



# L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE CLINIQUE ACADÉMIQUE DES GROUPES COOPÉRATEURS PARTOUT ET TOUS CONTRE LE CANCER

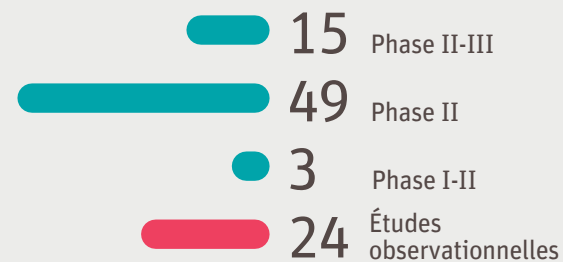


Septembre 2022

# Les chiffres clés des GCO en 2021



**91** Études cliniques promues par les GCO qui ont inclus des patients sur l'année



**>200** Études ancillaires\*

\* Ces études permettent de valoriser scientifiquement le matériel biologique et les données biologiques et d'imagerie issus des essais cliniques. Il s'agit principalement d'études d'anatomopathologie/biologie, de bio-informatique ou encore d'imagerie faisant l'objet d'analyses statistiques étudiant leur corrélation aux données cliniques.

**6850**

Patients ayant participé à des études cliniques **promues** par les Groupes Coopérateurs en Oncologie



GROUPES COOPÉRATEURS EN ONCOLOGIE	ÉTUDES INTERVENTIONNELLES			ÉTUDES OBSERVATIONNELLES*
	Phase I-II	Phase II	Phase II-III	
ARCAGY (cancers gynécologiques)	-	158	-	746
CIGAL (leucémies de l'adulte)	17	146	76	1216
FFCD (cancers digestifs)	-	230	203	249
GERCOR (groupe multidisciplinaire)	-	315	17	2
GORTEC (cancers tête et cou)	-	82	261	-
IFCT (cancers thoraciques)	-	239	36	758
IFM (myélomes)	-	8	107	1098
LYSA-LYSARC (lymphomes)	106	145	1	634
		<b>2147</b>		<b>4703</b>
		Patients		Patients

\* Ces études observationnelles permettent d'évaluer l'utilisation, l'efficacité et la tolérance d'un traitement, ainsi que ses enjeux médico-économiques dans la pratique de tous les jours et sur du long terme. Ces études sont ainsi dites « en vie réelle » (ou RWE : Real-World Evidence) et ne modifient pas la prise en charge des patients ; tous les actes pratiqués et produits utilisés le sont de manière habituelle. Les données proviennent des soins réalisés en routine et sont extraites des dossiers médicaux des patients.

# Les chiffres clés des GCO en 2021

**7012** ↓ Patients ayant participé à des études réalisées en collaboration\* avec les Groupes Coopérateurs en Oncologie

GROUPES COOPÉRATEURS EN ONCOLOGIE	ÉTUDES INTERVENTIONNELLES			ÉTUDES OBSERVATIONNELLES
	Phase I-II	Phase II	Phase II-III	
ARCAGY (cancers gynécologiques)	-	18	310	-
CIGAL (leucémies de l'adulte)	11	36	567	309
FFCD (cancers digestifs)	-	19	181	163
GORTEC (cancers tête et cou)	-	31	2	-
IFCT (cancers thoraciques)	-	-	43	-
IFM (myélomes)	-	39	291	28
LYSA-LYSARC (lymphomes)	-	20	42	1839
SFCE (cancers pédiatriques)	113	176	625	2149



**2524**  
Patients

**4488**  
Patients

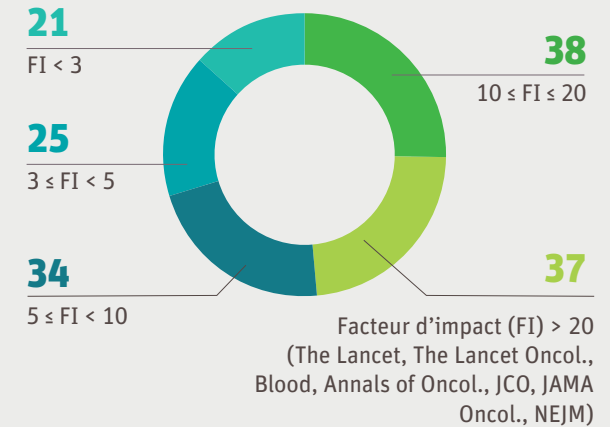
\*Il s'agit des études (essentiellement PHRC-K) pour lesquelles les groupes coopérateurs ont obtenu en tout ou partie la délégation des opérations cliniques. Pour la SFCE il s'agit des données issues des études labellisées par le Conseil Scientifique de la SFCE.

**66** communications orales dans des congrès scientifiques de référence (ASCO, ESMO, EHA, SFH...)

**155**

Publications dans des revues référencées

Retrouvez l'ensemble des publications des GCO sur [www.gco-cancer.org](http://www.gco-cancer.org)



En 2021, 848 publications ont été générées par les membres de la SFCE dans 363 revues.

