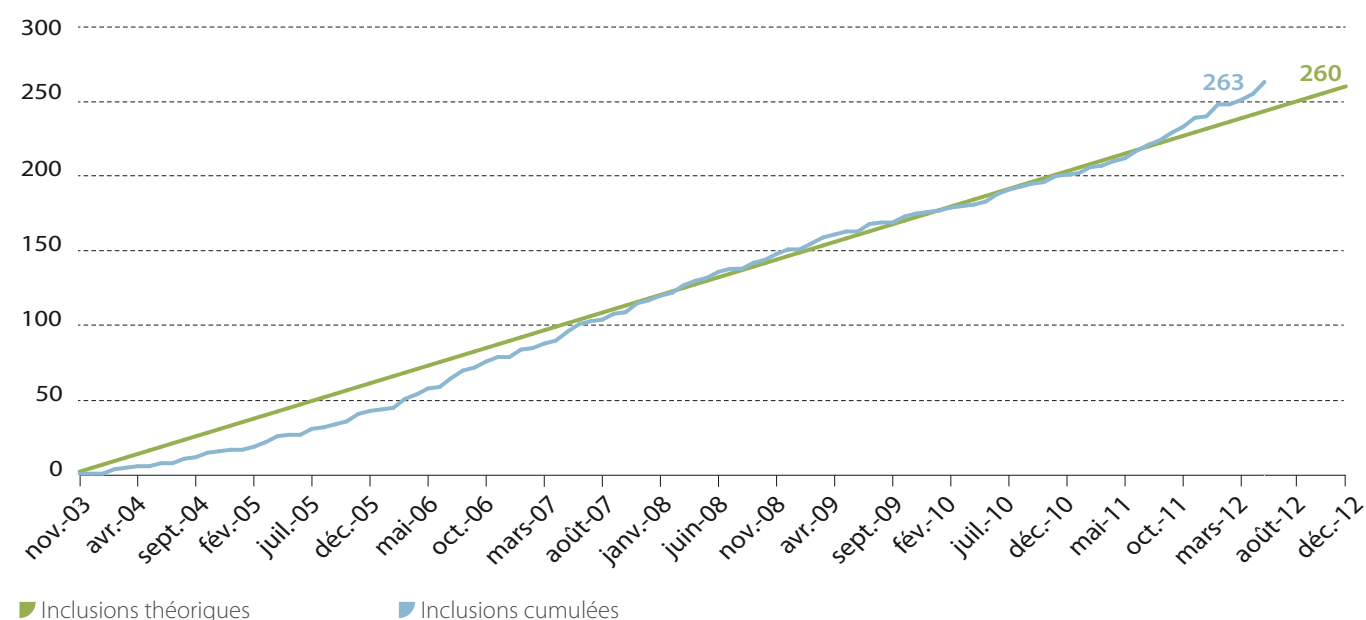
La survie sans progression de patients atteints de TGNS de mauvais pronostic est l'objectif de l'essai. Ces patients, qui présentent une décroissance lente du taux sérique des marqueurs tumoraux après un cycle du protocole Bléomycine-étoposide-cisplatine (BEP) vont recevoir, de manière aléatoire, soit trois cycles supplémentaires de BEP, soit un protocole taxol-BEP-oxaliplatine/cisplatine-ifosfamide-bléomycine appelé dose-dense.

Conduite et résultats

À l'issue d'une période d'inclusion de 9 ans (ouverture en novembre 2003), le dernier patient a été enregistré dans l'étude en mai 2012. Au total, 263 patients ont été enregistrés dont 28 aux États-Unis et 25 en Slovaquie. L'analyse finale de cette étude a été menée fin 2012, un comité indépendant de revue des données (IDMC) a été réuni afin d'analyser les données d'efficacité et de tolérance du traitement testé.

Les résultats de cette analyse finale devraient être communiqués lors du congrès de l'ASCO 2013.

GETUG 13 - UC 0160/0206 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012



ÉTUDES EN COURS D'INCLUSION EN 2012



GETUG-AFU 17 UC 0160/0702

Investigateur coordonnateur :

Dr Pierre Richaud,
Institut Bergonié (Bordeaux)

Investigateur co-coordonnateur :

Pr Vincent Ravery,
Hôpital Bichat (Paris)



Étude randomisée multicentrique comparant une radiothérapie adjuvante immédiate associée à une hormonothérapie courte par un analogue LH-RH (Décapeptyl® LP) versus une radiothérapie différée à la rechute biochimique associée à une hormonothérapie courte par un analogue LHRH (Décapeptyl® LP) chez des patients opérés d'un cancer de la prostate pT3 R1 pN0 ou pNx, de risque intermédiaire

Objectifs de l'étude

L'étude s'adresse aux patients opérés par prostatectomie totale pour un cancer de la prostate pT3 R1 pN0 ou pNx, et avec un PSA postopératoire indosable. Elle vise à comparer l'efficacité d'un traitement adjuvant postopératoire systématique par hormonothérapie courte et radiothérapie de la loge de prostatectomie au même traitement délivré au moment de la récurrence biochimique ($0,2 \text{ ng/ml} < \text{PSA} < 1 \text{ ng/ml}$).

Conduite et résultats

Après sélection et randomisation des patients, deux stratégies sont comparées :

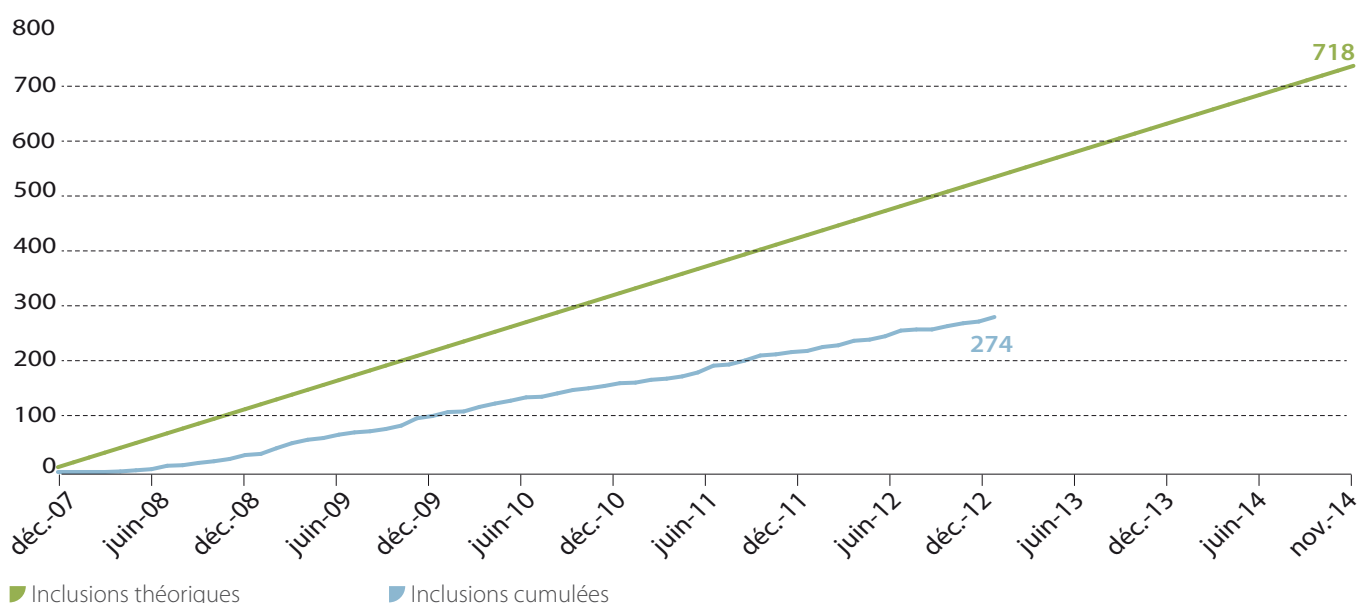
- soit le bras A de traitement avec Décapeptyl® LP et radiothérapie conformationnelle de la loge de prostatectomie à 66 Gy (sept semaines de traitement) mis en route uniquement au moment de la rechute biochimique ;
- soit le bras B de traitement avec Décapeptyl® LP et radiothérapie conformationnelle de la loge de prostatectomie

à 66 Gy mis en route dans les six mois suivant la chirurgie. Le critère de jugement principal est la survie sans événement, calculée depuis la date de randomisation jusqu'à la date de première mise en évidence d'une progression documentée, ou de décès (quelle qu'en soit la cause), ou de dernières nouvelles. Les autres critères évalués sont la survie globale, les toxicités aiguës ou tardives, ainsi que la qualité de vie et la dépendance fonctionnelle des patients de plus de 75 ans. Cette étude a été ouverte aux inclusions en décembre 2007 et aurait dû permettre d'inclure 718 patients pour novembre 2012.

Au 31 décembre 2012

Après la fin prévue de la période d'inclusions, seuls 274 patients étaient inclus dans l'étude GETUG-AFU 17 (contre 718 patients prévus). Il a donc été décidé de poursuivre les inclusions jusqu'à décembre 2014. Nous espérons que ce prolongement de la période d'inclusion permettra d'atteindre l'objectif des 10 à 12 patients inclus par mois.

GETUG-AFU 17/0702 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012





GETUG-AFU 18 UC 0160/0706

Investigateur coordonnateur :

Pr Christophe Hennequin,
Hôpital Saint-Louis (Paris)

Investigateur co-coordonnateur :

Pr Luc Cormier,
*Hôpital du Bocage, Centre hospitalier
universitaire (Dijon)*



Étude de phase III comparant une irradiation à la dose de 80 Gy à une irradiation de 70 Gy dans les cancers de la prostate du groupe défavorable en association avec une hormonothérapie longue

Le but de cet essai de phase III est de comparer un bras radiothérapie 80 Gy versus un bras radiothérapie 70 Gy en association avec une hormonothérapie longue (agonistes de la LH-RH pendant trois ans maximum) dans les cancers de la prostate du groupe défavorable. Cet essai multicentrique est mené en ouvert avec une randomisation en deux groupes parallèles, dans lesquels les patients reçoivent soit une radiothérapie 80 Gy, soit une radiothérapie 70 Gy avec, dans les deux cas, une hormonothérapie longue.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cet essai est d'évaluer l'impact d'une augmentation de dose de 10 Gy sur la survie sans progression clinique ou biochimique à cinq ans. Une évaluation de la survie globale et spécifique, des toxicités aiguës et tardives des différentes modalités de radiothérapie (conformationnelle ou IMRT) ainsi que l'évaluation des toxicités de l'augmentation de dose associée à l'hormonothérapie sont les objectifs secondaires de cette étude. Enfin, une évaluation de la qualité de vie est prévue.

Conduite et résultats

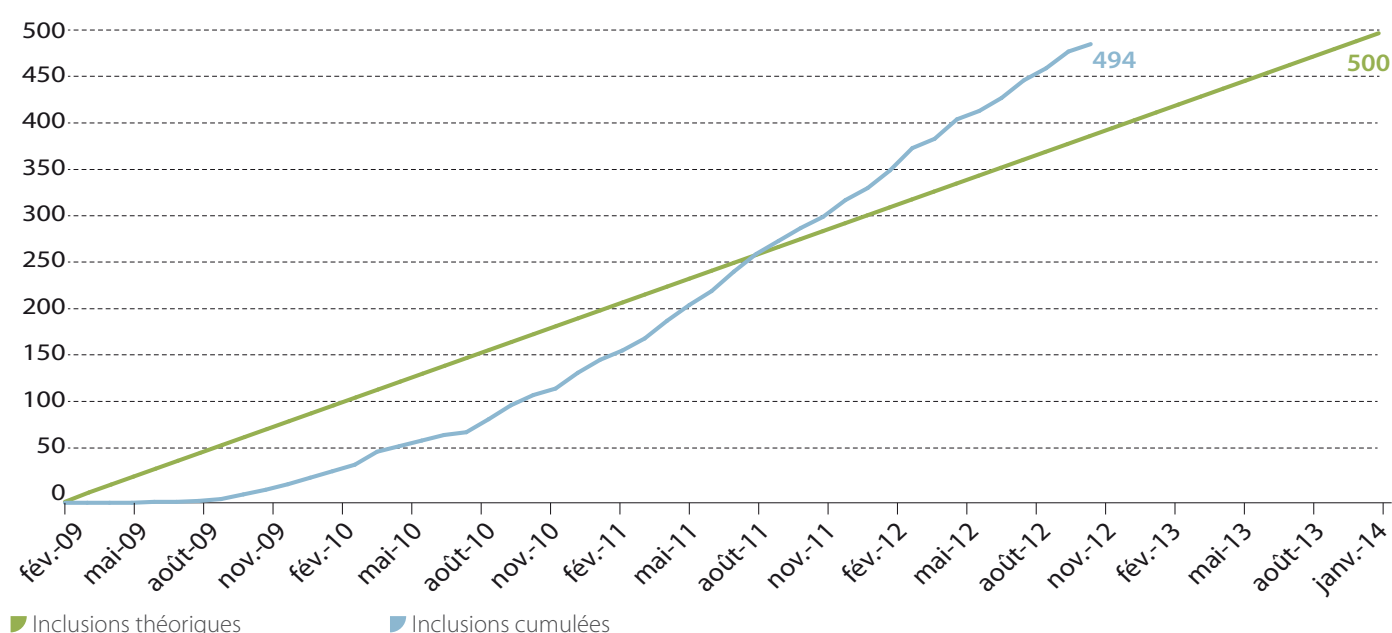
Cette étude a été ouverte aux inclusions en avril 2009 et doit permettre d'inclure 500 patients en janvier 2014.

Au 31 décembre 2012

494 patients étaient inclus dans cette étude soit une avance d'une centaine de patients sur la courbe théorique. Nous espérons donc atteindre les 500 patients prévus au protocole avant la fin 2013.

En 2012, un IDMC intermédiaire consistant en l'analyse de tolérance sur les 140 premiers patients à six mois de suivi post-radiothérapie s'est tenu le 6 novembre. Les résultats, évalués avec l'échelle de toxicité CTC-AE V3, montrent un profil de tolérance tout à fait acceptable.

GETUG-AFU 18 - UC 0160/0706 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012





GETUG-AFU 19 UC 0160/0903

Investigateur coordonnateur :

Pr Stéphane Culine,
Hôpital Saint-Louis (Paris)

Investigateur co-coordonnateur :

Dr Hervé Wallerand,
Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire
(Bordeaux)



Méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine intensif (MVAC-I) avec ou sans panitumumab dans le traitement de première ligne des carcinomes urothéliaux avancés chez des patients qui ne portent pas de mutations HRAS ni KRAS. Étude de phase II randomisée

Le but de cet essai de phase II est d'évaluer l'efficacité de l'association d'une chimiothérapie intensive (MVAC-I) à une thérapie ciblée par panitumumab, dans le traitement de première ligne des carcinomes urothéliaux avancés chez les patients qui ne portent pas de mutations HRAS ni KRAS.

Cette étude multicentrique prévoit la randomisation de 93 patients dans une quinzaine de centres participants. Le traitement à l'étude consiste en six cycles de MVAC-I avec ou sans panitumumab. Pour les patients qui reçoivent du panitumumab, il est prévu, s'il est bien toléré, de le poursuivre jusqu'à progression de la maladie.

Les patients sont suivis jusqu'à progression de leur maladie ou au maximum jusqu'à deux ans après la fin de leur chimiothérapie MVAC-I.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cet essai est d'évaluer l'efficacité en termes de survie sans progression à neuf mois de cette association MVAC-I avec ou sans panitumumab.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation :

- de la toxicité (selon les NCI-CTC AE v 4.0) ;
- de la réponse objective (selon les critères RECIST v1.1) ;
- de la survie globale ;

- du temps jusqu'à progression ;
- de la corrélation entre la réponse objective, la survie globale, le temps jusqu'à progression et les variables biologiques (étude biologique ancillaire).

Conduite et résultats

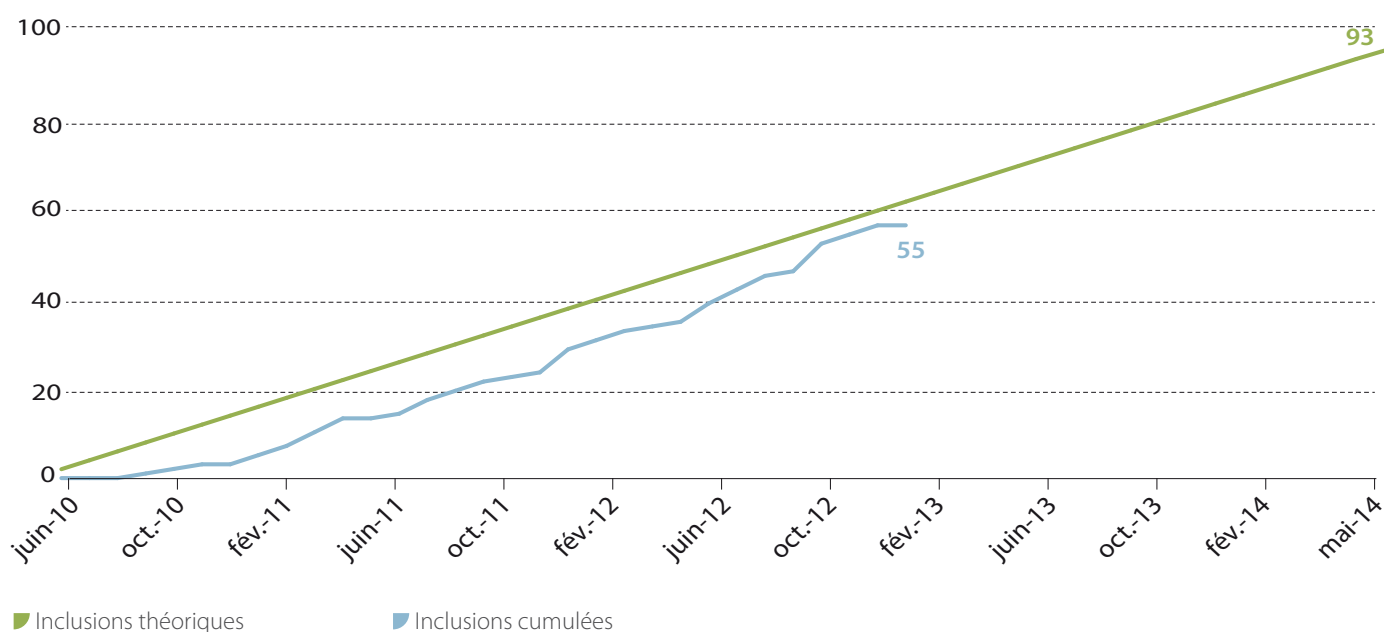
L'ouverture de cet essai a eu lieu en juin 2010 et devait permettre d'inclure 93 patients avant juin 2012. Au vu du rythme, la période d'inclusion a été prolongée de deux ans soit jusqu'en juin 2014.

Au 31 décembre 2012

À cette date, 55 patients étaient randomisés.

Une analyse (IDMC) pour revue des toxicités a été réalisée après l'inclusion du dixième patient dans le bras B expérimental (MVAC-I + panitumumab) et à l'issue de la chimiothérapie. Cette analyse a conclu que, le profil de toxicité étant acceptable, l'étude serait poursuivie.

GETUG-AFU 19- UC 0160/0903 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012





AFU-GETUG 20 UC-0160/0310

Investigateur coordonnateur :

Dr François Rozet,
Institut mutualiste Montsouris (Paris)

Investigateur co-coordonnateur :

Pr Stéphane Culine,
Hôpital Saint-Louis (Paris)



Étude de phase III randomisée évaluant le bénéfice d'un traitement hormonal adjuvant par leuproréline acétate (Eligard® 45 mg) pendant 24 mois après prostatectomie totale chez des patients à haut risque de récurrence

Cette étude multicentrique prévoit l'inclusion de 700 patients dans une quarantaine de centres participants. Le traitement à l'étude consiste en une randomisation en ouvert dans deux bras parallèles consistant soit en un suivi simple sans traitement, soit en une injection semestrielle de leuproréline acétate (Eligard® 45 mg) durant vingt-quatre mois.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cet essai est d'évaluer l'efficacité du traitement hormonal adjuvant par leuproréline acétate (Eligard® 45 mg) en termes de survie sans métastases à dix ans.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation :

- de l'évolution du PSA ;
- de l'évaluation de la testostéronémie ;
- de la survie spécifique ;
- de la survie globale ;
- de la tolérance ;
- de la qualité de vie (QLQ-C30).

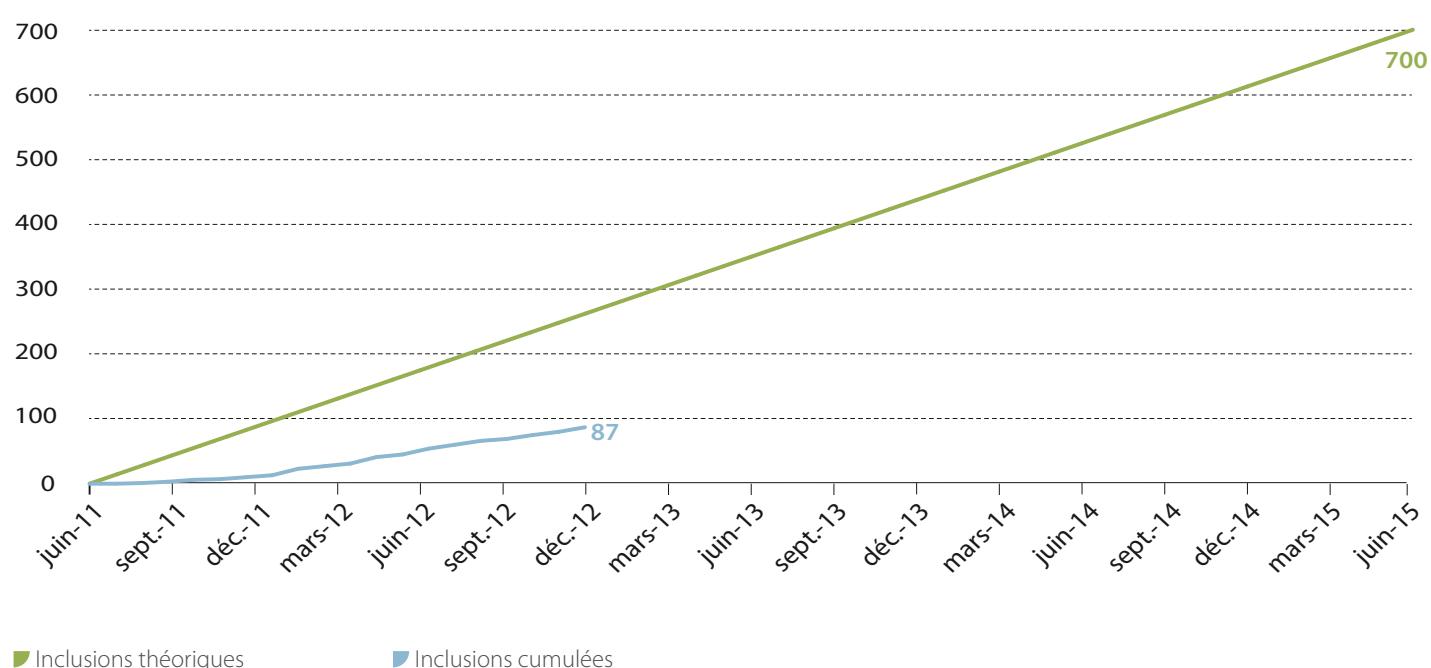
Conduite et résultats

Cette étude a été ouverte aux inclusions en juin 2011 et doit permettre d'inclure 700 patients avant juin 2015.

