

SOMMAIRE

Editorial du Président	p 1-2
Essai FFCD 2001-02	p 2-3
Essai FFCD 0504	p 3
Essai FFCD 0604	p 4
Essai ACCORD 12.....	p 4-5
Essai de l'EORTC.....	p 5-7
Lettre aux investigateurs de l'essai TRACE	p 8-9
Etude Accord 11 Prodiges 4.....	p 9
Du nouveau sur le site internet de la FFCD	p 10
Etats d'avancement des essais de la FFCD.....	p 11-12
Compte-rendu du séminaire de réflexion	p 13-27
Bref mais important rappel	p 28
A vos agendas	p 28



*La FFCD vous
présente ses meilleurs
vœux pour l'année
2008*

ÉDITORIAL

Chères amies, chers amis,

Après vous avoir présenté mes meilleurs vœux au nom de la FFCD, je reviendrai sur les réalisations de 2007 :

- d'abord l'augmentation de 30 % du nombre des inclusions par rapport à 2006, soit 821 contre 617. Félicitons nous pour ce superbe effort.
- 12 présentations dans des congrès internationaux, 4 articles publiés dans des revues importantes
- Lancement des essais de phase II FFCD 0504 (E. Mitry) et 0604 (T. Lecomte), dans le cancer colorectal métastatique première ligne ajusté sur le génotype UGT1A1, Prodiges 3 - FFCD 0505

(J-F. Seitz) phase I-II dans le cancer oesophagien opérable, et FFCD 03 08 TRACE (néo)adjuvant estomac (P. Michel). Les grands essais attendus concernant le côlon métastatique, le carcinome hépatocellulaire avancé, le côlon adjuvant stade 2 et la surveillance des cancers colorectaux, sont en cours d'élaboration, et on discute la suite du PETACC 8

- Le Centre de Randomisation Gestion Analyse (CRGA) de la FFCD a été labellisé Centre de Traitement des Données (CTD) par l'INCa. C'est la reconnaissance officielle de notre expertise
- La promotion FFCD est maintenant quasi systématique (3 sur 4 essais lancés en 2007 et 5 essais à venir), bien que l'équipe administrative n'ait pas été renforcée
- La FFCD, avec la FSMAD, a réalisé une grande enquête sur l'activité des HGE en cancérologie digestive, dont le taux de réponse avant relance est



de plus d'un tiers (1300 sur 3600). Les résultats, comparés à ceux de l'enquête FFCD menée en 2000, nous informeront sur l'état et l'évolution de la pratique des HGE pendant cette période de mutation thérapeutique des cancers digestifs

■ Enfin, l'action internationale de la FFCD a débuté avec l'organisation franco-belge du cours intensif de Lille en novembre dernier, mais la coopération avec les autres pays francophones est encore à développer.

Par ailleurs, nous avons tenu en septembre 2007 le troisième séminaire de réflexion du conseil d'administration de la FFCD. Il nous a permis de fixer des objectifs, dont la réalisation sera évaluée régulièrement. Le compte-rendu complet figure ailleurs dans cette lettre. En voici les principaux points :

La FFCD société savante

1 - Demandera l'agrément de la FFCD comme organisme de FMC

2 - Publiera une version papier du TNCD

3 - Résoudra les désaccords TNCD-RBU

Pour les membres la FFCD

4 - Doublera le nombre de Cours Intensifs et inaugurer le premier cours de méthodologie « pour les non initiés »

5 - Augmentera le nombre d'adhérents, en particulier parmi les investigateurs, les internes et les chefs de clinique

6 - Continuera d'améliorer le site internet ffcd.fr

7 - Créera les Relais Investigateurs Régionaux (RIR) en remplacement des Relais Régionaux

Dans le cadre du PRODIGE, avec nos amis du GD-FNCLCC, la FFCD

8 - Simplifiera la charte du PRODIGE

9 - Améliorera le fonctionnement des sous-groupes du CS PRODIGE

10 - Associera une recherche médico-économique à certains essais

11 - Elaborera une charte de bonnes relations des

groupes académiques avec les compagnies industrielles, qui sera proposée à tous les groupes.

L'année 2008 s'annonce donc riche en activité. N'oublions pas cependant que la FFCD est une association « loi de 1901 », ses administrateurs sont bénévoles, et son personnel rémunéré, en particulier administratif, est calculé au plus juste. Tout adhérent, HGE, oncologue, chirurgien, pathologiste, radiothérapeute, radiologue, souhaitant s'impliquer dans le fonctionnement de la FFCD, au niveau régional ou national, est le bienvenu et a vocation à faire partie du CS, voire du CA.

Laurent Bedenne

Essai FFCD 2001 - 02

L'essai FFCD 2001-02 est un essai randomisé de phase III comparant une chimiothérapie par LV5FU2 classique ou simplifiée associée ou non à l'irinotécan dans le traitement de 1^{ère} ligne des cancers colorectaux avancés des patients âgés de 75 ans et plus. C'est un essai important puisqu'il est le premier à évaluer de façon rigoureuse chez les patients âgés l'efficacité et la tolérance des chimiothérapies utilisées de façon standard chez les patients plus jeunes.

Le premier patient a été inclus le 13 juin 2003 et l'étude suit depuis son petit bonhomme de chemin avec un rythme d'inclusion inférieur à ce qui était initialement espéré mais qui reste régulier (avec cependant des mois catastrophiques comme novembre 2007 où aucun patient n'a été inclus). Nous nous rapprochons du but puisque, en décembre 2007, 209 patients sur les 280 prévus avaient été inclus. L'effort ne doit cependant pas être relâché pour finir au plus tôt cette étude



qui fera date.

Comme prévu dans le protocole, une analyse intermédiaire portant sur la tolérance et l'efficacité a été réalisée à partir des données des 140 premiers patients inclus. Le comité externe indépendant s'est réuni le 5 décembre 2007. Ses conclusions sont attendues mais, sauf surprise, l'étude devrait se poursuivre selon les mêmes modalités.

Les résultats de cette analyse préliminaire ont été soumis à l'ASCO GI et aux JFPD : pour ces deux congrès, l'abstract a été sélectionné pour une communication orale !

Cela montre bien l'intérêt de la communauté médicale pour cette étude et la nécessité pour nous de la mener jusqu'à son terme.

Emmanuel Mitry et Thomas Aparicio



Essai FFCD 0504

L'étude FFCD 0504 est ouverte depuis janvier 2007. Il s'agit d'une étude de phase II dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association FOLFIRI forte dose (irinotécan à la dose de 260 mg/m²) plus bévacicumab comme traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques chez des patients porteurs du génotype UGT 1A1*1/ UGT 1A1*1 (6/6) ou UGT 1A1*1/ UGT 1A1*28 (6/7).

Deux groupes de patients sont considérés en fonction de leur génotype homozygote ou hétérozygote avec inclusion en parallèle dans les deux bras.

Il est prévu d'inclure 54 patients par bras avec une analyse intermédiaire évaluant l'efficacité et la tolérance après inclusion des 17 premiers patients. Actuellement, 35 patients au total (21 dans le bras homozygote et 14 dans le bras hétérozygote) ont

été inclus.

L'analyse intermédiaire du groupe «homozygote» devrait débuter prochainement et il a été décidé de ne pas interrompre les inclusions pendant la réalisation de cette analyse. Le fait d'avoir la tumeur primitive en place était un critère de non inclusion dans l'étude (en raison du risque de complication de type hémorragie ou perforation liée à bévacicumab). Il est cependant assez rapidement apparu que ce critère, d'ailleurs non utilisé dans d'autres études évaluant l'Avastin associé à une chimiothérapie dans le traitement des tumeurs digestives, était trop restrictif ayant empêché l'inclusion de plusieurs patients dans différents centres.

Après avis du comité de rédaction de l'étude, un amendement visant à supprimer ce critère a été proposé et accepté par le CPP y a quelques semaines.

Emmanuel Mitry



« FFCD 0604 : Essai de phase II, multicentrique, évaluant le G-CSF en prophylaxie primaire associé au schéma de chimiothérapie FOLFIRI + bévécizumab en 1^{ère} ligne dans le cancer colorectal métastatique chez des patients, homozygotes pour le polymorphisme UGT1A1*28 du promoteur du gène codant pour l'enzyme UGT1A1 ».



Cher(e)s ami(e)s,

L'essai FFCD 0604 est activé depuis quelques semaines. Dans le cadre de cette étude de phase II, il est proposé une détermination systématique du génotype du gène codant pour l'UGT1A1, préalablement à l'administration d'une chimiothérapie selon le schéma FOLFIRI + bévécizumab, dans le but de prévenir, chez les sujets homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (génotype UGT1A1*28/UGT1A1*28 ou 7/7), le risque de neutropénie sévère liée à l'administration d'irinotécan au moyen de l'administration de G-CSF (Granocyte®) en prophylaxie primaire. Cette approche pharmacogénétique originale doit permettre d'optimiser l'administration de l'irinotécan dans le sens d'un moindre risque pour le patient.

Le nombre de patients à inclure dans cette étude est de 30 (une analyse intermédiaire est prévue après l'inclusion de 20 patients).

Cette étude est complémentaire de l'étude FFCD 0504 (« Chimiothérapie par FOLFIRI fort plus bévécizumab chez des patients atteints

d'un cancer colorectal métastatique porteurs du génotype UGT1A1*1/UGT1A1*1 ou UGT1A1*1/UGT1A1*28 - Étude prospective de phase II, multicentrique ») coordonnée par le Pr Emmanuel MITRY. La procédure de détermination du génotype de l'UGT1A1 est commune aux deux études.

