onKo+
REVUE PLURIDISCIPLINAIRE EN ONCOLOGIE
Octobre 2011 • Vol 3. • n°24
Cahier 2

La revue du GINECO

Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovarien et du sein

GINECO ARCAGY

Editorial ..... p. 02
Anne-Claire Hardy-Bessard et Isabelle Ray-Coquard

L'avastin en onco-gynécologie
Quels changements ? ..... p. 03
Florence Joly

Les inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire
Pour quelles patientes ? ..... p. 06
Jérôme Alexandre

GINECO et collaborations internationales
Une coopération nécessaire ..... p. 09
Eric Pujade-Lauraine

Les GCO, Groupes Coopérateurs en Oncologie
Des ambitions communes ..... p. 10
Bénédicte Votan

Actualités du GINECO
Essais et publications ..... p. 11
Jean-Emmanuel Kurtz

La qualité dans les essais cliniques
Une importance de plus en plus grandissante ..... p. 13
Anne-Claire Hardy-Bessard

Tableau de tous les essais ..... p. 15

Revue annuelle d'ARCAGY-GINECO N° 1

ÉDITORIAL

Le groupe GINECO, aujourd'hui et demain

Anne-Claire Hardy-Bessard

Clinique armoricaine de Saint-Brieuc

Présidente du groupe GINECO

Voici le premier numéro de la revue du groupe GINECO, réalisée grâce à un partenariat avec la revue Onko plus, mais aussi grâce au dynamisme des membres du comité scientifique du groupe qui ont répondu présent pour vous tenir au courant de nos actualités.

Vous savez tous maintenant que le groupe GINECO tient une place importante sur la scène internationale et participe activement au GCIG. Six membres du comité scientifique du GINECO ont intégré les groupes de travail de l'intergroupe international. La grande nouvelle dont nous sommes tous très fiers est l'élection du Pr Pujade-Lauraine en tant que président du GCIG (Gynecologic Cancer InterGroup). Bravo Eric ! Cette nomination est avant tout le fruit de son travail incessant au niveau international, mais aussi indirectement le résultat de notre travail à tous dans la recherche clinique au sein du GINECO.

L'année 2012 s'annonce avec plusieurs nouvelles études tentant de répondre à des questions importantes, mais également avec un projet ambitieux : créer à l'image des recommandations de Saint-Paul de Vence dans le cancer du sein qui sont un réel succès et répondent donc à un besoin, des recommandations dans le cancer de l'ovaire. Moïse Namer nous fait l'amitié de nous faire profiter de son expérience pour mener à bien ce projet qui devrait voir le jour en Mars 2012, pour une présentation à laquelle vous serez bien sûr tous conviés et qui sera couplée aux journées scientifiques du GINECO.

Le bilan de 2011 reste excellent, aussi bien en termes d'inclusions, que de nouvelles idées, et de publications au nom du groupe. Je laisserai la place en 2012 à notre nouvelle présidente, Isabelle Ray-Coquard et notre vice-président, Gilles Freyer, en leur assurant qu'ils ont beaucoup de chance de travailler avec des investigateurs aussi dynamiques et motivés que vous tous. ●

GINECO : Une participation active à la recherche scientifique

Isabelle Ray-Coquard

Centre Léon Bérard, Lyon

Vice-Présidente du groupe GINECO

L'actualité du groupe GINECO est riche, très riche même et se traduit par de nombreuses publications et plusieurs communications orales.
Pas moins de 6 articles originaux ont été publiés cette année, et au moins 5 sont acceptés et prévus pour publication d'ici la fin de l'année. Ces publications touchent les différents centres d'intérêt du GINECO, le cancer de l'ovaire bien sûr, mais aussi les tumeurs rares de l'ovaire, le cancer de l'endomètre et du col de l'utérus, la recherche de transfert et enfin le cancer du sein métastatique. Tous les détails dans l'article de JE Kurtz. Le cancer du sein métastatique, un sujet fort cette année, puisque Thomas Bachelot a présenté oralement à San Antonio au nom du GINECO les résultats de l'étude TAMRAD (aromasine versus aromasine plus afinitor dans la prise en charge des cancers du sein métastatique). Les résultats montrent un bénéfice en survie sans rechute et en survie globale en faveur de la combinaison et l'article est en cours de soumission au JCO !

Cette production impressionnante est le résultat des études proposées qui tentent toujours de répondre à une question, de la position internationale du groupe, d'une collaboration fructueuse avec nos partenaires de l'industrie, mais surtout de courbes d'inclusion toujours excellentes grâce aux investigateurs du GINECO. Bravo à tous !

L'actualité en oncologie gynécologique est effectivement très fournie, c'est pourquoi nous voulions vous proposer un point sur la place de l'avastin dans le cancer de l'ovaire (F Joly) et sur le sujet des PARP inhibiteurs qui vont prendre une place majeure dans la prise en charge des cancers de l'ovaire (J Alexandre). Les essais thérapeutiques de phase III dédiés devraient ouvrir au GINECO très prochainement. Le GINECO, c'est aussi un groupe national d'investigateurs tourné vers les relations internationales et Eric Pujade Lauraine nous en montrera les enjeux dans son article. Ainsi, le GINECO montre une activité sur tous les fronts, quelle santé ! Amitiés à tous . ●

« Nous remercions CHUGAI PHARMA FRANCE pour le soutien institutionnel apporté à la publication de ce numéro et ceci, dans le plus grand respect de notre indépendance éditoriale »

L'Avastin® en onco-gynécologie

Quels changements ?

Florence Joly

Département d'oncologie médicale, CHU Côte de Nacre, Centre François Baclesse, Caen

L'actualité de l'année 2011 a été dominée par la confirmation du rôle d'Avastin® dans le traitement de première ligne du cancer de l'ovaire à un stade avancé (stades III et IV) en association avec la chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel suivi d'une période de maintenance.

AVANTAGE SUR LA SURVIE SANS PROGRESSION (PFS)

L'essai de phase III européen ICON-7 présenté à l'ESMO puis actualisé à l'ASCO 2011 a confirmé les résultats de l'essai américain GOG-0218 en démontrant un avantage en survie sans progression. Ces deux études étaient un peu différentes dans leur conception et dans les critères d'inclusions (Fig. 1 et 2) avec des patientes de stades plus avancés et des chirurgies initiales moins complètes dans l'essai du GOG-0218 et un traitement par Avastin® toutes les 3 semaines à plus faible posologie et de durée plus courte dans ICON-7. Les toxicités ont été celles attendues avec Avastin® sans majoration de l'incidence des perforations digestives (1,3 % dans l'étude ICON-7). Des épisodes hémorragiques et des évènements thrombo-emboliques artériels ou veineux ont été observés dans environ 2 % et 6 % des cas. L'hypertension artérielle a été un effet secondaire significatif

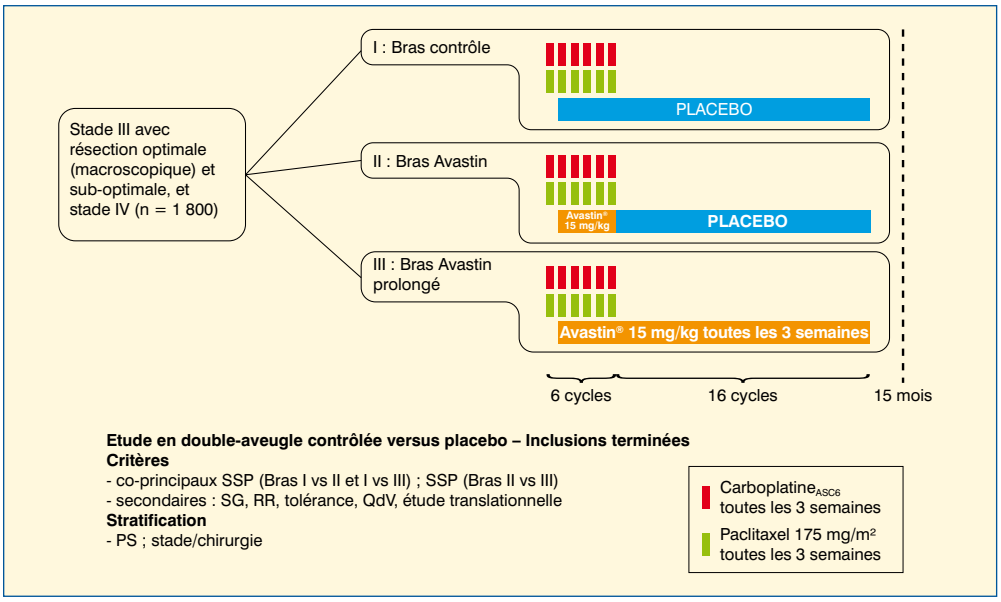

Figure 1 Essai randomisé de première ligne du GOG-0218.

