

Centre labellisé INCa de Phase
Précoce (CLIP) en novembre 2010

Lettre n°1 - Avril 2011

EDITO

Présentation des objectifs : projets SITEP 2011

Accélérer le développement de nouveaux traitements contre le cancer et offrir aux patients l'opportunité d'un accès à des traitements innovants sont les objectifs que nous poursuivons au quotidien. En 2010, nous avons augmenté la diversité des essais et stabilisé le nombre d'inclusions. Nous atteignons ainsi aujourd'hui 30 essais en cours pour 280 patients. Nous avons également été labellisés par l'Institut National du Cancer (Inca) en tant que centre d'essais cliniques de phase précoce. Cette labellisation nous ouvre de nouvelles perspectives pour mener à bien notre mission, en termes de financement notamment. En 2011, nous souhaitons vous associer davantage à nos avancées. Nous espérons que cette newsletter nous donnera l'opportunité de mieux nous connaître et favorisera une collaboration plus étroite entre nous. Merci d'avance de votre coopération et de votre confiance.

Pr Jean-Charles Soria,
responsable du SITEP

SITEP Blog n°1 – Avril 2011

Lettre du Service Innovations thérapeutiques précoces de l'Institut de cancérologie Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant 94 805 Villejuif cedex – Conception / réalisation : SITEP / Direction de la communication / Agence b.combrun – Photos : A.Chéron – Impression : Reprographie IGR

SITEP, une plateforme au service des comités

Étude RAD en sénologie.

Le SITEP a pour vocation de permettre aux patients d'accéder aux molécules innovantes et aux médecins de participer à la phase précoce du développement clinique. Il rassemble une équipe pluridisciplinaire d'environ 30 experts de différents métiers (oncologie médicale, hématologie, radiothérapie, imagerie, biologie, anatomopathologie, personnels soignant et de recherche clinique). Une unité de soins dédiée (10 lits d'hospitalisation de semaine et un hôpital de jour de 9 places) au sein du département de médecine a déjà permis à 280 patients de l'IGR de bénéficier de l'innovation thérapeutique.

Une des premières collaborations entre le SITEP et le comité 050 (pathologie mammaire) portait sur une étude de phase Ib multicentrique réalisée en partenariat avec Novartis. L'investigateur principal à l'IGR, premier centre recruteur, était le Dr Fabrice André.

L'objectif de cette étude était de déterminer la dose recommandée de RAD001 (everolimus) en association avec le paclitaxel et le trastuzumab, d'explorer l'activité antitumorale et le profil de tolérance de cette association chez des patientes atteintes de cancer du sein méta-statique surexprimant HER2, prétraitées et résistantes au trastuzumab.



L'activation de la voie mTOR est un des facteurs connus de résistance au trastuzumab. Le rationnel de cette étude est que RAD001, inhibiteur de mTOR, permettrait de lever une partie de la résistance au trastuzumab (cf. schéma ci-dessous).

Cette étude, réalisée sur 33 patientes et publiée dans J Clin Oncol., a permis de préciser la dose de RAD001 recommandée pour la suite du développement (10 mg/jour), de montrer la bonne tolérance de l'association et 44% de réponse globale chez les 27 patientes évaluable pour l'efficacité. Après la phase II, l'IGR participe maintenant à l'étude de phase III destinée à confirmer ces premiers résultats.

Ce travail d'équipe est une bonne illustration de la contribution que peut apporter le SITEP en association étroite avec un comité, au développement de nouveaux traitements contre le cancer.

Actu

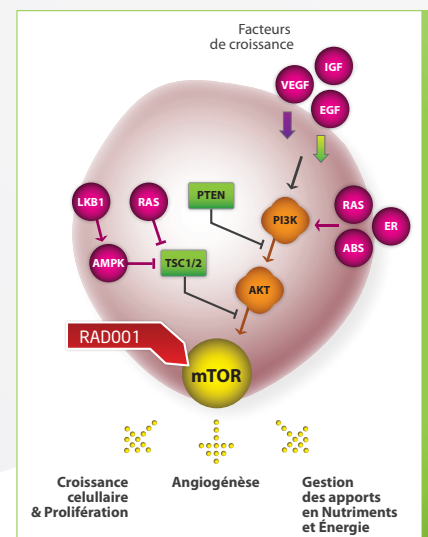
Voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR

PI3K /AKT/mTOR est une des voies de signalisation intracellulaire participant à l'activation de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) qui joue un rôle dans la régulation de nombreux processus : gestion des apports en nutriments et énergie, angiogenèse (prolifération des vaisseaux), croissance cellulaire et prolifération.

Dans les cancers, la voie PI3K/AKT/mTOR est souvent dérégulée : activation de récepteurs membranaires à l'IGF ou l'EGF, activation de RAS, ou diminution

de l'expression de PTEN (régulateur physiologique négatif de la voie PI3K/AKT) ; ce qui conduit à une suractivation de mTOR responsable de la croissance tumorale. mTOR est donc une cible thérapeutique intéressante et justifie le développement d'inhibiteurs comme le RAD001 (everolimus) pour leur action antiproliférative, voire anti-angiogénique.