La grande originalité de ces deux essais est l'optimisation des modalités d'administration de l'irinotécan en termes d'efficacité (Essai FFCD 0504) et de sécurité d'emploi (Essai FFCD 0604) basée sur la détermination d'un paramètre pharmacogénétique avant le début du traitement. Il s'agit d'essais pionniers dans le domaine de la pharmacogénétique appliquée aux médicaments anti-cancéreux.

Thierry Lecomte

L'union fait le succès. Continuons. Essai ACCORD 12

L'essai ACCORD 12 avance bien.

Fin décembre nous aurons randomisé, grâce à vous, 410 malades sur les 590 qui sont notre objectif. Au rythme de 20 malades par mois nous aurons terminé cet essai exactement dans les délais prévus, c'est-à-dire en octobre 2009 et peut-être en septembre !



Nous allons envoyer un abstract pour l'ASCO 2008 présentant les résultats préliminaires en terme de toxicité.

Pour l'instant le bras expérimental 50 Gy + Xelox apparaît de tolérance acceptable et ne semble pas retarder ou compliquer la chirurgie. Il faut dès 2008 maintenir la dynamique PRODIGE qui unit à parité FFCD et FNCLCC.

Que fait-on si 50 Gy Xelox devient notre référence ? Beaucoup d'entre vous semblent intéressés plus par une optimisation du traitement néoadju-

vant que par une randomisation en adjuvant. Une chose est sûre, nous devons construire le prochain essai avec comme objectif de recruter 250 malades par an.

Nous avons su le faire avec ACCORD 12 si nous continuons dans cette dynamique la France devient leader mondial pour la recherche clinique dans le cancer du rectum.

Votre bien dévoué.

Jean-Pierre GERARD

Patients ayant présenté un cancer du rectum cT3-T4 traité par résection à visée curative après radiothérapie ou radio-chimiothérapie pré-opératoire : certains bénéficient-ils d'une chimiothérapie à base de 5-FU ? Essai de l'EORTC

Patients With Curative Resection of cT3-T4 Rectal Cancer After Preoperative Radiotherapy or Radiochemotherapy: Does Anybody Benefit From Adjuvant Fluorouracil-Based Chemotherapy?

A Trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group

Laurence Colette, Jean-François Bosset, Marcel den Dulk, France Nguyen, Laurent Mineur, Philippe Maingon, Ljiljana Radosevic-Jelic, Mariane Piérart, Gilles Calais.

JCO 2007, 25, 4379-86

Commentaire : Jean-Louis Legoux,

Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de La Source, CHR d'Orléans.

jean-louis.legoux@chr-orleans.fr

L'essai 22921 de l'EORTC (1), rassemblant 1011 patients, a comparé l'adjonction ou non d'une chimiothérapie adjuvante par FUFOL à un traitement initial comportant une radiothérapie pré-opératoire (avec ou sans adjonction de chimiothérapie de type FUFOL) puis une résection chirurgicale. Il s'agissait d'une double randomisation selon un plan factoriel et parmi les patients intéressés par le présent article, la moitié avait reçu une chimiothérapie pré-opératoire associée à la radiothérapie. L'essai clinique a été conçu avant 1993, avant la généralisation de la technique d'exérèse complète du méso-rectum, théoriquement constamment employée de nos jours, et sans les examens morphologiques systématiques actuellement recommandés : échographie endo-rectale et en cas de suspicion (clinique ou écho-endoscopique) de tumeur T3-T4, réalisation d'une IRM pelvienne. Mais une TDM pelvienne était systématique, permettant en particulier de confirmer les extensions T4.



Le grand mérite de cet essai, mené et publié parallèlement à l'essai 9203 de la FFCD (2), a été de montrer que pour les tumeurs plus que T2, l'association d'une chimiothérapie de type FUFOL à la radiothérapie à 45 Gy en 5 semaines améliorerait le contrôle local de la maladie (taux de récurrences locales). Dans les deux essais, l'association de la chimiothérapie au traitement pré-opératoire n'améliorait pas la survie globale (sur les analyses actuelles). Alors que l'essai de la FFCD proposait une chimiothérapie adjuvante FUFOL à tous les patients, cette chimiothérapie adjuvante a été randomisée pour les patients inclus dans l'essai de l'EORTC.

L'analyse globale des patients inclus n'a pas montré de différence de survie sans récurrence ni de survie globale chez les patients ayant reçu la chimiothérapie post-opératoire. Cependant, les courbes de survie sans récurrence et de survie globale divergeaient après respectivement 2 et 5 ans de surveillance, ce qui a conduit à une étude statistique complémentaire des sous-groupes traités, afin de rechercher quels patients pouvaient bénéficier du traitement complémentaire.

Il s'est agi d'une analyse monovariée et multivariée sur le sous-groupe de patients (785) qui ne présentaient pas d'extension métastatique lors de la résection et qui ont pu bénéficier d'une résection R0. Ils se répartissaient de façon équilibrée entre les 4 bras de traitement. En revanche, dans le groupe traité, les patients OMS > 1 étaient plus nombreux (32,2 vs 25 %), tandis que le downstaging (ypT0-T2) était moins fréquent (51,8, vs 55,8 %), comme l'extension ganglionnaire ypN+ (25,5 vs 29,4 %). L'analyse de survie refaite en fixant ces variables ne montrait toujours pas de différence significative entre les courbes de survie, ce qui était interprété comme une compensation de ces facteurs favorables et défavorables.

Résultats de l'analyse monovariée

L'analyse univariée recherchant les facteurs ayant une interaction avec le traitement adjuvant n'a pas isolé l'envahissement ganglionnaire comme un facteur significatif, mais le stade ypT0-T2 versus

ypT3-T4, donc l'observation d'un downstaging par rapport au bilan clinique et TDM pré-thérapeutique (tableau I). Cet effet de la réponse au traitement pré-opératoire concernait aussi bien la survie globale que la survie sans récurrence. Les autres facteurs intervenant significativement étaient la localisation de la tumeur à 5 cm ou moins de la marge anale et la réalisation d'une amputation abdomino-périnéale (qui avait été faite sur 68 % des tumeurs du bas rectum).

Résultats de l'analyse multivariée

En analyse multivariée, seule la localisation de la tumeur restait un facteur significatif, avec le downstaging, et ces deux facteurs apparaissaient indépendants l'un de l'autre. Les patients répondeurs bénéficiaient de la chimiothérapie post-opératoire quelle que soit la localisation de la tumeur. Inversement, pour les tumeurs ypT3-T4, le traitement adjuvant n'était efficace pour aucune localisation de la tumeur.

Dans la discussion de leurs résultats, les auteurs remarquent que ce n'est probablement pas le downstaging qui a permis l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante, mais que la réponse à la chimiothérapie FUFOL a concerné certains patients, à la fois en pré- et post-opératoire, le downstaging apparaissant comme un marqueur de cette efficacité. Un marqueur biologique prédictif serait souhaitable mais n'est pas connu. Les auteurs soulignent que leur étude est purement exploratoire : les hypothèses étudiées et le critère de jugement n'étaient pas planifiés dans l'étude statistique. Ils proposent de conduire une étude évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante, randomisée après downstaging de tumeurs initialement T3-T4, déjà traitées par chimio-radiothérapie et résection chirurgicale.

Les auteurs s'étonnent des recommandations souvent écrites dans la littérature selon lesquelles il est intéressant de proposer une chimiothérapie aux patients ayant le plus mauvais pronostic. Une autre étude (3) a déjà montré que les patients n'ayant pas répondu au traitement néo-adjuvant ne bénéficiaient pas de la chimiothérapie post-opératoire.



	Chimiothérapie adjuvante	Sans Chimiothérapie adjuvante	HR et p
Survie sans récidive à 5 ans			
pT0-T2	76,7 %	65,6 %	HR = 0,64 p = 0,013
pT3-T4	45,1 %	48,9 %	HR = 1,18 p = 0,244
Survie globale à 5 ans			
pT0-T2	83,3 %	73,3 %	HR = 0,64 p = 0,03
pT3-T4	62,3 %	66,5 %	HR = 1,19 p = 0,337

Tableau I. Résultats de l'analyse univariée.

Quant à l'invasion ganglionnaire (ypN+), elle a été confirmée par cet essai de l'EORTC (1) comme étant de mauvais pronostic, mais la présente analyse multivariée n'a pas retrouvé ce facteur parmi ceux qui sont associés à une amélioration de la survie après chimiothérapie.

Vers des modifications des recommandations du TNCD ?

Il est donc possible que le TNCD évolue en 2008 et recommande une chimiothérapie adjuvante chez les patients répondeurs au traitement pré-opératoire sur l'extension tumorale T.

En ce qui concerne l'extension ganglionnaire, la question reste ouverte et le TNCD ne la tranche pas, renvoyant aux RCP et à la gestion de facteurs de mauvais pronostic et de tolérance individuels.

En effet, aucune étude randomisée n'a démontré l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante des cancers du rectum stade III. De plus, il est difficile de prendre des décisions fermes sur l'extension ganglionnaire évaluée sur la seule écho-endoscopie pré-thérapeutique (uN), dont la valeur diagnostique est imparfaite dans les études déjà publiées. Notons que cette efficacité diagnostique ne peut plus guère être évaluée maintenant que la plupart des patients reçoivent un traitement avant l'analyse de la pièce opératoire.

Dans cette situation, certains proposent une escalade thérapeutique, comme pour les tumeurs restant T3-T4 sur la pièce opératoire (4) : l'adjonction d'oxaliplatine (FOLFOX4). Mais cette stratégie ne peut s'appuyer actuellement sur aucun autre niveau de preuve qu'un avis d'expert.