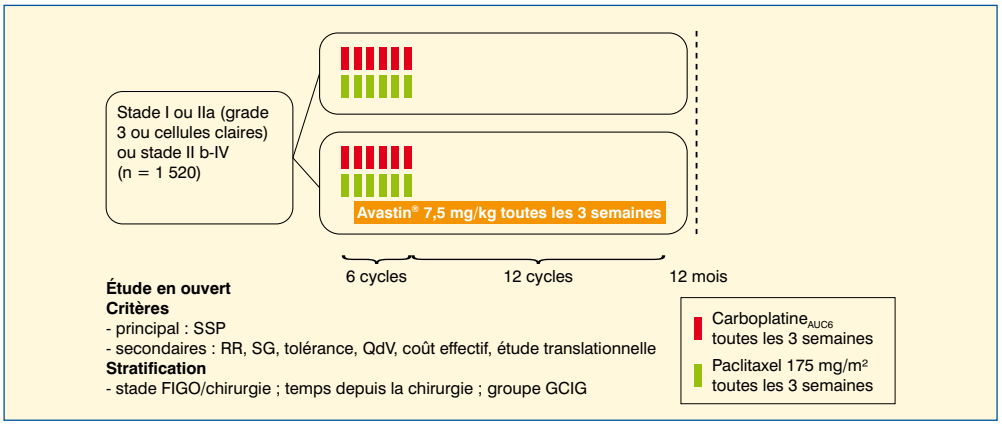

Figure 2 Essai randomisé de première ligne ICON-7.

plus fréquent chez les patientes traitées par Avastin® (26 %). L'objectif principal de ces études était la survie sans progression qui a été améliorée de 4 mois (10,3 à 14,1 mois dans l'essai du GOG) et de 2 mois (17,3 à 19 mois dans l'essai ICON-7), p < 0,0001 (Fig. 3 et 4). Les patientes qui semblaient bénéficier le plus d'Avastin® dans l'étude ICON-7, avec un écart de plus de **5 mois en termes de survie sans progression**, étaient celles qui avaient un **stade avancé et une chirurgie suboptimale** (ce qui correspond au profil des patientes incluses dans l'essai américain). Dans ces 2 études, l'allure des courbes de survie sans progression qui se rejoignent à l'arrêt d'Avastin® suggère **qu'un traitement d'entretien plus prolongé pourrait optimiser le bénéfice du traitement**. Des études sont en cours pour répondre à cette question (dont l'essai BOOST du GINECO). On attend actuellement **pour la fin de l'année 2011 une AMM pour le traitement de première ligne** qui a été déposée avec le schéma de l'essai du GOG-0218 (18 cycles d'Avastin®, soit 5 cycles avec la chimiothérapie et 16 cycles de maintenance pour une durée totale de 15 mois de traitement).

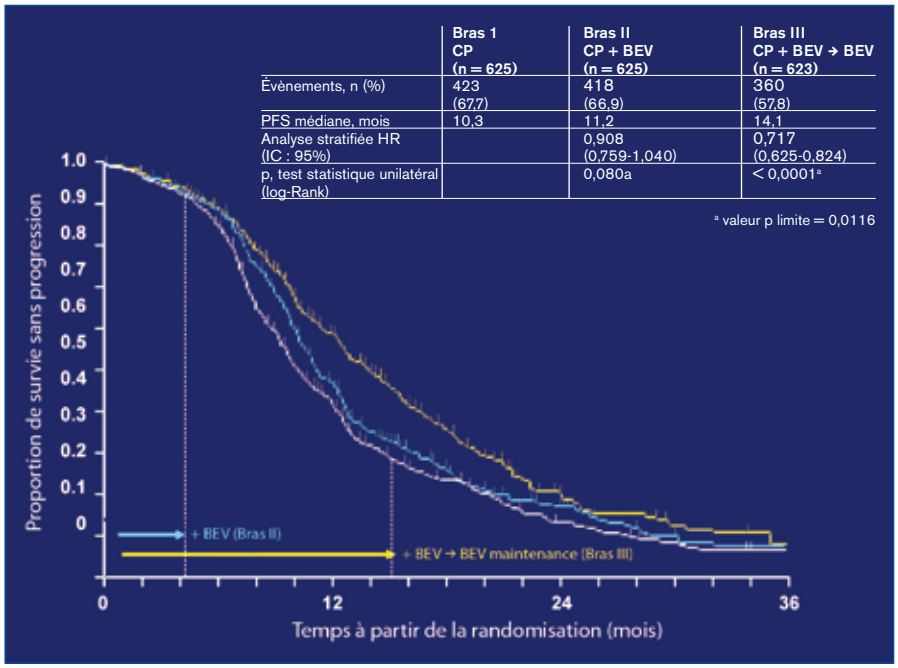

Figure 3 - Courbes de survie sans progression GOG 0218 (d'après Burger RA et al. LBA1, ASCO 2010).

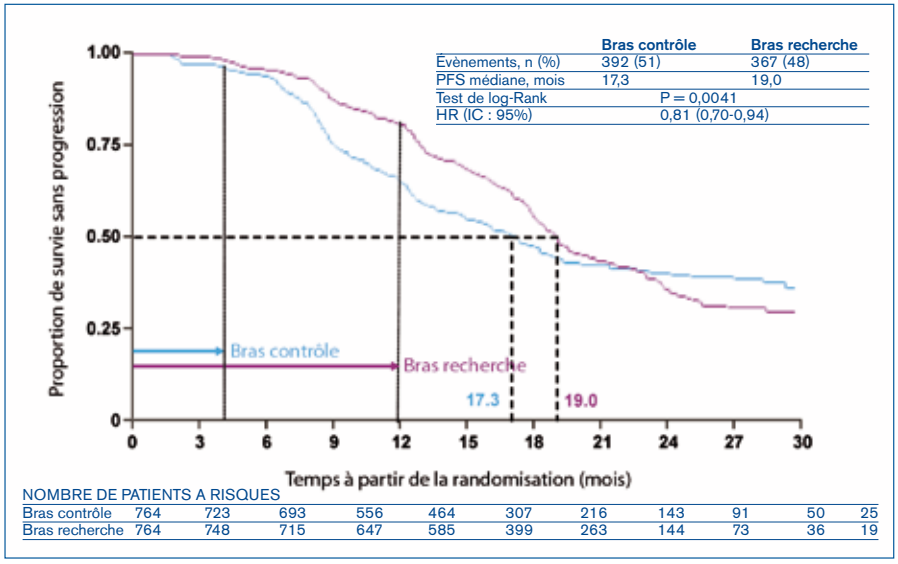

Figure 4 - Courbe de survie sans progression ICON-7 (d'après Perren T et al. LBA4, ESMO 2010).

AVASTIN® POUR LES RECHUTES TARDIVES ET LES RÉCIDIVES PRÉCOCES

- PATIENTES EN RECHUTE TARDIVE, PLATINE-SENSIBLES

Ces patientes semblent également bénéficier d'Avastin® comme l'ont montré les résultats de l'essai OCEANS rapportés à l'ASCO 2011. Cette étude comparait un traitement par Carboplatine AUC 4 plus Gemcitabine 1 000 mg/m², J1 et J8 associé ou non à un traitement par Avastin® 15 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression chez des patientes en première rechute platine sensible (Fig. 5). Les patientes traitées dans le bras avec Avastin® ont eu des **médianes de survie sans progression plus prolongées** (12,3 mois versus 8,6 mois, p < 0,0001) avec un profil de tolérance tout à fait acceptable (2 % de fistules et/ou abcès et aucune perforation digestive). Bien que ces résultats soient très encourageants, **le schéma de chimiothérapie ne correspond pas à nos standards français** et il sera intéressant d'avoir prochainement les résultats de l'essai du GOG-0213 qui teste l'association d'Avastin® avec carboplatine-paclitaxel dans la même situation clinique avant de changer définitivement nos pratiques en cas de récidive tardive.