Quatre essais ciblant cette voie sont actuellement en cours au SITEP : des inhibiteurs de mTORC1/2, des inhibiteurs de PI3K, des inhibiteurs mixtes PI3K/mTOR et des inhibiteurs de P70S6kinase.



Essais en cours

Nom Essai	Mécanisme d'action et indication
Toutes Tumeurs	
AZD4547	Inhibiteur FGFR
BAYER CDK	Inhibiteur CDK 1/2
BGJ398	Inhibiteur FGFR (Anomalie FGFR requise)
BOEHRINGER 1200 69	Anti-pan HER (BIBW2992) + vinorelbine
BOEHRINGER 1239	Anti-pan HER (BIBW2992) + Anti-VEGF, FGFR, PDGFR (BIBF1120)
CL1-002	Inhibiteur Histone Déacétylase (HDAC)
DEBIO	Inhibiteur HSP 90
DPM4957g	Inhibiteur ChK1 + Docetaxel ou mFolfox6
EOS: E-3810	Inhibiteur VEGFR-FGFR
FAK113517	Inhibiteur adhérence focale
JGCB (I3G)	Inhibiteur p70S6 Kinase + erlotinib ou everolimus
NMS	Inhibiteur cdc7
PARASOL	Anti VEGFR PDGFR (Pazopanib) + Avastin
PF-01367338	Inhibiteur PARP + différents bras de chimiothérapie
PIM 4605g	Inhibiteur PI3Kinase et mTOR
TCD11379	Anti-vasculaire (AVE8062) + Avastin
TED11449	Inhibiteur de met
TORERO	Anti-EGFR (Cetuximab) + inhibiteur mTOR (Temozolimus)
VELDAY	Inhibiteur protéasome (Bortezomib)
Digestifs	
CA182046	Anti-VEGF, βFGF (Brivanib) + FOLFIRI. Colon ≤ 2 lignes, Autre ≤ 1 ligne, Pancréas exclu
CA194004	Inhibiteur SMO (Hedgehog) + Xeloda/Cisplat. Adénocarcinome estomac ou œsophage, 1 ^{ère} ligne métastatique
Poumon	
BP22349A	Anti-EGFR glycosylé (RO5083945) + Cis – Gem ou Alimta. CBNPC, 1 ^{ère} ligne métastatique
GDC 4628G	Inhibiteur PI3 Kinase + Carbo – Taxol ± Avastin. CBNPC, ≤ 1 ligne
CA194005	Inhibiteur SMO (Hedgehog). Poumon petites cellules 1 ^{ère} ligne
ORL	
GA PREOP	Anti-EGFR glycosylé monothérapie. ORL en pré-opératoire
Urologie	
PARASOL	Association Bevacizumab et Pazopanib
ARADES	Nouvel anti-androgène
Hémato	
APL-A-010-08	Inducteur apoptose + Gemcitabine. Lymphomes
AZD 1480	Inhibiteur JAK2 (AZD1480). Myélofibrose lve ou llaire à une polyglobulie ou thrombocytiémie
CL1-001	Inhibiteur HDAC monothérapie. LH, LNH, LLC
F14512	Epipodophyllotoxine (F14512). LAM réfractaire ou en rechute
RO-CHOP	Inhibiteur HDAC (Romidepsin) + CHOP. Lymphome T périphérique 1 ^{ère} ligne
TED 6829	Anti-CD19 (SAR3419). LNH CD19+ réfractaire ou en rechute
TED 10219	Anti-CD33 (AVE9633). LAM réfractaire ou en rechute

Décryptage

Les critères d'inclusion

Plusieurs étapes sont nécessaires avant la décision d'inclure ou non un patient en phase I. Les oncologues de l'IGR souhaitant faire des propositions d'inclusion sont tout d'abord invités à contacter le SITEP pour obtenir la fiche de présélection permettant de préciser l'existence ou non de critères d'exclusion majeurs, comme l'existence de comorbidités ou de traitements antérieurs. Le dossier est ensuite étudié par le comité 150, sur la base de la fiche de présélection. Après avis du comité, la réponse est notifiée par lettre au demandeur, sous une semaine maximum. Si l'avis est favorable, le patient est reçu en consultation pour un bilan complémentaire de sélection, où les critères d'inclusion/exclusion sont réexaminés, et affinés selon le protocole.

Remplir les conditions d'inclusion suppose en général de présenter un cancer histologiquement confirmé, un bon état général (PS 0 ou 1), des bilans rénaux et hépatiques quasi normaux (en raison du risque de toxicité du traitement) et de ne pas suivre de traitement anti-tumoral concomitant. Il est classique de considérer les patients incluables en phase I comme des « athlètes en très bon état général ».

Au final, à l'issue des tests complémentaires, le patient est intégré au protocole ou redirigé vers son médecin.