## LES PUBLICATIONS DES ESSAIS ACADÉMIQUES DE PHASE 2 OU 3 MENÉS EN CANCÉROLOGIE EN FRANCE ENTRE 2005 ET 2015 – JOURNAL OF CANCER POLICY 2022

Une étude conduite à partir de deux registres internationaux américain et européen met en lumière la qualité et la transparence de l'activité de recherche clinique des Groupes Coopérateurs en Oncologie Français. L'objectif de cette étude, publiée dans Journal of Cancer Policy en 2022, était d'évaluer la proportion d'essais randomisés académiques de phase II et III en oncologie impliquant des groupes coopérateurs et la disponibilité de leurs résultats (par rapport aux autres promoteurs académiques en utilisant ClinicalTrials.gov et European Clinical Trials Register (EU-CTR), pendant une période de dix ans de 2005 à 2015). Parmi les publications concernant les résultats des essais académiques randomisés réalisés en France de 2005 et 2015, 50% provenaient de groupes coopérateurs et principalement des Groupes Coopérateurs en

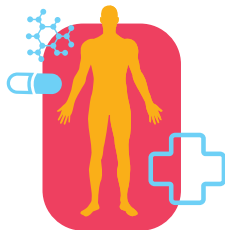


Oncologie (GCO). Les probabilités cumulées de publication à 10 ans du début de l'essai étaient ainsi de 57% pour les groupes coopérateurs, 41% pour les organisations européennes, 32% pour les centres anti-cancéreux et 17% pour les CHU. A noter que l'impact factor de ces publications était aussi plus élevé lorsque les GCO assuraient la promotion de l'essai ou étaient associés à une autre structure. Rappelons l'importance de la déclaration des résultats des études dans des registres d'essais cliniques mais aussi et surtout de la diffusion des résultats des études dans des revues biomédicales évaluées par des pairs.

<sup>1</sup> Availability of results of academic randomized trials involving cooperative groups in oncology in France: A systematic search of clinical trial registries. Journal of Cancer Policy, September 2022. P. Créquit et al.

## 10 STRUCTURES SPÉCIALISÉES PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE

Créés entre 1981 et 2003, les Groupes Coopérateurs en Oncologie (GCO) sont des **groupes de recherche académique spécialisés dans le domaine du cancer, indépendants et à but non lucratif**. A côté d'une recherche clinique publique hospitalière, qui a parfois des difficultés à organiser des grands essais nationaux ou internationaux, les GCO facilitent la mise en réseau d'experts géographiquement dispersés. Ils associent ainsi des médecins et des professionnels de



la recherche de 325 centres de santé (CHU, CHR, CH, CLCC, établissements privés) et sont spécialisés par type de cancer : tumeurs gynécologiques (ARCAGY-GINECO), leucémies de l'adulte (CIGAL), digestives (FFCD), digestives et ORL (GERCOR), de la tête et cou (GORTEC), thoraciques (IFCT), myélomes et gammopathies monoclonales (IFM), tumeurs cérébrales (IGCNO-ANOCEF), lymphomes (LYSA et LYSARC), cancers et leucémies de l'enfant et adolescent (SFCE).

## UN RENFORCEMENT DE L'ACCÈS À L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE AU BÉNÉFICE DES PATIENTS

Les GCO possèdent **leur propre structure opérationnelle** et ont la capacité de concevoir, promouvoir et conduire des études cliniques, en France et à l'international. Grâce à leur fonctionnement en réseau qui s'étend parfois

sur plusieurs pays, les GCO **permettent à des milliers de patients de bénéficier chaque année des innovations thérapeutiques ou des nouvelles stratégies en cancérologie**. En 2021, 4671 patients ont ainsi pu bénéficier de traitements innovants dans toutes les régions de France grâce aux études promues par ou réalisées en collaboration avec les GCO. A noter que les GCO travaillent en collaboration avec les associations de patients notamment pour la relecture des lettres d'information au patient qui sont utilisées afin d'obtenir son consentement.

## UNE RECONNAISSANCE DE LA QUALITÉ DE L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE DES GCO À TRAVERS LE LABEL INCA

La qualité de l'activité de recherche des membres des GCO (ARCAGY GINECO, CIGAL, FFCD, GERCOR, GORTEC, IFCT, IFM, IGCNO-ANOCEF, LYSA-LYSARC, SFCE) a été officiellement reconnue par l'Institut National du Cancer (INCa) à travers le label *Intergroupe français de dimension internationale dans le domaine de la recherche clinique sur le cancer*. Ce label, obtenu une



**première fois en 2012, témoigne du dynamisme continu de l'activité de recherche clinique des groupes et de leur capacité à collaborer dans le domaine de la recherche clinique. Les groupes contribueront ainsi activement aux objectifs du Plan Innovation santé 2030 et de la Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030.**



## UN POIDS TRÈS IMPORTANT DANS LA RECHERCHE CLINIQUE EN ONCOLOGIE

Les GCO ont l'opportunité de tester, en amont de leur commercialisation, parfois à des phases très précoces, **l'efficacité et la tolérance des nouvelles molécules anticancéreuses et/ou de leur combinaison avec d'autres médicaments**. Ces travaux peuvent donc contribuer à la mise sur leur marché de nouvelles thérapies, ou, à l'inverse, à **l'arrêt du développement de molécules inefficaces ou trop toxiques**. De la même façon, pour des molécules anticancéreuses déjà commercialisées, les GCO permettent, par leurs études, **le développement de nouvelles indications thérapeutiques** ou l'optimisation de protocoles thérapeutiques dans l'intérêt du patient.