- PATIENTES EN RÉCIDIVE PRÉCOCE, RÉSISTANTES AU PLATINE

En ce qui concerne la place d'Avastin® chez ces patientes, plusieurs publications de retour d'expérience et des études de phase II montrent que **ce traitement est faisable avec des résultats prometteurs sur le contrôle des symptômes** (notamment l'ascite) **mais au détriment d'une toxicité digestive** (augmentation du risque de perforation). Il faut attendre les résultats de l'étude AURELIA, qui compare une monochimiothérapie standard versus cette même chimiothérapie associée à Avastin® pour préciser sa place réelle dans cette situation palliative.

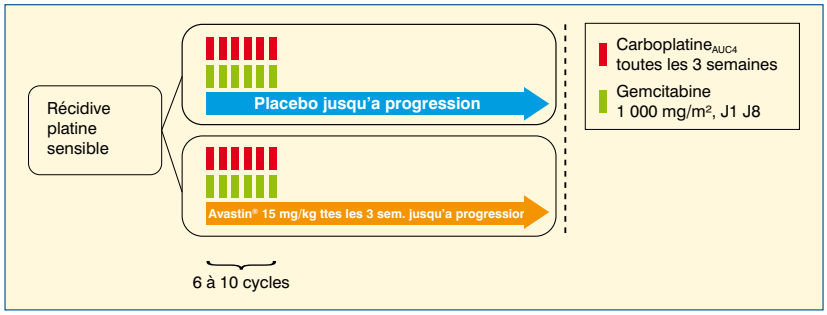

Figure 5 - Essai randomisé OCEANS, récidive tardive.

CONCLUSION

Avastin® occupera bientôt une grande place dans l'arsenal thérapeutique du traitement du cancer de l'ovaire. Une AMM en 1re ligne en association avec la chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel (selon le schéma de l'essai du GOG 0218) est attendue pour la fin de l'année. La posologie et la durée de maintenance font encore l'objet de débats. Sa place se précise également en situation de récidive tardive sous réserve de définir un meilleur schéma de chimiothérapie associée. Les résultats de l'essai AURELIA sont attendus avant de confirmer le bénéfice et donc l'utilisation d'Avastin® en routine chez les patientes platine résistantes.

Bibliographie

1. Perren T et al. ICON7: A phase III Gynaecologic Cancer InterGroup (GCIG) trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy in women with newly diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. ESMO 2010 (LBA4)
2. Aghajanian C et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). ASCO 2011 (LBA5007).
3. Burger et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC) GOG0218: A Gynecologic Oncology Group Study. ASCO 2010 (LBA1).

INFOCANCER (www.infocancer.org),

1er site francophone pour informer en langage clair les patients et leur entourage,

est une initiative bénévole, universitaire et totalement indépendante d'ARCAGY-GINECO.

Le site, qui comprend 35 types de cancers regroupés en 8 grands domaines,

a atteint les 40 000 visiteurs par mois.

Les inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire

Pour quelles patientes ?

Jérôme Alexandre

Département d'oncologie médicale, Université Paris Descartes, Hôpitaux Universitaires, Paris Centre

En quelques mois les inhibiteurs de PARP (PARPi) sont apparus comme une des voies thérapeutiques les plus prometteuses dans le cancer de l'ovaire. Comme pour d'autres thérapeutiques "ciblées", pouvoir identifier les patientes qui bénéficieront de ce traitement est un enjeu majeur.

LES INHIBITEURS DE PARP CIBLENT LA REPARATION DE L'ADN

La Poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) est une enzyme impliquée dans la détection et la réparation des coupures simple brin de l'ADN. Il existe au moins 4 mécanismes connus de réparation de l'ADN qui prennent chacun en charge des lésions spécifiques mais peuvent également compenser la déficience d'un autre mécanisme (Fig. 1). Ainsi, en l'absence de protéine PARP fonctionnelle, les coupures simple brin peuvent être réparées par recombinaison homologue (1). De ce fait, l'inhibition de PARP dans une cellule normale sans anomalie de la réparation ne semble avoir aucune conséquence significative, au moins tant qu'elle n'est pas exposée à un stress génotoxique trop intense (chimiothérapie).

Une déficience de la réparation de l'ADN est une caractéristique fréquemment retrouvée dans les cellules tumorales. On citera en particulier la déficience de la recombinaison homologue dans certains cancers du sein et de l'ovaire, ou de la réparation des mésappariements dans le cancer du côlon. Ces anomalies contribuent à l'instabilité génomique des cellules tumorales permettant l'accumulation de mutations. Dans ces cellules tumorales déficientes, l'inhibition de PARP s'est montrée capable d'induire l'accumulation de lésions sur l'ADN responsables de la mort cellulaire. Cette stratégie qui consiste à cibler dans les cellules tumorales une protéine différente de celle qui est mutée pour induire la mort est appelée létalité synthétique (Fig. 2) (2).

L'utilisation combinée d'un inhibiteur de PARP et d'un cytotoxique entrainant des lésions sur l'ADN tel qu'un sel de platine pourrait être synergique sur les cellules tumorales. Cependant, comme l'ont montré les premiers essais cliniques, le PARPi est également susceptible d'augmenter la sensibilité des cellules saines à la chimiothérapie (progéniteurs hématopoïétiques) (3).

Plusieurs PARPi sont en cours de développement clinique, parmi lesquels on peut citer l'olaparib (forme orale), l'iniparib (forme injectable), le MK 4827, le veliparib…(2).

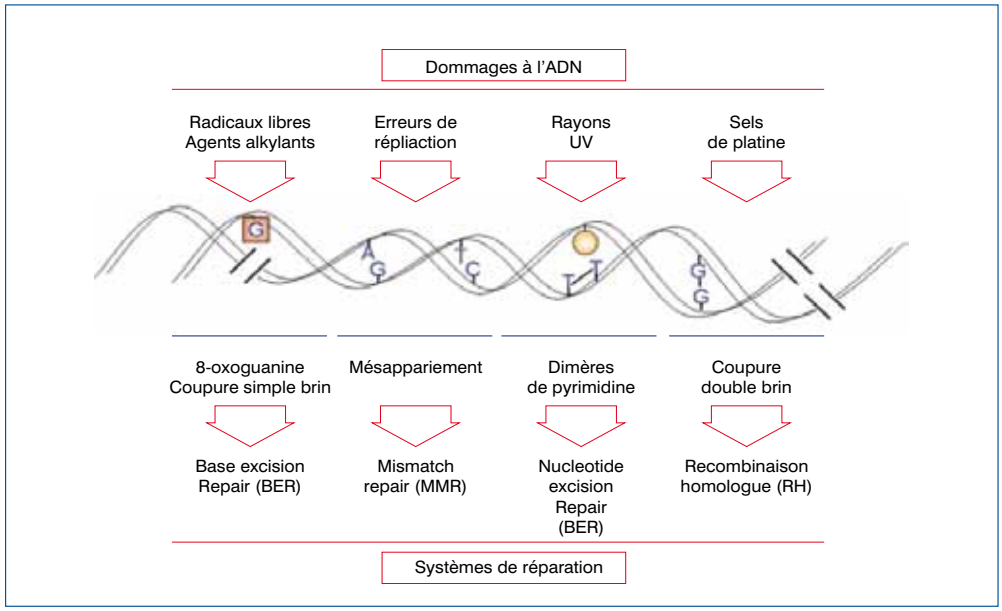

Figure 1 - Différents systèmes de réparation de l'ADN identifiés chez l'homme.