1 - Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006 ; 355:1114-23

2 - Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and Leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24:4620-25

3 - Janjan NA., Crane C., Feig BW. et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2001 ; 24:107-112

4 - Minsky BD. Adjuvant management of rectal cancer : the more we learn, the less we know. *J Clin Oncol.* 2007 ; 25:4339-40



► Lettre aux investigateurs de l'essai TRACE ◀

Chers confrères,

Votre centre est ouvert aux inclusions dans l'essai TRACE (TRaitement Adjuvant du Cancer de l'Estomac). La gestation de cette étude a été longue et pourtant la question posée est toujours au cœur de l'actualité. Depuis quelques mois la chimiothérapie périopératoire a montré son efficacité par rapport à la chirurgie seule avec les études MAGIC et ACCORD 07. Ces deux essais montrent une diminution du risque relatif de décès à 5 ans de 25% et 31%.

Ces résultats sont-ils supérieurs à ceux de la radiochimiothérapie ?

Personne ne peut le dire actuellement. Il faut rappeler que l'étude de Mac Donald a montré une diminution du risque de récurrence de 53% et une augmentation de la médiane de survie de 35% pour le groupe radiochimiothérapie postopératoire par rapport au groupe chirurgie seule. Ce résultat a été obtenu en intention de traiter alors que le traitement n'avait été réalisé que chez 54% des patients inclus. L'efficacité en analyse perprotocole est probablement beaucoup plus importante. Par ailleurs, les quelques études de phase II publiées de radiochimiothérapie préopératoire ont montré une faisabilité importante supérieure à 80% et une stérilisation des pièces opératoires dans 20 à 30%. Ce taux est bien supérieur à celui obtenu dans les essais de chimiothérapie préopératoire.

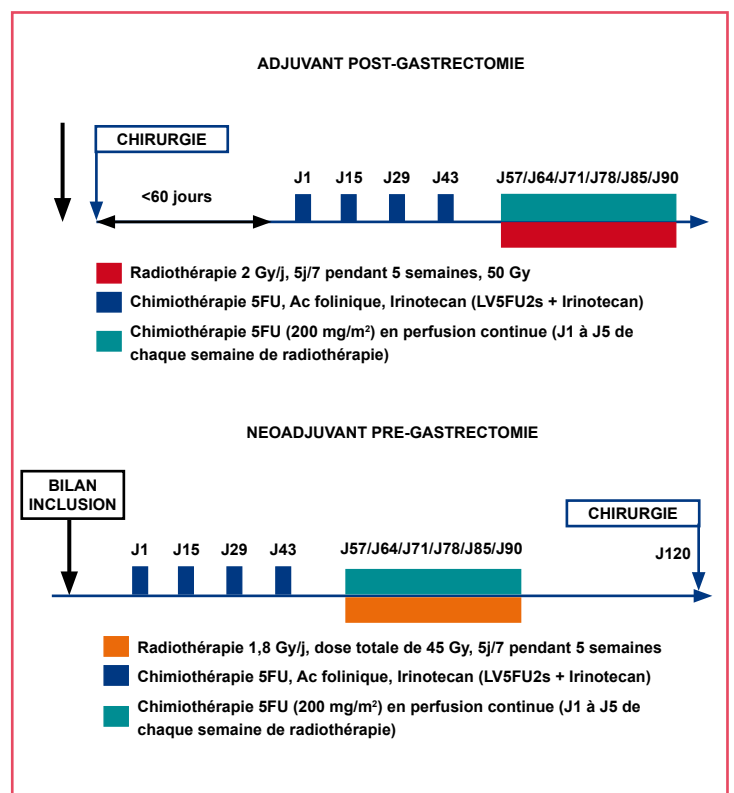
L'avenir est probablement comme dans le rectum

et l'oesophage au traitement combiné (chimiothérapie-chirurgie-radiothérapie).

La question d'actualité est celle de la faisabilité réelle des séquences radiochimiothérapie - chirurgie et chirurgie - radiochimiothérapie. Personne ne connaît le pourcentage de patients opérés qui vont pouvoir bénéficier d'une radiochimiothérapie moderne postopératoire, de même si ce même schéma de radiochimiothérapie est réalisé en préopératoire combien de patients pourront être opérés ?

La réponse à cette question simple est essentielle pour définir un futur essai de phase III de grande envergure comparant le traitement combiné à l'association chimiothérapie-chirurgie.

L'étude TRACE devrait être réalisée rapidement car elle propose un traitement de radiochimiothérapie a priori plus efficace et mieux toléré que le schéma classique utilisé par MacDonald. Le 5FU en perfusion continue à petite dose pendant la radiothérapie a montré sa supériorité en terme de tolérance et d'efficacité par rapport au 5FU bolus. Le FOLFIRI est un schéma bien toléré dans la population des patients





porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac comme la FFCD l'a montré précédemment en situation métastatique. L'association de radiothérapie et de chimiothérapie peut être étudiée soit en préopératoire soit en postopératoire dans cette étude (bras parallèles).

En vous remerciant de votre participation active

dans cette étude de pleine actualité qui va permettre à vos patients de bénéficier d'un traitement innovant

Bien amicalement

Pierre Michel

Étude PRODIGE 4 (Accord 11)

L'étude PRODIGE 4 (Accord 11) (coordinateurs T. Conroy/M. Gasmi) compare le protocole FOLFIRINOX à la Gemcitabine en monothérapie pour les patients atteints de cancer du pancréas métastatique et OMS 0-1.

La phase II randomisée a été arrêtée 7 mois en 2006/2007 pour expertise radiologique des scanners des patients. Ses résultats (encourageants) ont été présentés à l'ASCO 2007.

L'étude est ouverte en phase III depuis mai 2007.

Mi-décembre 2007, 145 patients avaient

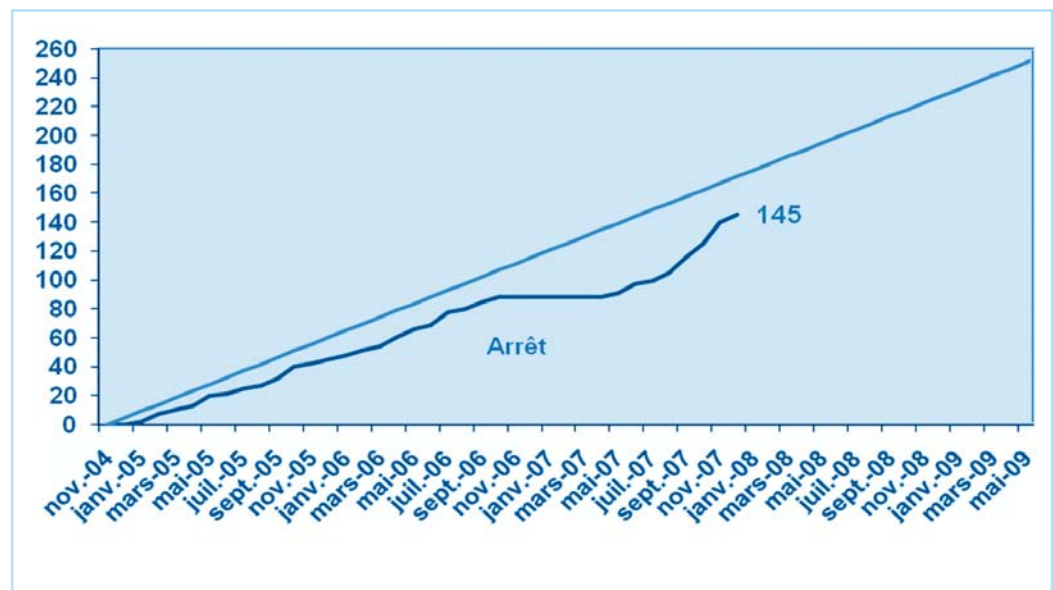
été inclus. Quarante-cinq centres sont ouverts sur les 60 prévus et 28 centres sont actifs. Le rythme des inclusions est un peu meilleur qu'attendu.

Les centres anticancéreux de Montpellier, Lyon, Toulouse, Villejuif, le CHU de Reims, les centres de Lille, Nancy et Rennes sont en tête des inclusions.

Au rythme actuel, il peut être espéré que l'étude puisse se conclure mi 2009.

Merci à chacun des efforts fournis.

T. Conroy





► ► **Du nouveau sur le site internet de la FFCD** ◀ ◀

<http://www.ffcd.fr>



Des modifications significatives du site internet de la FFCD ont été réalisées au cours des derniers mois afin de mieux répondre à vos attentes :

- ♦ modifications « d'architecture » du site visant à faciliter la navigation et vos recherches (en particulier restructuration de la partie « Documentations » de l'espace tout public avec regroupement des rubriques antérieures intitulées « Conférences », « Cours » et « Diaporama » sous une seule rubrique intitulée « Diaporamas »)
- ♦ mise en ligne de documents d'intérêt (recommandations PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire Rubrique « Recommandations » de l'espace Tout Public ; Questionnaires « ENDOGIST » et « LINITE », disponibles en téléchargement, Rubrique « Documentations - Questionnaire/Enquête » de l'espace Tout Public
- ♦ et actualisation des informations relatives aux calendriers des réunions médicales et scientifiques et à l'état d'avancement des différents essais en cours (espace membres/investigateurs).



A titre d'information, les diaporamas correspondant aux communications réalisées dans le cadre de l'excellent cours intensif de Cancérologie Digestive de la FFCD/BDGO de Lille des 15 et 16 novembre 2007 sont disponibles (Rubrique « Documentations - Diaporamas » de l'espace Tout Public).

Seront mis prochainement en ligne les diaporama de la Journée Scientifique du 18 janvier 2008.