Une des spécificités des GCO est la réalisation d'études randomisées **comparant entre elles différentes stratégies thérapeutiques permettant d'évaluer la valeur ajoutée des nouveaux traitements** par rapport à ceux déjà disponibles, **mais aussi des nouvelles techniques de traitement (radiothérapie, chirurgie)**. Les GCO peuvent ainsi contribuer à la bonne gestion des dépenses publiques, notamment lors de la démonstration du non bénéfice d'un traitement coûteux. **Tous les résultats des études des GCO, même négatifs, sont systématiquement publiés dans les revues scientifiques internationales de premier plan.**

## UNE CONDUITE DE L'EXPERTISE SCIENTIFIQUE EN TOUTE INDÉPENDANCE ET TRANSPARENCE

Les financements des études des GCO sont réalisés grâce à des fonds publics (Crédit Impôt Recherche, Institut National du Cancer Programme hospitalier de recherche clinique [PHRC]) ou caritatifs, notamment de la Ligue nationale contre le cancer, ou par des contrats de partenariat avec l'industrie pharmaceutique. La collaboration entre les parties est formalisée, pour chaque projet, par une convention de partenariat destinée à assurer à la fois l'indépendance scientifique des groupes coopérateurs et la confiance des industriels.

**La Charte de transparence des GCO, disponible sur le site des GCO, rappelle leurs engagements d'une transparence complète que ce soit dans leur fonctionnement statutaire, leur gestion financière, leur relation avec l'industrie ainsi que dans la diffusion académique de l'ensemble des résultats de leurs études cliniques.**



## L'APPORT DES GROUPES COOPÉRATEURS EN ONCOLOGIE : QUELQUES EXEMPLES D'AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES

### CANCERS DE L'OVAIRE

Le groupe GINECO est en pointe dans la plus grande avancée thérapeutique des cancers de l'ovaire de ces 20 dernières années : l'arrivée des inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose-polymérase) et tout particulièrement du premier de la classe, l'olaparib. L'essai PAOLA-1<sup>1</sup>, essai académique promu par le groupe GINECO et présenté en session présidentielle de l'ESMO 2019, amène l'olaparib en première ligne en montrant une prolongation significative de la survie sans progression (HR= 0.59) lorsque l'olaparib est ajouté en maintenance au standard de 1<sup>ère</sup> ligne combinant chimiothérapie et bevacizumab. De plus, cet essai a permis d'isoler les patientes qui tirent le plus de bénéfice de l'olaparib qui sont celles ayant le biomarqueur tumoral HRD (Homologous Recombination Deficiency). Le régime PAOLA-1 (combinaison ola-



parib/bevacizumab en traitement de maintenance) est approuvé aux USA (autorisation obtenue en mai 2020), dans l'UE (autorisation en novembre 2020) et au Japon (autorisation en décembre 2020). Les résultats de survie globale, présentés en session orale au dernier congrès de l'ESMO<sup>2</sup>, ont confirmé les résultats de survie sans progression avec une prolongation de la survie à 5 ans de plus de la moitié des patientes.

<sup>1</sup> Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. I. Ray-Coquard and al. N Engl J Med. 2019 Dec 19;381(25):2416-2428.

<sup>2</sup> Maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC): final overall survival (OS) results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Presented at: 2022 ESMO Congress; September 9-13, 2022; I. Abstract LBA29

### CANCERS DE L'ESTOMAC

L'étude PRODIGE 59 – DURIGAST<sup>1</sup> avait pour but d'évaluer, pour la première fois, l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie à base d'irinotécan (FOLFIRI) avec une ou deux immunothérapies (anti-PD-L1 +/- anti-CTLA4, durvalumab +/- trémélimumab) en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement des patients avec un cancer gastrique après échec d'une première chimiothérapie. Entre août 2020 et juin 2021, 96 patients ont participé à cet essai novateur. Pour la première fois il a été montré une tolérance correcte de la chimiothérapie avec deux immunothérapies. En termes d'efficacité la double immunothérapie ne semble être plus efficace qu'une seule immunothérapie. Néanmoins, chez de nombreux patients la survie dépasse 1 an, durée de survie jamais atteinte avec la chimiothérapie seule. Ainsi, dans cette étude il a justement été collecté la tumeur, du sang et des selles de chaque



patient dans l'objectif de chercher des marqueurs d'efficacité de cette combinaison thérapeutique (notamment ADN tumoral circulant, charge mutationnelle et flore intestinale). Les analyses de marqueurs d'efficacité sont en cours et permettront probablement de définir quels patients ont un gain en survie plus important avec deux immunothérapies. Cela permettra ensuite de mieux sélectionner les patients éligibles à un double immunothérapie dans un essai de plus grande ampleur et de prolonger la survie des patients atteints de cancer gastrique avancé.