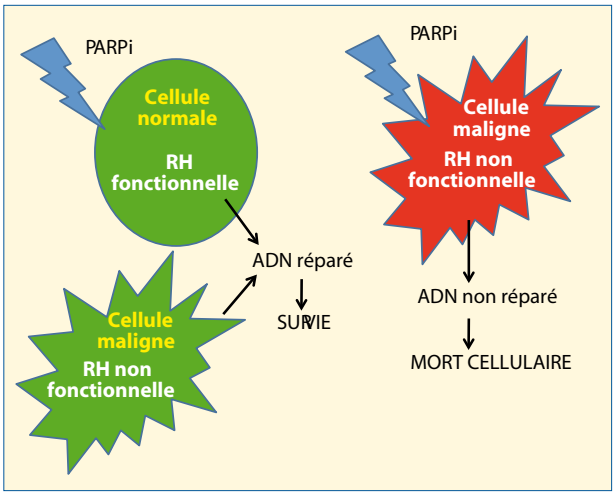

Figure 2 Létalité synthétique induite par les PARPi (RH : recombinaison homologue).

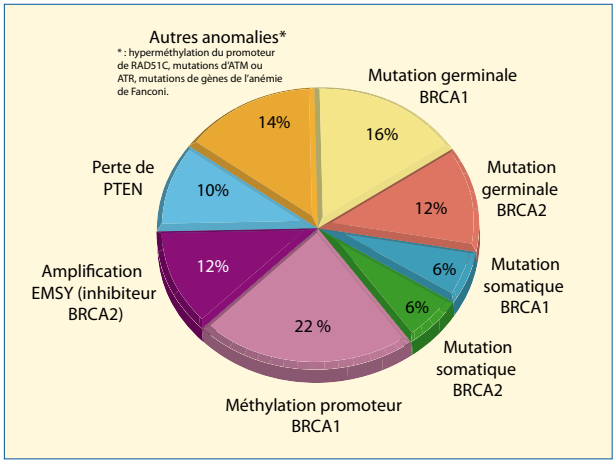

Figure 3 Anomalies moléculaires responsables d'une perte de la recombinaison homologue dans les carcinomes séreux pelviens de haut grade (d'après réf. 4).

ANOMALIES DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

Environ 10 % des carcinomes ovariens sont des formes familiales liées à la mutation germinale du gène BRCA 1 (le plus souvent) ou BRCA 2. Ces deux gènes sont nécessaires à la réparation des coupures double brin de l'ADN par la recombinaison homologue. Les cellules mutées pour BRCA 1 ou 2 sont déficientes pour la recombinaison homologue et hypersensibles aux PARPi dans les modèles précliniques (1).

Plus récemment, il a été montré que la déficience de la recombinaison homologue n'est pas l'apanage des formes familiales. Elle pourrait être retrouvée dans environ 50 % des carcinomes séreux de haut grade ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs. Elle n'est par contre presque jamais observée dans les autres types histologiques (séreux de bas grade, mucineux, cellules claires…). Les anomalies moléculaires en cause sont multiples mais le plus souvent il s'agit de perte d'activité de BRCA 1 ou 2 par mutations somatiques, méthylation du promoteur ou amplification du gène EMSY, inhibiteur de BRCA 2. Plus rarement d'autres protéines jouant un rôle dans la recombinaison homologue ont été impliquées (Fig. 3) (4). Les tumeurs mutées pour BRCA 1 ou 2 se caractérisent par une grande sensibilité aux sels de platine, y compris lors de la rechute. Probablement pour cette raison, leur pronostic est généralement meilleur (5). Le pronostic des tumeurs déficientes pour la recombinaison homologue par un autre mécanisme qu'une mutation de BRCA 1-2 reste moins bien évalué (4).

EFFICACITE CLINIQUE DES INHIBITEURS DE PARP DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

Les données cliniques dans le cancer de l'ovaire concernent essentiellement l'olaparib. A la dose recommandée de 400 mg 2 fois par jour, l'olaparib a été associé à des toxicités digestives modérées et de la fatigue (6). Dans une étude de phase II, une réponse partielle sous olaparib a été observée chez 11 patientes sur 33 (33 %) présentant un cancer de l'ovaire en rechute avec mutation germinale de BRCA 1 ou 2 (7). Surtout, un essai de phase II présenté à l'ASCO 2011 a montré que l'efficacité de l'olaparib n'était probablement pas limitée aux cancers avec mutation germinale de BRCA 1 ou 2 (8). Cette étude s'adressait à des patientes en rechute qui avaient pu être mises en rémission par une nouvelle chimiothérapie à base de platine. Le critère de sensibilité au platine permettait d'enrichir la population en tumeurs présentant une recombinaison homologue déficiente. Les patientes étaient randomisées entre olaparib ou placebo en traitement d'entretien poursuivi jusqu'à progression. Il existait clairement un allongement très significatif de la survie sans progression dans le bras olaparib (Tab. 1). Suite aux résultats de cette étude, deux essais de phase III évaluant l'olaparib en traitement d'entretien après chimiothérapie vont être débutés prochainement en première ligne et dans les rechutes sensibles au platine.

COMMENT RECONNAITRE LES TUMEURS DÉFICIENTES POUR LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE ?

L'efficacité des PARPi n'est donc pas limitée aux formes familiales avec mutation de BRCA 1 ou 2. Cependant, il n'y a actuellement pas de moyen fiable et simple de détecter l'ensemble des tumeurs déficientes pour la recombinaison homologue.

LE GRADE HISTOLOGIQUE

L'utilisation des PARPi doit être restreinte aux tumeurs de haut grade puisque les tumeurs de bas

grade ou à cellules claires ne présentent presque jamais de perte de la recombinaison homologue. Ce critère a cependant des limites : seuls 50% des tumeurs de haut grade ont une perte de la recombinaison homologue. Surtout, l'évaluation du grade est souvent considérée comme peu reproductible dans les stades avancés et il n'existe pas de consensus sur le type de classification à utiliser (Silverberg, FIGO, GOG, ou Malpica) (9). Une relecture histologique centralisée et l'utilisation d'une méthode de grading unique seront indispensables dans les futurs essais cliniques.

LA SENSIBILITÉ AU PLATINE

En rechute, une sensibilité conservée au platine permet également de sélectionner les tumeurs déficientes pour la recombinaison homologue. Il a été montré récemment dans des tumeurs avec mutation germinale de BRCA 1-2 que des mutations secondaires restaurant la recombinaison homologue pouvaient survenir en cours d'évolution. Ces mutations secondaires sont significativement plus fréquentes dans les tumeurs résistantes au platine que dans les tumeurs sensibles (10). Cependant, parmi les tumeurs résistantes, certaines gardent une recombinaison homologue déficiente. Les mécanismes de résistance sont en effet multiples et n'impliquent pas toujours la réparation de l'ADN.

Tableau 1 - Résultats de l'étude de phase II randomisée olaparib versus placebo dans le cancer de l'ovaire en rechute sensible au platine.

	Olaparib (n = 136)	Placebo (n = 129)	HR
Médiane de survie sans progression	8,4 mois	4,8 mois	0,35 (IC 95% : 0,25-0,49) P < 0,00001

Les premiers essais cliniques ont d'ailleurs rapporté plusieurs réponses partielles à l'olaparib dans des tumeurs résistantes (7). Ces tumeurs ne devraient donc pas être systématiquement exclues des essais cliniques.

TESTS MOLÉCULAIRES

La réalisation de tests moléculaires est complexe puisque plusieurs types d'anomalies peuvent être responsables d'une déficience de la recombinaison homologue (Fig. 3). La recherche de mutations de BRCA 1 ou 2 dans la tumeur permettrait de détecter près de la moitié des cas. Elle se heurte cependant à la complexité du séquençage de ces deux gènes par les méthodes habituelles, responsable de délais peu compatibles avec une utilisation en pré-thérapeutique. Le développement du séquençage haut débit pourrait permettre dans l'avenir d'obtenir des résultats plus rapidement. Une mesure de la perte d'expression des protéines BRCA 1 ou 2 parait en théorie plus séduisante. L'immuno-histochimie n'a cependant pas donné jusqu'à présent des résultats concluants.