Nous vous rappelons également que vous pouvez consulter facilement le Thésaurus National de Cancérologie Digestive à partir de notre site (rubrique « Recommandations » de l'espace Tout Public) et avoir accès à un synopsis des principaux protocoles de chimiothérapie utilisés en oncologie digestive (Rubrique « Documentations - Chimiothèque » de l'espace Tout Public).

Nous avons pour projet de mettre à votre disposition prochainement des fiches relatives à la toxicité de ces différentes chimiothérapies ainsi que des recommandations pour les traitements anti-émétiques. Par ailleurs, des documents visant à l'information du grand public sur les différents types de pathologies tumorales digestives sont en cours de préparation et seront mis en ligne dans le courant de l'année 2008. Vous serez tenus informés par courriel de ces différentes nouveautés dans les mois à venir.

Nous vous invitons donc à visiter le site et à nous faire part de vos remarques et suggestions.

Bonne navigation.

Le comité de rédaction : Bruno Buecher, Roger Faroux, Fadil Masskouri, Pierre Michel



ÉTAT D'AVANCEMENT DES ESSAIS DE LA FÉDÉRATION FRANCOPHONE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE (10/01/2008)

ESSAIS EN COURS		
LOCALISATION	SCHEMA DU PROTOCOLE	NB SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCERS DE L'OESOPHAGE RÉSECABLES		
• 9901 phase III Stade I et II (Coordonnateurs : Prs J-P. TRIBOULET - J-F. SEITZ)	Chirurgie première vs Rt-CT pré-opératoire	300 (179)
• PRODIGE 3 - FFCD 0505 - phase I - II - Oesophage avec indication d'exérèse à visée curative (Coordonnateur : Pr J-F. SEITZ)	5FU-cisplatine radiothérapie - erbitux -. oesophage préopératoire	36/45 (6)
CANCERS GASTRIQUES		
• 0307 phase III Estomac métastatique ou localement avancé (Coordonnateur : Pr R. GUIMBAUD) (Co-Coordonnateur : Pr O. BOUCHE)	ECC puis Folfiri si progression vs Folfiri puis ECC si progression	416 (350)
• 0308 phase II Ttt adjuvant pré ou postop du cancer gastrique (Coordonnateur : Pr P. MICHEL)	LV5FU2s + Irinotecan – Radiochimiothérapie + 5FU IV continu	84 (10)
CANCERS COLORECTAUX ADJUVANTS		
• PRODIGE 1 - PETACC 8 - Cancers coliques stade 3 réséqués (Coordonnateur : Pr J. TAIEB)	Folfox-4 vs Folfox-4 plus Cetuximab	2000 (1537 / 514 en France)
CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES		
• 2001-02 CT de 1ère ligne chez les sujets âgés 75 ans et + (Coordonnateur : Pr E. MITRY)	LV5FU2 classique ou simplifié associé ou non à l'irinotecan	282 (209)
• 0504 CT de cancers colorectaux M+ avec génotype UGT1A1 6/6 et 6/7 (Coordonnateur : Pr E. MITRY)	FOLFIRI Fort plus bévacizumab	108 (37)



ÉTAT D'AVANCEMENT DES ESSAIS DE LA FÉDÉRATION FRANCOPHONE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE (10/01/2008)

ESSAIS EN COURS (suite)		
LOCALISATION	SCHEMA DU PROTOCOLE	NB SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES		
• 0604 Cancers colorectaux métastatiques Génotype UGT1A1 7/7 (Coordonnateur : Dr Th. LECOMTE)	Folfiri + bévacizumab en première ligne + G-CSF	30 (3)
RECTUM		
• PRODIGE 2 - ACCORD 12 cancers résécables du rectum T3-T4 N0-2 M0 (Coordonnateur : Pr J-P. GERARD)	45 Gy + capécitabine vs 50Gy + capécitabine – oxaliplatine	590 (408) (223 FNCLCC GERCOR 3 - 181 FFCD - 1 AERO)
VOIES BILIAIRES		
• 9902 phase II- III Voies biliaires non résécables, non métastatiques (Coordonnateurs : Pr B. CHAUFFERT - Dr J-M. PHELIP)	RT-CT vs CT Gemox	170 (7)

ESSAIS A VENIR		
LOCALISATION	SCHEMA DU PROTOCOLE	NB SUJETS PRÉVUS (INCLUS)
CANCERS DE L'OESOPHAGE		
• PRODIGE 6 - FFCD 0506 - Oesophage récidivant ou métastatique (Coordonnateur : Pr JF SEITZ)	Folfiri vs Folfiri + Panitumumab	
PANCRÉAS		
• LAP 07 Pancréas localement évolué (non résécable non métastatique) (Coordonnateur : Pr P HAMMEL)		
• 03-04 Pancréas adjuvants (poursuite de l'essai en phase III) (Coordonnateur : Pr P HAMMEL)	Gemcitabine suivie RT 50, 4 Gy avec Gemcitabine vs gemcitabine seule	538 (97 dont 29 FFCD)



Compte-rendu du Séminaire de Réflexion de la FFCD 19 & 20 septembre 2007 - Paris



Participants

T. Aparicio, J-Cl. Barbare, L. Bedenne, F. Bonnetain, O. Bouché, B. Buecher, J. Butel, B. Denis, M. Ducreux, P-L. Etienne, J. Faivre, R. Faroux, C. Girault, R. Guimbaud, J-L. Jouve, Ph. Lasser, P. Laurent-Puig, J-L. Legoux, C. Lejeune, C. Lepage, C. Mariette, P. Michel, E. Mitry, C. Penna, G. Portier, Ph. Rougier, A. Ruskoné Fourmestraux, M. Schneider, J-F. Seitz, J. Taïeb.

◇ Séance du Mercredi 19 Septembre 2007 20h-23h

■ ■ ■ Introduction : L. Bedenne

Après relecture des conclusions des deux précédents séminaires de réflexion du bureau de la FFCD de 2002 et 2004, plusieurs points retenus n'ont pas été suivis d'action. Restent donc à faire ou à parfaire :

- ▶ Meilleure intégration des collègues étrangers. Pour les ressortissants des pays en voie de développement, sera proposé à l'assemblée générale un statut de membre associé international sans obligation de cotisation. Nécessite un amendement de l'article 3 des Statuts.
- ▶ Formations ciblées pour les internes. Est proposée une présentation de la FFCD lors de l'accueil des internes DES des Maladies de l'Appareil Digestif dans le cadre du séminaire d'automne de la SNFGE.
- ▶ Meilleure place faite aux soins palliatifs et à l'information des patients.
 - Les soins de support vont être le sujet d'un nouveau chapitre du TNCD, P. Senesse va coordonner le groupe de travail correspondant.
 - L'information des patients est l'un des axes de travail des animateurs du site INTERNET de la FFCD
- ▶ Rapprochement avec les oncologues. Beaucoup de chemin reste à parcourir, des 2 côtés. Un rapprochement avec la SFC a débuté, avec la mise en commun de la journée de Printemps 2007 à Clermont-Ferrand.
- ▶ Repérer les jeunes cancérologues et les intéresser à la FFCD.



1^{ère} PARTIE. LA FFCD SOCIETE SAVANTE

■ ■ ■ Exposé introductif : J-L. Legoux.

La FFCD joue 3 rôles : société savante, association de membres et organisme de recherche.

La FFCD aux JFPD et vis-à-vis de la SNFGE

La FFCD au sein de la FSMAD

La FFCD et l'EPP

La FFCD dans l'élaboration des référentiels (TNCD)

1 - FMC.

► **Une demande d'agrément pour la FMC** sera faite pour la FFCD. Elle est en cours pour la FMC-HGE, la SNFGE et la SFED. O. Bouché en est chargé, après concertation avec G. Cadiot.

► **Il n'est pas prévu de représentation des sous-spécialités de l'hépatogastroentérologie au sein de la FMC-HGE** (hépatologie, cancérologie,

proctologie par exemple), mais seulement les modes d'exercice professionnel (libéral, hôpital public universitaire et non universitaire). O. Bouché demandera à la SNFGE de faire représenter la cancérologie digestive par l'un de ses membres.



2 - EPP.

► **Les établissements de santé publics et privés** peuvent organiser des actions d'EPP pour leurs collaborateurs et vont entrer en concurrence avec l'association émanant de la FSMAD, l'association « Evaluation et Accréditation des Hépatogastroentérologues » (EA-HGE).

L'EA-HGE, créée avec l'aide financière de la FFCD, va mettre sur pied des actions d'EPP sur des thèmes cancérologiques (tenue du dossier de cancer colo-rectal, participation aux RCP, suivi des recommandations du TNCD, surveillance du cancer colo-rectal) permettant aux participants d'améliorer leurs pratiques et de valider leur EPP sans augmenter leur temps de travail.

► La possibilité de valider des points d'EPP et/ou de FMC par la participation aux essais cliniques devra être étudiée. Certaines actions d'EPP pourraient être branchées sur des essais clinique ou vice versa. Le texte de la HAS sur la validation de l'EPP par la participation aux RCP sera diffusé.

■ ■ ■ *Responsable : J-L Legoux*

3 - TNCD.

► **Version papier.**

Certains membres du comité de pilotage sont hostiles à toute impression, d'autres à la création d'un abrégé. Il est demandé à nouveau qu'il soit imprimé en version courte : pas de bibliographie, textes introductifs en caractère 6 et textes de références/alternatives/essais en caractères 10. La version papier aura toujours du retard pour certains chapitres par rapport à la version en ligne : les chapitres ne sont pas actualisés de façon concomitante.