Au 31 décembre 2012

87 patients étaient inclus soit un retard de 134 patients selon la courbe théorique des inclusions. Nous espérons augmenter le taux de recrutement dans l'étude avec une ouverture prochaine de centres en Allemagne. Une analyse (IDMC) est prévue au 125^e événement, soit, selon nos estimations, environ six ans et demi après le début de l'étude.

AFU-GETUG 20/ UC-0160/0310 • Cumul des inclusions au 31 décembre 2012



ÉTUDES EN COURS DE SUIVI



GETUG 12 UC 0160/0203

Investigateur coordonnateur :

Pr Karim Fizazi,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Étude de phase III comparant l'association traitement hormonal + chimiothérapie (docétaxel-estramustine) au traitement hormonal seul en situation néoadjuvante des cancers de la prostate localement avancés ou à haut risque de rechute

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de tester l'intérêt de l'adjonction d'une chimiothérapie néoadjuvante à un analogue de la LH-RH chez les patients atteints de cancer de la prostate localement avancé ou à haut risque de rechute. Pour cela, on compare la survie sans progression clinique ou biologique de patients traités par analogue de la LHRH + docétaxel-estramustine ou analogue de la LH-RH seul.

Le traitement néoadjuvant est suivi, dans les deux groupes, du traitement local associé à un analogue de la LH-RH pendant une durée totale de trois ans. Outre la survie globale et la survie sans progression clinique, les objectifs secondaires sont la tolérance au traitement, la

réponse biologique évaluée sur le taux de PSA à trois mois au terme du traitement d'induction, la réponse échographique et la qualité de vie.

Conduite et résultats

L'étude est fermée aux inclusions depuis novembre 2006 et les 413 patients inclus sont en cours de suivi. Les résultats issus de l'analyse finale ont été publiés dans la revue *European Journal of Cancer* parue en janvier 2012. Le suivi des patients est poursuivi pour une analyse avec un suivi médian de sept ans demandée par le second IDMC qui s'est tenu en décembre 2010. Cette analyse est prévue fin 2013.



GETUG 14 - UC 0160/0207

Investigateur coordonnateur :

Pr Bernard Dubray,
Centre Henri Becquerel (Rouen)



Étude randomisée multicentrique évaluant l'efficacité d'une hormonothérapie courte préalable et concomitante à une radiothérapie conformationnelle exclusive à visée curative pour cancer localisé à la prostate de pronostic intermédiaire.

Cette étude compare l'efficacité d'une hormonothérapie courte préalable et concomitante à une radiothérapie conformationnelle exclusive à visée curative chez des patients atteints d'un cancer localisé à la prostate de pronostic intermédiaire.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal est de tester l'intérêt d'une hormonothérapie courte par blocage androgénique complet de quatre mois chez des patients bénéficiant de l'escalade de dose en radiothérapie externe à la dose de 80 Gy. Après randomisation, le patient reçoit soit une radiothérapie exclusive, soit une radiothérapie associée à une hormonothérapie.

Outre l'évaluation de la valeur et du délai d'obtention du nadir du taux de PSA pour le bras radiothérapie exclusive, la comparaison de la survie globale, de la toxicité aiguë et tardive ainsi que de la qualité de vie est l'objectif secondaire de cette étude.

Conduite et résultats

Suite au rythme lent des inclusions, cet essai a été fermé aux inclusions le 30 juin 2010 et aura permis d'inclure 377 patients au total sur les 450 prévus. En 2010, une première analyse a démontré l'intérêt de poursuivre le suivi des patients pour l'analyse finale planifiée fin 2013.



GETUG-AFU 15 UC0160/0403

Investigateur coordonnateur :

Dr Gwenaëlle Gravis,
Institut Paoli-Calmettes (Marseille)



Essai randomisé de phase III comparant l'association traitement hormonal + docétaxel au traitement hormonal seul dans les cancers de la prostate métastatiques

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de comparer le bénéfice sur la survie globale à 36 mois du docétaxel + hormonothérapie au traitement hormonal seul. Les objectifs secondaires permettent d'évaluer la survie sans progression à 24 mois, de comparer la qualité de vie, le coût de traitement et la tolérance au traitement. La réalisation de deux études parallèles fait également partie des objectifs secondaires :

- étude des profils d'expression génique tumoraux à l'aide de biopuces à ADN et de Tissue Micro-Arrays, ceci dans le but de rechercher des liens statistiques entre ces profils d'expression génique tumoraux et les paramètres de survie (survie globale, survie sans progression clinique ou biologique) dans chacun des bras du protocole et sur l'ensemble des deux bras ;

- étude exploratoire protéomique sérique en SELDITOF MS visant à rechercher des corrélations avec les paramètres histocliniques et/ou moléculaires déjà établis, et à identifier une ou des signature(s) protéique(s) à valeur pronostique et/ou prédictive de la réponse thérapeutique.

Conduite et résultats

Cet essai est fermé aux inclusions depuis décembre 2008 et a permis l'inclusion de 385 patients. L'analyse finale a été réalisée en début d'année 2012. Les résultats ont fait l'objet d'une communication au congrès de l'ESMO 2012 et montrent une augmentation de la survie sans progression chez les patients traités par la combinaison docétaxel + hormonothérapie.



GETUG-AFU 16 UC0160/0504

Investigateur coordonnateur :

Dr Christian Carrie,
Centre Léon Bérard (Lyon)

Investigateur co-coordonnateur :

Pr Alain Ruffion,
Centre hospitalier Lyon Sud (Pierre-Bénite)



Étude randomisée multicentrique comparant l'efficacité d'une hormonothérapie courte par Zoladex® concomitante à une radiothérapie versus une radiothérapie exclusive, dans le traitement de rattrapage des rechutes biologiques de cancer de la prostate après chirurgie

Objectifs de l'étude

L'étude a pour objectif de comparer l'efficacité d'une hormonothérapie courte par Zoladex® concomitante à une radiothérapie versus une radiothérapie exclusive, dans le traitement de rattrapage des rechutes biologiques de cancer de la prostate après chirurgie.

Les patients inclus dans cet essai présentent un adénocarcinome de type pT2 ou pT3 ou pT4 (par atteinte de col vésical), traité préalablement par chirurgie. Les patients sont randomisés en deux groupes de traitements :

- soit le bras A : radiothérapie exclusive ;
- soit le bras B : radiothérapie + Zoladex®.

Des objectifs secondaires d'évaluation de la survie globale, de la survie spécifique sans métastase, des toxicités aiguës et tardives et du taux d'obtention du nadir du taux de PSA sont prévus. Enfin, un questionnaire de qualité de vie est rempli par le patient un an et cinq ans

après la fin de la radiothérapie. Une évaluation de la dépendance fonctionnelle des patients de plus de 75 ans est aussi recueillie un an et cinq ans après la radiothérapie.

Conduite et résultats

Cette étude a été ouverte aux inclusions en octobre 2006. Le rythme d'inclusion ayant été d'emblée soutenu, la fin des inclusions a été anticipée et atteinte dès le 31 mars 2010. Au final, 743 patients ont été inclus dans l'étude dans 43 centres en 2010. Ces patients sont maintenant en cours de suivi. Une analyse intermédiaire a été réalisée au 64^e événement, en décembre 2012. Le suivi des patients est en vue de l'analyse finale prévue en juin 2013.

EN CONCLUSION

L'activité du groupe GETUG poursuit son ascension en 2012 avec l'amorce de points finaux pour certaines études, la réalisation d'analyses finales et l'ouverture d'une nouvelle étude. Un gros travail de préparation de deux nouvelles études internationales a été réalisé pour

un dépôt et une ouverture en 2013. La volonté du groupe s'affirme encore dans l'étude des facteurs prédictifs de survenue de cancer grâce à des études ancillaires qui seront développées en parallèle des volets cliniques des études.

INCLUSIONS PAR TYPE D'ÉTABLISSEMENT

Assistance publique

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
AP-HM Hôpital La Timone Adultes	0
AP-HM Hôpital Nord Marseille	0
AP-HP Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière	4
AP-HP Hôpital Cochin	0
AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou	0
AP-HP Hôpital Henri Mondor	12
AP-HP Hôpital Saint-Louis	13
AP-HP Hôpital Tenon	0
Total	29

Centres étrangers

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Slovaquie - NCT - Bratislava	3
États-Unis - MDACC - Houston	1
Total	4

CLCC

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Antoine-Lacassagne	0
Centre Eugène Marquis	3
Centre François Baclesse	23
Centre Georges-François Leclerc	0
Centre Henri Becquerel	8
Centre Jean Perrin	1
Centre Léon Bérard	18
Centre Oscar Lambret	2
Centre Paul Strauss	2
Institut Bergonié	30
Institut Claudius Regaud	2
Institut Curie - Site Paris	0
Institut de Cancérologie de l'Ouest - René Gauducheau	19
Institut de Cancérologie de l'Ouest - Paul Papin	4
Institut de Cancérologie de Lorraine	14
Institut Gustave Roussy	3

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Institut Jean Godinot	0
Institut Paoli-Calmettes	10
Institut régional du Cancer Montpellier / Val d'Aurelle	4
Total	143

Établissements privés

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Azuréen de Cancérologie	15
Centre de Cancérologie Paris Nord - Sarcelles	0
Centre de Radiothérapie de la Robertsau - Strasbourg	0
Centre de Radiothérapie et de Cancérologie - La Chaussée-Saint-Victor	0
Centre d'Oncologie de La Theuillerie - Ris-Orangis	0
Centre d'Oncologie - Gentilly	2
Centre d'Oncologie Saint-Yves - Vannes	0
Centre Étienne Dolet - Saint-Nazaire	1
Centre Guillaume Le Conquérant - Le Havre	0
Centre Hospitalier Privé Polyclinique du Littoral	2
Centre Marie Curie - Valence	1
Centre Médical ONCOGARD / Clinique Valdegour - Nîmes	0
Clinique Armoricaine de Radiologie - Saint-Brieuc	0
Clinique Calabet (CROMG) - Agen	0
Clinique Clémentville - Montpellier	0
Clinique de l'Alliance	3
Clinique du Parc - Toulouse (Clinique Pasteur ONCORAD)	8
Clinique du Pont de Chaumes - Montauban	1
Clinique Générale	1
Clinique Léonard de Vinci	12
Clinique Médipole Saint-Roch	1
Clinique Mutualiste	0
Clinique Pasteur - Toulouse	14
Clinique Saint-Roch - Montpellier	1
Clinique Victor Pauchet	1
Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon - Paris	1
Hôpital Foch - Suresnes	0
Institut Mutualiste Montsouris - Paris	14
Oncodoc Centre Radiothérapie Oncologie	0
Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine	0
Polyclinique de Courlancy - Reims	1
Polyclinique de la Louvière - Lille	0
Polyclinique de l'Ormeau	0
Polyclinique du Parc - Site Maurice Tubiana	0
Polyclinique Francheville - Périgueux	1
Polyclinique Marzet - Pau	4
Total	84

Hôpitaux publics

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Hospitalier de Chambéry	3
Centre Hospitalier Départemental Vendée - Hôpital de La Roche-sur-Yon (CHD Les Oudaries)	0
CH Chartres - Hôpital Louis Pasteur	0
CH de la Région d'Annecy	0
CH de Libourne - Hôpital Robert Boulin	1
CH de Pontoise - Hôpital René Budos	1
CH de Rodez	0
CHR d'Orléans - Hôpital La Source	17
CHR Metz Thionville - Hôpital Bel Air	1
CHR Metz Thionville - Hôpital Bon Secours	0
CHRU Brest - Hôpital A. Morvan	1
CHRU Brest - Hôpital Caval Blanche	0
CHRU de Montpellier - Hôpital Lapeyronie	0
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau	5
CHRU Lille	1
CHU Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied	0
CHU de Besançon	1
CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin	3
CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren	4
CHU de Nancy	0
CHU de Nantes - Hôpital Hôtel Dieu	0
CHU de Nice - Hôpital Pasteur	0
CHU de Nîmes	4
CHU de Pointe-à-Pitre	0
CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou	7
CHU de Saint-Étienne - Hôpital Nord	0
CHU de Strasbourg	3
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil	3
CHU Dijon - Hôpital le Bocage	0
CHU Hôpitaux de Bordeaux - Hôpital Saint-André	2
CHU Poitiers	0
CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle	1
HIA Val de Grâce	1
Hôpitaux Civils de Colmar - Hôpital Pasteur	0
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Hôpital Civil	2
Hospices Civils de Lyon - Hôpital Édouard Herriot	5
Hospices Civils de Lyon - Hôpital Lyon Sud	6
Institut de Cancérologie de la Loire - Saint-Priest-en-Jarrez	36
Total	108



HEAD & NECK GROUP

UCH&N

PRÉSIDENT DU GROUPE

Pr Joël Guigay

*Institut Gustave Roussy, Villejuif
joel.guigay@igr.fr*

CHEF DE PROJETS

Karine Buffard

*Tél. : 01 44 23 55 77
k-buffard@unicancer.fr*

ASSISTANTE DE PROJETS

Estelle Hantrais-Gervois

*Tél. : 01 76 64 78 08
e-hantrais-gervois@unicancer.fr*

ARC COORDONNATEUR

Naïma Bonnet

*Tél. 01 44 23 04 11
n-bonnet@unicancer.fr*

“C réé il y a vingt-cinq ans, ce groupe qui était initialement un groupe de réflexion des ORL des Centres se réunissant à la FNCLCC (aujourd’hui UNICANCER) a été réactivé en 2009.

L’année 2012 a été une année de “construction” du groupe Head & Neck. En effet, deux statisticiens et deux anapathologistes référents ont été nommés permettant ainsi un renforcement dans l’élaboration des projets.

L’étude ORL 03 a été ouverte aux inclusions en 2012 et est un succès, en particulier, en termes de recrutement.

L’étude PACSA (étude de phase II évaluant l’efficacité du pazopanib chez des patients ayant un carcinome des glandes salivaires en rechute et/ou métastatique) a été mise en œuvre et soumise aux autorités.

Le défi du groupe Head & Neck d’UNICANCER pour 2013: continuer sa multidisciplinarité, augmenter le panel d’essais thérapeutiques innovants à son actif, développer la recherche de transfert dans ses études ainsi que la collaboration avec des groupes coopérateurs.”

Pr Joël Guigay

ÉTUDE OUVERTE AUX INCLUSIONS EN 2012



ORL 03. CABAZITAXORL

Investigateur coordonnateur

Dr Jérôme Fayette,
Centre Léon Bérard (Lyon)



Étude de phase II, ouverte, multicentrique, évaluant le cabazitaxel chez des patients ayant un cancer épidermoïde de la sphère ORL récurrent ou métastatique après échec de traitement par un platine, le cetuximab et les taxanes.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'efficacité du cabazitaxel en termes de non-progression évaluée à 6 semaines, dans le traitement de patients atteints de cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique.

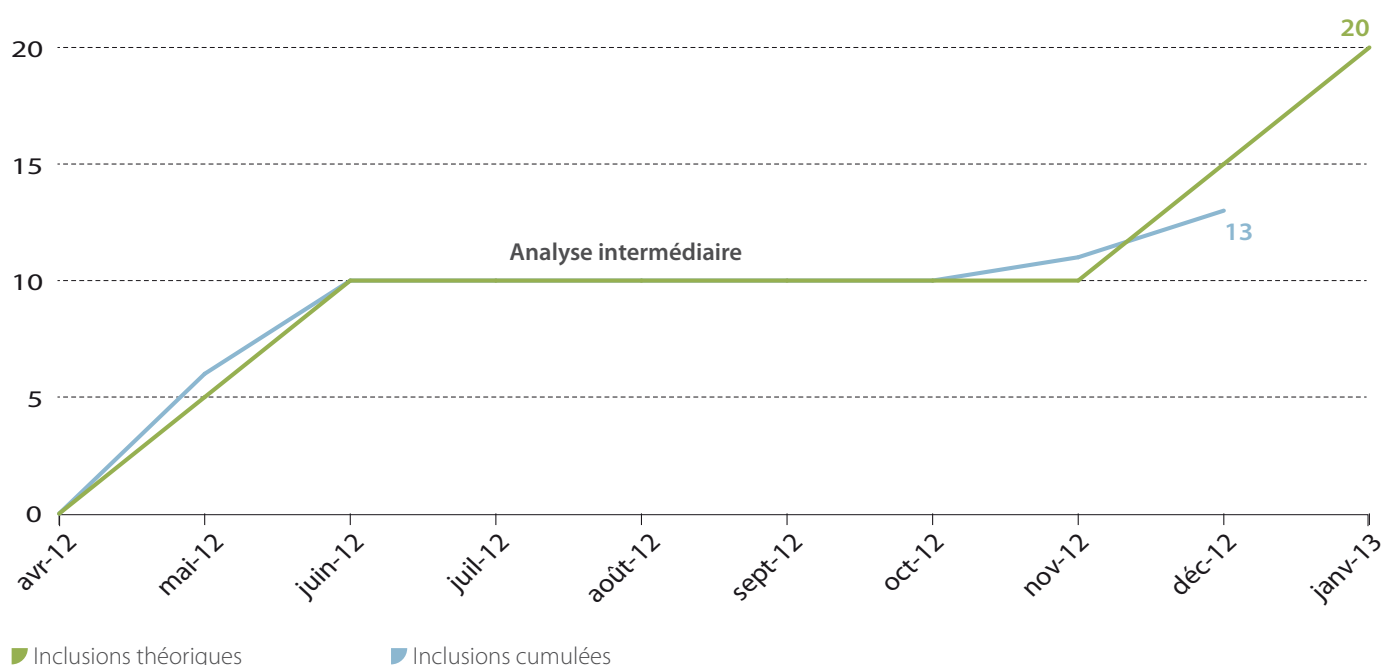
Les objectifs secondaires sont d'évaluer le taux de réponse objective à six semaines, le taux de survie sans progression et la survie globale à un an mais aussi de décrire le profil de toxicité du cabazitaxel selon l'échelle NCI-CTC-V4.0 ou d'évaluer la qualité de vie.

Conduite et résultats

Environ 31 patients seront inclus dans cette étude et reçoivent du cabazitaxel (à la dose de 25 mg/m²) en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. La réponse au traitement est évaluée toutes les six semaines cliniquement et à l'aide de scanner.

Après inclusion des 10 premiers patients éligibles et évaluables, une analyse intermédiaire a été réalisée. Au terme de cette analyse, 2 patients en non-progression à six semaines de traitement ont été observés et au 31 décembre 2012, 18 patients ont été inclus.

ORL 03 • CABAZITAXORL • Cumul des inclusions au 31/12/2012



ÉTUDES EN COURS D'INCLUSION EN 2012



ORL 01 • HPV ORO

Investigateur coordonnateur :

Pr Jean-Louis Lefebvre,
Centre Oscar Lambret (Lille)



Évaluation de la fréquence de l'infection par le *Human Papilloma Virus* (HPV) dans les carcinomes amygdaliens et basilinguaux

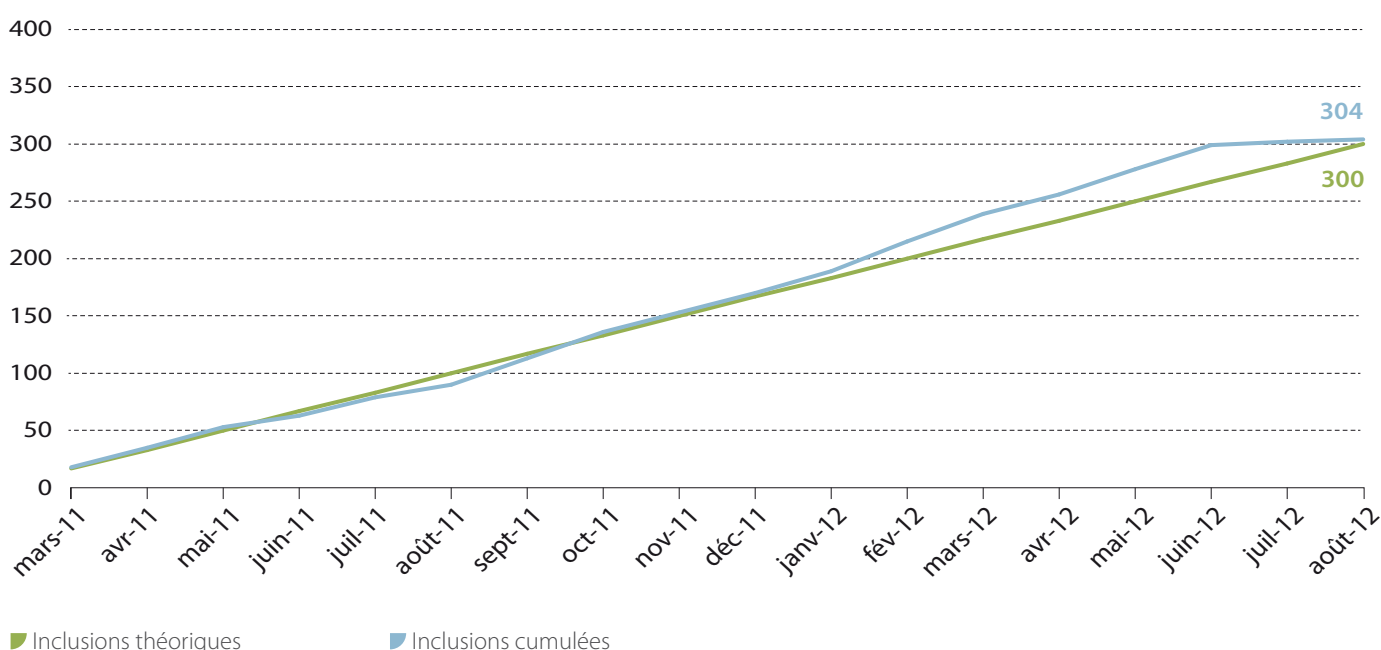
Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette enquête épidémiologique prospective, premier essai du groupe ORL, est d'évaluer la fréquence de l'infection par le *Human Papilloma Virus* dans les carcinomes amygdaliens et basilinguaux en France. Les objectifs secondaires sont, d'une part, d'évaluer le statut p16 et Ki67 dans ces tumeurs et, d'autre part, d'évaluer l'association entre le statut HPV positif et les facteurs pronostiques de tumeurs oropharyngées connus (alcool/tabac). Enfin, l'évaluation de la réponse immédiate au traitement donné dans les centres dans le cadre de la prise en charge de ces patients sera étudiée.