TESTS FONCTIONNELS

Ces tests nécessitent l'utilisation de cellules tumorales fraiches qui vont être cultivées quelques jours. Après exposition au platine, la survenue de coupures double brin et l'activation de la recombinaison homologue dans les cellules tumorales peut être quantifiée en détectant respectivement par immuno-fluorescence l'histone GammaH2AX et la protéine Rad51 (11). Les tumeurs potentiellement sensibles aux PARPi sont celles surexprimant fortement GammaH2AX et peu ou pas Rad51 après exposition au platine. Cette méthode doit cependant encore être évaluée lors d'un essai clinique pour juger de sa faisabilité à une large échelle.

Il reste donc beaucoup à apprendre sur la façon d'utiliser les PARPi dans le cancer de l'ovaire. Les futures études de phase III devront impérativement prévoir une relecture histologique centralisée et inclure l'évaluation de nouveaux tests moléculaires et fonctionnels. ●

Bibliographie

1. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach poly(ADP) ribose polymérase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3785-90.
2. Chan DA, Giaccia AJ. Harnessing synthetic lethal interactions in anticancer drug discovery. Nature Rev Drug Disc 2011 ; 10 : 351-64.
3. Kummar S, Chen A, Ji J et al. Phase I Study of PARP Inhibitor ABT-888 in Combination with Topotecan in Adults with Refractory Solid Tumors and Lymphomas. Cancer Res 2011 ; 71(17) : 5626-34.
4. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011 ; 474 : 609-15.
5. Tan DSP, Rothermund CT, Thomas K. "BRCAness" Syndrome in Ovarian Cancer: A Case-Control Study Describing the Clinical Features and Outcome of Patients With Epithelial Ovarian Cancer Associated With BRCA1 and BRCA2 Mutations. J Clin Oncol 2009 ; 26 : 5530-6.
6. Fong PC, Boss DS, Yap TA et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med 2009 ; 361 : 123-34.
7. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010 ; 376 : 245-51.
8. Ledermann JA, Harter P, Gourley C et al. Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. J Clin Oncol 2011 ; 29(suppl; abstr 5003).
9. Kommoss S, Schmidt D, Kommoss F et al. Histological grading in a large series of advanced stage ovarian carcinomas by three widely used grading systems: consistent lack of prognostic significance. A translational research subprotocol of a prospective randomized phase III study (AGO-OVAR 3 protocol). Virchows Arch 2009 ; 454 : 249-56.
10. Norquist B, Wurz KA, Pennil CC et al. Secondary Somatic Mutations Restoring BRCA1/2 Predict Chemotherapy Resistance in Hereditary Ovarian Carcinomas. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3008-15.
11. Mukhopadhyay A, Elattar A, Cerbinskaite A et al. Development of a Functional Assay for Homologous Recombination Status in Primary Cultures of Epithelial Ovarian Tumor and Correlation with Sensitivity to Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors. Clin Cancer Res 2010 ; 16 : 2344-51.

GINECO et collaborations internationales

Une coopération nécessaire

Eric Pujade-Lauraine

Département d'oncologie médicale, Université Paris Descartes, Hôpitaux Universitaires, Paris Centre

Président d'honneur du groupe GINECO, Paris

Le GINECO a pris conscience de l'enjeu des collaborations internationales. Bien décidé à devenir un acteur incontournable, il s'implique activement au sein du GCIG.

Les cancers gynécologiques sont des cancers relativement peu fréquents nécessitant une collaboration multicentrique pour atteindre les nombres et la vitesse de recrutement nécessaires à une recherche clinique moderne et compétitive. L'éclatement des pathologies notamment ovariennes et endométriales sous les coups de boutoir de la biologie rendent encore plus cruciales cette collaboration.

DES RÉSEAUX À DIFFÉRENTES ÉCHELLES

Les réseaux nationaux comme le GINECO sont essentiels pour développer les stratégies futures sous la forme d'essais phase I, phase II simples ou randomisés. Mais les phases III nécessaires pour valider ces stratégies, y compris de nouveaux médicaments, nécessitent une collaboration internationale de ces réseaux nationaux.

Du point de vue européen, les groupes coopérateurs sont réunis au sein de l'ENGOT (*European Network of Gynecology Oncology Trial*) qui se réunit 3 à 4 fois par an et comprend plus de 20 groupes. Le GINECO est représenté dans l'ENGOT où sont discutés actuellement 22 essais.

Une grande partie des groupes de l'ENGOT sont également membres du GCIG qui est l'organisation internationale de recherche clinique en oncologie gynécologique créée en 1997. Pour être membre probateur le groupe doit avoir déjà réalisé au moins une phase III en oncologie gynécologique et disposer d'une structure opérationnelle. Pour être membre permanent, le groupe doit avoir participé en plus à une étude GCIG. Au total, le GCIG comprend 20 groupes non seulement européens, US, mais aussi asiatiques (Japon, Corée) et d'Amérique Centrale (Mexique).

Le GCIG se réunit 2 fois par an. Outre les possibilités de rencontre des experts entre eux et de riches échanges permettant de préparer les essais futurs, le GCIG comporte 6 groupes de travail comme le groupe harmonisation des opérations cliniques, le translationnel, les cancers de l'ovaire, du col, de l'endomètre, les tumeurs rares et le groupe *elderly-symptom benefit*.

LE GINECO, TRÈS ACTIF À L'INTÉRIEUR DU GCIG

J'ai été nommé Président du GCIG en juin 2011 et serai en fonction l'année prochaine pour une durée de 2 ans. Le Dr Ray-Coquard est vice-présidente du groupe tumeurs rares et le Pr Joly du groupe *elderly-symptom benefit*. Toutes les 2 seront présidentes de leur groupe dès l'année prochaine pour une durée de 2 ans.

Le groupe *rare tumors* est un groupe essentiel dans le panorama des cancers gynécologiques et notamment de l'ovaire. Il porte une partie de l'avenir de la spécialité et des progrès biologiques et thérapeutiques. En effet, l'explosion du cadre du cancer épithélial de l'ovaire en une série d'au moins 5 entités différentes va demander une nouvelle organisation de la recherche clinique, basée sur le groupe tumeurs rares et une collaboration internationale accrue, pour pouvoir réunir les cas nécessaires dans des essais de taille suffisante. Avec son expérience de près de 10 ans, son leader I. Ray-Coquard, et sa position au GCIG de future Chair du groupe rare tumors, le groupe GINECO a une carte à jouer dans ce domaine du futur, s'il arrive

à concrétiser son avance avec des études cliniques et biologiques internationales.
F. Joly va prendre la succession de l'australien M. Friedlander qui a créé le dernier-né des groupes au GCIG qui est le groupe *symptom benefit*. Ce groupe a entrepris une tâche essentielle pour le futur des essais cliniques : approfondir les critères qui permettraient d'intégrer des PRO (Patient reported outcome) dans les critères d'évaluation des essais cliniques. En effet, au fur et à mesure des progrès thérapeutiques, de la chronicisation des maladies malignes, de l'arrivée des traitements de maintenance qui prolongent les traitements, nos critères classiques d'évaluation d'efficacité ne sont plus opérants, notamment en première ligne thérapeutique. La survie globale est plus dépendante des traitements postérieurs à la première ligne qu'au traitement initial et la PFS (survie sans progression) est d'interprétation difficile lorsque le traitement expérimental est plus prolongé dans le temps que dans le bras contrôle. Les PRO permettraient de mieux évaluer le bénéfice/risque des traitements. Le sujet est difficile, d'autant que l'étude de la qualité de vie a été jusqu'ici essentiellement un échec cuisant.
M. Friedlander a initié une étude internationale explorant les symptômes chez les patientes résistantes dans le but d'identifier quels seraient les symptômes de ces patientes et comment ils évoluent avec les traitements, et ceci dans l'espoir de trouver un index simple de symptômes qui pourrait être utilisé dans les essais cliniques.
F. Joly va initier de nouveaux champs à l'intérieur de ce groupe *symptom benefit*. Elle va être déterminante pour mettre en place des essais sur les sujets âgés du point de vue international, nouveau sujet au GCIG. Là encore le GINECO a une longueur d'avance, grâce à l'investissement depuis plus de 10 ans sur les sujets âgés (essais FAG1, FAG2, FAG3) de Gilles Freyer avec depuis quelques années Claire Falandry. Actuellement, ils sont en train de finaliser l'étude EWOC (Elderly women with ovarian cancer) qui est la première démarche internationale d'évaluation des traitements à proposer aux patientes âgées "vulnérables" atteintes de cancer de l'ovaire. Cette étude se fera en collaboration avec l'Allemagne, l'Italie, les Pays Nordiques, le Canada et peut-être le Japon.
Enfin, F. Joly projette une étude internationale de l'évaluation des séquelles post-thérapeutiques dans les cancers gynécologiques.