<sup>1</sup> PRODIGE 59-DURIGAST trial: A randomised phase II study evaluating FOLFIRI + Durvalumab ± Tremelimumab in second-line of patients with advanced gastric cancer. Evrard C and al. Dig Liver Dis. 2021 Apr;53(4):420-426.

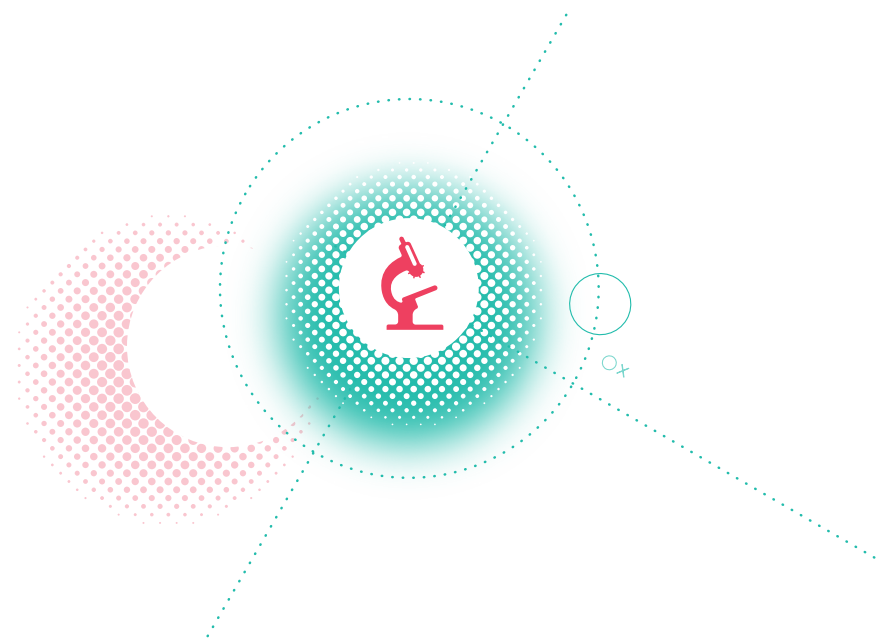
### CANCERS DE L'ESTOMAC

Les résultats de l'étude de phase II GERCOR NEONIPIGA<sup>1</sup> chez 32 patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œso-pharyngogastrique (JOG) présentant une instabilité des microsatellites (MSI) ou une déficience de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), montrent que l'administration d'une immunothérapie exclusive par nivolumab et ipilimumab avant la chirurgie entraîne un taux de réponse pathologique complète (RCp) de 59 % (17 patients sur les 29 opérés), alors que le taux de RCp est ≤ 10 % avec une chimiothérapie néo-adjuvante à base de sel de platine et de fluoropyrimidine dans ce sous-type moléculaire particulier. De plus, trois patients qui avaient refusé d'être opérés, étaient en réponse endoscopique complète avec des biopsies sans tumeur. Avec 15 mois de suivi, aucun patient n'a rechuté.



Bien qu'ils ne changent pas encore la pratique à l'heure actuelle, ces résultats ouvrent la voie à d'autres études pour modifier le standard de soins dans l'adénocarcinome gastrique MSI/dMMR localisé, avec un objectif, pour les patients en réponse histologique complète, d'envisager une stratégie de préservation de l'organe, c'est-à-dire d'éviter une résection de l'estomac ou de la JOG et ainsi les effets secondaires notoires immédiats et à long terme de cette intervention.

<sup>1</sup> Neo-adjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in patients (pts) with localized MSI/dMMR gastric or oeso-gastric junction (G-OGJ) adenocarcinoma. NEONIPIGA phase II GERCOR study. André T and al., ASCO GI 2020, abstract 244 et soumis pour publication.