Conduite et résultats

Cette étude épidémiologique a été ouverte aux inclusions le 1^{er} mars 2011, simultanément dans tous les centres participants, afin d'avoir une cartographie française de l'infection par le *Human Papilloma Virus* dans les cancers amygdaliens et basilinguaux. 304 patients ont été enregistrés dans l'étude et les inclusions ont été terminées en août 2012. Suite à des difficultés techniques, la méthode de détection du virus HPV a dû être modifiée. Elle est maintenant en cours et centralisée en partie à Montpellier. En 2013, les résultats devraient être disponibles.

ORL 01 • HPV ORO • Cumul des inclusions



INCLUSIONS PAR TYPE D'ÉTABLISSEMENT

Assistance publique

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
AP-HM Hôpital La Timone Adultes	13
Total	13

CLCC

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Antoine-Lacassagne	5
Centre François Baclesse	2
Centre Georges-François Leclerc	8
Centre Léon Bérard	14
Centre Oscar Lambret	1
Centre Paul Strauss	11
Institut Claudius Regaud	16
Institut Curie - Site Paris	2
Institut Curie - Site Saint-Cloud	4
Institut de cancérologie de Lorraine -Alexis Vautrin	15
Institut Gustave Roussy	16
Total	94

Hôpitaux publics

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau	0
CHU de Montpellier - Hôpital Gui de Chauliac	28
CHU de Nantes	3
CHU de Pointe-à-Pitre	6
CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou	9
Total	46



SARCOMA GROUP

COORDONNATEURS DU GROUPE

Dr Odile Oberlin

Coordonnatrice pédiatrie,
Institut Gustave Roussy, Villejuif
odile.oberlin@igr.fr

Pr Jean-Yves Blay

Coordonnateur adultes
Centre Léon Bérard, Lyon
jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr

CHEF DE PROJETS

Karine Buffard

Tél. : 01 44 23 55 77
k-buffard@unicancer.fr

ASSISTANTE DE PROJETS

Patricia Nezan

Tél. : 01 44 23 04 15
p-nezan@unicancer.fr

ARC COORDONNATEUR

Naïma Bonnet

Tél. 01 44 23 04 11
n-bonnet@unicancer.fr

ARC

Sabrina Cieslik

Tél. : 01 71 93 67 09
s-cieslik@unicancer.fr

Raquel Capitao

Tél. : 06 20 49 06 56
r-capitao@unicancer.fr

“Le groupe SARCOMA d’UNICANCER a débuté ses activités en 1999 avec une grande étude internationale dans une tumeur rare, le sarcome d’Ewing. Grâce aux collaborations étroites entre le Groupe Sarcome Français (GSF) et la Société Française des Cancers de l’Enfant (SFCE), la France a contribué à l’inclusion de près de 30 % de l’ensemble des patients inclus dans cette étude. Depuis 1999, onze études ont été initiées avec l’inclusion de plus de 1900 patients. Elles font régulièrement l’objet de présentations à des congrès internationaux et de publications de qualité.

Cette forte activité du groupe est le fruit d’une collaboration étroite avec les groupes académiques français mais également internationaux tels que l’EORTC.

De plus, tous ces essais cliniques sont adossés à des études de transfert, études ciblant des sous-groupes de tumeurs de plus en plus homogènes sur le plan moléculaire. Les sarcomes sont maintenant considérés comme un groupe de maladies différentes en fonction de leurs biologies qui nécessitent des prises en charge thérapeutiques différenciées, les GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumours) en sont l’exemple type.

L’activité de ce groupe est dédiée à l’amélioration du pronostic et de la qualité de vie des patients grâce à son implication dans la recherche clinique et translationnelle.”

Dr Odile Oberlin et Pr Jean-Yves Blay

ÉTUDES EN COURS D'INCLUSION EN 2012



EURO - EWING 99 (SARCOME 01)

Investigateur coordonnateur :

Dr Odile Oberlin,

Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Protocole de traitement des tumeurs d'Ewing: essais randomisés avec évaluation médico-économique. Comparaison de chimiothérapies de consolidation :

- **VAI versus VAC pour les tumeurs de risque standard**

- **Chimiothérapie à haute dose versus chimiothérapie conventionnelle pour les tumeurs de haut risque**

Le protocole Euro-EWING 99 est un protocole international "intergroupes", auquel participent 5 groupes coopérateurs européens qui ont décidé de bâtir un protocole commun pour une maladie peu fréquente, seule façon de répondre à des questions de stratégie thérapeutique.

La Société française des cancers de l'enfant (SFCE) et l'EORTC sont deux de ces groupes. Les autres étant le "GPOH", groupe coopérateur d'oncologie pédiatrique regroupant des centres allemands, autrichiens et hollandais, le "UKCCSG", groupe coopérateur d'oncologie pédiatrique anglais et le "SIAC", groupe coopérateur d'oncologie suisse. Un groupe nord-américain, le "Children's Oncology Group" est venu rejoindre l'essai en 2003.

Lancé en août 1999, cet essai est promu en France par UNICANCER avec le soutien de la Ligue nationale contre le cancer dans le cadre de la recherche dans les pathologies rares.

Cet essai international compare différentes chimiothérapies de consolidation dans le traitement des tumeurs d'Ewing après une chimiothérapie d'induction commune par VIDE.

Les inclusions dans le bras R3, traitant des patients métastatiques en dehors du poumon et de la plèvre ont

été suspendues en mars 2005 à l'annonce des mauvais résultats d'efficacité de la chimiothérapie VAI-Bu-Mel (survie globale de 36 % à 2 ans).

Les résultats de la randomisation R1 (chimiothérapies VAC versus VAI), concernant les patients avec une maladie localisée de risque standard ont été présentés en session orale à la conférence de l'ASCO 2011. Les résultats ont démontré la non-infériorité d'un bras par rapport à l'autre en termes de survie sans événement et de survie globale. C'est la connaissance des toxicités au long terme, dont le recueil se poursuit actuellement, qui permettra de définir la meilleure stratégie de traitement en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie.

En 2012, seules restent en cours de randomisation les localisations R2loc (tumeurs localisées de mauvais pronostic) et R2pulm (tumeurs métastatiques aux poumons et à la plèvre) avec pour chacune 72 et 71 patients respectivement inclus en France pour un total, tous groupes internationaux confondus, supérieur à 3000 patients en base.



OS 2006 (Sarcome 09)

Investigateurs coordonnateurs:

Enfants : Dr Laurence Brugières,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)

Adultes : Dr Sophie Piperno-Neumann,
Institut Curie (Paris)



Étude Intergroupe (SFCE/GSF-GETO) OS2006 Zoledronate-Ostéosarcome. Protocole de traitement des ostéosarcomes de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte comportant un essai randomisé et des études biologiques

Les biphosphonates sont des analogues synthétiques des pyrophosphates endogènes dont la fonction principale est d'inhiber la résorption osseuse. Leur utilisation s'est imposée depuis une dizaine d'années pour le traitement de l'ostéoporose, des pathologies ostéolytiques dans le traitement de l'hypercalcémie et, plus récemment, dans la prévention des complications des métastases osseuses.

In vitro, plusieurs publications montrent un effet bénéfique des biphosphonates sur des lignées d'ostéosarcome par l'inhibition de la prolifération cellulaire, l'induction d'apoptose, la réduction de l'invasion cellulaire. Deux modèles animaux ont été étudiés et semblent indiquer que le zoledronate peut avoir une efficacité sur la prolifération des cellules d'ostéosarcome non seulement au niveau osseux mais également au niveau des localisations pulmonaires.

L'ensemble de ces résultats précliniques constitue une base solide pour l'élaboration d'un protocole de recherche clinique afin de déterminer si les N-Biphosphonates potentialisent l'effet antitumoral des agents alkylants.

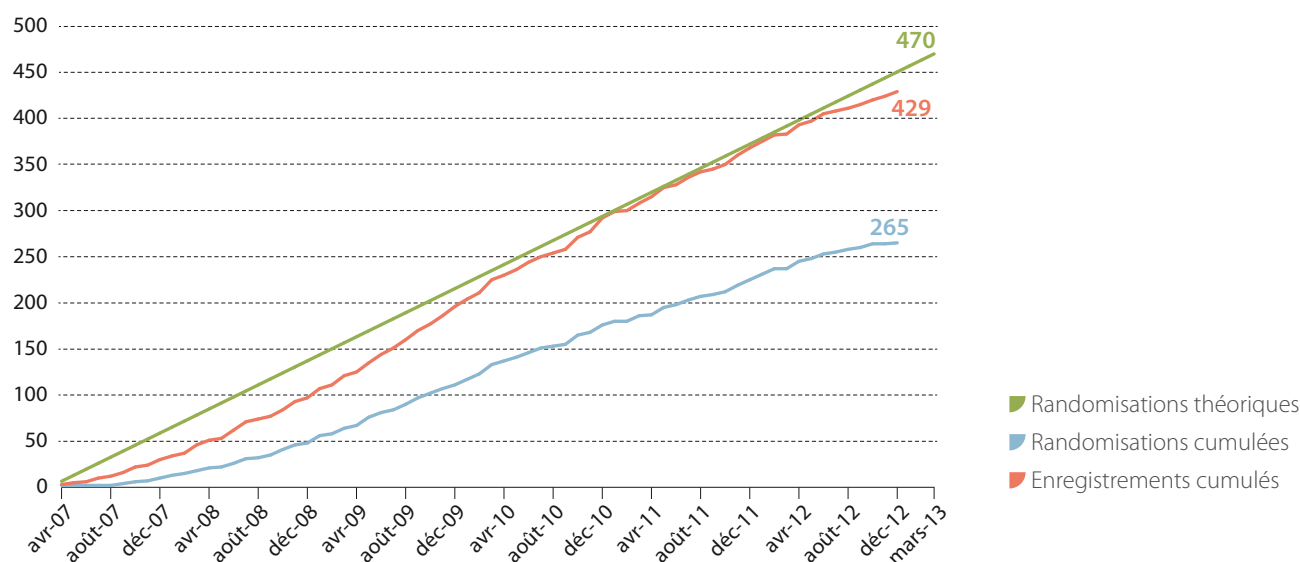
L'objectif principal de cet essai de phase III est d'évaluer l'efficacité de l'adjonction d'un traitement par zoledronate au traitement classique, associant chimiothérapie et chirurgie, sur la survie sans événement des malades adultes et enfants porteurs d'un ostéosarcome.

Il est prévu de randomiser 470 patients (235 dans le bras zoledronate + 235 dans le bras sans zoledronate).

Depuis septembre 2007, l'étude a enregistré 429 patients avec 265 d'entre eux inclus dans l'étude randomisée. Fin 2012, des travaux précliniques sur des souris ont montré des perturbations de la pousse dentaire des rongeurs exposés aux mêmes doses de zoledronate que dans OS2006. Par mesure de précaution, les randomisations ont été suspendues et le zoledronate interrompu chez les enfants de moins de 15 ans. Un état des lieux de la pousse des dents chez les patients exposés a été effectué par le recueil et la lecture centralisée de radiographies panoramiques. Le rapport issu de cette relecture a lui-même été soumis à un IDMC qui a considéré l'incidence des anomalies dentaires faible et sans caractère de gravité ne remettant pas en question le bénéfice/risque du traitement. Des recommandations de suivi et de surveillance ont également été proposées et retranscrites par amendement pour permettre la reprise des randomisations début 2013.

Par ailleurs, cette étude associe un volet majeur de recherche translationnelle avec huit projets ambitieux nécessitant la constitution concomitante d'une collection de tissu tumoral et de fluides de très grande valeur.

OS 2006 (Sarcome 09) Cumul des randomisations au 31 décembre 2012





LMS03 (Sarcome 11)

Investigateur coordonnateur :

Dr Patricia Pautier,

Institut Gustave Roussy (Villejuif).



Étude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité de la gemcitabine en association avec le pazopanib en traitement de seconde ligne des léiomyosarcomes utérins ou des tissus mous métastatiques ou en rechute

Les léiomyosarcomes sont le type histologique des sarcomes le plus sensible à la chimiothérapie. La gemcitabine a montré une activité chez des patients atteints de sarcomes des tissus mous métastatiques ou en rechute et les agents anti-angiogéniques (sorafenib, sunitinib) ont également montré un intérêt dans le traitement des léiomyosarcomes.

Il était donc opportun d'évaluer l'intérêt de l'association de la gemcitabine et du pazopanib, un inhibiteur de tyrosines kinases à effet anti-angiogénique, chez des patients atteints de léiomyosarcomes utérins ou des tissus mous métastatiques ou en rechute.

L'objectif de cet essai vise à déterminer le taux de survie sans progression (PFS), évalué à 9 mois, des patients traités par l'association gemcitabine et pazopanib ayant déjà reçu une ligne de chimiothérapie à base d'anthracyclines.

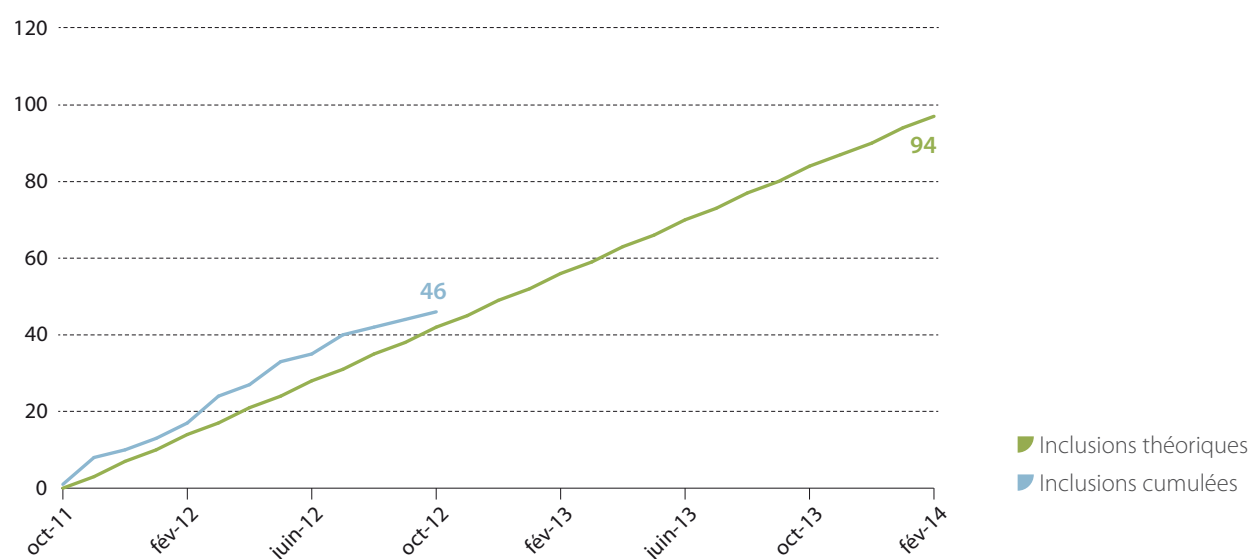
Il est prévu d'inclure 94 patients avec une analyse intermédiaire de la PFS après inclusion et évaluation à 9 mois des 43 premiers patients.

Tout au long de l'année 2012, la dynamique de recrutement s'est maintenue et a permis d'atteindre l'effectif critique de 43 patients évaluable qui a conduit à déclencher l'analyse intermédiaire. Les inclusions ont été suspendues en octobre 2012 pour permettre aux patients inclus d'atteindre les 9 mois de suivi qui permettront d'évaluer correctement la PFS. En fonction de leur évolution, et si les signaux d'efficacité sont positifs, les inclusions pourraient reprendre entre juin et septembre 2013.

Cette étude associe également un volet de recherche translationnelle programmant de recueillir deux examens TEPs chez 50 patients pour évaluer la corrélation entre la réponse métabolique et la PFS.

Malgré les contraintes que représentent la réalisation et collecte de cet examen, il faut souligner la bonne adhésion et réalisation de ce protocole d'imagerie, ceci à mi-parcours des inclusions.

Cumul des randomisations au 31 décembre 2012



INCLUSIONS PAR TYPE D'ÉTABLISSEMENT

Assistance publique

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
AP-HM Hôpital La Timone	9
AP-HP Hôpital Hôtel Dieu	0
AP-HP Hôpital Tenon	0
AP-HP Hôpital Trousseau	2
Total	11

CLCC

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Antoine-Lacassagne	5
Centre Eugène Marquis	0
Centre François Baclesse	2
Centre Georges-François Leclerc	1
Centre Henri Becquerel	0
Centre Jean Perrin	4
Centre Léon Bérard	10
Centre Oscar Lambret	20
Centre Paul Strauss	0
Institut Bergonié	4
Institut Claudius Regaud	2
Institut Curie - Site Paris	17
Institut Curie - Site Saint-Cloud	3
Institut de Cancérologie de l'Ouest - René Gauducheau	3
Institut de Cancérologie de l'Ouest - Paul Papin	1
Institut de Cancérologie de Lorraine - Alexis Vautrin	3
Institut Gustave Roussy	18
Institut Jean Godinot	2
Institut Paoli-Calmettes	3
Institut régional du Cancer Montpellier / Val-d'Aurelle	2
Total	100

Établissements privés

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Croix Rouge Française - Margency	0
Total	0

Hôpitaux publics

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
CHR Reims - Hôpital Américain	1
CHRU Brest - Hôpital A. Morvan	0
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau	6
CHRU de Tours - Hôpital Clocheville	1
CHU Amiens - Hôpital Nord	1
CHU Besançon - Hôpital de la mère et de l'enfant	2
CHU Besançon - Hôpital Jean Minjoz	0
CHU Besançon - Hôpital Saint-Jacques	1
CHU Caen - Hôpital Côte de Nacre	3
CHU Clermont-Ferrand - Estaing	0
CHU d'Angers	0
CHU de Nancy - Hôpital Brabois Enfants	1
CHU Dijon - Hôpital d'enfants	1
CHU Grenoble	2
CHU Hôpitaux de Bordeaux - Hôpital des Enfants	5
CHU Limoges - Hôpital Dupuytren	1
CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve	3
CHU Nantes - Hôpital de la mère et de l'enfant	4
CHU Nantes - Hôtel Dieu	0
CHU Nice - Hôpital de l'Archet 2	2
CHU Poitiers - Hôpital Jean Bernard	0
CHU Rennes - Hôpital Sud	1
CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle	2
CHU Toulouse - Hôpital des enfants	6
Hôpital d'enfants - Margency	0
Hôpital Lenval pour enfants - Nice	0
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Hôpital Hautepierre	2
Hospices Civils de Lyon - Hôpital Édouard Herriot	0
Institut de Cancérologie de la Loire - Saint-Priest-en-Jarez	0
Total	45



GROUPE GERICO

PRÉSIDENT DU GROUPE

Dr Véronique Girre

CHD Vendée

La Roche-sur-Yon

Tél. : 02 51 44 62 78

veronique.girre@chd-vendee.fr

CHEF DE PROJETS

Christine Orsini

Tél. : 01 71 93 67 07

c-orsini@unicancer.fr

ASSISTANTE DE PROJETS

Estelle Hantrais-Gervois

Tél. : 01 76 64 78 08

e-hantrais-gervois@unicancer.fr

ARC COORDONNATEUR

Valérie Bénavent

Tél. : 01 71 93 63 65

v-benavent@unicancer.fr

ARC

Myriam Aboudaoud

Tél. : 01 44 23 55 50

m-aboudaoud@unicancer.fr

“**L**e groupe d'oncogériatrie GERICO, lancé en 2002, est un groupe multidisciplinaire rassemblant des oncologues médicaux, des gériatres, des radiothérapeutes, des chirurgiens, des biostatisticiens et des pharmacologues. Il est dédié à la construction de projets de recherche clinique en oncologie pour la population âgée.

En 2012, une nouvelle étude, GERICO 11/PACS 10 (ASTER 70s), élaborée en collaboration avec le groupe UCBG, a été lancée avec succès. Cette étude, à qui le comité de sélection du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) 2011 a attribué un financement important, a reçu également le soutien de partenariats de l'industrie du médicament (Cephalon et Amgen) et du domaine diagnostic/biotechnologies (Ipsogen). Il s'agit d'une étude aux multiples facettes, thérapeutique, gériatrique, diagnostique, socio-économique et translationnelle, portant sur 2 000 patientes. Elle pose la question de la valeur de la chimiothérapie adjuvante ajoutée à l'hormonothérapie après 70 ans pour les cancers du sein hormonosensibles RH+ HER négatif (c'est-à-dire luminaux A&B principalement), de grade génomique élevé.

Cette année a malheureusement vu l'arrêt prématuré des inclusions dans la strate des patients les plus fragiles de l'étude GERICO 10 (PHRC national 2010 dans le cancer de la prostate), suite à la survenue de décès liés au traitement. Les inclusions dans la strate des patients vulnérables ont été suspendues jusqu'au résultat de l'analyse statistique de la première étape prévue au protocole.

L'année 2012 a été riche en communications, avec un article accepté par le journal Brachytherapy sur les résultats de l'étude GERICO 03 portant sur l'irradiation partielle chez des patientes présentant un cancer du sein T1-2 < 30 mm et pN0. Nous avons communiqué à trois reprises sur l'étude GERICO 11: lors du congrès annuel de l'ASCO, lors du 12^e congrès du SIOG (International Society of Geriatric Oncology) au cours duquel le Dr Étienne Brain a été élu Président-Elect et, enfin, lors du symposium SABCS. En outre, un poster a également été présenté lors de l'ASCO GU (Genitourinary Cancers Symposium) sur l'étude GERICO 10.

Notre défi en 2013 est de réussir le lancement de l'étude GERICO 11 hors de France, notamment en Belgique, de renforcer la conduite des études en cours comme GERICO 10 et de poursuivre notre réflexion sur l'évolution de la méthodologie en recherche clinique oncogériatrique et ainsi générer de nouveaux projets. 2013 sera également une année d'élection du Président et du secrétaire du groupe GERICO, conformément à nos statuts, six mois avant l'expiration du mandat du Président en exercice afin de garantir une période de six mois de transition.”

Dr Véronique Girre

ÉTUDE OUVERTE AUX INCLUSIONS EN 2012



GERICO 11/PACS 10

Investigateur coordonnateur :

Dr Étienne Brain,
Institut Curie - Hôpital René Huguenin
(Saint-Cloud)



ASTER 70s, traitement adjuvant systémique du cancer du sein avec récepteurs aux œstrogènes positifs et HER2-négatif de la femme de plus de 70 ans en fonction du grade génomique (GG): chimiothérapie et hormonothérapie versus hormonothérapie seule. Étude multicentrique de phase III des groupes UNICANCER GERICO et BREAST.

Objectifs

Ce projet de phase III porte sur le traitement systémique du cancer du sein hormonosensible de mauvais pronostic après 70 ans (hormonothérapie ± chimiothérapie). L'objectif principal est l'évaluation du bénéfice de la chimiothérapie adjuvante sur la survie globale dans le sous-groupe de patientes âgées présentant un risque de rechute élevé selon le grade génomique. Il vise également à prendre en compte les causes de mortalité exercées par le vieillissement et les différentes comorbidités, en tenant compte d'un score de mortalité applicable au contexte adjuvant sur la population âgée.