Au total : le GINECO est très actif du point de vue international, permettant aux investigateurs français non seulement d'être à la pointe du progrès, mais d'être eux-mêmes des acteurs importants de l'innovation.

Les GCO, Groupes Coopérateurs en Oncologie

Des ambitions communes

Bénédicte Votan

Directrice d'ARCAGY-GINECO, Paris

Depuis maintenant près de 2 ans, ARCAGY-GINECO travaille en lien étroit avec 7 autres groupes coopérateurs (FFCD, GELA-GELARC, GERCOR, GORTEC, IFCT, IFM et SFCE) au sein d'une structure fédérative appelée GCO ou Groupes Coopérateurs en Oncologie. Tous ces groupes possèdent leur propre structure opérationnelle et ont la capacité de concevoir, promouvoir et conduire des essais cliniques, en France et à l'international, et d'en communiquer les résultats.

LES GCO EN CHIFFRES

Ensemble, ces groupes représentent plus de 400 centres investigateurs et plus de 1 000 services hospitaliers, ils ont une moyenne annuelle de plus de 100 publications dans des revues référencées à comité de lecture et environ 60 communications orales et 40 posters dans les congrès ou sociétés savantes. Ils ont actuellement 165 études cliniques en cours de recrutement, allant de la phase I à la phase III, aussi bien en France qu'à l'international, ce qui représente une moyenne annuelle de plus de 6 000 pa-

tients pris en charge et surtout, ils possèdent des bases de données cliniques et biologiques uniques, permettant de nombreuses analyses et de nombreuses études ancillaires translationnelles.
Les GCO sont donc des acteurs majeurs de la recherche clinique française et internationale dans le domaine du cancer avec des publications dans les journaux médicaux les plus prestigieux et le plus souvent une reconnaissance mondiale.

UNE SUPERSTRUCTURE TOURNÉE VERS LA RECHERCHE

L'objectif de cette superstructure est de permettre un partage d'expérience et des mutualisations potentielles au sein de leur structure opérationnelle, mais aussi de s'associer dans des actions collectives auprès de partenaires institutionnels (INCa, DGOS, Ligue) ou industriels (Leem). Les GCO se situent ainsi parfaitement dans le Plan Cancer 2, en augmentant l'inclusion dans les essais cliniques en cancérologie, en participant à des programmes de recherche chez des populations vulnérables (enfants, personnes âgées, tumeurs rares), en prenant l'avis des comités de patients dans la relecture des notes d'information et consentement des protocoles, et enfin en développant la coopération internationale dans les essais cliniques. Retrouvez toutes les informations sur les GCO sur le site web : www.gco-cancer.org

Actualités du GINECO

Essais et publications

Jean-Emmanuel Kurtz

Département d'hématologie et d'oncologie, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg

Le groupe GINECO s'investit dans une recherche clinique de qualité. Il publie régulièrement dans les domaines des cancers de l'ovaire, du sein métastatique et de l'utérus…

LE GINECO, UN ACTEUR DE PREMIER PLAN

Au fur et à mesure des ans, le groupe GINECO est devenu un acteur de premier plan au niveau international, **pour la recherche clinique dans le cancer de l'ovaire**, mais également dans le cancer du sein métastatique et de l'utérus. Cette reconnaissance dans le cadre du GCIG s'est faite tout naturellement au vu de la qualité des résultats obtenus par le groupe, qui reflète elle-même l'investissement de tous les membres du GINECO envers une recherche clinique de qualité. Ainsi, le groupe est devenu l'un des leaders mondiaux de la recherche clinique dans ces domaines, ayant démontré sa capacité à être leader d'essais de phase III de tout premier plan.

Outre sa participation active aux essais de phase III, le groupe GINECO renforce son positionnement dans les essais dits "précoces" de phase I et II, favorisant ainsi l'accès des patientes aux molécules innovantes. Ce développement vers les molécules innovantes s'accompagne d'un volet de recherche translationnelle, en vue d'identifier des facteurs prédictifs de réponse, voire de nouvelles cibles thérapeutiques.

LES ESSAIS EN COURS

Actuellement, 6 essais sont en cours d'analyse ou de publication (4 concernant le cancer de l'ovaire, 1 pour le cancer de l'endomètre et 1 dans le cancer du sein métastatique). De plus, sont actuellement ouverts aux inclusions ou en cours d'ouverture 10 essais (dont 7 internationaux):

- 4 essais en 1ère ligne des cancers de l'ovaire ;
- 2 essais en rechute des cancers de l'ovaire (1 en réfractaire/résistant et 1 en sensible) ;
- 1 essai en chirurgie des cancers de l'ovaire en rechute ;
- 1 essai dans le cancer de l'endomètre ;
- 2 essais dans le cancer du sein métastatique.

LES ÉTUDES Á VENIR

Plusieurs études vont prochainement démarrer, et sont attendues avec impatience par les investigateurs, avec notamment :

- ENDOPIK : Phase II évaluant le BKM120 dans le cancer de l'endomètre métastatique ou en rechute

• BOOST : Phase III évaluant la durée optimale du bevacizumab associé au carboplatine/paclitaxel dans le cancer de l'ovaire en première ligne
• PROCEED : Phase III comparant l'EC145 à la doxorubicine liposomale pégylée dans le cancer de l'ovaire en rechute
• CHIVA : Phase III évaluant l'apport et la sécurité du vargatef à la chimiothérapie de première ligne avec une chirurgie d'intervalle dans le cancer de l'ovaire

DE NOMBREUSES PUBLICATIONS EN 2011

L'activité et la reconnaissance du groupe se traduisent également par sa visibilité en termes de publications ou de présentations dans des congrès internationaux. En 2011, le groupe GINECO a publié six articles internationaux sur des essais du groupe ou en tant que participant à l'intergroupe GCIG :

1. Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: Analysis from the GCIG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. Gynecol Oncol 2011 ; 122(2) : 226-32.
2. Lortholary A, Largillier R, Weber B et al., on behalf of the GINECO group, France. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). Ann Oncol 2011, May 11, Epub ahead of print.
3. Herzog TJ, Vermorken JB, Pujade-Lauraine E et al. Correlation between CA-125 serum level and response by RECIST in a phase III recurrent ovarian cancer study. Gynecol Oncol 2011 ; 122(2) : 350-5.
4. Kurtz JE, Kaminsky MC, Floquet A et al., on behalf of Gynecologic Cancer Intergroup. Ovarian cancer in elderly patients: carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in late relapse: a Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) CALYPSO sub-study. Ann Oncol 2011, Mar 14, Epub ahead of print.
5. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E et al., Gynecological Cancer Intergroup. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). Int J Gynecol Cancer 2011 ; 21(2) : 419-23.
6. Friedlander M, Trimble E, Tinker A et al., Gynecologic Cancer InterGroup. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2011 ; 21(4) : 771-5.

Au total, le GINECO a une nouvelle fois démontré s'il en était besoin sa capacité tant à participer activement à de grands essais internationaux, qu'à faire émerger de nouvelles propositions de recherche clinique, grâce à une collaboration constructive et responsable vis à vis de l'industrie pharmaceutique. Ces résultats n'auraient pas pu être obtenus sans ce qui fait la force de ce groupe : la motivation et la cohésion des investigateurs de tous les centres GINECO. Toutes les informations détaillées de ces protocoles ainsi que tous les documents liés (consentement patiente, synopsis, newsletter…), et également toutes les publications du groupe sont accessibles sur notre site web : www.arcagy.org.