■ ■ ■ *Responsable : J-L. Legoux*

► **Commentaire post réunion :**

Lors du dernier comité de pilotage du TNCD du 4 décembre 2007, il a été convenu de faire réaliser par le



laboratoire financeur (Ipsen a priori) un classeur à onglets permettant de remplacer chaque chapitre tiré du site « TNCD » lors des actualisations.

► Différences TNCD-RBU de l'INCa.

Elles reposent sur un conflit d'intérêt de membres de la rédaction du RBU, qui, appartenant aux agences de l'état (AFSSAPS, HAS, DGS), n'ont pas voulu ou pu prendre des options contraires aux décisions antérieures de ces organismes, même si elles sont non conformes à l'état actuel de la science (par exemple indication de la doxorubicine parentérale dans les carcinomes hépato-cellulaires). Les différences controversées des 2 référentiels portent en particulier sur l'utilisation de l'irinotécan dans les cancers de l'estomac et de l'œsophage. L'évolution de la bibliographie devrait permettre l'harmonisation souhaitée par tous.

► Conflits d'intérêts.

Les membres des agences de l'état semblent considérer que les membres des groupes de travail et de relecture du TNCD peuvent avoir des conflits d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique. Ce point devra être précisé dans le texte du TNCD : parts boursières, honoraires, dons ou aides à la recherche dans le cadre d'associations. Il concernera les membres des groupes de travail et de relecture.

• • • *Responsable* : L. Bedenne

► La méthodologie du TNCD n'est pas exactement celle de la HAS, même si elle s'en rapproche. Cette méthodologie devra être mieux détaillée sur le site de la SNFGE. En particulier, les critères de la recherche documentaire seront mieux explicités chaque année et il sera demandé aux relecteurs de répondre aux envois de texte : lorsqu'ils ne proposent pas de modifications, ils ont tendance à ne pas répondre à la demande d'avis sur le dernier texte. Si des points litigieux subsistent, on aura recours aux SOR (ex en 2007 : travail des SOR sur la CT adjuvante dans le cancer du rectum).

► **Mais il faut savoir que si l'INCa critique certains aspects de notre travail, il le cite en exemple aux autres spécialités**, qui n'ont pu aboutir à des référentiels du même type (remarque faite par C. Louvet le 20/09/2007).

2^{ème} PARTIE. LA FFCD ET SES MEMBRES

• • • Exposé introductif : O. Bouché

■ Réformer les relais régionaux : concept de relais investigateur régional (RIR) (O. Bouché)

► **Les relais régionaux de la FFCD** avaient pour mission l'enseignement et la promotion des essais de la FFCD au sein de leur région. Ils étaient invités aux conseils scientifiques et à une réunion annuelle précédant la journée scientifique de janvier. Il est décidé de mettre fin à cette fonction au sein de la FFCD. Un courrier du secrétaire général adjoint les remerciant de leurs efforts leur sera adressé.

► **Est créé un nouveau statut, celui de Relais Investigateur Régional (RIR)**. Son profil sera précisé lors du prochain CA en termes de nombre d'inclusions dans les essais de la FFCD, ainsi que la durée d'activité en tant que RIR (3-4 ans renouvelables ?), le nombre de RIR par région, le problème des régions sans investigateurs. Les membres incluant dans les essais PRODIGE pourront être difficiles à classer (FFCD ou Groupe Digestif de la FNCLCC ?).

► **Relations des RIR et des réseaux régionaux de cancérologie**. Les ARCs des EMRC interviendront parfois dans les RCP et régulièrement dans le recueil des données. L'une des fonctions des RIR sera donc de travailler en lien avec leur réseau régional : information régulière du médecin régional coordonnateur, du conseil scientifique du réseau et des ARCs EMRC sur les essais de la FFCD et sur les centres ouverts.



L'ARC de la FFCD et la coordinatrice nationale des ARCs aideront activement les RIR dans ce travail.

▪▪▪ **Responsables** : *O. Bouché - M. Moreau*

■ **Quels nouveaux services pour les membres de la FFCD ?** (J-L. Legoux / M. Moreau)

1 - **Activités de recherche**

▶ **Aide à l'ouverture des centres.** Elle doit être personnalisée : chaque centre a ses spécificités, en particulier relationnelles et administratives. Il est demandé à nouveau que les investigateurs soient prévenus lorsqu'une convention est adressée à la direction de l'établissement. Cela permet de suivre le dossier d'ouverture de centre.

▶ **Aide aux inclusions** : mettre sur le site INTERNET les documents utiles d'inclusion, ainsi que les ordonnances bizonnes correspondant aux prescriptions nécessaires.

▶ Diminution d'activité d'un centre : envoyer l'ARC et la coordinatrice nationale pour en comprendre les raisons et tenter d'y remédier.

▪▪▪ **Responsable** : *M. Moreau*

2 - **Autres activités**

▶ **Formations.**

● Il faut les ouvrir mieux aux internes et chefs de clinique, avec l'aide du collège des universitaires et en particulier des responsables régionaux de DES Lors des : journée de printemps, journée scientifique et cours intensif.

▪▪▪ **Responsable** : *J. Faivre*

● L'assistance aux cours intensifs étant nombreuse, il conviendrait de reprendre leur dédoublement annuel. La répétition du cours dans la région limitrophe n'a pas bien fonctionné dans le passé du fait de la nécessité d'associer les orateurs locaux. Peut-être faut-il instaurer un dédoublement annuel dans 2 régions opposées (nord, sud, est, ouest).

▪▪▪ **Responsable** : *L. Bedenne*

▶ **Adhésions.**

Rappel de la possibilité pour les membres de parrainer deux jeunes membres (DES ou CCA) par an, dont la cotisation est gratuite pendant 2 ans.

▪▪▪ **Responsable** : *J-L. Jouve*

▶ Les autres services rendus aux membres seront traités au chapitre « site INTERNET ».

■ **Faut-il garder la notion de membre cotisant ?** (J-L. Jouve)

Oui, car la FFCD est une association loi de 1901.

1- Les cotisations apportent 25 000 euros / an soit plus d'un mi-temps d'arc.

2- Quels bénéfices les membres retirent-ils de leur adhésion : cela doit apparaître plus clairement, en particulier par un encart systématique dans la Lettre de la FFCD :

● Inscription gratuite à la journée scientifique de janvier (qui est aussi gratuite pour les internes et les CCA)

● Entrée sur l'espace membre de la FFCD, avec les documents aidant à la pratique de la cancérologie

● Lettre de la FFCD

● Exemplaire papier du TNCD

▪▪▪ **Responsable** : *C. Girault*



■ La communication de la FFCD :

1- le site internet (R. Faroux) : www.ffcd.fr

◆ Réalisations 2006-7 :

- Rubrique « documentation »
 - Chimiothèque
 - Diaporamas
 - Publications FFCD (non à jour)
- Rubrique « essais »
 - Mise en ligne des résumés des essais et des chiffres d'inclusions
- Création page « lois et éthique »
- Changement de la page recommandations
 - Lien avec thésaurus national
- Rubrique actualités : non à jour
 - Calendrier des réunions non à jour
 - Suppression automatique à 1 mois passé prévue
 - Donner le programme (même incomplet) des réunions
- **Le coût a été modéré** : 6h00 de mise à jour et tarif journée (8h) = 560 Euros

◆ Projets 2008 :

- Mise en ligne de « fiches » de toxicité pour les différents protocoles (en cours)
 - Pour les médecins
 - Pour les patients
- Indices et scores (OMS, Karnofsky, TNM, NCI-CTC etc...)
- Développer l'information aux patients, dans la partie du site non réservée aux membres.
 - 1 fiche de 2-3 pages maximum par cancer (qui par cette concision n'entreront pas en concurrence avec les livres existants et les SOR)
 - Qu'est-ce qu'un essai pourquoi y participer ?

◆ Projets 2009

- Annonces des autres sociétés savantes (réciprocité)
- Biblio du mois
- Cas clinique du mois
- **Fadil Masskouri** est le relais des informations concernant par exemple les réunions scientifiques : il est habilité à recevoir les programmes et diaporamas et à les transmettre aux gestionnaires du site.
- **Il apparaît nécessaire**
 - de prévoir sur le site une adresse de courriel fadil.masskouri@u-bourgogne.fr pour ceux qui veulent nous joindre.
 - De compléter l'annuaire des adresses électroniques des membres de la FFCD et de leur faire adresser (par le biais des responsables techniques du site) un courriel les informant de l'arrivée d'une nouvelle rubrique ou d'un nouveau document (action à déclencher par R. Faroux et B. Buecher).
 - De connaître le nombre de connexions annuelles du grand public et des membres.
- Il ne semble pas nécessaire de recruter en 2007 un maître toile. La question devra être posée



régulièrement

• • • **Responsables** : *B. Buecher / R. Faroux / F. Masskouri*

2- Les lettres et comptes-rendus de l'ASCO (E Mitry)

Nombre de Lettres de la FFCF par an : 2 ou 3.

L'une d'elles sera un compte-rendu de l'ASCO, devant impérativement parvenir aux membres avant la fin septembre, et au mieux en juillet (dates à valider au prochain CA).

Les autres contiendront des informations destinées aux investigateurs.

La Lettre fera écho aux nouveautés apparues sur le site, et sera publiée dans le site dans l'espace membres.

Sont demandés :

- Un encart contenant l'adresse postale, téléphonique et électronique de la FFCF (site et courriel).
- Un encart contenant les conditions d'adhésion et les bénéfices de l'adhésion
- Un encart contenant le nom des membres du comité de rédaction (à créer, liste à discuter au prochain CA).

• • • **Responsables** : *E.Mitry / C.Girault*

3 - Que faire de plus ?