Conduite et résultats

Après chirurgie, 2 000 femmes de plus de 70 ans, présentant un cancer du sein ER + HER2-négatif (quel que soit pT ou pN), auront accès à la détermination du grade génomique tumoral (GG, Ipsogen), de manière centralisée sur des échantillons fixés au formol, puis inclus en paraffine. Seules les patientes avec un GG élevé (~ 700) seront randomisées entre HT seule versus CT suivie d'une HT. La CT est laissée au choix des investigateurs parmi trois protocoles de même durée [4 cycles q3w, docétaxel + cyclophosphamide, doxorubicine ou doxorubicine liposomale non pégylée (Myocet®) + cyclophosphamide, le tout avec le G-CSF]. De même l'HT est laissée aux choix des investigateurs (inhibiteur de l'aromatase ± tamoxifène). Les patientes qui ont un GG faible ou non randomisées pour d'autres raisons (~ 1 300) seront suivies dans une cohorte observationnelle parallèle, traitées par HT seule. La taille de l'échantillon est basée sur la survie globale à quatre ans (critère principal) (87,5 versus 80 %). Ce delta de + 7,5% est optimisé par l'utilisation du GG en RT-PCR sélectionnant les sujets à risque pronostique élevé. Les critères secondaires comprennent l'évaluation des risques concurrents pour la mortalité, le rapport coût-efficacité et une analyse Q-TWiST, des questions de gériatrie (par exemple, le score de Lee qui évalue la mortalité à quatre

ans et l'outil de dépistage G8), l'acceptabilité du traitement, la qualité de vie (QLQ-C30 et échelle spécifique personnes âgées ELD15), et des travaux de recherche translationnelle sur les biomarqueurs du vieillissement pronostiques et pharmacogénétiques.

Au 31 décembre 2012

67 centres ont été déclarés auprès du CPP, dont :

- **49 centres ouverts avec 32 centres actifs ;**
- **1 centre prêt à ouvrir ;**
- **17 centres restant à ouvrir, en attente de retour des conventions signées.**

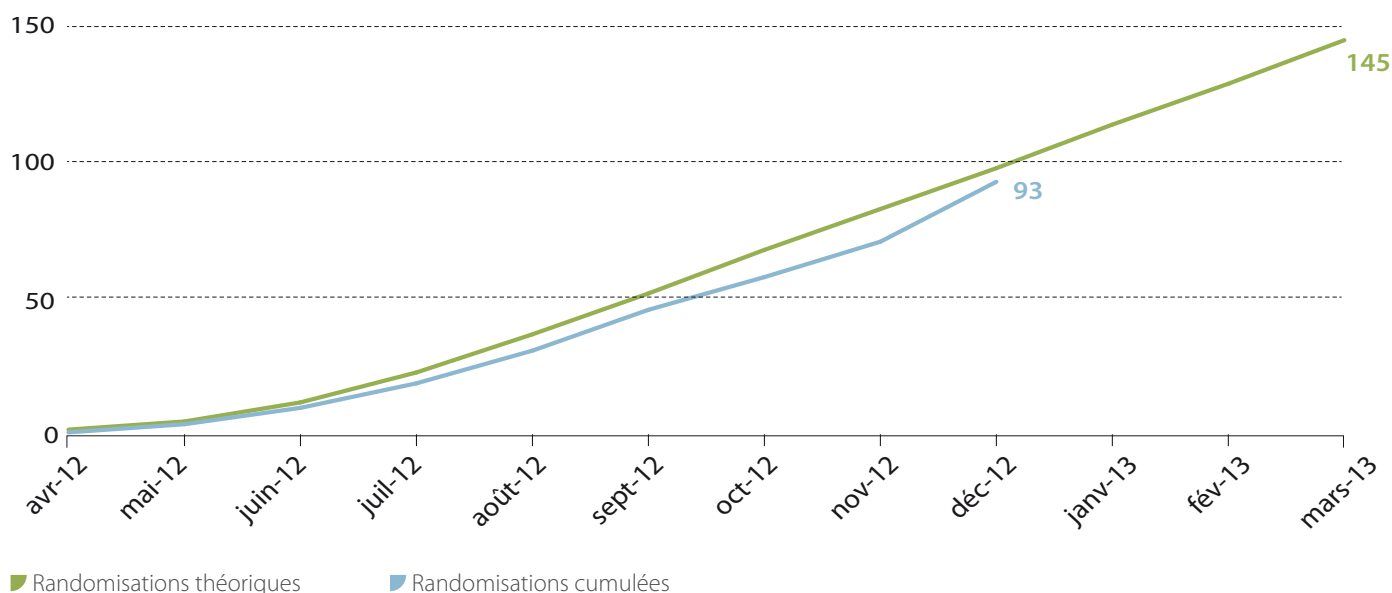
201 patientes ont été incluses sur les 2 000 attendues au maximum :

- **195 patientes ont eu l'évaluation du grade génomique réalisée :**
 - 8 (4 %) GG ND (échec de l'évaluation GG pour des raisons techniques) ;
 - 78 (40 %) GG-1 (risque faible) ;
 - 77 (39 %) GG-3 (risque élevé) ;
 - 32 (16 %) GG-EQ (équivoque, considéré comme "risque élevé" dans cette étude) ;
- **6 patientes n'ont pas eu d'évaluation du grade génomique réalisée pour les raisons suivantes :**
 - retrait de consentement (n = 2) ;
 - absence de bloc tumeur FPE disponible (n = 2) ;
 - CT n'était plus une option thérapeutique (décision du patient ou investigateur) (n = 2).

Sur les 109 patientes incluses en 2012 présentant un risque élevé selon le GG :

- **106 patientes ont été randomisées en 2012 et début 2013 sur les 700 patientes attendues ;**
- **3 patientes n'ont pas été randomisées, des métastases ayant été découvertes lors du bilan d'extension ultérieur.**

GERICO 11/PACS10 • Cumul des randomisations au 31 décembre 2012



ÉTUDE EN COURS D'INCLUSION EN 2012



GERICO 10 • GETUG P03

Investigateur coordonnateur :

Dr Loïc Mourey,
Institut Claudius Regaud (Toulouse)



Étude de phase II d'évaluation de la faisabilité d'une chimiothérapie par docétaxel-prednisone sur un mode hebdomadaire ou toutes les trois semaines, dans une population de patients âgés (plus de 75 ans) "vulnérables" ou "fragiles", définis selon les critères de la SIOG, porteurs d'un adénocarcinome de prostate métastatique réfractaire à la castration et progressif

Objectifs de l'étude

Cette étude évalue la faisabilité d'une chimiothérapie par docétaxel toutes les trois semaines ou docetaxel hebdomadaire dans une population de patients âgés de plus de 75 ans, porteurs d'un adénocarcinome de prostate métastatique réfractaire à la castration et progressif, et considérés comme "vulnérables" ou "fragiles" selon des critères de la Société Internationale d'Onco-gériatrie (SIOG) utilisés en routine par les cancérologues prenant en charge ces patients.

Pour déterminer cette faisabilité, le groupe GERICO a défini des critères d'arrêt de la chimiothérapie qui correspondent à un retentissement jugé inacceptable du traitement dans cette population :

- arrêt ou décalage de la chimiothérapie supérieure

à 2 semaines ;

- nécessité d'une diminution de dose supérieure à 25 % ;
- neutropénie fébrile ou toxicité NCI-CTC V 4.0 de grade 3 non hématologique (sauf alopecie) ;
- critère gériatrique (diminution de l'ADL supérieure ou égale à 2 points).

Une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique (Pr Étienne Chatelut, Toulouse) est associée, utilisant une technique de modélisation de population et recherchant des paramètres prédictifs de tolérance hématologique pour cette chimiothérapie.

Est également couplée une étude du polymorphisme de PXR (pregnane X receptor ou nuclear receptor NR112) qui intervient dans le métabolisme du docetaxel via le CYP 3A4 inductible par les glucocorticoïdes.

Conduite et résultats

Le plan expérimental de l'essai est basé sur un plan de Simon Optimum en deux étapes. Dans chaque strate, une première analyse est prévue après l'inclusion de 30 patients. En fonction des résultats obtenus à la suite de ces analyses intermédiaires, le nombre de patients inclus pour chaque strate est :

- strate "vulnérables": 30 ou 72 patients;
- strate "fragiles": 30 ou 72 patients.

Le premier centre a été ouvert en novembre 2010 et la première inclusion a été enregistrée en décembre 2010. La période d'inclusions prévue initialement sur 18 mois a été prolongée d'un an.

Suspension des inclusions:

- strate "vulnérables": le 22 août 2012 (conformément au protocole - 1^{re} étape);
- strate "vulnérables" et strate "fragiles": le 11 septembre 2012 (problèmes de sécurité).

Arrêt définitif des inclusions dans une des strates:

- strate "fragiles": le 9 octobre 2012 (réunion de sécurité)

Suite à la survenue de plusieurs décès en relation avec le traitement docétaxel et/ou prednisone dans la strate "fragiles", nous avons pris la décision en tant que

promoteur, en concertation avec le coordonnateur et les experts réunis en comité de sécurité le 9 octobre 2012, d'arrêter définitivement les inclusions dans ce groupe « patients fragiles ». Les décès ont été principalement constatés dans le bras hebdomadaire.

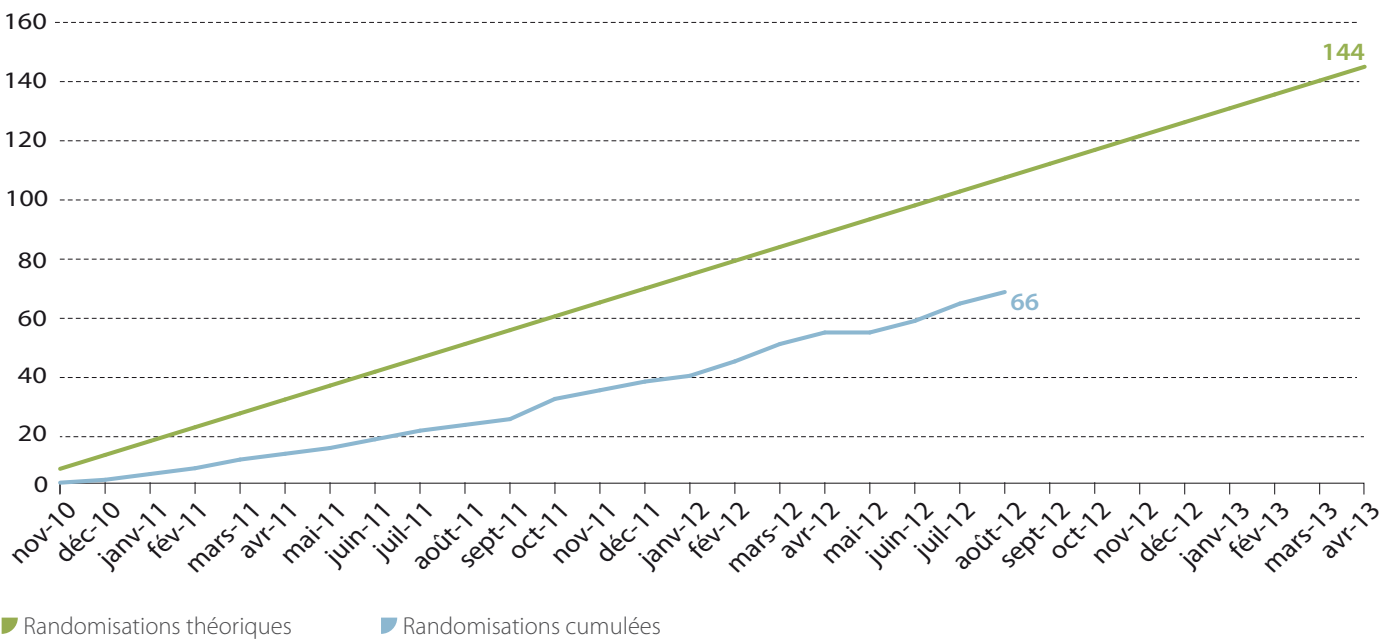
Il a été également demandé aux investigateurs ayant des patients de cette strate en cours de traitement de bien vouloir stopper les traitements docetaxel/prednisone dans le cadre du protocole GERICO 10.

Les inclusions dans la strate "vulnérables" ont été arrêtées le 22 août 2012, conformément au design du protocole qui prévoit une analyse statistique lorsque 15 patients évaluable par bras ont terminé leur traitement (étape I qui sera atteinte à la fin de l'année). Le comité a décidé que l'étude pourrait continuer selon les mêmes modalités dans cette strate (étape II), uniquement si l'analyse statistique prévue au protocole pour l'étape I l'autorise dans l'un ou les deux bras de traitement.

Au 31 décembre 2012

- **31 centres ont été déclarés auprès du CPP:**
29 d'entre eux sont ouverts et 20 sont actifs;
- **66 patients ont été randomisés:**
 - 45 patients randomisés dans la strate "vulnérables";
 - 21 patients randomisés dans la strate "fragiles".

GERICO 10 • GETUG P03 • Cumul des randomisations au 31 décembre 2012



ÉTUDE EN COURS DE SUIVI



GERICO 09

Investigateur coordonnateur :

Dr Véronique Girre,
CHD Vendée (La Roche-sur-Yon)



Étude de phase II évaluant l'activité et la tolérance de l'association lapatinib-capécitabine chez les patientes âgées de 70 ans ou plus, atteintes de cancer du sein métastatique surexprimant HER2

Cette étude est la première, dans le groupe GERICO, qui s'est adressée à l'exploration spécifique d'une thérapie ciblée chez la personne âgée. L'association du lapatinib et de la capécitabine dans le cancer du sein métastatique HER2 positif a été choisie, car elle n'a pas été évaluée spécifiquement dans cette population âgée en termes de toxicité, de survie sans progression et de critères gériatriques.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal est d'évaluer le bénéfice clinique (défini comme la réponse complète, réponse partielle ou stabilisation à quatre mois), la tolérance et la préservation de l'indépendance gériatrique. On parlera de critère composite.

Conduite et résultats

La première mise en place a été réalisée en décembre 2009 et le premier patient a été inclus en mai 2010. Cette étude a rencontré des difficultés importantes de recrutement, essentiellement car la population ciblée est très restreinte.

Au 31 décembre 2012

Seuls 4 centres ont inclus chacun une patiente, soit quatre patientes au total sur une période de quinze mois pour 19 centres ouverts. L'objectif de 52 patientes à inclure ne semblait donc pas atteignable dans des délais raisonnables.

Dans ces conditions, bien que l'essai reste toujours pertinent, le comité de pilotage de l'étude GERICO 09 a décidé de la clôture prématurée des inclusions. Celle-ci a eu lieu le 19 septembre 2011.

Les quatre patientes ont terminé leur traitement et trois patientes restent suivies conformément au protocole.

INCLUSIONS PAR TYPE D'ÉTABLISSEMENT

Assistance publique

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
AP-HP Hôpital Avicenne	0
Total	0

CLCC

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Antoine-Lacassagne	12
Centre Eugène Marquis	3
Centre François Baclesse	13
Centre Georges-François Leclerc	6
Centre Henri Becquerel	9
Centre Jean Perrin	2
Centre Léon Bérard	3
Centre Oscar Lambret	5
Centre Paul Strauss	0
Institut Bergonié	1
Institut Claudius Regaud	3
Institut Curie - Site Paris	7
Institut Curie - Site Saint-Cloud	45
Institut de Cancérologie de l'Ouest - René Gauducheau	16
Institut de Cancérologie de l'Ouest - Paul Papin	8
Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin	5
Institut Gustave Roussy	9
Institut Jean Godinot	14
Institut Paoli-Calmettes	4
Institut régional du Cancer Montpellier / Val d'Aurelle	10
Total	175

Établissements privés

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre d'oncologie de Saint-Yves - Clinique Océane	0
Centre Jean Bernard - Clinique Victor Hugo	0
CHP Saint-Grégoire	0
Clinique Claude Bernard - Albi	2
Clinique du Pont de Chaumes - Montauban	0
Clinique Pasteur - Toulouse	1
Clinique Saint-Jean Languedoc - Toulouse	0

Clinique Sainte-Marguerite	0
Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph	0
Institut d'Oncologie Hartmann - Levallois-Perret	0
Institut Sainte Catherine - Avignon	6
Polyclinique de Courlancy - Reims	0
Polyclinique Francheville - Périgueux	2
POLYCLINIQUE URBAIN V	0
Total	11

Hôpitaux publics

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Hospitalier Bretagne Atlantique	7
Centre Hospitalier de Chambéry	0
Centre Hospitalier de Cholet	0
Centre Hospitalier de Lagny-sur-Marne	2
Centre Hospitalier Départemental Vendée - Hôpital de La Roche-sur-Yon (CHD Les Oudaries)	4
Centre Hospitalier Intercommunal Annemasse Bonneville	2
Centre Hospitalier René Dubos - Hôpital de Pontoise	0
CH Bretagne Sud - Lorient	0
CH de Dax	0
CH de la Région d'Annecy	3
CH de Macon - Hôpital des Chanaux	0
CH de Rodez	0
CH de Senlis	7
CH d'Épinal - Hôpital Jean Monnet	0
CH Intercommunal Castres	2
CH Mont-de-Marsan - Hôpital Layné	1
CHI de Créteil	4
CHR d'Orléans - Hôpital La Source	1
CHRU Brest - Hôpital A. Morvan	1
CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren	5
CHU de Nîmes	2
CHU Poitiers - Hôpital de la Milettrie	0
Hôpitaux Civils de Colmar	0
Hôpitaux du Léman - Site Georges Pianta	2
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Hôpital Hautepierre	0
Hospices Civils de Lyon - Hôpital Lyon Sud	3
Institut de Cancérologie de la Loire - Saint-Priest- en-Jarrez	0
Total	46



GEP

Groupe des essais précoces • Group early phase

PRÉSIDENT DU GROUPE

Pr Mario Campone

*Institut de Cancérologie de l'Ouest,
Nantes*

mario.campone@ico.unicancer.fr

RESPONSABLE PÔLE MÉDECINE PERSONNALISÉE

Marta Jimenez

Tél. : 01 44 23 55 58

m-jimenez@unicancer.fr

ASSISTANTE DE PROJETS

Patricia Nezan

Tél. : 01 44 23 04 15

p-nezan@unicancer.fr

CHARGÉE DE PROJETS

Céline Mahier-Ait Oukhtar

Tél. : 01 44 23 55 84

c-mahier@unicancer.fr

ARC

Sabrina Cieslik

Tél. : 01 71 93 67 09

s-cieslik@unicancer.fr

“Au fil des ans, le Groupe des Essais Précoces UNICANCER s'installe comme un acteur important et reconnu pour la qualité de ses études précoces auprès des partenaires académiques et industriels. L'objectif de la diversification des pathologies explorées et de la transversalité se consolide puisque, après avoir porté des études dans le cancer du rein et du sein, le GEP a initié en 2012 deux études dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (PREDICTOR GEP11) et dans le cancer de la prostate (CARLHA GEP12), menées en étroite collaboration avec les groupes experts Head & Neck et GETUG.

L'année 2012 est aussi celle de la reconnaissance des travaux effectués avec la publication dans le Lancet Oncology des résultats de l'étude Landscape (GEP02) et la présentation au congrès de l'ESMO des résultats de l'étude SUPAP (GEP03), et de Landscape sur invitation du congrès.

C'est aussi l'année de la maturation du projet RADHER (GEP04) dont les résultats cliniques et les études biologiques seront présentés en congrès en 2013.

En ce qui concerne l'avenir du GEP, l'enjeu de l'accès à l'innovation thérapeutique pour les CLCC et les patients restera l'axe conducteur. Mais l'avènement de la médecine personnalisée apporte de nouveaux défis à relever. Cette nouvelle approche de la cancérologie modifie en profondeur les stratégies de développement des nouveaux traitements et replace la recherche précoce au cœur de la démarche. Les essais de phase I/II feront appel aux technologies les plus performantes pour sélectionner des caractéristiques biologiques des patients et s'orienteront vers des objectifs de recherche de signaux d'efficacité pour aboutir à des circuits de développement raccourcis. Ce sont des essais de plus en plus techniques et complexes que le GEP devra mener dans les prochaines années pour conserver sa volonté d'innover et de rendre accessible l'innovation au sein des CLCC.”

Pr Mario Campone

ÉTUDES OUVERTES AUX INCLUSIONS EN 2012



PREDICTOR • GEP 11 Head & Neck

Investigateur coordonnateur :

Dr Christophe Le Tourneau,
Institut Curie (Paris)



Étude de phase II, randomisée, multicentrique, de l'afatinib (BIBW2992) administré en préopératoire, chez des patients ayant un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures non métastatique, en vue d'identifier des biomarqueurs prédictifs et/ou pharmacodynamiques de l'activité biologique et de l'efficacité.

L'objectif de cette recherche est d'identifier des biomarqueurs prédictifs et pharmacodynamiques de l'activité biologique et de l'efficacité de l'afatinib, un inhibiteur irréversible qui inhibe à la fois EGFR et HER2 tyrosine kinase, chez des patients ayant un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (CEVADS) opérable et vierge de tout traitement.

Il s'agit d'une étude de phase II, ouverte, multicentrique, contrôlée et randomisée selon un ratio (2:1): afatinib administré en préopératoire versus pas de traitement préopératoire. La participation à cette étude ne décale en aucun cas la date de la chirurgie. Seuls les patients dont la date de chirurgie permet l'administration de 14 à 28 jours de traitement sont éligibles pour l'étude.

60 patients seront inclus dans cette étude (40 traités par afatinib et 20 non traités).

Le programme de recherche biologique, qui est le cœur de l'étude, a été élaboré par le comité de recherche translationnelle. Les études biologiques listées ci-après seront réalisées, mais des études additionnelles pourront être réalisées selon les premiers résultats obtenus :

- immunohistochimie pour l'expression de EGFRvIII, HER2, Ki67, Bcl-2, ERCC1, TP53 et PTEN ;

- plateforme de puces protéiques en phase reverse (plateforme RPPA) pour EGFR, p-EGFR, HER2, p-HER2, HER3, p-HER3, HER4, p-HER4, ERK, p-ERK, MEK, p-MEK, STAT3, p-STAT3, AKT, p-AKT ;

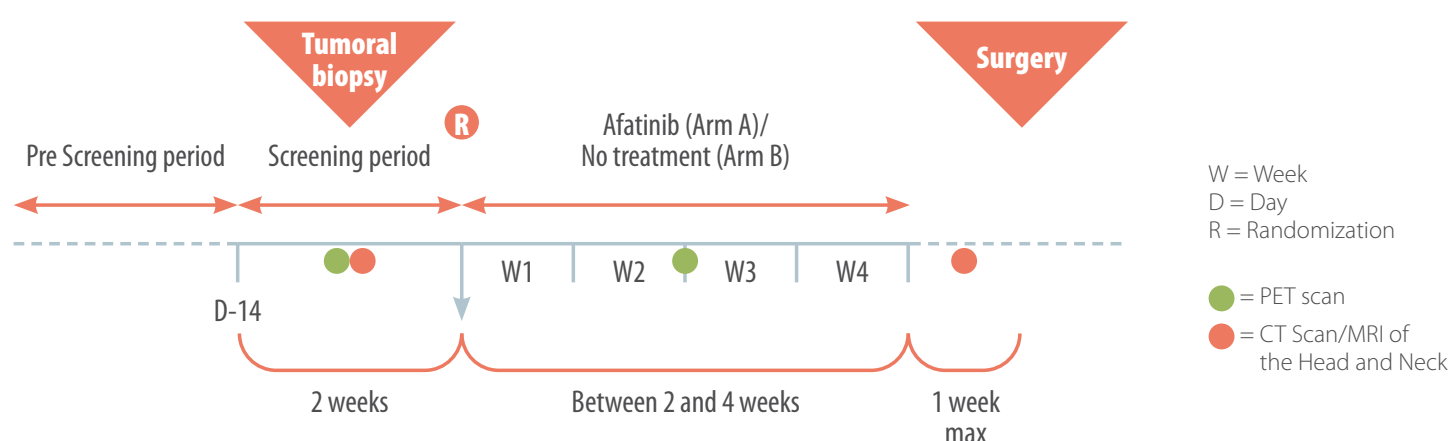
- analyses moléculaires :

- nombre de copies de gènes EGFR, HER-2, et CCND1 par FISH,
- mutations dans EGFR, HER2, PI3KCA par séquençage PCR,
- expression HPV par PCR,
- RT-PCR quantitative pour EGFR, EGFRvIII, HER2, HER3, HER4, et c-MET.