## CANCERS DU POUMON

Les radiothérapies modernes, dites conformationnelles, s'appuient sur des données précises du patient (PET-scan et scanner thoracique réalisés avant le début du traitement) et de la tumeur et des ganglions envahis afin d'adapter les faisceaux de rayons, au plus près des contours des zones à cibler et en évitant au maximum les organes sensibles à protéger comme le cœur ou les poumons sans maladie. **L'étude européenne LungART IFCT-0503, initiée en 2007 et dont Gustave Roussy est le promoteur, est la première étude européenne randomisée évaluant l'intérêt d'une radiothérapie conformationnelle après la résection complète d'un cancer du poumon non à petites cellules chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire médiastinal (le médiastin est une région centrale, entre les deux poumons).** Entre 2007 et 2018, 501 patients ont été inclus dans cette étude, principalement en France, grâce au soutien de l'IFCT (427 patients), mais aussi au Royaume-Uni, en Allemagne



et en Suisse. **Cette étude a permis de démontrer que la radiothérapie thoracique postopératoire n'apportait pas de bénéfice significatif**

**(en termes de survie globale et de survie sans rechute) aux patients atteints d'un cancer du poumon réséqué même si elle diminuait de moitié le risque de récurrence locale.** Jusqu'à présent, il n'existait pas de consensus sur l'administration d'une radiothérapie après la chirurgie chez ces patients avec envahissement ganglionnaire médiastinal N2, à haut risque de rechute. Cette étude, publiée dans *The Lancet Oncology*<sup>1</sup> en 2021, pourra conduire à l'émission de nouvelles recommandations et à une harmonisation des pratiques.

<sup>1</sup> Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-smallcell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART, IFCT 0503): an open-label, randomised, phase 3 trial. Le Pechoux C et al. *The Lancet Oncology*, 2021, Dec 15.

## CANCERS DU POUMON

**L'étude clinique IFCT-1201 MODEL<sup>1</sup>, promue par l'IFCT, s'est intéressée à la stratégie de chimiothérapie de maintenance des personnes âgées de plus de 70 ans atteintes d'une tumeur maligne du poumon qui ne pouvaient être traitées par une opération chirurgicale ni par de la radiothérapie.**

Le traitement de maintenance consiste en une mono chimiothérapie administrée après obtention de la réponse au traitement d'induction qui est constitué de 4 cycles de bithérapie. Entre 2013 et 2016, 632 patients âgés atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé ont participé à cette étude. Cette étude a montré qu'une stratégie de maintenance par pemetrexed ou gemcitabine par rapport à une simple surveillance après une chimiothérapie d'induction, n'améliorait pas la survie des patients (14,1 mois dans le groupe «surveillance» et 14 mois dans



le groupe «maintenance»). L'étude IFCT-1201 MODEL démontre ainsi qu'il n'est pas nécessaire de prolonger les traitements chez les patients âgés après une chimiothérapie d'induction. **Ces résultats, qui s'inscrivent dans une logique de désescalade thérapeutique par rapport aux patients plus jeunes, sont importants étant donné que tout traitement peut avoir des effets indésirables et donc avoir un impact sur la qualité de vie des patients.** S'ajoute à cela bien sûr la charge économique liée à tout traitement de maintenance qui est une question importante dans le cadre du coût de la santé.

<sup>1</sup> Switch maintenance chemotherapy versus observation after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL trial. Quoix E. et al. *Eur J Cancer*. 2020 Oct;138:193-201.

## CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DE LA TÊTE ET DU COU

Le traitement systémique des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) en première ligne de rechute et/ou métastatique (R/M)



repose sur les standards EXTREME (cetuximab-platine-5FU) et depuis peu l'association pembrolizumab-platine-5FU pour les patients dont la tumeur est PDL1 positif. La combinaison TPEX (4 cycles de docétaxel-cisplatine-cetuximab avec G-CSF suivis d'une maintenance par cetuximab) a été tout d'abord évaluée dans un essai du GORTEC en phase II<sup>1</sup>, avec des résultats d'efficacité et de tolérance prometteurs. **L'essai international TPEX<sup>2</sup> promu par le GORTEC pour la France, conduit avec l'Unicancer H&N group et les groupes TTCC en Espagne et AIO en Allemagne, a comparé le schéma TPEX au standard EXTREME. Les résultats ont été présentés en session orale lors des congrès ASCO 2019 et 2020.**

Cet essai a inclus 539 patients atteints de CETEC R/M non accessible à un traitement locorégional qui ont été randomisés entre les bras TPEX et EXTREME (6 cycles de 5FU-cisplatine-cetuximab suivis de cetuximab hebdomadaire 250 mg/m<sup>2</sup> en maintenance). Ce large essai randomisé européen a confirmé les

résultats de survie encourageants du schéma TPEX. Malgré l'absence d'augmentation significative de la survie globale, le schéma TPEX est apparu supérieur au standard EXTREME pour l'observance, la toxicité et la qualité de vie.

**La combinaison TPEX constitue une nouvelle option en première ligne de R/M chez les patients en forme, aptes à recevoir une poly-chimiothérapie avec cisplatine : en particulier pour ceux qui ont un score PDL-1 CPS négatif et/ou présentant une masse tumorale importante ou symptomatique chez qui une réponse rapide est un objectif thérapeutique clé, ainsi que pour les patients présentant une contre-indication à 5FU.**

<sup>1</sup> Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. Guigay J et al. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1941-1947.

<sup>2</sup> Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEX<sup>2</sup>): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Guigay J et al. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):463-475.