La reconnaissance d'utilité publique de la FFCF

Elle est intéressante pour les cotisations et les dons, dont la plus grande part peut être déduite des impôts.

Elle donne de plus la possibilité d'émarger aux legs fait « aux associations de lutte contre le cancer ».

S'il n'est pas fait mention d'un nom d'association, la FFCF peut revendiquer une part auprès des notaires.

Cependant l'ARUP impose un montage de dossier lourd, un compte rendu annuel d'activité certifié par un Commissaire aux Comptes à fournir au Ministère de l'Intérieur et au Ministère de la Santé.

• • • **Responsable** : *C. Girault*

■ L'EVOLUTION DU CRGA (centre de randomisation gestion analyse)

• • • **Exposé introductif** : *C. Lepage*

La reconnaissance du Centre de Randomisation Gestion Analyse (CRGA) de la FFCF comme Centre de Traitement des Données (CTD) par l'INCa :

- En tandem avec le GERCOR, avec pour feuille de route l'augmentation du travail en commun.
- Cette reconnaissance de la qualité du travail de la FFCF est importante vis-à-vis de nos partenaires et va apporter à la FFCF 50 000 euros pendant 2 ans.

1- Le CRGA : 20 personnes, comment, pourquoi ? (C. Girault)

Un rappel historique de l'activité de recherche académique de la FFCF a été fait, montrant le parallélisme entre le nombre des essais ouverts et les augmentations de personnel permanent de la FFCF (cf document en annexe).

2- Financement de la FFCF (J-L. Jouve)

- Les salaires sont le premier poste de dépenses : 750 000 euros/an.



- Les recettes se répartissent en cotisations des membres (2%), fonds publics et fonds caritatifs (40 %) et versements de l'industrie pharmaceutique (48 %). Il convient d'ajouter aux ressources indépendantes de l'industrie la fourniture gracieuse des locaux par la Faculté de Médecine de Dijon.

◆ Séance du Mercredi 19 Septembre 2007 8h-17h30

3^{ème} PARTIE. LA FFCD, ORGANISME DE RECHERCHE CLINIQUE ACADEMIQUE

A- Le point sur le PRODIGE

••• Exposé introductif : L.Bedenne



L'accord entre la FFCD et le groupe digestif de la FNCLCC est un partenariat qui s'appuie sur une charte, sans projet de fusion.

Le partenariat PRODIGE a entraîné la création de 12 groupes de travail, thématiques par organe, comprenant des membres de la FNCLCC et de la FFCD.

Ils sont chargés d'élaborer les projets d'essais, avant discussion au conseil scientifique commun puis une adoption par le Comité de Coordination PRODIGE

(CCP) composé de 16 membres et ayant les attributions d'un comité exécutif du partenariat.

Le recrutement dans les études mises sous égide du PRODIGE, la créativité des groupes de travail, la présence aux conseils scientifiques, la bonne visibilité du groupe sont autant de signes de réussite de ce partenariat.

Cependant, quelques observations sont faites :

- ▶ Le partenariat PRODIGE a été conçu en vue de mener en commun de grands essais de phase III. Actuellement, sont actives ou en instance d'activation 9 études de phase III et 4 de phase II. Parmi les projets, on dénombre 8 phases III et 9 phases II.
- ▶ Les essais de phase II sont coûteux en temps de monitoring et sont le plus souvent centrés sur un produit. Ils seraient plutôt à vocation industrielle.
- ▶ Les groupes de travail font des propositions mais ne doivent pas imposer leurs projets au conseil scientifique ni au CCP PRODIGE.

1- Réforme de la Charte et du CCP (L. Bedenne)

La charte du partenariat a été signée par des personnes en tant que telles et non en tant que titulaires d'une fonction provisoire au sein du Groupe Digestif de la FNCLCC ou de la FFCD.

Il faut amender la charte, pour permettre aux présidents, secrétaires des conseils d'administration et conseils scientifiques (ou leur équivalent) de siéger après les renouvellements de CA.

Cette proposition ne recueille aucune opposition au sein du CA de la FFCD et sera faite au prochain CCP PRODIGE le 7-12-07.

Commentaire post réunion : cette proposition a été acceptée par le CCP

2 - Le fonctionnement du CS (R. Guimbaud)

- ◆ Après travail des 12 sous-groupes (dont 10 mixtes FFCD-FNCLCC), le Conseil scientifique PRODIGE



s'est réuni 4 fois, (deux fois par an, en janvier et en juin). Un règlement intérieur de fonctionnement des groupes et du conseil scientifique PRODIGE a été adopté.

◆ Dix essais ont reçu le label PRODIGE :

- **PRODIGE 1** : PETACC 8 / côlon adjuvant / III / (J. Taïeb / M. Ychou)
- **PRODIGE 2** : ACCORD 12 / rectum / III / (J-P. Gérard / B. Denis)
- **PRODIGE 3** : Œso néoadj / I-II / (J-F. Seitz / A. Adenis)
- **PRODIGE 4** : ACCORD 11 / Pancréas M+ / III / (Th. Conroy / M. Gasmî)
- **PRODIGE 5** : Œso LA / III / (Th. Conroy / L. Bedenne)
- **PRODIGE 6** : Œso M+ / II rando / (L. Dahan / J-L. Raoul ou J-P. Metges).
- **PRODIGE 7** : Côlon CP / III / (F. Quenet / O. Gléhen)
- **PRODIGE 8 / LAP 07** : Pancréas LA / (P. Hammel / S. Lagar / D. Malka)
- **PRODIGE 10** : GONEXT / CHC / II rando / (E. Assenat / V. Boige)
- **PRODIGE 11** : PRAVASTATINE / CHC / III / (J-F. Blanc / E. Boucher)

◆ Mais le fonctionnement actuel du CS n'est pas pleinement satisfaisant :

- Pas assez de temps donné à la discussion
- Le conseil scientifique PRODIGE apparaît comme une « chambre d'enregistrement » ou au contraire retarde le travail des groupes (« contre-productivité »)
- Le suivi des discussions est difficile au milieu des différents groupes travaillant parallèlement.
- Existe-t-il une place pour un CS spécifique FFCD ?

◆ Faut-il aller vers une fusion complète des CS du groupe digestif de la FNCLCC et de la FFCD. L'horaire actuel du CS PRODIGE, situé après une première discussion des projets lors des CS spécifiques de la FFCD et du GD de la FNCLCC, n'est pas favorable à des discussions de fond. On pourrait organiser le CS PRODIGE en 2 sessions, avec:

- Soit une demi-journée consacrée au cancer colo-rectal et une demi-journée consacrée aux autres localisations.
- Soit une session pour les phases II et une session pour les phases III. Cependant, il n'était pas prévu initialement que les essais de phase II fussent discutés au conseil scientifique PRODIGE. Elles l'ont été pour deux raisons : intérêt d'un recrutement rapide des patients nécessaires, intérêt que les membres des 2 groupes aient connaissance de l'évolution des idées.

Ces propositions seront soumises au groupe digestif de la FNCLCC lors du CCP le 7-12.

Commentaire : ces propositions n'ont pas été retenues lors de la séance du 7-12

3 - Le fonctionnement des « sous-groupes » (T. Aparicio)

◆ Après une courte présentation des projets en cours, il est souligné que le passage d'essais de phase II à phase III a été obtenu, sans doute en raison du poids accru du partenariat PRODIGE, pour les essais œsophage (P5) et pancréas métastatique (P4). Une coopération régulière s'instaure avec le GERCOR (essai estomac avancé 03-07 et pancréas avancé LAP 07- P8).

◆ Une lacune depuis plusieurs années : aucun essai de phase III sur les CHC. Un projet devrait aboutir prochainement (PRODIGE 11).

◆ Aucun projet déclaré pour succéder à PETACC 8.



- ◆ De nombreuses études de phase II pauci-centriques voient le jour, qui pourraient éloigner certains investigateurs de la FFCD. Il est important de maintenir de larges études de phase III simples.
- ◆ Mis à part les groupes foie, pancréas et colorectal métastatique, il est difficile d'obtenir des réunions régulières des groupes, en particulier à des dates suffisamment précoces avant les conseils scientifiques pour pouvoir diffuser les projets d'essais. Il est donc conseillé :
 - de proposer activement des dates pour les réunions des groupes, à plus d'un mois des conseils scientifiques,
 - d'alterner les réunions physiques et les réunions téléphoniques,
 - que le secrétariat du PRODIGE diffuse la liste des adresses électroniques des membres des groupes aux responsables de chaque groupe et aux secrétaires du CS,
 - que le secrétariat du PRODIGE assure matériellement l'organisation des réunions téléphoniques.
- ◆ Lors de la discussion, émergent les propositions suivantes :
 - Que les responsables des groupes soient déchargés de l'organisation des réunions.
 - Que soit assuré un meilleur suivi de l'avancement des projets, par le président et les secrétaires du CS, par une meilleure information remontant des groupes de travail.
 - Que le CS ne revienne pas sur une décision prise, sauf en cas de modification radicale du contexte scientifique.(vœu émis depuis 1988 !NDLR)
- ◆ La discussion est reprise en faveur d'un CS commun avec celui du groupe digestif de la FNCLCC. En attendant que cette idée progresse dans les esprits, des mesures pratiques sont proposées pour améliorer le fonctionnement du CS :
 - Prévoir la possibilité que les projets de phases II non randomisés soient enregistrés, diffusés par écrit aux membres du CS PRODIGE, mais pas discutés en séance
 - Prévoir en conférence téléphonique des secrétaires et président du CS, quelques jours avant chaque séance, le minutage des discussions, en laissant une large place aux projets de phase III ou de phase II randomisés de grande ampleur qui en ont besoin.
 - Laisser au CCP PRODIGE le soin de régler les problèmes des concurrences entre essais de phase II et de phase III.
- ◆ Enfin, est soulignée la nécessité, de préparer l'essai suivant dès le début des inclusions du précédent et non pas après avoir obtenu ses résultats (vœu émis depuis 1988, NDLR).