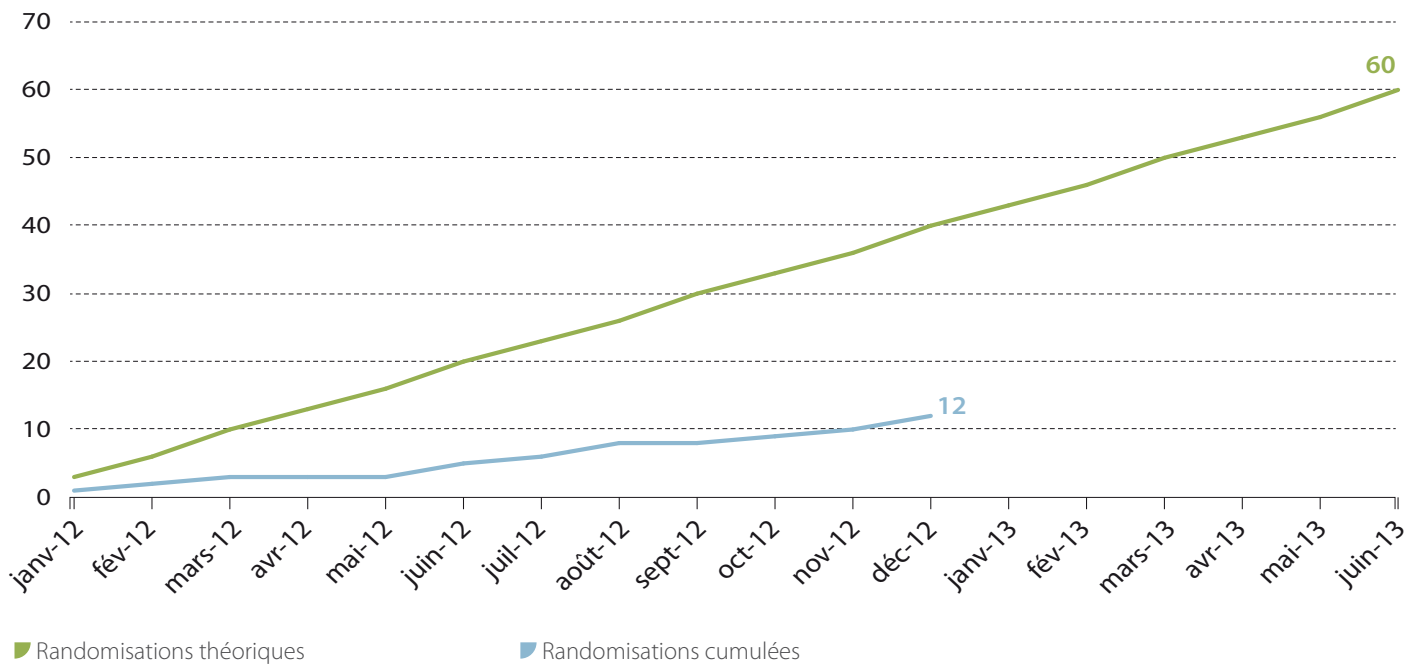
Comme pour l'étude RADHER (GEP 04), la difficulté de cette étude tient à l'effort particulier que doivent faire les Centres dans l'organisation du parcours du patient pour permettre les différentes évaluations (notamment les TEP-FDG permettant de percevoir la réponse précoce au traitement) et le recueil des prélèvements avant (biopsies) et après traitement (pièce opératoire), tant congelés que fixés.

Fin 2012, sept Centres participants sont ouverts et 5 d'entre eux ont permis l'inclusion de 12 patients.

4 centres restent encore à ouvrir en début d'année 2013.



PREDICTOR • GEP 11 H&N • Cumul des inclusions au 31/12/2012





CARLHA • GEP 12 GETUG

Investigateur coordonnateur :

Dr Stéphane SUPIOT,

Institut de Cancérologie de l'Ouest/

René Gauducheau (Nantes)



Évaluation de la toxicité et de l'efficacité de la radiothérapie combinée à six mois de traitement hormonal agoniste LH-RH et abiraterone dans les rechutes biologiques de cancer de la prostate après chirurgie.

L'étude CARLHA (Combined Abiraterone Radiotherapy LH-rh Agonist) de phase I/II s'inscrit dans la suite logique de l'essai GETUG 16 et s'adresse à des patients en rechute biologique de cancer de la prostate après prostatectomie. L'objectif de CARLHA est dans une première étape, de déterminer la dose maximale tolérée et la dose recommandée pour la phase II de l'association abiraterone-prednisone+agoniste LH-RH+radiothérapie, puis dans la phase II de déterminer la survie sans rechute biologique à trois ans.

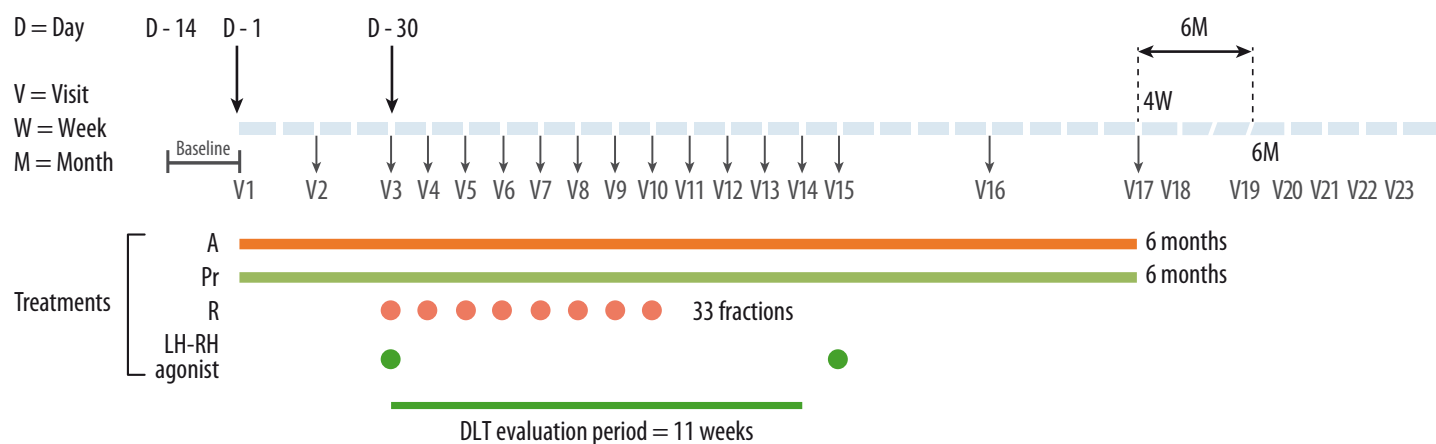
Un programme de recherche biologique est associé pour rechercher des marqueurs biologiques de réponse aux traitements et évaluer l'impact du traitement sur le métabolisme osseux.

Tous les patients éligibles sont traités pendant six mois avec de l'abiraterone à 1000 mg/jour pendant les

30 premiers jours avant d'initier la radiothérapie, pour une durée de sept semaines. En cours de radiothérapie, la dose d'abiraterone sera fixée par l'un des paliers de doses testés durant la phase I, ou par la dose recommandée dans la phase II. Ce traitement sera associé quotidiennement à la prednisone et à un agoniste de la LH-RH pendant six mois.

L'étude a inclus son premier patient peu après l'ouverture de l'étude en décembre 2012 dans deux centres de phase I (l'Institut de Cancérologie de l'Ouest/René Gauducheau et le Centre Léon Bérard).

Pour la phase II, il est prévu d'inclure 34 patients et huit centres devraient y participer.



A = Abiraterone acetate PO daily

Pr = Prednisone PO twice day

R = Radiotherapy (66 Gy in 33 fractions)

LH RH agonist SC every 3 months

ÉTUDE EN COURS D'INCLUSION EN 2012



PACIFIK • GEP 07 • toutes tumeurs solides

Investigateur coordonnateur :

Dr Véronique Diéras,
Institut Curie (Paris)



Étude de phase I d'escalade de dose et de pharmacocinétique de l'association pazopanib et cisplatine toutes les trois semaines dans les tumeurs solides avancées.

Objectif

L'objectif de cette recherche est d'évaluer l'intérêt potentiel d'une association de cisplatine et de pazopanib, un inhibiteur de tyrosine kinases à effet anti-angiogénique, en débutant par une étude de la recherche de dose. L'étude est proposée à tout patient porteur d'une tumeur solide, en rechute ou réfractaire, sensible au cisplatine et pour lequel un tel régime semble une option d'intérêt. L'intérêt de l'association réside également dans l'activité multicible du pazopanib (VEGF 1-2, PDGFR, c-kit) qui, dans le cas du cancer du sein par exemple, pourrait avoir une efficacité sur les tumeurs triple négatives.

Conduite et résultats

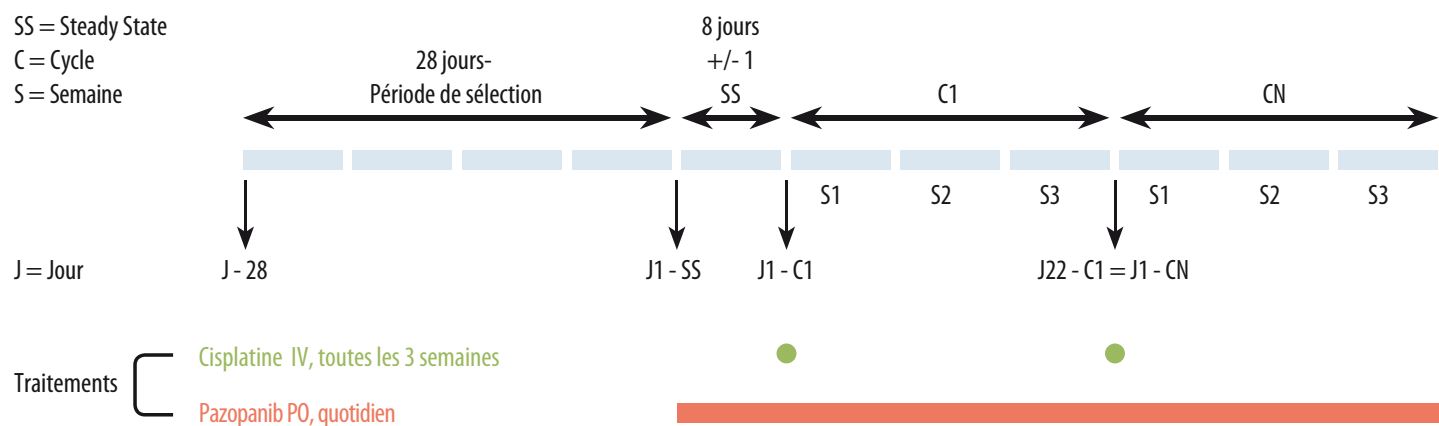
PACIFIK est un essai de phase I d'escalade de dose classique associant le pazopanib en prise orale quotidienne et le cisplatine en administration IV toutes les trois semaines. L'étude a été bâtie pour déterminer la dose optimale tolérée de l'association et analyser les interactions pharmacocinétiques du cisplatine sur le pazopanib. Il était prévu d'explorer 5 paliers de dose sous la sur-

veillance d'un Data Safety Monitoring Board. Cet organe de pilotage de l'étude s'est réuni à l'issue de chaque palier de dose pour adapter la stratégie d'escalade en fonction des données de toxicités et de pharmacocinétique. Ainsi, en 2012, un amendement important a modifié le protocole dans le but d'explorer une séquence thérapeutique modifiée de la même association. Au vu des différentes données collectées lors des trois paliers, il est apparu intéressant d'explorer l'inversion de la séquence d'administration des traitements. Le pazopanib, qui était initialement administré seul pendant sept jours jusqu'à atteindre l'état d'équilibre (ou steady state), a été débuté huit jours après la première administration de cisplatine pour permettre d'étudier l'influence du pazopanib sur la pharmacocinétique du cisplatine. C'est cette étape de l'étude qui est actuellement menée à fin 2012.

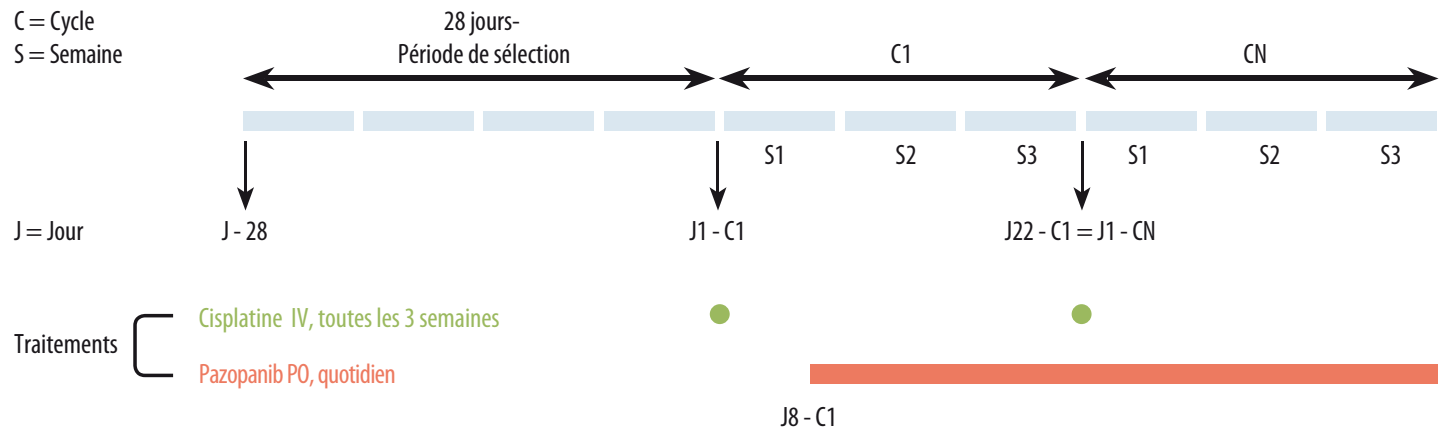
Au 31 décembre 2012

Cinq centres de phase I participent à l'étude (Institut Curie, Paris; ICO René Gauducheau, Nantes; Centre Léon Bérard, Lyon; Centre François Baclesse, Caen; Centre Georges-François Leclerc, Dijon). Ils ont inclus 26 patients permettant l'exploration de quatre paliers de doses différentes.

Schéma thérapeutique initial



Séquence d'administration inversée



ÉTUDE CLOSE AUX INCLUSIONS EN 2012



RADHER (GEP 04 - Breast)

Investigateur coordonnateur:

Pr Mario Campone,

*Institut de Cancérologie de l'Ouest – Paul Papin
(Nantes)*



A phase II, randomized, multi-center study, assessing value of adding RAD001 to Trastuzumab as preoperative therapy of HER-2 positive primary breast cancer amenable to surgery).

Le but de ce projet est d'étudier les corrélations biogico-cliniques et d'identifier les marqueurs de diagnostic moléculaire permettant de prédire la réponse thérapeutique à l'association d'un inhibiteur de mTOR, l'everolimus ou RAD001, avec le trastuzumab. Ce projet est proposé sous la forme d'une recherche biologique intégrée à une étude clinique multicentrique nationale, prospective, randomisée, de phase II dont l'effectif prévu est de 120 patientes (60 patientes par bras) présentant toutes une tumeur du sein surexprimant HER2 et candidate à une chirurgie conservatrice d'emblée.

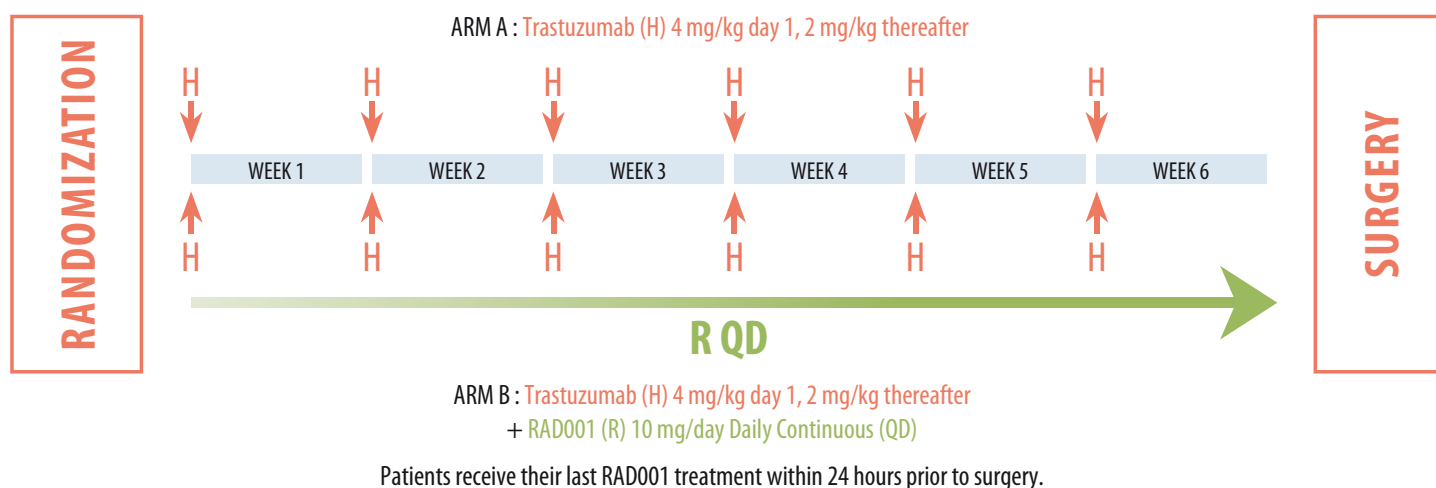
L'étude présente la particularité d'être proposée en situation pré-opératoire. Ce type d'approche a été validé (Dowsett et al, JNCI, 2007) pour prédire la sensibilité à l'hormonothérapie par tamoxifène et anti-aromatases. Ce concept est transposé dans l'étude RADHER afin de déterminer les paramètres cliniques et biologiques permettant de prédire la réponse au trastuzumab seul ou associé à l'everolimus. Les résultats encourageants du RAD001 dans le sein métastatique réfractaire au trastuzumab associé à des cytotoxiques avec le trastuzumab ont été présentés à la conférence de l'ASCO 2008 dans 2 essais de phase I (Jerusalem et al., André et al.), incitant d'autant plus à l'exploration des mécanismes

biologiques qui sous-tendent le rétablissement de la sensibilité au trastuzumab.

Démarré en 2008 avec un objectif de 120 patientes, ce projet a connu des difficultés de recrutement directement liées à l'originalité de son design. Complexe à mettre en œuvre, nécessitant une organisation très différente de la prise en charge habituelle et difficile à proposer aux patientes, le recrutement s'est concentré sur 6 CLCC.

En 2011, la question vitale de la réduction de l'effectif a été posée à un Comité Indépendant d'Évaluation des Données (IDMC) qui a approuvé la nécessité et la pertinence de diminuer l'effectif à 80 patients pour mener l'étude à son terme rapidement. Cette décision a permis de finaliser l'étude début 2012 avec 82 patientes incluses.

Les résultats cliniques et analyse de biomarqueurs seront présentés lors du congrès de l'IMPAKT en mai 2013, et d'autres congrès dans l'année sont sollicités pour les résultats émanant de tout le volet biologique du projet.



RÉSULTATS OBTENUS EN 2012



SUPAP (GEP 03-GETUG)

Investigateur coordonnateur :

Pr Alain Ravaud,

Hôpital Saint-André CHU (Bordeaux)



Phase II of sunitinib (SUTENT®) in first line for patients with locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma.

Le cancer du rein de forme papillaire (PRCC) représente 10 à 15 % des cancers du rein. Le PRCC peut être séparé grâce à l'histologie en 2 entités d'évolution différente. Le type 1 contient de petites cellules avec un cytoplasme basophile, alors que le type 2 comporte des cellules volumineuses contenant un cytoplasme éosinophile.

La survie des formes métastatiques de PRCC serait moins favorable que celle des RCC alors que l'inverse est retenu pour le pronostic des présentations de la tumeur primitive sans métastases. Les patients présentant le syndrome de cancer du rein et un PRCC de type 2 ont un plus mauvais pronostic en phase métastatique.

Il n'y a pas de traitement de référence reconnu pour le PRCC localement avancé ou en phase métastatique. Si l'immunothérapie est toujours considérée comme le traitement de référence de première ligne, elle est significativement moins efficace dans le PRCC. Il existe de ce fait une nécessité d'évaluer de nouveaux médicaments dans le PRCC.

L'angiogenèse est apparue comme une étape prépondérante dans le développement et la progression du cancer du rein, permettant l'approbation actuelle ou à venir de médicaments anti-angiogéniques (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) du fait d'un taux de réponse important (sunitinib) ou d'un gain de maladie stabilisée (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) et de prolongation de survie sans progression (sorafenib).

Au cours des phases I et II du sunitinib dans le RCC, des réponses partielles ont été rapportées pour le PRCC.