La qualité dans les essais cliniques

Une importance de plus en plus grandissante

Anne-Claire Hardy-Bessard

Clinique armoricaine de Saint-Brieuc

Présidente du groupe GINECO

L'intérêt de définir et suivre une démarche d'assurance qualité est essentiel au vu des nombreuses déviations qui peuvent survenir au cours d'un essai clinique…

Les inclusions marchent bien. Mais les queries s'envolent !!! « Au secours. Ces ARC de CRO sont vraiment pesants, ils prennent plaisir à créer des queries à n'en plus finir ! » Je suis sûre que vous aussi avez prononcé ces mots ou au moins les avez pensés. Certes, notre équipe et nous-même sommes fatigués de voir "défiler" dans certaines études des ARC qui se succèdent. Pour autant, il est peut-être temps aussi de regarder ces queries de plus près et pourquoi pas, de faire notre auto-critique.

DÉVIATIONS DANS LA DÉMARCHE QUALITÉ

En premier lieu, regardons à quoi sont liées ces queries. Pour cela, j'ai pris comme exemple une étude GINECO dans laquelle il n'y avait pas de CRO (Fig. 1). Tout d'abord, le nombre de violations majeures est faible, 3 % contre 97 % de violations mineures.

La grande majorité (48 %) concerne les examens de laboratoire et d'imagerie, non faits, ou trop décalés par rapport à la date prévue de l'étude. Beaucoup d'études demandent maintenant de réaliser des scanners à date fixe ce qui parfois quand les traitements sont décalés donnent des calendriers un peu compliqués pour nos patientes et pour nous aussi d'ailleurs. La solution est peut être de programmer d'emblée ces examens sur 6 mois dès l'inclusion, puis par tranche de 6 mois pour certaines études, quitte à les annuler si la patiente sort de l'essai. En ce qui concerne les examens de laboratoire, nous avons tous nos organisations propres : ordonnances spécifiques de l'essai attachées au logiciel de chimiothérapie et créées en même temps que le protocole lors de la mise en place de l'étude, ordonnances préparées avant la consultation par l'ARC… Cela se complique dès qu'il y a des consignes particulières. Qui se souvient que dans l'essai X, si le taux d'albuminémie est inférieur à 40 g/dl, il faut demander une calcémie corrigée ? Ou dans l'essai Y, il faut un bilan hépatique hebdomadaire mais uniquement pour les cycles 1 et 2. D'où l'importance de bien identifier encore une fois lors

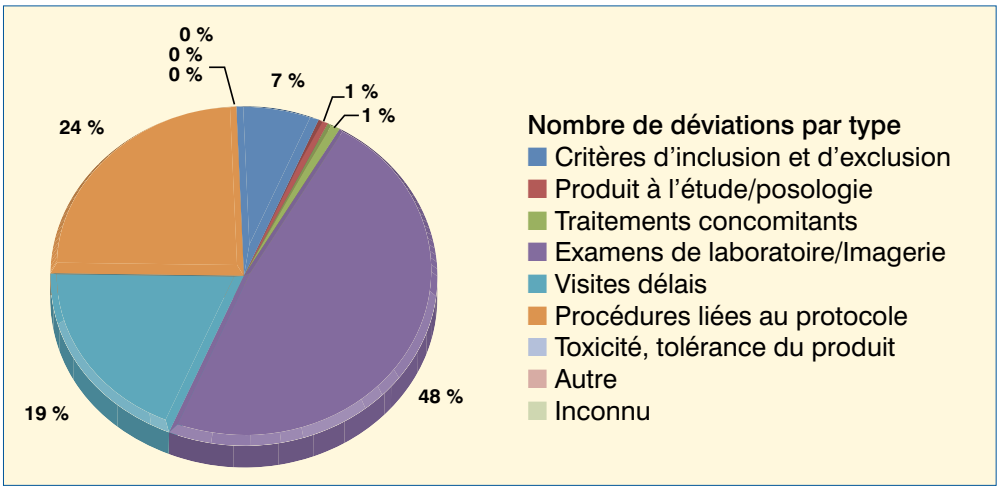

Figure 1 Etude GINECO X – Répartition des déviations

de la mise en place en interne les procédures inhabituelles de chaque essai et de les mettre en avant pour les rendre bien visibles lors de la consultation.
La deuxième cause porte sur les procédures liées à l'étude (24 %). Bien sûr ce terme vague rassemble des erreurs facilement évitables et des procédures parfois tellement mal pensées et loin de notre pratique qu'elles ne sont en fait pas appliquées. Encore une fois, il est important de bien identifier lors de la mise en place en interne les procédures inhabituelles : prendre la TA trois fois pendant la consultation si elle est supérieure ou égale à 14 par exemple! Dans tous les cas, l'idéal est d'identifier rapidement ces erreurs de procédure en remplissant rapidement les premiers CRFs. Encore faut-il que nos ARC nous tiennent au courant de ces erreurs qui peuvent être dépistées très tôt et donc corrigées.
Les délais de visite représentent la troisième cause de déviations (19 %). Pourtant, la plupart des essais donnent une marge de quelques jours. On en revient à la problématique déjà évoquée des visites à date fixe chez des patientes dont le traitement est décalé. La programmation systématique est probablement la meilleure solution. Il est possible également que nous soyons moins stricts sur les dates pour les visites de suivi chez une patiente qui n'est plus en traitement.

IMPORTANCE DE LA FORMATION CONTINUE

Force est de constater donc qu'une partie non négligeable de ces queries est liée à des déviations de notre fait, et probablement évitables. Démarche qualité, accréditation, certification, CREX…, autant de mots qui se sont introduits dans la vie quotidienne de nos établissements. Il est logique que ce virus atteigne également le monde de la recherche clinique. Nous avons tous commencé par signer sur un coin de table une attestation disant que nous maîtrisons bien les bonnes pratiques cliniques (BPC). Puis il a fallu répondre à des quizz sur internet, qui étaient parfois il faut bien l'admettre remplis par l'un de nos ARC, faute de temps et surtout convaincus en notre âme et conscience de ne pas en avoir besoin. Plus récemment, sont apparues des formations aux BPC plus corsées avec un test final, qui est moins facile que ce que l'on pensait, mais toujours sur internet…
Parallèlement, les essais ont évolué, les procédures inhabituelles et spécifiques à chaque étude se multiplient, le temps nécessaire pour les appliquer parfaitement en consultation s'allonge, le temps ARC pour préparer les consultations en tenant compte de ces procédures spécifiques s'allonge également. Les critères de progression sont de surcroît différents d'un essai à l'autre : RECIST mais pas toujours le même, progression purement biologique ou nécessité d'une lésion mesurable.

Bref, plus que jamais, notre métier d'investigateur n'est pas si facile, mais je vous rassure, cette problématique est internationale. A nous de relever ce défi de la qualité et vous connaissez j'en suis sûre cela par cœur : première étape de la roue de Deming, le diagnostic ou autoévaluation. Rendez-vous avec vos ARC dès lundi prochain pour plonger dans vos propres queries… Bon courage !