4 - Le « sous-groupe » recherche translationnelle (P. Laurent-Puig)

Les essais de phase II ne sont pas un mode de recrutement idéal de patients et de prélèvements biologiques pour les études de recherche translationnelle : le nombre d'échantillons est trop réduit pour que des conclusions puissent être obtenues.

Pour être envisageable dans le cadre d'un essai de phase II, le protocole de recherche translationnel doit être défini précisément dans le protocole.

5 - Faut-il créer un « sous-groupe » recherche socio-économique ? (C. Lejeune)

◆ Quels essais cliniques se prêtent le mieux à la recherche économique ?

Ceux où une faible différence est attendue entre les deux bras testés. C'est alors que le critère économique peut intervenir dans les choix de stratégie thérapeutique.



Les essais cliniques pertinents pour la recherche économique doivent avoir des critères de jugement cliniques, permettant de prendre en compte le service rendu au patient, et de mettre en relation la durée de vie gagnée avec la qualité de vie.

- ◆ **Le volet économique d'une étude clinique doit être inséré dans l'étude dès sa conception.** Il doit peser le moins possible dans le remplissage des cahiers et le travail des ARCs.
- ◆ **L'économiste doit travailler en relation étroite avec le statisticien.**
- ◆ Les études médico-économiques ne nécessitent pas un nouveau groupe de travail., Mme C Lejeune sera la **personne ressource** pour les groupes actuels.

B- La FFCD et les institutionnels

■ ■ ■ Exposé introductif : J. Faivre

1 - L'AFSSAPS, Ch. Belorgey-Bismuth

◆ Il est important de distinguer :

- les recherches non interventionnelles (aucune procédure supplémentaire, pas même un questionnaire),
- les recherches évaluant les soins courants (pas de médicament), relevant d'un avis du CPP,
- Les recherches biomédicales, qui sont l'objet de la directive européenne.



◆ Une information importante est apportée sur **la fourniture de médicaments lorsque le promoteur est institutionnel :**

- Si le médicament est prescrit dans le cadre de son AMM ou d'une ATU de cohorte, et s'il est remboursable, il est pris en charge par les caisses d'assurance maladie.
- En cas d'utilisation hors AMM, l'avis de la HAS et de l'UNCAM doit être recueillis sur « l'intérêt de santé publique » de l'essai clinique. La décision est prise par le Ministère de la Santé et de la Sécurité Sociale, si le promoteur est indépendant des firmes industrielles et s'il s'engage à publier les résultats de l'essai. La personne ressource dans ce domaine à la DGS est Mme Godinelli.

◆ Une question est posée sur la **déclaration des événements indésirables graves inattendus.**

- Les événements indésirables graves attendus ne doivent pas être déclarés individuellement à l'AFSSAPS.
- L'augmentation de fréquence inattendue d'événements indésirables graves attendus doit être déclarée à l'AFSSAPS en groupe, en tant qu'« événement nouveau ».
- Par ailleurs , l'AFSSAPS, qui doit traiter une multitude d'informations, souhaite recevoir une analyse concise et claire de la pharmacovigilance des essais, dans le rapport annuel.

2 - L'INCa

Mr F. Calvo n'a pas pu participer à ce séminaire de réflexion.

L'INCa est une agence de moyens pour la recherche médicale, par l'intermédiaire du PHRC seulement.

3 - La FFCD et l'industrie : rapport de l'entretien de L. Bedenne avec Mme M. Piccart (ULB) et discussion



◆ **Mme Martine Piccart**, membre du Breast International Group, est présidente de l'EORTC depuis mars 2007.

◆ **Objectifs respectifs des groupes industriels et des groupes académiques :**

- Les groupes industriels sont guidés par l'efficacité financière et vont par exemple arrêter le suivi d'un essai dès que l'objectif principal est atteint, avoir un plan de développement par organe et arrêter les essais sur un médicament si, après quelques essais de phase II, il n'a pas de perspective d'enregistrement.
- Les groupes académiques souhaitent étudier l'efficacité, la toxicité et le coût des traitements. Ils souhaitent explorer toutes les possibilités d'un produit même s'il est bon marché, chercher à diminuer la durée des traitements, tenter de rechercher des sous-groupes de patients chez lesquels le traitement est vraiment efficace...

◆ Lors des essais cliniques en partenariat entre structure académique et industrie, les compagnies industrielles tentent d'avoir le contrôle complet sur l'essai, directement ou par le biais de la CRO qu'elles ont choisie et qu'elles rémunèrent. L'enjeu à moyen terme et le coût immédiat (10 000 euros en moyenne par patient inclus) l'expliquent bien.

◆ **Solutions proposées par M. Piccart :**

- Un partenariat précoce avec l'industrie pour dépasser sa défiance vis-à-vis de la structure académique.
- La détention de la base de données par la structure académique. L'accès de la base de données en lecture seule peut être donné à la compagnie industrielle pour les quelques dizaines ou centaines de premiers patients, pour lui permettre d'en vérifier la qualité.
- Analyse statistique par la structure académique
- Promotion laissée à la compagnie industrielle, en particulier en raison de la lourdeur du coût de la pharmaco-vigilance et de l'interprétation des Evénements Indésirables Graves (qui doit être faite toutefois en partenariat).
- Avoir un chef de projet dans la structure académique qui soit l'interlocuteur lisible et opérationnel du chef de projet de la compagnie industrielle (cf. Martina Schneider pour l'étude PETACC 8).
- La CRO doit être contrôlée par le groupe académique. C'est difficile si elle est choisie par la compagnie industrielle, qui la rémunère directement ou indirectement.
- Se méfier du mélange des genres lorsque les responsables des groupes académiques, leaders d'opinion naturels, deviennent les conseillers en développement ou en marketing des groupes industriels. Ce phénomène existe par exemple à l'ASCO et commence à poser problème.

◆ **Proposition additionnelle par L. Bedenne** pour s'affirmer comme partenaires crédibles des groupes industriels :

- S'organiser en réseau de groupes académiques puissants et représentatifs.
- Contribuer à la rédaction d'une charte qui régulerait les relations structures académiques - compagnies industrielles.
- Cette charte pourrait être rédigée en partenariat avec l'EORTC et regrouper les différentes structures académiques européennes, afin d'éviter les surenchères et la concurrence entre les groupes.

◆ **Discussion sur les « conflits d'intérêts »** avec les groupes industriels :

- Il faut distinguer 3 niveaux de relation avec l'industrie, qui doivent être « transparents » :
 - La rémunération de services rendus par des personnes



- Le financement des études
- Le financement de la structure académique
- Les études de phase II peuvent être, pour les structures académiques, une source de financement pérenne.

4- La FFCD et les autres groupes :

a - EORTC/PETACC, M. Lutz

L'EORTC :

• Quelques chiffres sur l'EORTC : 200 centres, 2000 collaborateurs, 5000 patients inclus par an dans une data base de 140 000 patients, 30 000 patients suivis, dans 80 essais en cours. Parmi les pays ayant inclus des patients en 2005, la France est bien placée avec 788 sur 4387 inclusions, devant la Grande Bretagne (591), la Belgique (516) et l'Allemagne (292) mais derrière la Hollande (842).



• Le nombre d'essais activés a dépassé les possibilités de gestion, ce qui explique la politique déflationniste actuelle. Il est nécessaire de limiter le nombre d'essais, voire d'en fermer, de limiter les projets à ceux qui ne peuvent être mis en place au niveau national, parce qu'ils demandent un grand nombre de malades ou des études biologiques translationnelles lourdes. L'EORTC se donne pour mission d'identifier les zones d'intérêt et les points de rencontre entre groupes académiques et industrie.

• Le « GI group » comporte 86 membres actifs, qui ont inclus au moins 12 patients en 2 ans, 218 membres probatoires, 185 membres correspondants, 300 membres étrangers. Son président est le Dr M. Lutz, son secrétaire le Pr M. Ducreux.

• L'EORTC gère une banque virtuelle de tissus informatisée. Les études biologiques sont réparties entre les groupes de recherche biologique par le groupe « études translationnelles » de l'EORTC, en liaison avec l'investigateur principal de l'étude clinique et le président du groupe GI (pour les études de cancérologie digestive).

Le groupe PETACC :

• En sont membres, au même niveau, la FFCD, l'AIO, l'EORTC, le TTD, le GISCAD, le GOIRC,....

• Michel Praet coordonne le groupe PETACC à l'EORTC Data Center.

• Ces groupes, hétérogènes, avec leurs problèmes spécifiques d'infrastructures et d'assurances, soumettent leurs projets à cet office intergroupe.

• L'EORTC doit-elle être le promoteur unique des essais PETACC ? En tout état de cause elle ne veut pas devenir la CRO du groupe PETACC.

b - SNFGE, P. Michel

• La SNFGE est une société savante d'Hépatogastro-entérologie, pas un groupe coopérateur d'essais cliniques. La FFCD regroupe, outre des HGE, des chirurgiens, des radiothérapeutes et des oncologues. La SNFGE est multidisciplinaire et s'ouvre depuis plusieurs années à toutes





les formes d'exercice de la spécialité.