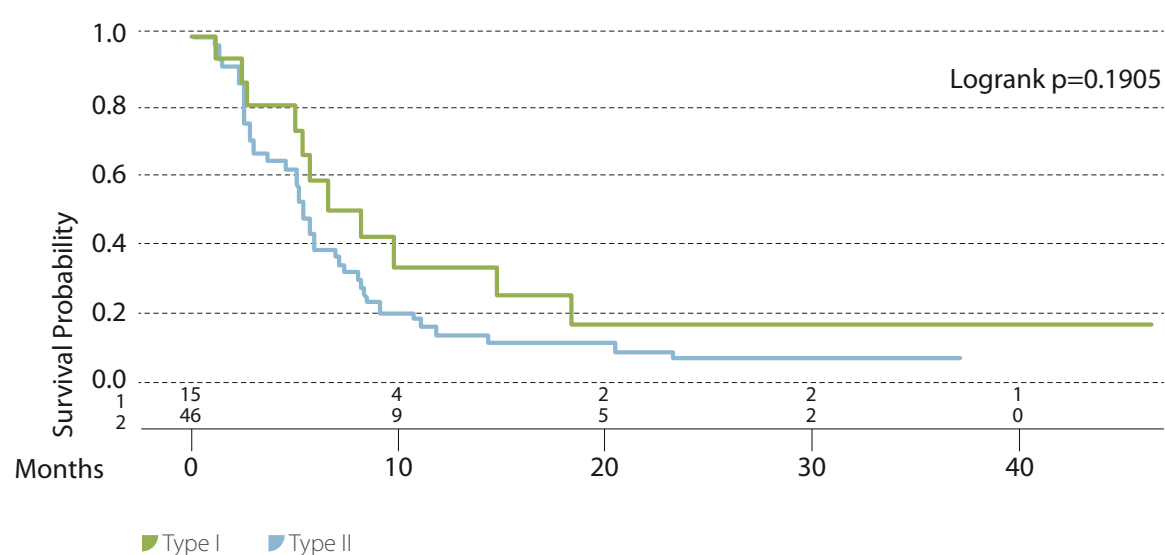
L'objectif principal de cette étude était donc de déterminer le taux de réponses objectives chez les patients présentant un cancer du rein papillaire de type I ou II, localement avancé ou métastatique et traité par sunitinib.

L'étude s'est close au recrutement en début d'année 2011 avec l'inclusion de 48 patients de type II et 15 patients de type I, et les résultats présentés au congrès de l'ESMO 2012.

Avec 13 % et 11 % de réponses objectives, une PFS médiane à 6,6 et 5,5 mois, et une médiane de survie de 17,8 et 12,4 mois dans les types I et II respectivement, le sunitinib a montré une efficacité modeste dans les tumeurs papillaires et inférieure à celle rapportée dans les carcinomes à cellules claires. Le profil des effets secondaires est en revanche similaire à d'autres essais dans le carcinome métastatique rénal.

Il s'agit néanmoins de la seule étude prospective spécifiquement menée dans ce sous-type histologique, avec un tel suivi. À ce titre, ces résultats peuvent conduire à considérer le sunitinib comme une option thérapeutique de 1^{re} ligne pour les patients souffrant d'un carcinome rénal papillaire métastatique.

PROGRESSION FREE SURVIVAL (PER HISTOLOGICAL TYPE)

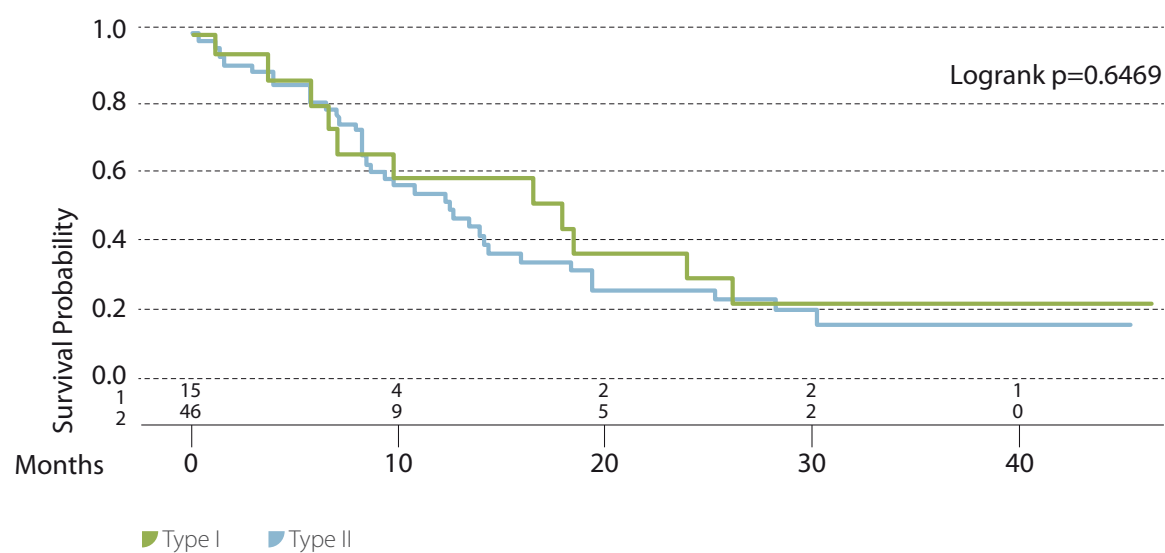


Overall median follow-up: 12.2 months [0.2-46]
Overall median PFS: 5.6 months [CI 95%: 5.1-7.4]

Type I median PFS: 6.6 months [CI 95%: 2.8-14.8]
Non-type I median PFS: 5.5 months [CI 95%: 3.8-7.1]

Source: ESMO 2012

OVERALL SURVIVAL (PER HISTOLOGICAL TYPE)



Overall median follow-up: 12.2 months [0.2-46]
Overall median OS: 12.5 months [CI 95%: 8.2-17.8]

Type I median OS: 17.8 months [CI 95%: 5.7-26.1]
Non-type I median OS: 12.4 months [CI 95%: 8.2-16.0]

Source: ESMO 2012

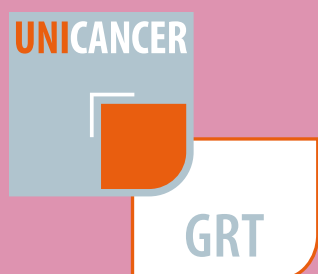
INCLUSIONS PAR TYPE D'ÉTABLISSEMENT

Assistance publique

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
AP-HP Hôpital Saint-Louis	0
Total	0

CLCC

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Antoine-Lacassagne	0
Centre François Baclesse	1
Centre Georges-François Leclerc	2
Centre Léon Bérard	3
Centre Oscar Lambret	3
Institut Bergonié	0
Institut Claudius Regaud	1
Institut Curie - Site Paris	3
Institut de Cancérologie de l'Ouest - René Gauducheau	1
Institut de Cancérologie de Lorraine - Alexis Vautrin	2
Institut Gustave Roussy	6
Institut Paoli-Calmettes	0
Institut régional du Cancer, Montpellier/Val d'Aurelle	0
Total	22



GRT

Groupe de recherche translationnelle

“**D**urant ses trois années d’existence, le GRT aura fortement structuré et impulsé l’activité de recherche de transfert de R&D UNICANCER. Le GRT avait pour premier objectif d’identifier, au-delà des groupes tumeurs, les meilleures équipes de recherche susceptibles d’utiliser le matériel exceptionnel que constituent les collections biologiques recueillies, avec l’accord des patients, au cours des études promues par R&D UNICANCER. Cet objectif nécessitait au préalable la création et l’organisation d’une biobanque centralisée, ce qui a été réalisé en 2011 par le choix du centre de ressource biologique du CLCC Léon Bérard à Lyon qui était en mesure d’héberger le CRB d’UNICANCER. L’activité de centralisation a démarré en juillet 2012 avec le rapatriement de 4 000 échantillons (tumeurs congelées/fixées, acides nucléiques, fluides) en quelques mois. La montée en charge devrait se poursuivre en 2013 avec la rentrée de 3 400 échantillons déjà planifiés pour le début de l’année. Il s’agit pour le moment d’échantillons issus ou dérivés de tumeurs mammaires provenant des études PACS01, 05, 08, 09, Pegase 01, Liber, Radher, SAFIRO1. Mais l’activité devrait s’étendre en 2013 à d’autres groupes tumeurs pour atteindre une collection de plus de 10 000 échantillons disponibles.

Le succès du GRT se mesure aussi à l’accomplissement de l’objectif consistant à mener des études prospectives. SAFIRO1, lancée en 2011, a suscité un enthousiasme général qui s’est mesuré à la pente de la courbe de recrutement. Un peu plus de 400 patientes ont été incluses en 1 an au lieu de 3, et à peine achevée, l’étude a été présentée en session orale à l’ESMO 2012. Ce succès, qui avant tout a démontré la faisabilité de l’approche génomique et sa transposition possible à la pratique, a ouvert la voie aux études randomisées SAFIRO2 qui auront pour objectif en 2013 de démontrer l’efficacité de cette même approche. Initiée fin 2012, l’étude COMET recrute et constitue une collection d’échantillons biologiques auprès d’une cohorte de patientes atteintes d’un cancer du sein métastatique traitées par l’association bevacizumab et paclitaxel hebdomadaire. L’objectif est de valider prospectivement des facteurs biologiques et iconographiques de la réponse à ce traitement. Il s’agit donc d’une étude spécifique à la recherche de transfert qui est menée en étroite collaboration avec le Breast Group.

Enfin, 2012 aura vu l’initiation des projets de recherche de transfert sélectionnés dans le cadre des appels d’offres des TransPacs 01/04 et 08, démontrant ainsi l’efficacité d’une approche rationalisée et structurée de l’usage des collections.

Les missions structurantes du GRT ont donc porté leurs fruits et sont dorénavant ancrées dans le fonctionnement de R&D UNICANCER et des groupes tumeurs. Dans un contexte où le développement des essais de médecine personnalisée est croissant, de nouvelles pistes de réflexion s’ouvrent notamment dans les domaines des biotechnologies, de la méthodologie ou de la bio-informatique. En 2013, le GRT abordera une réflexion pour s’orienter vers de nouvelles missions de soutien à ces nouveaux essais, probablement en se fondant dans un futur groupe de Médecine Personnalisée dont les objectifs seraient de développer de nouveaux projets et de leur offrir une meilleure visibilité dans leur thématique. De nouveaux défis en perspectives pour conserver un temps d’avance et mener de manière optimale des essais très innovants et particulièrement complexes.”

Pr Fabrice André

PRÉSIDENT DU GROUPE

Pr Fabrice André
Tél. : 01 42 11 43 17
fabrice.andre@igr.fr

RESPONSABLE PÔLE MÉDECINE PERSONNALISÉE

Marta Jimenez
Tél. : 01 44 23 55 58
m-jimenez@unicancer.fr

CHARGÉE DE PROJETS

Sophie Verrier
Tél. : 01 71 93 63 69
s-verrier@unicancer.fr

ASSISTANTE DE PROJETS

Patricia Nezan
Tél. : 01 44 23 04 15
p-nezan@unicancer.fr

ARC COORDONNATEUR

Julie Garrabey
Tél. : 01 44 23 04 14
j-garrabey@unicancer.fr

ARC

Myriam Rouchon
Tél. : 01 71 93 63 62
m-rouchon@unicancer.fr

ÉTUDE EN COURS D'INCLUSION EN 2012



GRT02 • COMET

Investigateur coordonnateur :

Pr Jean-Yves Pierga,
Institut Curie (Paris)



Étude de cohorte de validation prospective de facteurs prédictifs biologiques et d'imagerie de la réponse au bevacizumab (AVASTIN®) associé à une chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire en 1^{re} ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique.

Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'essai est de valider prospectivement les taux initiaux et de variations des CEC/CTC (étude biologique) ainsi que la graisse viscérale (étude imagerie) comme facteurs prédictifs de survie sans progression et de réponse à l'association bevacizumab et paclitaxel, en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique.

Conduite et résultats

- Autorisation initiale de l'Afssaps : 27 avril 2012.
- Avis favorable initial émis par le CPP : 29 juin 2012.
- Date d'ouverture : 12 septembre 2012.

La durée de l'essai est de 4 ans :

- 2 ans d'inclusion,
- 2 ans de suivi.

510 patientes sont attendues.

Date de première inclusion : 24 septembre 2012.

Au 31 décembre 2012

- **14 sites sont déclarés participants ;**
 - 8 sites sont ouverts ;
 - 4 sites sont actifs ;
 - 17 patientes ont été incluses.

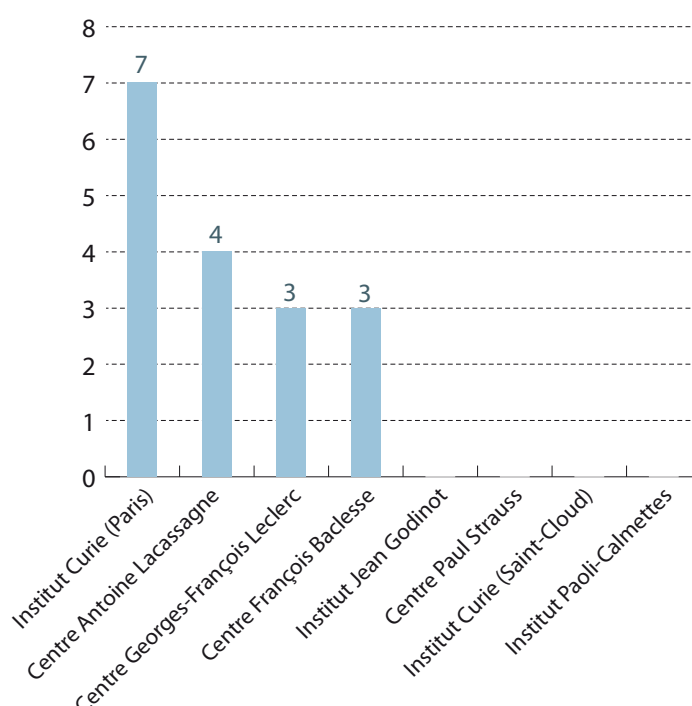
Cet essai portant sur une cohorte de patients est une occasion unique d'étudier différents paramètres biologiques et d'imagerie qui pourraient être liés à un bénéfice clinique de la combinaison de paclitaxel hebdomadaire et de bevacizumab en première ligne de cancer du sein métastatique, dans une population homogène traitée dans des centres anticancéreux français.

Le but de cette étude sera d'identifier la sous-population de patients ayant un bénéfice élevé de l'association paclitaxel et bevacizumab et de définir un groupe de

patients chez lesquels ce traitement doit être évité. Cet essai rassemble l'expertise de plusieurs plateformes de recherche translationnelle des CLCC UNICANCER :

- **l'Institut Curie** à Paris, pour l'évaluation des cellules circulantes tumorales et endothéliales,
- le **Centre Léon Bérard**, à Lyon, pour l'analyse métabolomique et l'étude des facteurs immuns circulants,
- le **Centre Antoine-Lacassagne**, à Nice pour l'étude pharmacogénétique
- **l'Institut Gustave Roussy**, à Villejuif, pour des analyses immunologiques et génomiques.
- **l'Institut Claudius Régaud**, à Toulouse, qui effectuera des dosages œstrogènes.
- le **Centre Georges-François Leclerc**, à Dijon, pour leur expertise dans le domaine de l'imagerie et de l'évaluation de la qualité de vie.

GRT02 • COMET • Nombre de patients inclus par site ouvert au 31 décembre 2012



ÉTUDE EN COURS DE SUIVI



GRT01 • SAFIRO1

Investigateur coordonnateur :

Pr Fabrice André,
Institut Gustave Roussy (Villejuif)



Utilisation de la génomique à haut débit comme outil de décision pour guider les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique vers des essais de thérapie ciblée sur les anomalies moléculaires identifiées sur leur tumeur.

L'avènement récent des nouvelles technologies à haut débit dans la recherche biologique contre le cancer a conduit en quelques années à une augmentation spectaculaire du nombre d'anomalies moléculaires impliquées dans la cancérogénèse. Ces particularités biologiques ont permis de définir de multiples et nouvelles entités clinicobiologiques, là où une seule entité existait. D'un cancer fréquent, on est donc passé à une segmentation basée sur des caractéristiques moléculaires, créant de nouvelles entités qui, pour certaines, pourraient être qualifiées de maladies rares. On imagine dès lors les nouveaux enjeux que soulève cette évolution de l'oncologie : comment traiter les patients en tenant compte de ces nouvelles caractéristiques et comment développer des médicaments adaptés. C'est pour amorcer une réponse à ces nouveaux défis que le projet SAFIRO1 a été bâti.

423 patientes avec un cancer du sein métastatique ont bénéficié, de juin 2011 à juillet 2012, d'une biopsie d'une de leurs métastases dans le but d'effectuer un bilan des anomalies biologiques tumorales et d'identifier des cibles thérapeutiques. Ces analyses ont pu être effectuées auprès de presque 280 patientes et autour de 150 d'entre elles ont présenté des anomalies ciblables par des molécules commercialisées ou en cours de développement. Elles ont pu être orientées de manière personnalisée vers des essais cliniques en phase précoce (phase I ou II) pour bénéficier de ces nouvelles molécules ciblées. C'est dans le courant de l'année 2013 que le bilan pourra être fait sur le nombre de patientes qui aura pu réellement bénéficier de son diagnostic moléculaire.

Il est rappelé que SAFIRO1 a été ouvert au recrutement dans la quasi-totalité des CLCC. Cinq plateformes ont régionalisé les analyses d'ADN avec deux technologies différentes, Agilent (IGR, Bordeaux et IPC) et Affymetrix (Curie et CLB). Les analyses bio-informatiques ont été centralisées à l'IGR.

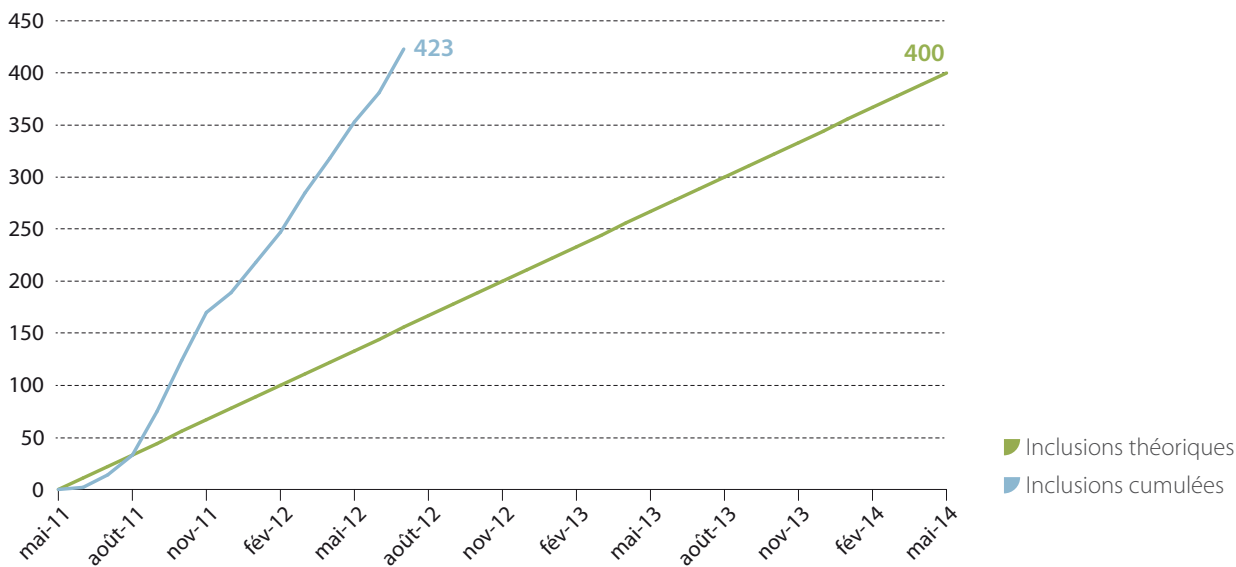
La mise en œuvre de SAFIR dans les centres de Lutte contre le Cancer a permis dans un premier temps de

déterminer la possibilité, dans le cadre de la pratique clinique de routine, de faire usage de technologies à haut débit pour les analyses de l'ADN tumoral. Cette faisabilité recouvre de nombreux défis qui sont à la fois techniques, organisationnels, logistiques, qualitatifs, défis relevés qui ont permis d'aboutir à un rendu de résultat rapide, interprétable et fiable.

Avec une moyenne d'inclusion de 32 patientes par mois, la totalité du recrutement s'est faite en un an et un mois au lieu des trois ans prévus. Par la formidable mobilisation et dynamique qu'il a engendrée, par l'innovation qu'il a apportée, et par la démonstration de la capacité des centres à transposer à la pratique le diagnostic moléculaire, SAFIRO1 peut être qualifié de succès et de précurseur ayant ouvert la voie aux futurs essais de médecine personnalisée.

Un premier pas est franchi dans la mise en pratique de la médecine personnalisée. Mais du chemin reste à parcourir pour établir l'efficacité d'une telle approche aussi sophistiquée que complexe. SAFIRO2 devrait s'y atteler dès 2013. Ce programme explorera le concept dans 2 études randomisées, l'une dans le cancer du sein et l'autre dans le cancer du poumon et intégrera le séquençage à haut débit dans le panel des analyses moléculaires. L'originalité et la force de ce programme résideront dans la mise à disposition d'une dizaine de molécules rendues disponibles par des partenariats conclus avec des industriels.

GRT01 • SAFIRO1 Cumul des inclusions au 31 décembre 2012



INCLUSIONS PAR TYPE D'ÉTABLISSEMENT

CLCC

Nom établissement	TOTAL INCLUSIONS 2012
Centre Antoine-Lacassagne	10
Centre Eugène Marquis	15
Centre François Baclesse	19
Centre Georges-François Leclerc	6
Centre Jean Perrin	6
Centre Léon Bérard	37
Centre Oscar Lambret	6
Centre Paul Strauss	0
Institut Bergonié	22
Institut Claudius Regaud	17
Institut Curie - Site Paris	33
Institut Curie - Site Saint-Cloud	0
Institut de Cancérologie de l'Ouest - René Gauducheau	24
Institut de Cancérologie de Lorraine - Alexis Vautrin	4
Institut Gustave Roussy	23
Institut Jean Godinot	0
Institut Paoli-Calmettes	18
Institut régional du Cancer Montpellier / Val d'Aurelle	11
Total	251

AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES ET PHARMACO- VIGILANCE

DIRECTEUR ASSOCIÉ EN CHARGE DES AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES ET DE LA PHARMACOVIGILANCE

Nourredine Ait Rahmoune

Tél. : 01 71 93 67 04

n.ait-rahmoune@unicancer.fr

ASSISTANTE DE DIRECTION

Christine REGNAULT

Tél. : 01 44 23 04 68

c-regnault@unicancer.fr

MÉDECIN PHARMACOVIGILANCE

Dr Radia Bendriss

Tél. : 01 44 23 04 16

r-bendriss@unicancer.fr

CHARGÉS

DE PHARMACOVIGILANCE

Nathalie Frayssinet

Tél. : 01 44 23 55 53

n-frayssinet@unicancer.fr

Karine Kouakou

Tél. : 01 44 23 55 86

k-kouakou@unicancer.fr

Laurence Olivier-Krief

Tél. : 01 44 23 55 63

l-olivier@unicancer.fr

Didier Veniger

Tél. : 01 44 23 04 73

d-veniger@unicancer.fr

CHARGÉE DE PROJET EORTC/ AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES

Chafia Daoui

Tél. : 01 73 77 54 39

c-daoui@unicancer.fr

RESPONSABLE AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES

Claire Jouffroy

Tél. : 01 71 93 63 66

c-jouffroy@unicancer.fr

Le département des Affaires réglementaires et de Pharmacovigilance est composé d'une dizaine de personnes. Ce département est en charge des Affaires réglementaires et de la Pharmacovigilance des essais promus par UNICANCER. Ce département offre également la possibilité aux centres qui le souhaitent de prendre en charge ces activités.