Directeur de la publication : Dr Antoine Lolivier • **Responsable éditorial :** Bénédicte Votan • **Chef du Service Rédaction :** Odile Mathieu • **Secrétaire de rédaction :** Annaïg Bevan • **Chef de Fabrication et de Production :** Gracia Bejjani • **Assistante de Production :** Cécile Jeannin • **Chef de studio :** Laurent Flin • **Chef de publicité :** Catherine Colsenet • **Service abonnements :** Claire Lesaint • **Impression :** Imprimerie de Compiègne - 60205 Compiègne

• **Rédacteurs :** Anne-Claire Hardy-Bessard (Saint-Brieuc), Isabelle Ray-Coquard (Paris), Eric Pujade-Lauraine (Paris), Bénédicte Votan (Paris), Florence Joly (Caen), Jérôme Alexandre (Paris), Jean-Emmanuel Kurtz (Strasbourg)

« Attention, l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique ». « Certaines données issues de congrès et présentées dans ce numéro ont été uniquement présentées à l'oral ou sur des posters et ne se retrouvent pas, ou peuvent être discordantes, par rapport aux abstracts »

La revue du GINECO est une publication ©Expressions Santé SAS
2, rue de la Roquette • Passage du Cheval Blanc, Cour de Mai 75011 Paris • Tél. : 01 49 29 29 29 - Fax : 01 49 29 29 19 • E-mail : onkoplus@expressiongroupe.fr
Site : www.onko.fr
RCS Paris B 394 829 543 • N° de Commission paritaire : 0411 T 89810 • ISSN : 2101-9495

Les articles de "OnKo+" sont publiés sous la responsabilité de leurs auteurs. Toute reproduction, même partielle, sans le consentement de l'auteur et de la revue, est illicite et constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

		Coordination	Nbre de ptes France	Nbre de ptes monde	Statut
Protocoles terminés en cours d'analyse et/ou de publication	**ICON7/GINECO-OV111** : Etude randomisée à 2 bras, multicentrique du Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) de l'addition du bevacizumab à une chimiothérapie standard (carboplatine et paclitaxel) chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire	Dr A.Lortholary	196	1528	Article accepté (NEJM)
	ETAMINE/GINECO-OV212 : Etude prospective multicentrique de phase II évaluant l'incidence de la neurotoxicité périphérique par l'utilisation d'un questionnaire chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute, traité par une chimiothérapie à base de paclitaxel associée ou non à un traitement par époétine alfa (EPREX®) pour leur anémie. Validation en français du questionnaire FACT/GOG-NTX	Dr L.Copel	100	NA	Analyse en cours
	ENDORAD/GINECO-EN101 : Essai multicentrique de phase II évaluant la tolérance et l'efficacité du RAD001 (évérolimus) dechez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre en rechute ou métastatique	Dr I.Ray-Coquard	44	NA	2 Articles en cours de soumission
	TAMRAD/GINECO-BR105 : Essai multicentrique de phase II randomisé évaluant la tolérance et l'efficacité du tamoxifène seul versus association tamoxifène-RAD001 (évérolimus) chez las patientes atteintes de cancer du sein métastatique résistant aux anti-aromatases	Dr T.Bachelot	111	NA	Article en cours de soumission (JCO)
	DOGMES/GINECO-BR106 : Traitement de 1ère ligne par doxorubicine liposomale pégylée des patientes âgées de plus de 70 ans, atteintes de cancer du sein métastatique	Dr C.Falandry	60	NA	Article en cours à soumettre
	FAG3/GINECO-OV112 : Traitement par carboplatine des patientes > 70 ans atteintes de cancer avancé de l'ovaire : prédiction de la vulnérabilité individuelle par une évaluation psycho-gériatrique combinée à une étude épigénétique (télomères)	Dr C.Falandry	107	NA	Analyse en cours
Protocoles en cours	**REV/GINECO-OV214 :** Essai en deux étapes de l'évaluation du lénalidomide (Revlimid®) dans le cancer de l'ovaire en rechute tardive (> 6 mois)	Dr F.Selle	72	NA	En cours de recrutement
	AROBASE/GINECO-BR107 : Essai randomisé multicentrique de phase III comparant la poursuite du traitement d'entretien par l'association bevacizumab + taxane versus remplacement par bevacizumab + exemestane chez des patientes atteintes de cancer de sein métastatique ou localement avancé, avec des récepteurs aux estrogènes positifs et ayant au moins une stabilisation de la maladie après 16 à 18 semaines de traitement par bevacizumab + taxane	Dr T.Bachelot	198	NA	En cours de recrutement
	A-TAXEL/GINECO-BR108 : Essai multicentrique de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association de bevacizumab, paclitaxel et Capecitabine en première ligne chez les patientes, atteintes de cancer du sein métastatique ou localement avancé récepteurs triples négatifs	Dr R.Iargillier	62	NA	En cours de recrutement
	DESKTOP/GINECO-CH201 : Essai de phase III randomisé comparant l'efficacité d'une chirurgie de cyto-réduction maximale suivie d'une chimiothérapie versus une chimiothérapie seule chez les patientes ayant un cancer des ovaires sensible au platine en rechute	Pr F.Lecuru	50	408	En cours de recrutement
	MITO7/GINECO-OV117: Essai de phase III multicentrique, randomisé, évaluant l'association Carboplatine/Paclitaxel hebdomadaire par rapport au traitement standard Carboplatine/Paclitaxel toutes les 3 semaines chez les patientes ayant un cancer de l'ovaire	Dr B. Weber	80	800	En cours de recrutement
	COCINELLE/GINECO-OV114 : Essai randomisé de phase III de paclitaxel + carboplatine versu irinotecan + cisplatine en 1re ligne de chimiothérapie du carcinome de l'ovaire à cellules claires	Dr J.Alexandre	12	670	En suivi
	OVAR16/GINECO-OV115 : Etude de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance du pazopanib en monothérapie versus placebo chez des femmes présentant un cancer ovarien épithélial, de la trompe de Fallope, ou péritonéal primaire, qui n'a pas progressé après une première ligne de chimiothérapie	Dr A.Floquet	178	920	En suivi
	POLKA/GINECO-OV217 : Essai randomisé de phase II évaluant l'inhibiteur de Polo-like kinase 1 BI 6727 en monothérapie versus une monochimiothérapie laissée au choix de l'investigateur dans le cancer de l'ovaire résistant ou réfractaire à une chimiothérapie à base de sels de platine	Pr F.Joly	62	109	En suivi
	VACOA/GINECO-OV113 : Essai multicentrique randomisé en double aveugle de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association carboplatine-paclitaxel versus carboplatine-paciltaxel plus BIBF 1120 chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire au stade avancé	Dr I.Ray-Coquard	117	1 300	En suivi
	AURELIA/GINECO-OV215 : Essai de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, à deux bras évaluant bevacizumab associé à une chimiothérapie versus chimiothérapie seule chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine, résistant aux sels de platine	Pr E.Pujade-Lauraine	121	332	En suivi
Protocoles en voie d'activation	**ENDOPIK/GINECO-EN102b :** Etude multicentrique de phase 2, évaluant la tolérance et l'efficacité du BKM120 en monothérapie dans le cancer de l'endomètre métastatique d'emblée ou en rechute après une première ligne, chez des patientes ne pouvant être traitées avec une chirurgie locale et/ou une radiothérapie	Dr I. Ray Coquard	56	NA	en lancement
	BOOST/GINECO-OV118 : A multi-centre, open-label, randomised, two-arm Phase III trial to evaluate optimal treatment duration of first-line bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with primary epithelial ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer	Dr H. Bourgeois	150	796	en cours de soumission
	PROCEED/GINECO-OV218 : Etude de phase 3, randomisée, en double aveugle, comparant l'EC145 et la doxorubicine liposomique pegylée (DLP/Doxil®/Caelyx®) en association versus DLP chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire résistant au platin	Dr F. Selle	60	640	en cours de soumission
	CHIVA/GINECO-OV119 : Randomized double blind placebo-controlled phase II trial of Vargatef® in addition to first line chemotherapy with interval debulking surgery in patients with adenocarcinoma of the ovary, the fallopian tube or serous adenocarcinoma of the peritoneum	Dr G. De Rauglaudre	180	NA	à soumettre
	"OMBELINE/GINECO-OV120 : A GCIG Intergroup multicentre trial of open label carboplatin and paclitaxel ± bevacizumab compared with oxaliplatin and capecitabine ± bevacizumab as first line chemotherapy in patients with mucinous Epithelial Ovarian Cancer (mEOC)"	Pr. J. Alexandre	20	332	en cours de soumission

Chugai, une autre culture du progrès au quotidien

Contribuer, par l'innovation dans les **biotechnologies** et par le progrès thérapeutique, au bien-être de l'humanité et de l'individu, s'engager à accompagner la communauté scientifique dans un **partenariat** fondé sur le respect et le service.

CHUGAI

G190/11/Octobre 2011