- L'implication de la SNFGE en cancérologie digestive concerne la FMC, le dépistage et la place donnée à la cancérologie digestive aux JFPD.
- Sa participation au TNCD est primordiale, par la mise à disposition de son site INTERNET et du maître-toile.

c- GERCOR, Ch. Louvet

- **Le GERCOR vient de fêter ses 10 ans.** Actuellement, 8 études sont en projet, 15 en cours, pas toutes en cancérologie digestive.
- **Quelles sont les difficultés actuelles du GERCOR ?**
 - **Les ARCs.** Il est difficile de fidéliser les ARCs, qui sont soumis à des voyages incessants et dont la rentabilité est faible. C'est pourquoi l'un d'eux est délocalisé à Lyon. Les contrats du GERCOR avec les investigateurs ne sont pas les mêmes selon qu'il y a ou non un ARC sur place. Si les ARCs du GERCOR ont moins de travail sur place, les honoraires des investigateurs pourront être plus élevés... mais il persiste le problème des ARCs de monitoring. Peut-être pourrait-on envisager dans l'avenir une mutualisation des ARCs avec la FFCD, en commençant de façon pragmatique par des coopérations ponctuelles.
 - **La complexité réglementaire.** Son accroissement a conduit à l'établissement d'un protocole d'accord avec l'APHP, qui n'a pas tenu ses promesses..
- **Les coopérations du GERCOR**
 - **Nationales :**

Une collaboration intergroupe est possible lorsque la répartition des responsabilités et les règles de publication sont claires .
 - **Internationales :**
 - Le GERCOR ne peut être pour l'instant promoteur d'études internationales. Il demande aux investigateurs de chaque pays de s'organiser pour que se déclare un promoteur / pays.
 - Problème de l'essai « pancréas localement avancé » : la participation d'un groupe américain va contraindre au respect de normes de qualité de la radiothérapie, qui va conduire à se limiter à certains centres capables de l'assumer.
- Le GERCOR refuse de participer à des études purement industrielles.
- Le GERCOR utilise la technologie des **CRF électroniques**. Leur utilisation conduit à une délocalisation de la base de données.
- A la lumière des réponses aux questions posées pour explorer les possibilités de rapprochement entre le GERCOR et la FFCD, il apparaît que si des coopérations sont souhaitées sur des projets précis, comme ces dernières années, la situation n'est pas mûre pour un rapprochement institutionnel des 2 groupes. La volonté de l'INCa de voir se rapprocher les 2 groupes est cependant manifeste dans l'attribution d'une subvention à un CTD commun avec le GERCOR.
- **La fondation ARCADE :** émanation du GERCOR, elle est destinée à soutenir la recherche en cancérologie digestive, qu'elle soit ou non thérapeutique, qu'elle soit initiée ou non par le GERCOR. Elle est reconnue d'utilité publique et est appelée à lever des fonds hors de l'industrie pharmaceutique. Son conseil scientifique est présidé par





C. Louvet.

d- Groupe FRENCH, Ch. Mariette, Secrétaire Général

- Cette Fédération de Recherche EN Chirurgie résulte de la fusion de l'ARC (non universitaire) et de l'AURC (universitaire).

En 3 ans, elle a rassemblé 200 adhérents, dont 15 membres actifs dans le CA. Son but est de promouvoir la recherche en chirurgie, en vue de la pratique d'une « médecine fondée sur des preuves ».

- Elle a mis en place avec le GERCOR une session de formation annuelle à la rédaction d'articles et aux statistiques.

- 10 essais sont en cours mais le groupe FRENCH ne dispose pas d'une structure de gestion et d'analyse.

- Si le groupe tient à garder son indépendance pour les études non cancérologiques, il n'envisage pas d'étude cancérologique sans le soutien d'un groupe coopérateur d'oncologie. D'après C. Mariette, les membres du FRENCH regrettent la représentation insuffisante des chirurgiens à la FFCD et l'insuffisance des études non médicamenteuses, en particulier endoscopiques.

- Dans l'avenir, les chirurgiens souhaitent participer plus intensivement à la conception des essais communs. C. Mariette souhaite que les chirurgiens soient investigateurs au même titre que les oncologues.

5- Organisation de la recherche translationnelle : Comment structurer un Centre de Recherche Biologique de la FFCD, P. Laurent-Puig

- Créé en 2001, il fonctionne grâce à un ingénieur INSERM, à une assistante ingénieur salariée de la FFCD et possède 2 congélateurs. En 2008, il va être certifié ISO 9001-2000. Il appartient au réseau des bio-banques européennes.

- 10 études sont en cours, dont 6 de pharmacogénétique avec la FFCD ou le groupe PRODIGE.

- La participation prévue à des études épidémiologiques (hors FFCD) permettra d'acquérir de nouveaux congélateurs et de financer un TEC.

- Une coopération anatomo-pathologique régulière devrait s'installer avec le Dr M-P. Bralet, de Hôpital Européen Georges Pompidou. Cette coopération est fondamentale, en particulier pour s'assurer de la qualité des prélèvements confiés à la tumorotheque.

- Le problème du choix des équipes de chercheurs en biologie partenaires du CRB est assez difficile. Lorsqu'une étude débute, un comité de pilotage biologique est constitué, appelé à prendre des décisions concernant les études translationnelles à mener, à partir de projets de recherche rédigés, et débouchant sur un consentement spécifique des patients. En réalité, en raison de la rapidité d'évolution des idées et de la lenteur relative des études cliniques, de nouvelles idées peuvent apparaître en cours de route. Après un certain délai, une collection d'échantillons biologiques doit être déclarée « ouverte », disponible pour la collectivité, et alors un conseil scientifique biologique examine les projets des différentes équipes intéressées.

- Il est important de concilier, dans le choix des équipes de chercheurs en biologie, le désir d'une ouverture aux idées et aux personnes, avec l'option de favoriser les chercheurs travaillant au quotidien avec certains investigateurs de la FFCD.



Les points pratiques à retenir du séminaire : les mesures du plan FFCD (et les personnes chargées de les mettre en place)

La FFCD société savante

- 1 - Demander l'agrément de la FFCD comme organisme de FMC (O. Bouché)
- 2 - Publier une version papier du TNCD (J-L. Legoux)
- 3 - Résoudre les désaccords TNCD-RBU (L. Bedenne et J-L. Legoux)
- 4 - Améliorer la méthodologie du TNCD (L. Bedenne)

Les membres de la FFCD

- 5 - Améliorer le service rendu aux investigateurs préparer les notes d'honoraires des investigateurs (M. Moreau)
- 6 - Recrutement d'internes et de chefs de clinique à la FFCD (E. Mitry)
- 7 - Augmenter le nombre de membres, en particulier parmi les investigateurs (E. Mitry)
- 8 - Continuer d'améliorer le site INTERNET (R. Faroux et B. Buecher)
- 9 - Créer les Relais Investigateurs Régionaux (RIR) (O. Bouché, J. Butel et M. Moreau)

Coopération PRODIGE

- 10 - Réformer le conseil scientifique PRODIGE (R. Guimbaud et T. Aparicio)
- 11 - Simplifier la charte du PRODIGE (L. Bedenne)
- 12 - Réformer le fonctionnement des « sous-groupes » du CS PRODIGE : calendrier de réunions imposées et diffusion des documents aux membres du CS 1 mois avant sa réunion (R. Guimbaud et T. Aparicio)
- 13 - Inclure la réflexion économique à la conception de certains essais (C. Lejeune, personne ressource)

Relations avec les compagnies industrielles

- 14 - Le promoteur académique ne doit pas fournir les médicaments d'une étude lorsqu'ils sont dans leur indication AMM ou en ATU (*cf* intervention Mme C. Belorgey).
- 15 - Il ne faut pas attendre de soutien de l'INCa en dehors du PHRC ou des AO.
- 16 - Elaborer une charte de bonnes relations avec les compagnies industrielles est souhaitable à un niveau européen (L. Bedenne, contact : M. Piccart).

Relations avec les autres groupes

- 17 - SNFGE : augmentation de la cancérologie dans ses activités
- 18 - GERCOR : la coopération s'intensifie
- 19 - FRENCH : augmenter la place des chirurgiens dans les études

Centre de Ressources Biologiques de la FFCD

- 20 - CRB : Epigenetec a vocation à être le CRB de référence de la FFCD et du PRODIGE. Une convention doit être rédigée, basée sur l'esquisse de charte biologique Prodige du 17-1-2006. La convention prendra en compte les différents aspects de la RT, dont la mise à disposition des échantillons pour la communauté scientifique après la période d'embargo (P. Laurent-Puig, L. Bedenne et C. Girault).



Bref mais important rappel

La FFCD est une association Loi 1901.

Il est donc capital que toutes les personnes impliquées dans la vie de l'association soient adhérentes.

Il faut souligner que plus de 400 investigateurs ont oublié de payer la cotisation qui rappelle le s'élève à 30 € et donne droit à :

- inscription gratuite à la journée scientifique
- trois lettres de la FFCD par an dont un rapport indépendant de l'ASCO
- accès à l'espace membre sur le site internet ffcd.fr
- l'aide des ARC mobiles
- la future version papier du TNCD (Thésaurus National de Cancérologie Digestive)

Si toutes les personnes enregistrées dans le fichier de la FFCD étaient à jour de leur cotisation, le Centre de Randomisation Gestion Analyse pourrait embaucher de manière pérenne 1,5 temps plein d'ARC.

Nous rappelons que chaque adhérent peut parrainer deux jeunes (DES, CCA), dont l'adhésion est gratuite pendant 2 ans (formulaire joint à cette lettre).

Cécile Girault - *Directrice Administrative FFCD*



À VOS AGENDAS !

✓ **DIJON - 28 avril 2008**
« Les Statistiques pour les non initiés »



✓ **COLMAR - 20 juin 2008**
« La journée de Printemps de la FFCD »