Cette possibilité de délégation peut prendre plusieurs formes. En effet, pour les Affaires réglementaires, nous pouvons prendre en charge tous les aspects liés à la demande d'autorisation d'essai clinique à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et au Comité de protection des personnes (CPP). Le département peut également, selon la demande du promoteur, ne prendre en charge qu'une seule de ces missions.

Concernant la Pharmacovigilance, les services s'adaptent aux besoins des centres promoteurs. La délégation de pharmacovigilance peut être totale, à savoir gestion de tous les événements indésirables graves (EIG) ou uniquement des effets indésirables graves inattendus (appelés en anglais SUSAR pour *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*) et des faits nouveaux.

CHARGÉ AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES

Rida Atmi

Tél. : 01 44 23 04 79

r-atmi@unicancer.fr

ASSISTANTE AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES

Elisabete Mendes

Tél. : 01 44 23 04 62

e-mendes@unicancer.fr

BILAN D'ACTIVITÉ 2012

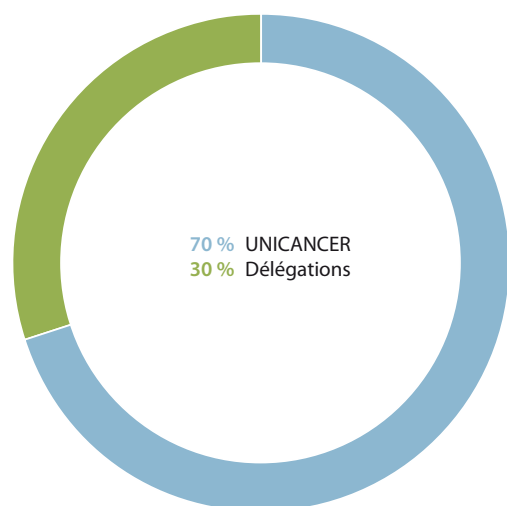
Le département des affaires réglementaires est en charge de la demande des autorisations d'essais cliniques auprès de l'autorité compétente (ANSM). Il a également la responsabilité de la soumission des amendements et des modifications liés au protocole. Ce département est également le lien avec l'ANSM qui, en cas de besoin, le contactera en priorité.

En plus de la soumission, le département a la charge de vérifier que les demandes auprès de cette autorité se font selon la réglementation en vigueur avec un contenu des dossiers adéquats. Il faut rappeler que toute demande auprès de l'ANSM doit être recevable pour être étudiée, cette recevabilité est liée au contenu des demandes. Toutes ces soumissions nécessitent des échanges avec les équipes projets et avec l'ANSM. L'un des objectifs du département est d'anticiper, lorsque c'est possible, d'éventuelles questions ou remarques de l'autorité compétente.

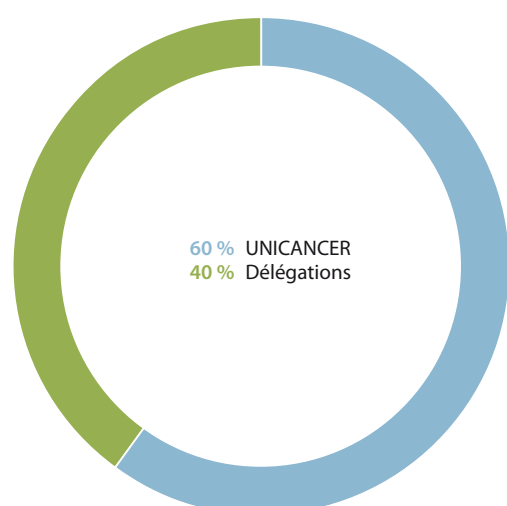
Affaires réglementaires

En 2012, neuf études ont été soumises et approuvées par l'autorité compétente. Ces neuf études correspondaient à des recherches biomédicales, sept portaient sur des médicaments et deux entraient dans le champ des essais hors produits de santé (HPS). Une grande partie de l'activité est aussi consacrée aux amendements des essais cliniques de ces nouvelles études mais également aux études en cours débutées les années précédentes. Toutes ces soumissions nécessitent des échanges avec les équipes projets et avec l'ANSM. Un des objectifs du département est d'anticiper, lorsque c'est possible, d'éventuelles questions ou remarques de l'autorité compétentes. La répartition entre l'activité liée aux essais UNICANCER et les délégations est reprise dans le graphique suivant :

Gestion des nouveaux essais: 13 nouvelles études gérées, dont 4 promues par les CLCC (9 par UNICANCER)



Gestion des amendements: 105 amendements, dont 45 liés à des essais délégués par les CLCC



Une part importante de l'activité est liée aux modifications apportées aux différentes études promues par UNICANCER ou déléguées.

Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est une activité clé dans la gestion des essais cliniques. La surveillance de la sécurité des patients inclus dans les essais cliniques est à la charge du promoteur. Cette surveillance passe notamment par le département de pharmacovigilance. Ce département a une mission cruciale dans le suivi des essais cliniques. La pharmacovigilance traite tous les événements indésirables graves réceptionnés des centres participants aux essais cliniques promus par UNICANCER. Tous ces cas sont saisis dans une base de données et analysés par le médecin de pharmacovigilance. L'évaluation de la sécurité se fait de façon continue en collaboration avec les équipes projets. Un tableau mensuel reprenant tous les

EIG d'une étude est mis à disposition des équipes (UNICANCER ou centre) pour leur donner une vision globale. Ce département est aussi appelé à participer aux réunions liées aux essais cliniques ou la sécurité et la tolérance sont imprimés. La pharmacovigilance d'UNICANCER continue à prendre en charge des délégations des Centres, ce qui représente environ 25 % de l'activité de la pharmacovigilance.

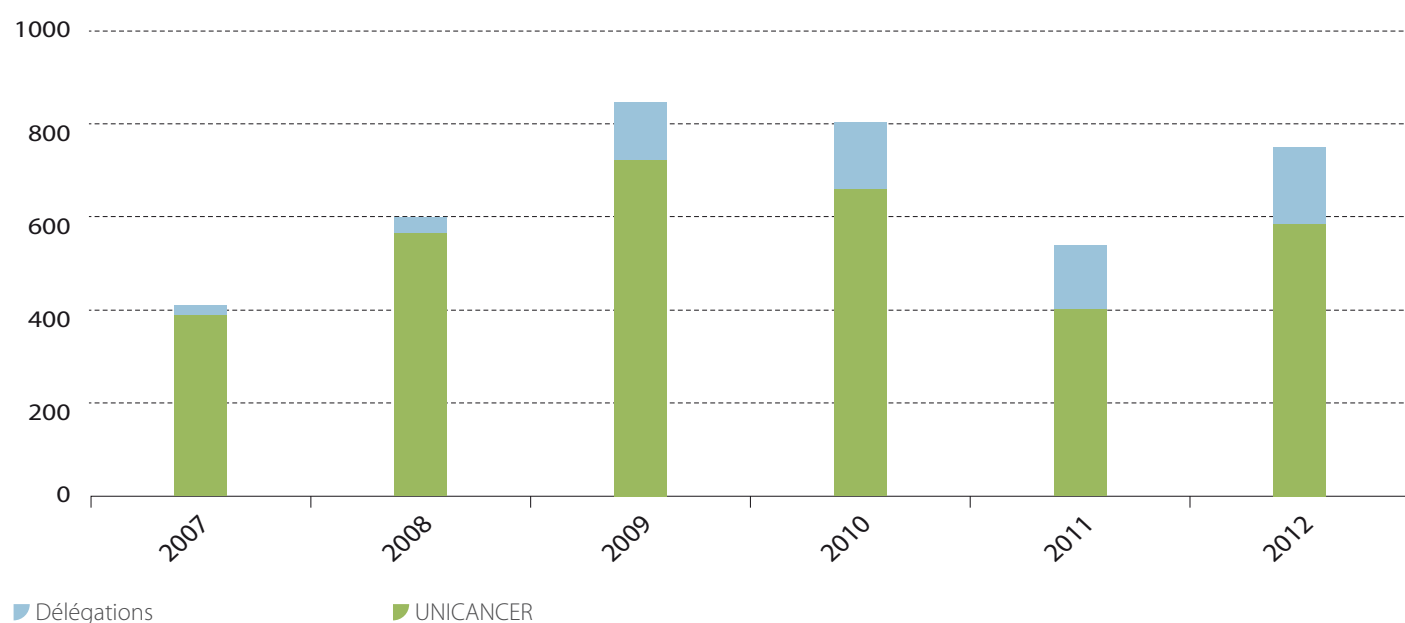
Le graphique ci-dessous montre les variations des notifications (EIG initiaux ainsi que les demandes de corrections) pour les essais promus par UNICANCER et pour les délégations. À noter qu'en 2011 moins d'EIG ont été réceptionnés, cela était lié à l'arrêt d'études avec un grand nombre de patients et génératrices d'un grand nombre d'EIG.

Notifications



Événements indésirables graves (EIG)

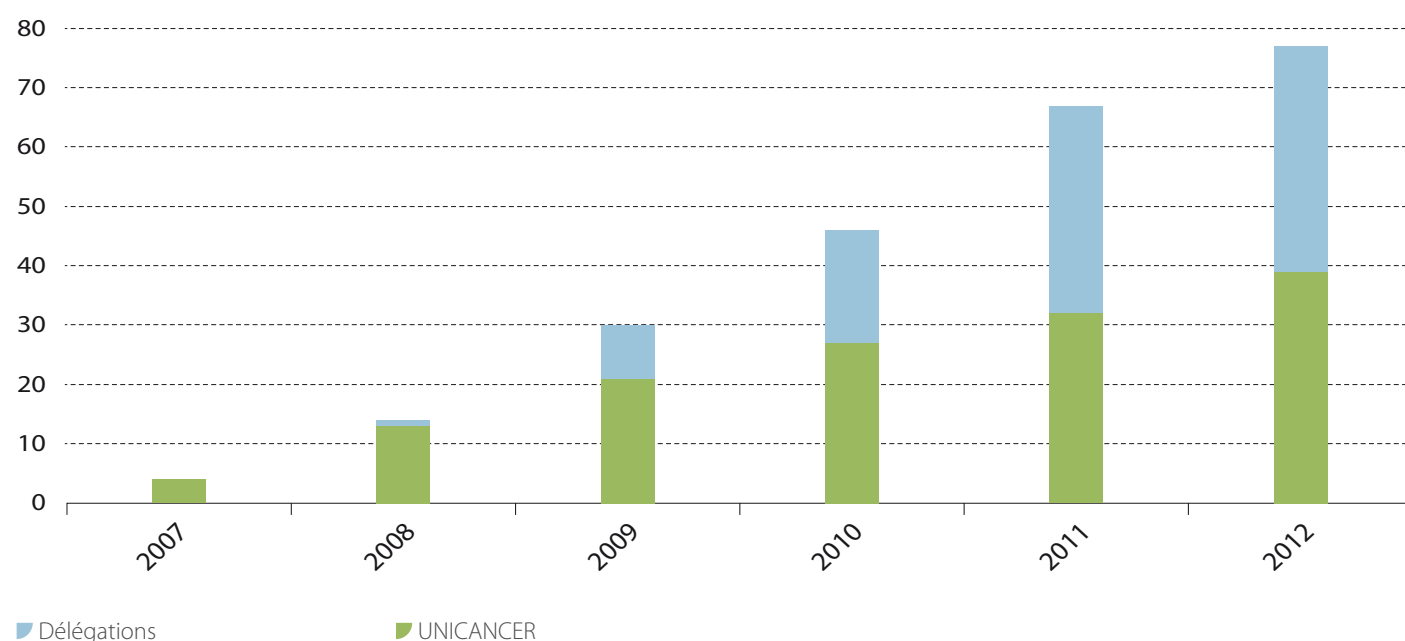
Le graphique ci-dessous montre les variations du nombre d'EIG pour les essais promus par UNICANCER et pour les délégations.



L'une des autres missions de la pharmacovigilance est la rédaction de rapports annuels de sécurité (RAS), ces rapports sont transmis tous les ans à l'ANSM et au CPP. Plus de 70 RAS ont été rédigés en 2012: cela représente une activité importante pour le département.

Ce document essentiel représente une information conséquente pour l'ANSM puisqu'il regroupe les données sur la sécurité des patients. Le graphique ci-dessous montre les variations du nombre de RAS depuis 2007.

Rapport annuel de sécurité (RAS)



PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES R&D UNICANCER 2012

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Groupe UNICANCER Essai	Titre de la publication	Auteurs	Nom de la revue Références
GEP GEP 01	<i>Phase I study of lapatinib plus vinorelbine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer overexpressing HER2</i>	E. Brain, N. Isambert, F. Dalenc, V. Diéras, J. Bonneterre, K. Rezai, M. Jimenez, F. Mefti-Lacheraf, E. Cottura, P. Tresca, L. Vanlemmens, C. Mahier-Aït Oukhatar, F. Lokiec, P. Fumoleau	British Journal of Cancer 2012, 106 : 673-677
GETUG GETUG 12	<i>A phase III trial of docetaxel–estramustine in high-risk localised prostate cancer : A planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial</i>	Karim Fizazi, François Lesaunier, Rémy Delva, Gwenaëlle Gravis, Frédéric Rolland, Frank Priou, Jean-Marc Ferrero, Nadine Houédé, Loïc Mourey, Christine Théodore, Ivan Krakowski, Jean-François Berdah, Marjorie Baciuchka, Brigitte Laguerre, Aude Fléchon, Alain Ravaud, Isabelle Cojean-Zelek, Stéphane Oudard, Jean-Luc Labourey, Jean-Léon Lagrange, Paule Chinet-Charrot, Claude Linassier, Gaël Deplanque, Philippe Beuzeboc, Jean Genève, Jean-Louis Davin, Élodie Tournay, Stéphane Culine	European Journal of Cancer 2012, vol. 48(2) : 209-217
BREAST GROUP PACS 01	<i>A refined molecular taxonomy of breast cancer</i>	M. Guedj, L. Marisa, A. de Reynies, B. Orsetti, R. Schiappa, F. Bibeau, G. Macgrogan, F. Lerebours, P. Finetti, M. Longy, P. Bertheau, F. Bertrand, F. Bonnet, A.-L. Martin, J.-P. Feugeas, I. Bièche, J. Lehmann-Che, R. Lidereau, D. Birnbaum, F. Bertucci, H. de Thé, C. Theillet	Oncogène 2012, 31(9) : 1196-206
BREAST GROUP PACS 01	<i>Extended Benefit from Sequential Administration of Docetaxel After Standard FEC Regimen for node-positive Breast Cancer : 8 Years follow-up Results of the UNICANCER-PACS01 trial</i>	Bruno Coudert, Bernard Asselain, Mario Campone, Marc Spielmann, Jean-Pascal Machiels, Frédérique Pénault-Llorca, Daniel Serin, Christelle Lévy, Gilles Romieu, Jean-Luc Canon, Hubert Orfeuvre, Gilles Piot, Thierry Petit, Guy Jerusalem, Bruno Audhuy, Corinne Veyret, Marc Beauduin, Jean-Christophe Eymard, Anne-Laure Martin, Henri Roché	Oncologist July 2012, vol. 17 no. 7 900-909
BREAST GROUP PACS 04	<i>Patients' regrets after participating in a randomized controlled trials depended on their involvement in the decision making</i>	Julien Mancini	Journal of Clinical Epidemiology 2012
BREAST GROUP PACS 04	<i>Transparency in the presentation of trial results may not increase ≠patients' trust in medical researchers</i>	J. Mancini, D. Genre, F. Dalenc, F. Maylevin, A.-L. Martin, P. Viens, C. Julian-Reynier	Clin trials 2012, 9(1) : 90-3

Groupe UNICANCER Essai	Titre de la publication	Auteurs	Nom de la revue Références
GASTRO INTESTINAL GROUP ACCORD 12	<i>Clinical outcome of the ACCORD CLINICAL 12/0405 Prodigé 2 randomised trial in rectal cancer</i>	Jean-Pierre Gérard, David Azria, Sophie Gourgou-Bourgade, Isabelle Martel-Lafay, Christophe Hennequin, Pierre-Luc Étienne, Véronique Vendrely, Éric François, Guy de La Roche, Olivier Bouche, Xavier Mirabel, Bernard Denis, Laurent Mineur, Jean-François Berdah, Marc-André Mahe, Yves Becouarn, Olivier Dupuis, Gérard Lledo, Jean-François Seitz, Laurent Bedenne, Béata Juzyna, Thierry Conroy	<i>Journal of Clinical Oncology</i> December 20, 2012, vol. 30 no. 36 4558-4565
GASTRO INTESTINAL GROUP ACCORD 13	<i>Clinical value of circulating endothelial cell levels in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy and bevacizumab</i>	D. Malka, V. Boige, N. Jacques, N. Vimond, A. Adenis, E. Boucher, J.-Y. Pierga, T. Conroy, B. Chauffert, E. François, P. Guichard, M.-P. Galais, F. Cvitkovic, M. Ducreux, F. Farace	<i>Annals of Oncology</i> 2012, 23(4) : 919-927
SARCOMA SARCOME 02	<i>High-dose chemotherapy consolidation for chemosensitive advanced soft tissue sarcoma patients : an open-label, randomized controlled trial</i>	B. Bui-Nguyen, I. Ray-Coquard, C. Chevreau, N. Penel, J. O. Bay, J.-M. Coindre, D. Cupissol, A. Italiano, F. Bonichon, J.-P. Lotz, A. Thyss, M. Jimenez, S. Mathoulin-Pélissier, J.-Y. Blay, GSF-GETO French Sarcoma Group	<i>Annals of Oncology</i> 2012 Mar ; 23(3) : 777-84
SARCOMA SARCOME 07	<i>Randomized Multicenter and Stratified Phase II Study of Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Metastatic or Relapsed Leiomyosarcomas : A FNCLCC French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study)</i>	Patricia Pautier, Anne Floquet, Nicolas Penel, Sophie Piperno-Neumann, Nicolas Isambert, Annie Rey, Emmanuelle Bompas, Angela Cioffi, Corinne Delcambre, Didier Cupissol, Françoise Collin, Jean-Yves Blay, Marta Jimenez, Florence Duffaud	<i>The Oncologist</i> 2012, vol. 17 no. 9 1213-1220

COMMUNICATIONS ORALES ET POSTER SCIENTIFIQUES

Nom du congrès	Date du congrès	Essai	Titre de la communication	Auteurs	Références de l'abstract ou du poster
Genitourinary Cancer Symposium (ASCO GU)	2-4 février 2012, San Francisco	GERICO 10	<i>Trial in progress : Is docetaxel-prednisone (DP) feasible in frail elderly (75+) patient with castration-resistant metastatic prostate cancer (CRMPC)? GERICO10-GETUG P03 trial, a trial from elderly and genito-urinary oncology UNICANCER groups</i>	L. Mourey, E. Sevin, I. Latorzeff, N. Houede, J. Meunier, F. Priou, G. Gravis, E. Carola, C. Orsini, T. Filleron	Abstract #89581 (poster)
		GETUG 20	<i>A phase III randomised, open-label, multicenter trial to evaluate the benefit of leuporelin acetate for 24 months after radical prostatectomy in patients with high risk of recurrence (AFU-GETUG 20/0310)</i>	F. Rozet, M. Habibian, J. Berille, L. Roca, L. Salomon, M. Soulie, S. Culine	Abstract #89089 (poster)
ASCO	1 ^{er} -5 juin 2012, Chicago	ACCORD 17/PRODIGE 5	<i>Phase III randomised trial of definitive chemoradiotherapy with Folfox or Cisplatin and Fluorouracil in esophageal cancer —PRODIGE 5/ACCORD 17/0707 trial : Final results</i>	Thierry Conroy	Abstract LBA4003 (présentation orale)
		GERICO 11/PACS 10	<i>ASTER 70s : Benefit of adjuvant chemotherapy for oestrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer in women over 70 according to genomic grade. A FRENCH GERICO/UCBG UNICANCER multicentre phase III trial</i>	E. Brain, G. Romieu, F. Rollot, J.-M. Ferrero, H. Curé, O. Rigal, E. Bourbouloux, V. Servent, P. Cottu, S. Baffert, H. Bonnefoi, M. Lacroix-Triki, C. Léger-Falandry, H. Peyro Saint-Paul, C. Orsini, A. Latouche, F. Bonnetain, V. Girre	Abstract #98572 (poster)
		PACS 01	<i>Interpathologists discrepancies in Ki67 assessment in the PACS01 trial : An independent prognosis factor</i>	Frédérique Penault-Llorca	Abstract 543
		PALSAR 1 et 2	<i>Effect of metastasis surgery on overall survival in patients with advanced soft tissue sarcoma (ASTS) : A subanalysis of the PALSAR trials</i>	Nuria Kotecki	Abstract #10035
ESMO	28 septembre-2 octobre 2012, Vienne	SAFIR 01	<i>Array CGH and DNA sequencing to personalize therapy for metastatic breast cancer : A prospective National trial (UNICANCER SAFIR — 01)</i>	Fabrice André	Abstract # LBA13_PR
		GEP 02 Landscape	<i>Putting drugs at work against brain metastases in HER2 positive BC : Results of the Landscape trail</i>	T. Bachelot	Abstract #275 (présentation orale)
		GETUG-AFU 15	<i>Survival analysis of a randomized phase III trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in hormone-sensitive metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15/0403)</i>	Gwenaëlle Gravis	Abstract #8930 (présentation orale)
		GEP 03 SUPAP	<i>First line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC) : SUPAP—a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase Trials (GEP)</i>	Alain Ravaud	Abstract #797PD (poster)
SIOG	25-27 octobre, 2012, Manchester	GERICO 11/PACS 10	<i>A personalized adjuvant treatment for women over 70 presenting with a luminal breast cancer? ASTER 70s or an ongoing phase III trial with parallel cohort by the UNICANCER GERICO and UCBG groups for an ongoing question</i>	E. Brain, G. Romieu, F. Rollot, J.-M. Ferrero, H. Curé, O. Rigal, E. Bourbouloux, V. Servent, P. Cottu, S. Baffert, H. Bonnefoi, M. Lacroix-Triki, C. Léger-Falandry, H. Peyro Saint-Paul, C. Orsini, A. Latouche, F. Bonnetain, V. Girre	<i>J of Ger Oncology</i> vol. 3, Supl.1 : S34-S35 (poster)
8 th World Congress on Peritoneal Surface Malignancies	31 octobre-2 novembre 2012, Berlin	ACCORD 15	<i>Essai de phase III évaluant la place de la chimiohyperthermie intrapéritonéale peropératoire (CHIP) après résection maximale d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale associée à une chimiothérapie systémique</i>	François Quenet	
		CHIPOR	<i>Étude randomisée de phase III évaluant la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale dans le traitement du cancer de l'ovaire en récidive</i>	Jean-Marc Classe	