## GLIOBLASTOME CHEZ LE SUJET ÂGÉ

**L'incidence du glioblastome du sujet âgé est en augmentation continue.**

Une question controversée est celui de l'intérêt de l'exérèse chirurgicale par rapport à une biopsie diagnostique dans la prise en charge compte tenu du pronostic très sombre de la maladie dans cette population vulnérable. **L'IGCNO-ANOCEF a mené le premier essai de phase III «CSA»<sup>1</sup> pour répondre à cette question et a montré que l'exérèse chirurgicale améliorait significativement la rémission et la qualité**



**de vie des patients durant cette période à défaut d'augmenter la survie globale.** Il s'agit d'un essai important qui valide une attitude chirurgicale vigoureuse quand elle est possible dans cette population.

<sup>1</sup> Surgery for glioblastomas in the elderly: an ANOCEF phase III trial (CSA). Laigle-Donadey et al. 16th Meeting of the European Association of Neuro-Oncology 25-26 september 2021.

## LEUCÉMIE AIGÜE LYMPHOBLASTIQUE (LAL) CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS

L'irradiation corporelle totale (ICT) avant greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) chez les patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est reconnue comme efficace depuis plus de 30 ans, mais les effets secondaires à long terme sont préoccupants. L'étude internationale FORUM<sup>1</sup> posait la question de la non infériorité d'un conditionnement pré-greffe uniquement basée sur une chimiothérapie combinée comparée à l'ICT chez ces patients. Il s'agissait d'une étude internationale pédiatrique qui a permis d'inclure 543 patients entre avril 2013 et décembre 2018, les 3 centres d'allogreffe français pédiatriques, tous membres de la SFCE, ayant largement contribué à cette étude, la France étant le second pays « inclueur » après l'Allemagne.

L'étude a été arrêtée en 2019 après avoir constaté que la survie globale à 2 ans était significativement plus élevée chez les patients ayant reçu un conditionnement associant une ICT à de l'étoposide (91% ; IC à 95 %, 0,86 à 0,95) par rapport à ceux ne recevant qu'une combinaison à base de chimiothérapie (75% ; IC à 95 %, 0,67 à 0,81) ( $p < 0,0001$ ). Cet avantage de survie était associé à un risque de rechute et de



mortalité significativement moins élevée chez les patients recevant une irradiation corporelle totale.

**Aussi cette étude qui avait pour objectif initial de démontrer la non infériorité d'un conditionnement associant trois chimiothérapies chez l'enfant a finalement conclu à la nécessité d'utilisation de l'irradiation corporelle totale associée à la chimiothérapie chez les patients de plus de 4 ans présentant une LAL à haut risque pour lesquels l'indication d'une greffe allogénique de CSH était posée.**

**Cette étude académique est un modèle de collaboration internationale dans le cadre de l'allogreffe pédiatrique ayant permis de confirmer de manière non discutable la place de l'ICT chez des patients pédiatriques présentant une LAL devant être allogreffée et ce malgré les effets secondaires connus.** Des études ancillaires sont en cours d'analyse et feront l'objet de publications ultérieures.

<sup>1</sup> Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. Peters C, and al., *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):295-307. Epub 2020 Dec 17.



## LES LYMPHOMES

Dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LBDGC), l'étude POLARIX (LYSARC promoteur délégué) a été présentée au congrès de l'ASH 2021<sup>1</sup> et publiée le même jour<sup>2</sup>. Il s'agit d'une étude de phase 3, internationale, randomisée, en double aveugle évaluant polatuzumab vedotin plus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (pola-R-CHP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) chez des patients adultes présentant un LBDGC non précédemment traité. Entre novembre 2017 et juin 2019, 879 patients ont été randomisés. Les résultats montrent que le pourcentage de patients survivants sans progression à 2 ans était significativement supérieur dans le groupe pola-R-CHP par rapport au groupe R-CHOP (76.7% [IC95%, 72.7-80.8] versus 70.2% [IC95%, 65.8-74.6]). **C'est la première fois depuis 20 ans qu'un schéma de traitement montre un bénéfice par rapport au R-CHOP. Le Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA) dans un avis du 24 mars 2022 a adopté la proposition d'ajout de cette indication pour le polatuzumab vedotin.**



Dans le lymphome de Hodgkin de stade avancé, deux publications<sup>3,4</sup> concernant l'étude AHL2011 confirment que la stratégie de désescalade est la non-inférieure avec un suivi à plus long terme, et qu'elle réduit les risques d'infertilité. Ce nouveau schéma de traitement figure dans les recommandations américaines du NCCN.

<sup>1</sup> The POLARIX Study: Polatuzumab Vedotin with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) Therapy in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. H. Tilly et al., *Blood* (2021) 138 (Supplement 2): LBA-1.

<sup>2</sup> Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. H. Tilly et al., *New England Journal of Medicine* 2022 Jan 27;386(4):351-363. Epub 2021 Dec 14.