Nom du congrès	Date du congrès	Essai	Titre de la communication	Auteurs	Références de l'abstract ou du poster
San Antonio Breast Cancer Symposium	4-8 décembre 2012, San Antonio	GERICO 11/ PACS 10	<i>ASTER 70s : Benefit of adjuvant chemotherapy for oestrogen receptor-positive HER2-negative breast carcinoma in women over 70 according to Genomic Grade. A French UNICANCER Geriatric Oncology Group (GERICO) and Breast Group (UCBG) multicentre phase III trial</i>	E. Brain, S. Baffert, H. Bonnefoi, P. Cottu, V. Girre, M. Lacroix-Triki, A. Latouche, C. Léger-Falandry, H.-P. Peyro-Saint-Paul, F. Rollet, G. Romieu, V. Servent, C. Orsini, F. Bonnetain	OT3-3-10
		GEP 02 Landscape	<i>Serum Biomarkers Identification Using Quantitative Proteomics in Patients (pts) with Untreated Brain Metastases from HER2-Positive Breast Cancer Receiving Capecitabine (C) and Lapatinib (L) (UNICANCER LANDsCAPE Trial)</i>	A. Gonçalves, L. Camoin, I. Ben Younès, G. Romieu, M. Campone, V. Diéras, C. Cropet, C. Mahier Aït-Oukhatar, F. Dalenc, E. Le Rhun, C. Labbe-Devilliers, J.-P. Borg, T. Bachelot	P3-12-01
		CARMINA 02	<i>A randomized phase II neoadjuvant trial evaluating anastrozole and fulvestrant efficiency for post-menopausal ER-positive, HER2-negative Breast Cancer patients : First results of the UNICANCER CARMINA 02 French trial</i>	Florence Lerebours, Céline Bourgier, Séverine Alran, Marie-Ange Mouret-Reynier, Laurence Venat-Bouvet, Pierre Kerbrat, Rémy Salmon, Sylvie Mijonnet, Véronique Becette, Martine Trassard, Frédérique Spyrtos, Nicolas Lebas, Anne-Laure Martin, Jérôme Lemonnier, Emmanuelle Mouret-Fourme	PD07-04 (poster discussion)
		PACS05	<i>Optimal duration of adjuvant chemotherapy for high risk node negative breast cancer patients : 6-year results of the prospective randomized phase III trial PACS 05</i>	Pierre Kerbrat, Françoise Mayer, Bernard Asselain, Christelle Levy, Alain Lortholary, Alain Marre, Rémy Delva, Maria Rios, Patrice Viens, Étienne Brain, Daniel Serin, Magali Edel, Louis Mauriac, Mario Campone, Marie-Ange Mouret-Reynier, Thomas Bachelot, Marie-Josèphe Foucher-Goudier, Lise Roca, Anne-Laure Martin, Henri Roché	P1-13-04
		PACS 08	<i>Poor prognosis early breast cancer : pathological characteristics of the UNICANCER-PACS08 trial including patients treated with docetaxel or ixabepilone in adjuvant setting</i>	Magali Lacroix-Triki, Paul Delrée, Thomas Filleron, Frédérique Penault-Llorca, Catherine Bor, Éliane Mery, Véronique Maisongrosse, Pascal Génin, Jocelyne Jacquemier, Joëlle Reyre, Paul Caveriviere, Marie-Laure Quintyn-Ranty, Ghislaine Escourrou, Christel Mesleard, Jérôme Lemonnier, Anne-Laure Martin, Mario Campone	P3-05-07
		PACS 08	<i>Identification of a BRCAness signature in triple negative breast cancer by Comparative Genomic Hybridization</i>	Sébastien Toffoli, Isabelle Bar, Fadi Abdulsater, Paul Delrée, Pascale Hilbert, Frédéric Cavallin, Fabrice Moreau, James Clark, Magali Lacroix-Trik, Mario Campone, Anne-Laure Martin, Henri Roché, Jean-Pascal Machiels, Javier Carrasco, Jean-Luc Canon	P3-04-04
		SHARE	<i>SHARE. A French multicenter phase III trial comparing accelerated partial irradiation versus standard or hypofractionated whole breast irradiation in low risk of local recurrence breast cancer</i>	Yazid Belkacemi, Céline Bourgier, Andrew Kramar, Guillaume Auzac, Isabelle Dumas, Thomas Lacornerie, Jean-Pierre Mége, Sylvie Mijonnet, Jérôme Lemonier, Éric Lartigau	OT1-2-02



GROUPE UNICANCER

Depuis 2006, un recensement est mis en place auprès des centres pour suivre l'évolution des inclusions dans les essais cliniques. L'année 2012 confirme la progression des inclusions, par les CLCC depuis la mise en place de ce suivi. En 2012, 16 002 patients ont été inclus dans des essais cliniques contre 14 837 en 2011, soit une augmentation de 7,8 %

Les trois indicateurs mis en place pour suivre ces évolutions confirment cette tendance.

Le premier indicateur qui, on le rappelle, représente le pourcentage de patients hospitalisés et inclus dans un essai clinique, augmente pour passer de 15,39 % (2011) à 17,84 % (2012).

Les CLCC sont toujours les premiers recruteurs dans les essais cliniques de R&D UNICANCER puisque ces inclusions représentent 73,5 %, en légère augmentation par rapport à l'année 2011.

Ces chiffres continuent de montrer l'importance et la croissance de l'activité de recherche des CLCC.

BILAN DE L'ACTIVITÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN 2012

Les 3 indicateurs mis en place depuis 2006, pour suivre l'activité de la recherche clinique dans les CLCC :

Indicateur n° 1

Pourcentage de patients hospitalisés inclus dans un essai clinique ;

Indicateur n° 2

Le pourcentage de patients inclus dans un essai institutionnel ;

Indicateur n° 3

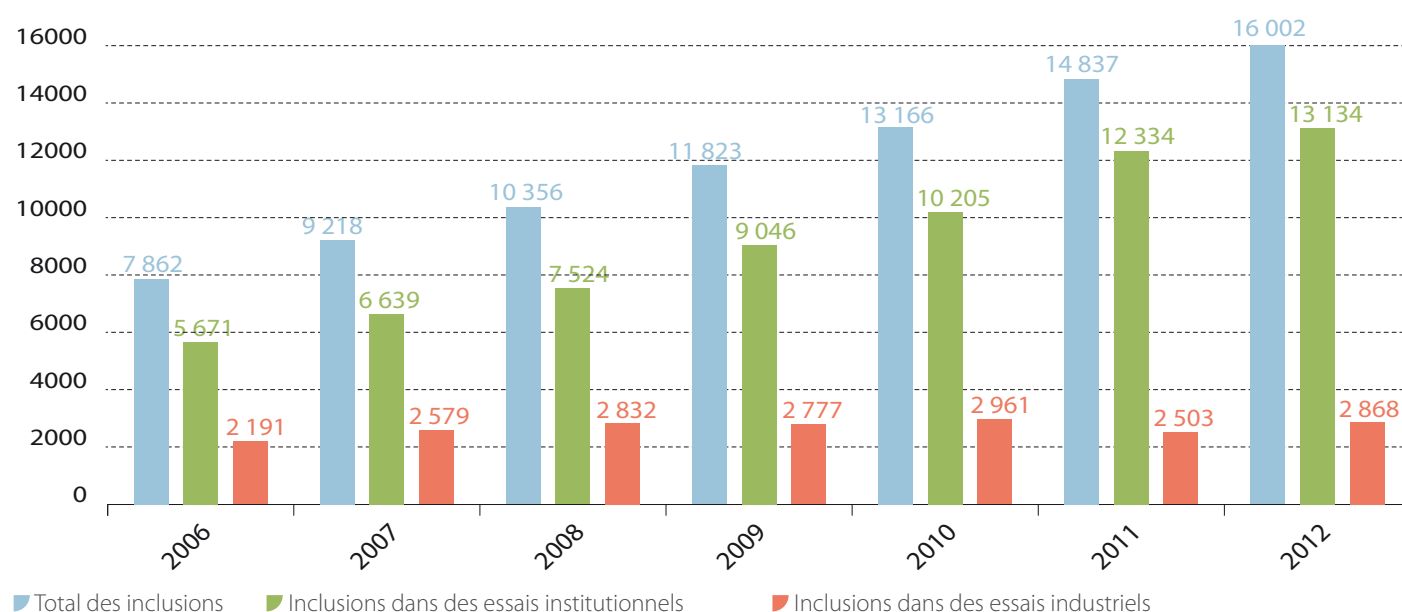
Le pourcentage de patients inclus dans un essai industriel.

Comme les années précédentes, les inclusions dans les essais cliniques progressent, avec pour l'année 2012 une augmentation plus forte. En effet, on observe une augmentation de 7,8% par rapport à 2011 (16 002 inclusions, contre 14 837 en 2011). Les efforts des CLCC pour maintenir cette activité de recherche clinique continuent.

Le premier indicateur était de 15,39 en 2011 : le seuil des 15 % a donc été franchi. En 2012, ce seuil est toujours dépassé avec 17,84%.

Le nombre de patients inclus dans les essais institutionnels ainsi que celui des essais à promotion industriels ont progressé.

Nombre de patients inclus par année au sein des CLCC



Les réunions semestrielles des responsables d'unité de recherche clinique des CLCC

Les deux réunions des responsables d'unité de recherche clinique des CLCC ont eu lieu en janvier et juin 2012.

Thèmes abordés lors de ces réunions :

Janvier 2012

- Actualités Réglementaires
- Point sur les délégations et bilan des inclusions 2011
- GIE Groupe Achats
- MERRI
- Comité de Patients

Juin 2012

- EORTC
- Loi de décembre 2011
- Actualités Réglementaires (loi Jardé)
- MERRI – SIGREC
- Discussion "Essais de phase I et pratiques dans les CLCC"
- Rapport d'activité 2011

Patients inclus dans les essais cliniques en 2012

Centres de lutte contre le cancer (CLCC)	Ville	File active patients cancéreux (source PMSI)	Total patients inclus dans un essai clinique	Total essais ouverts	Total patients/essai ouvert	% patients hospitalisés et inclus dans un essai clinique	Promoteur académique			Promoteur industriel	
							Nombre de patients inclus	Nombre d'essais ouverts	% patients inclus dans un essai clinique institutionnel	Nombre de patients inclus	Nombre d'essais ouverts
Institut Gustave Roussy	Villejuif	9 880	2 808	322	8,72	28,42 %	2 188	174	77,92 %	620	148
Centre Oscar Lambret	Lille	5 873	1 352	171	7,91	23,02 %	1 246	124	92,16 %	106	47
Centre Georges-François Leclerc	Dijon	3 614	710	156	4,55	19,65 %	615	108	86,62 %	95	48
Centre Léon Bérard	Lyon	7 237	1 291	239	5,40	17,84 %	1 031	165	79,86 %	260	74
Centre Antoine-Lacassagne	Nice	4 314	736	159	4,63	17,06 %	638	115	86,68 %	98	44
Institut de Cancérologie de Lorraine	Nancy	3 820	638	114	5,60	16,70 %	590	89	92,48 %	48	25
Centre François Baclesse	Caen	5 489	876	171	5,12	15,96 %	765	120	87,33 %	111	51
Institut Curie	Paris / Saint-Cloud	10 589	1 674	199	8,41	15,81 %	1 457	142	87,04 %	217	57
Institut régional du Cancer Montpellier (ICM)	Montpellier	5 463	823	129	6,38	15,06 %	651	99	79,10 %	172	30
Institut Bergonié	Bordeaux	4 960	700	177	3,95	14,11 %	541	117	77,29 %	159	60
Institut Paoli-Calmettes	Marseille	6 194	858	215	3,99	13,85 %	637	131	74,24 %	221	84
Institut de Cancérologie de l'Ouest (P. Papin/R. Gauducheau)	Angers / Nantes	9 032	1 216	222	5,48	13,46 %	903	128	74,26 %	313	94
Centre Paul Strauss	Strasbourg	3 625	485	84	5,77	13,38 %	438	63	90,31 %	47	21
Institut Jean Godinot	Reims	2 681	318	72	4,42	11,86 %	290	58	91,19 %	28	14
Institut Claudius Regaud	Toulouse	5 147	576	118	4,88	11,19 %	362	67	62,85 %	214	51
Centre Jean Perrin	Clermont-Ferrand	3 942	356	75	4,75	9,03 %	323	58	90,73 %	33	17
Centre Henri Becquerel	Rouen	4 019	330	113	2,92	8,21 %	263	80	79,70 %	67	33
Centre Eugène Marquis	Rennes	3 703	255	62	4,11	6,89 %	196	40	76,86 %	59	22
TOTAL		89 702	16 002			17,84 %	13 134		82,08 %	2 868	
Moyenne/CLCC		5 532	889	155	5	15,08 %	730	104	82,59 %	159	51
+/-SD		2 220	602	66	2	5,06 %	484	37	7,83 %	139	32
Médiane		5 054	723	158	5	14,59 %	626	112	83,24 %	109	48
MIN		2 681	255	62	3	6,89 %	196	40	62,85 %	28	14
MAX		10 589	2 808	322	9	28,42 %	2 188	174	92,48 %	620	148

File active 2012 = nombre de patients ayant eu au cours de l'année un séjour ou une séance en hospitalisation avec cancer "certain".

* DP, DR Algo INCA et/ou pour lesquels des codes d'actes de chimiothérapie ou de radiothérapie ont été trouvés.

PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE (PHRC)

Lors de l'appel à projets national "cancer", 27 projets des CLCC ont été retenus, 10 Centres sont concernés, selon la répartition ci-dessous:

PHRC retenus en 2012	
Institut Gustave Roussy - Villejuif	8
Institut Curie - Paris / Saint-Cloud	2
Centre Oscar Lambret - Lille	1
Institut Paoli-Calmettes - Marseille	2
Institut régional du Cancer de Montpellier / Val d'Aurelle - Montpellier	1
Centre Léon Bérard - Lyon	8
Institut Claudius Regaud - Toulouse	2
Centre Antoine-Lacassagne - Nice	1
Institut Bergonié - Bordeaux	1
Institut de Cancérologie de Lorraine - Nancy	1

COMITÉ DE PATIENTS EN RECHERCHE CLINIQUE EN CANCÉROLOGIE

LA FÉDÉRATION UNICANCER

Médecin-conseil

Dr Jean Genève

j-geneve@unicancer.fr

Coordinatrice

Corinne Gamet

Tél. : 01 44 23 55 62

c-gamet@unicancer.fr

LA LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER

Médecin-conseil

Dr Françoise May-Levin

Tél. : 01 53 55 24 13

maylevinf@ligue-cancer.net

Coordinatrice

Marie Lanta

Tél. : 01 53 55 28 84

lantam@ligue-cancer.fr

Ce comité a été créé en 1998, à la suite des états généraux des malades atteints de cancer, et compte à présent plus de 40 membres actifs, patients ou proches, représentant les différentes pathologies dans le domaine du cancer, et répartis sur toute la France.

Considérant le patient comme acteur et partenaire de la recherche clinique à laquelle il participe, la Fédération UNICANCER a mis en place en 2002 le Comité de patients en recherche clinique en cancérologie, en partenariat avec la Ligue nationale contre le cancer. Une procédure décrivant précisément ses missions et son mode de fonctionnement a été également élaborée, ainsi qu'une charte et un guide pratique.

Pour cela, les membres du comité ont estimé que l'information délivrée aux patients était un élément crucial dans la relation d'un malade avec un médecin lui proposant de participer à un essai. Le comité a donc mis en place une procédure de relecture des protocoles d'essais qui s'attache notamment à améliorer la note d'information remise aux patients avant toute entrée dans un essai. L'objectif de cette consultation est aussi de valider les plans de traitement et de suivi proposés et de suggérer des évolutions de pratiques visant à développer le confort des patients.

Grâce à ce travail d'échange entre les promoteurs et les investigateurs d'essais, l'information des patients a connu une amélioration sensible. De plus, cet échange a contribué à davantage sensibiliser le corps médical aux problématiques propres aux patients.

BILAN 2012 DU COMITÉ DE PATIENTS

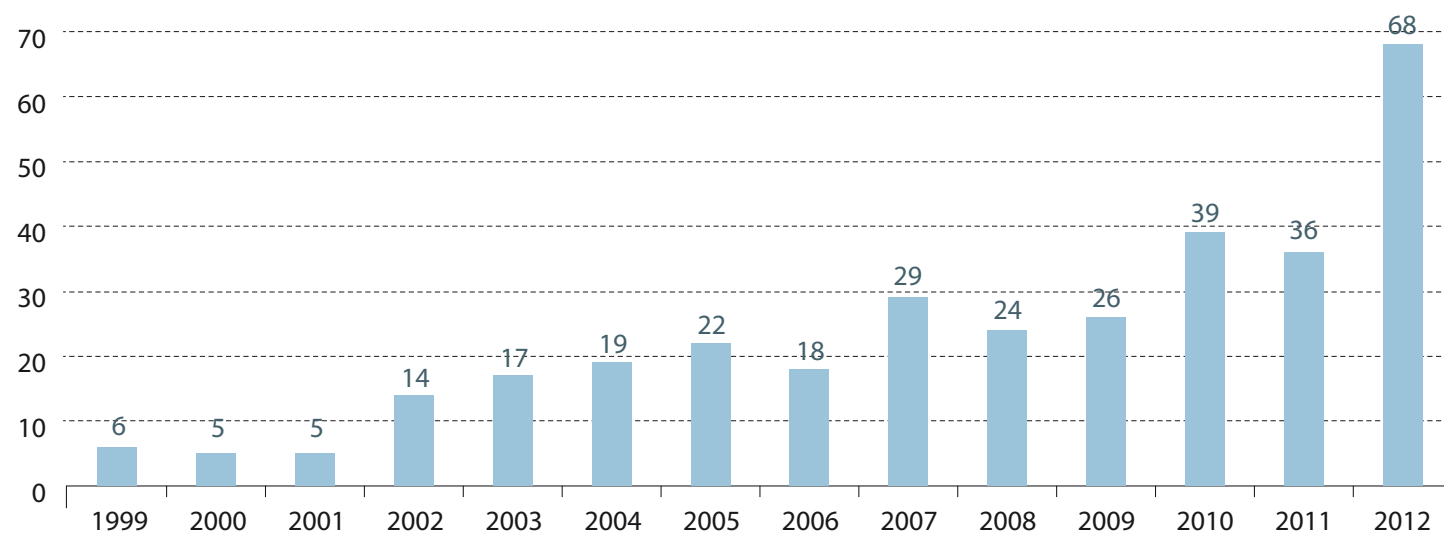
En 2012, les membres du Comité de Patients en Recherche Clinique en Cancérologie ont relu 68 protocoles d'essais cliniques.

Six protocoles concernaient des essais promus par R&D UNICANCER, et 34 se rapportaient à des essais initiés par des CLCC. D'autres promoteurs académiques ont également soumis leurs essais au comité de patients (CGO, INSERM...), l'EORTC en a soumis six cette année, et sept protocoles ont également été soumis par les industriels.

Cela représente une augmentation d'environ 50 %

par rapport à l'année dernière pour cette activité de relecture des protocoles d'essais thérapeutiques.

328 protocoles relus entre 1999 et 2012



Grâce au point 4.3. du Plan cancer 2, initié par l'INCa en 2011, de nouveaux promoteurs académiques et quelques industriels sont venus se joindre à UNICANCER et aux CLCC, en acceptant de soumettre dorénavant leurs protocoles auprès des membres du comité de patients en recherche clinique.

Ainsi, pour assurer un développement au niveau national, cette activité sera dorénavant complètement gérée par la Ligue Nationale Contre le Cancer, en collaboration avec l'Institut National du Cancer, dès le début de l'année 2013.

Deux journaux *Côté Patients* reprenant les thèmes principaux abordés lors des réunions plénières ont été publiés et largement diffusés auprès de la Ligue (comités départementaux), des Espaces Rencontres et Informations, des CLCC, des CHU et de l'AP-HP.



GLOSSAIRE

A

AACR	American Association for Cancer Research
ACCORD	Actions concertées dans les cancers colorectaux et digestifs
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APHP	Assistance publique – Hôpitaux de Paris
ARC	Attaché de recherche clinique
ARCAD	Aide et recherche en cancérologie digestive
ASCO	American Society of Clinical Oncology

B

BECT	Bureau d'études cliniques et thérapeutiques (ancien nom de R&D UNICANCER)
BPC	Bonnes pratiques cliniques

C

CADUSEIME	Cancer du sein métastatique
CARMINA	Carcinome mammaire innovation en néoadjuvant
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
COS	Comité d'orientation stratégique
COPIL	Comité de pilotage
CP	Comité de protection des personnes
CPRCC	Comité de patients pour la recherche clinique en cancérologie
CROH	Critical Reviews in Oncology Hematology
CSR	Comité stratégique recherche

D

DGOS	Direction générale de l'offre de soins
-------------	--

E

EIG	Événement indésirable grave
EMA	European Medicines Agency
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medical Products
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EPST	Établissement public à caractère scientifique et technologique
ESMO	European Society for Medical Oncology

F

FEDEGYN	Groupe des tumeurs gynécologiques
FFCD	Fédération francophone de cancérologie digestive
FFCLCC	Fédération française des Centres de lutte contre le cancer

G

GEFPICS	Groupe d'évaluation des facteurs pronostiques en immunohistochimie dans le cancer du sein
GEP	Groupe des essais précoces
GERCOR	Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie
GERICO	Gériatrie oncologie
GETTEC	Groupe d'étude des tumeurs de la tête et du cou
GETUG	Groupe d'études des tumeurs urogénitales
GIST	Gastro Intestinal Stromal Tumors
GORTEC	Groupe oncologie radiothérapie tête et cou
GRT	Groupe de recherche translationnelle

I

IDMC	Independent Data and Monitoring Committee
INCa	Institut national du cancer
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale

J

JCO	Journal of Clinical Oncology
------------	------------------------------

L

LEEM	Les entreprises du médicament
LNCC	Ligue nationale contre le cancer

M

MERRI	Missions d'enseignement, de recherche, de recours et d'innovation
--------------	---

N

NCI	National Cancer Institute
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project

P

PAC	Programme d'actions concertées
PACS	Programme adjuvant cancer du sein
PEGASE	Programme d'évaluation des greffes autologues dans le cancer du sein
PHRC	Programmes hospitaliers en recherche clinique
PMS	Projet médico-scientifique
PRODIGE	Partenariat de recherche en oncologie digestive

R

RAS	Rapport annuel de sécurité
RTS	Radiothérapie du sein

S

SABCS	San Antonio Breast Cancer symposium
SFCE	Société française des cancers de l'enfant
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
STIC	Soutien aux techniques innovantes coûteuses
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

T

TEP	Tomodensitométrie par émission de positons
TMA	Tissue Micro Array

U

UCBG	UNICANCER Breast Group
UCGI	UNICANCER Gastro intestinal group
UCH&N	UNICANCER Head and Neck group
URC	Unité de recherche clinique

Nous remercions celles et ceux qui, par leur contribution et leur investissement, ont permis de mener à bien la réalisation du rapport d'activité R&D UNICANCER.

La direction du Développement, de la Communication et des Relations Internationales.

Responsable de la publication : Christian Cailliot

Conception graphique et réalisation : BABEL

Iconographie : © Photographer's choice /Getty, UNICANCER/Julie Bourges.

Imprimé en France sur du papier certifié FSC.

Nos ateliers de fabrication sont certifiés Imprim'Vert.



© UNICANCER • Mai 2013



101, rue de Tolbiac - 75654 Paris Cedex 13
Tél.: 01 44 23 04 04 - Fax: 01 45 84 66 82
www.unicancer.fr