<sup>3</sup> PET-driven strategy in advanced Hodgkin lymphoma: prolonged follow-up of the AHL2011 Phase III LYSA study. Casasnovas RO et al., *Journal of Clinical Oncology*; 2022 Apr 1;40(10):1091-1101. Epub 2022 Jan 6.

<sup>4</sup> Gonadal Function Recovery in Patients with Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With a PET-Adapted Regimen: Prospective Analysis of a Randomized Phase III Trial (AHL2011). Demeestere I et al., *Journal of Clinical Oncology*; 2021 Oct 10;39(29):3251-3260.

## MYÉLOMES DU SUJET JEUNE

Après l'étude IFM 2009<sup>1</sup>, confirmant l'intérêt de l'autogreffe associée aux thérapies ciblées, l'IFM a mené avec le groupe HOVON un essai clinique de phase 3 randomisé (IFM 2015-01 CASSIOPEIA) dont les objectifs principaux étaient de comparer le taux de réponse complète stricte (sCR) et la survie sans progression (PFS) chez des patients présentant un myélome de novo et éligibles à une autogreffe, traités par stratégie intensive (VTD) avec ou sans adjonction de daratumumab (anti CD38). Au total 1085 patients ont été inclus en France, Belgique et Pays-Bas entre 2015 et 2017.

L'analyse des résultats à J100 de l'autogreffe puis en maintenance, a permis de démontrer la supériorité du daratumumab-VTD versus VTD seul, sur les deux critères sCR et PFS. De fait, l'étude CASSIOPEIA a conduit à l'extension de l'autorisation de mise sur le marché du daratumumab en première ligne en association.

Par ailleurs, d'autres analyses ont permis de mettre



en évidence l'intérêt majeur de mesurer la réponse au traitement par l'évaluation au niveau biologique médullaire de la maladie résiduelle. Ces résultats ont été publiés dans *The Lancet* en 2019<sup>2</sup>, *Journal of Clinical Oncology*<sup>3</sup> en 2021, présentés aux congrès de l'EHA et de l'ASCO en 2021, et impacteront positivement l'avenir de la prise en charge thérapeutique du myélome.

<sup>1</sup> Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. Attal M et al. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311-1320.

<sup>2</sup> Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Moreau P et al. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38.

<sup>3</sup> Daratumumab (DARA) maintenance or observation (OBS) after treatment with bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) with or without DARA and autologous stem cell transplant (ASCT) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 2. Moreau P et al. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15); abstr 8004.

## LEUCÉMIE AIGÜE MYÉLOÏDE CHEZ LES SUJETS ÂGÉS

Le traitement des sujets âgés atteints de Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) par chimiothérapie intensive n'est pas toujours optimal, l'efficacité du traitement étant limitée par 1) la présence de comorbidités et 2) la présence de mutations de mauvais pronostic liées à une résistance au traitement. Même si le patient est en mesure de tolérer un traitement intensif, ces facteurs oncogénétiques peuvent conduire à préférer un traitement de moindre intensité, sans que cette décision soit pour l'instant standardisée. En ce cas, l'association d'azacitidine et de venetoclax (VEN-AZA) est souvent proposée. Sur la base de l'étude observationnelle ALFA-1200<sup>1</sup>, le groupe ALFA s'est attaqué à cette question et propose un arbre oncogénétique décisionnel, validé sur des cohortes indépendantes. Le groupe



Go-Go profite à l'évidence du traitement intensif (survie médiane d'environ 4 ans). Le groupe No-Go (survie médiane d'environ 6 mois) n'en profite pas représentant donc une contre-indication « génétique » au traitement conventionnel. Dans le groupe Slow-Go, majoritaire, la survie médiane d'environ 18 mois laisse planer le doute : c'est dans ce groupe qu'une comparaison contrôlée entre le traitement standard et le traitement par VEN-AZA mériterait d'être conduite, quel qu'en soient les objectifs : survie, qualité de vie, taux de guérison à long terme, ou critère médico-économique.

<sup>1</sup> Observational Study of Patients Older Than 60 Years and With Acute Myeloblastic Leukemia Who Are Administered Standard Chemotherapy Based on Idarubicine-cytarabine.

## LEUCÉMIE AIGÜE LYMPHOBLASTIQUE DE L'ADULTE

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte présentent dans 25% des cas une anomalie chromosomique appelée « chromosome Philadelphie » qui permet, depuis une vingtaine d'années, d'associer à la chimiothérapie un traitement de type thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine kinase ou ITK). Au cours de deux essais successifs (GRAAPH-2005 et 2014), le groupe GRAALL s'est intéressé à diminuer la dose de chimiothérapie associée au traitement de type ITK.

L'essai GRAAPH-2005 avait montré la possibilité d'alléger considérablement la première cure de chimiothérapie appelée « induction » en association à l'ITK de première génération imatinib<sup>1</sup>. Cet allègement s'était traduit par une diminution de la toxicité liée à cette première cure. Dans le GRAAPH 2014, cette stratégie a été poursuivie par une tentative d'allègement des cures de consolidation en supprimant l'aracytine, une chimiothérapie couramment utilisée dans cette maladie. Cette étude de phase 3 qui randomisait l'administration d'aracytine en consolidation et en association à un ITK de 2<sup>ème</sup> génération (nilotinib)



a dû être suspendu en raison d'un excès de rechute chez les patients ne recevant pas l'aracytine. Malgré cette différence, les résultats de cette étude sont largement meilleurs que dans l'étude GRAAPH-2005, témoignant probablement de la supériorité du nilotinib dans cette maladie. Cette étude démontre que la prise en charge optimale de la LAL à chromosome Philadelphie, quoique nettement améliorée par l'association aux ITK, nécessite la poursuite de l'administration de certaines chimiothérapies comme l'aracytine. Ces résultats ont été présentés au congrès 2021 de la Société Américaine d'Hématologie<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015 Jun 11;125(24):3711-9. Chalandon Y et al.

<sup>2</sup> The Omission of High-Dose Cytarabine during Consolidation Therapy of Ph-Positive ALL Patients Treated with Nilotinib and Low-Intensity Chemotherapy Results in an Increased Risk of Relapses Despite Non-Inferior Levels of Late BCR-ABL1 MRD Response. First Results of the Randomized Graaph-2014 Study. ASH 2021, Abstract 512.

## MYÉLOFIBROSE PRIMITIVE OU SECONDAIRE

L'étude JAK-ALLO<sup>1</sup> a été la première à tester de manière prospective l'impact d'un traitement par ruxolitinib avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour myélofibrose de risque élevé.

Cette étude a permis de montrer qu'un traitement court par ruxolitinib pré-transplantation permet de conduire à la greffe un nombre élevé de patients



qui n'y étaient pas éligibles du fait d'un mauvais état général, et que les meilleurs résultats post-greffe étaient obtenus avec des donneurs géno-identiques.

<sup>1</sup> Ruxolitinib before allogeneic hematopoietic transplantation in patients with myelofibrosis on behalf SFGM-TC and FIM groups. Bone Marrow Transplant. 2021 Aug;56(8):1888-1899. Robin M et al.



## LES GROUPES MEMBRES DES GCO



### ARCAGY-GINECO

Association de Recherche sur les Cancers dont Gynécologiques  
Groupe d'Investigateurs Nationaux dans les Etudes des Cancers de l'Ovaire et du sein  
Représentants : A.C. Hardy, B. Votan  
8 Rue Lamennais  
75008 PARIS  
[www.arcagy.org](http://www.arcagy.org)



### CIGAL

Cooperative Intergroup for Advances in Leukemia  
Représentants : A. Pigneux, P. Deschaseaux  
[www.cigalheukemia.org](http://www.cigalheukemia.org)

CIGAL est la coordination des groupes ALFA, FILO, GFM, GRAALL et IFM



### FFCD

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive  
Représentants : T. Aparicio, C. Girault  
Faculté de Médecine  
BP 87900 - 21079 DIJON Cedex  
[www.ffcd.fr](http://www.ffcd.fr)



### GERCOR

Représentants : C. Louvet, C. Delpeut  
151 rue du Faubourg Saint-Antoine  
75011 PARIS  
[www.gercor.com](http://www.gercor.com)



### GORTEC

Groupe d'Oncologie Radiothérapique Tête et Cou  
Représentants : J. Bourhis, J. Thariat  
CHU Bretonneau – B47  
2 boulevard Tonnellé  
37044 TOURS Cedex 9  
[www.gortec.fr](http://www.gortec.fr)



### IFCT

Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique  
Représentants : M. Duruisseaux, B. Milleron, F. Morin  
10 rue de la Grange Batelière  
75009 PARIS  
[www.ifct.fr](http://www.ifct.fr)



### IFM

Intergroupe Francophone du Myélome  
Représentants : P. Moreau, G. Belot, C. Louni  
75 avenue Parmentier  
75544 PARIS Cedex 11  
[www.myelome.fr](http://www.myelome.fr)



### LYSA / LYSARC

The Lymphoma Study Association / The Lymphoma Academic Research Organisation  
Représentants : F. Morschhauser, C. Haioun, P. Billault  
Centre Hospitalier Lyon-Sud  
69495 PIERRE-BÉNITE Cedex  
[www.experts-recherche-lymphome.org](http://www.experts-recherche-lymphome.org)



### SFCE

Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent  
Représentants : V. Gandemer, A. Slimani  
Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique – HME –  
7 quai Moncoussu  
44093 NANTES cedex 01  
[www.sf-cancers-enfant.com](http://www.sf-cancers-enfant.com)



### IGCNO / ANOCEF

InterGroupe Coopérateur de Neuro-Oncologie / Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française  
Représentants : F. Ducray, M. Vo  
27, rue du Dessous des Berges  
75013 PARIS  
[www.anocef.org](http://www.anocef.org)