

THE LANCET

UN ESSAI CLINIQUE PROUVE L'EFFICACITE DU SUNITINIB DANS LE TRAITEMENT DE TUMEURS NEUROENDOCRINES RARES

Dirigée par le Dr Éric Baudin, chef du comité des tumeurs endocrines de Gustave Roussy, l'étude européenne FIRSTMAPP est le premier essai clinique randomisé au monde portant sur les phéochromocytomes et les paragangliomes métastatiques, des tumeurs neuroendocrines rares. Les résultats, publiés en février 2024 dans la revue *The Lancet*, montrent chez les malades l'efficacité du sunitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase.

Les personnes touchées par une maladie ultra-rare ont difficilement accès aux innovations médicales, notamment car il est difficile de recruter un nombre suffisant de participants pour les essais cliniques. FIRSTMAPP illustre le rôle fondamental de la recherche dans les maladies peu répandues, et confirme l'expertise mondialement reconnue de Gustave Roussy dans le traitement des tumeurs rares.

Article en ligne : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02554-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02554-0/abstract)

Les phéochromocytomes et les paragangliomes métastatiques (PPM) sont des tumeurs du tissu chromaffine, situé dans les glandes surrénales ou dans les paraganglions. Dans la majorité des cas, ces tumeurs sont bénignes et guérissent après une opération chirurgicale. Mais chez 10 % des malades, elles sont malignes, peuvent progresser et métastaser. Les phéochromocytomes et les paragangliomes métastasés progressifs sont des cancers ultra-rare, avec une incidence annuelle de moins d'un pour un million. Dans 30 % des cas, la cause est héréditaire.

Avant l'étude FIRSTMAPP, aucun essai randomisé contrôlé n'avait été mené sur des patients porteurs de ce type de cancer. Les deux traitements historiques sont la thérapie par MIBG, un analogue du transporteur de la norépinéphrine marqué à l'iode 131, et la chimiothérapie. Cependant, aucun traitement systémique n'a jamais été standardisé, et le taux de réponse complète est extrêmement rare. Les réponses partielles ne concernent que 25 % des patients.

Inhibiteur de tyrosine kinase

L'étude FIRSTMAPP, promue par Gustave Roussy et dirigée par le Dr Éric Baudin, est un essai clinique de phase II multicentrique, international, randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle. Il a été réalisé dans 14 centres universitaires de quatre pays européens entre 2011 et 2019.

Son objectif était d'évaluer la sûreté et l'efficacité du sunitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, chez les patients atteints de phéochromocytomes ou de paragangliomes métastatiques, après que de premières études précliniques aient montré un possible bénéfice de cette molécule. La tyrosine

kinase est un enzyme qui joue un rôle dans le développement et la division cellulaire. Les traitements par inhibiteur de tyrosine kinase peuvent ainsi permettre d'empêcher la croissance des tumeurs.

Malgré la rareté des phéochromocytomes/paragangliomes métastatiques dans la population, un nombre suffisant de patients a pu être recruté pour prendre part à l'essai FIRSTMAPP, atteints d'une pathologie sporadique ou héritée grâce à la structuration préalable des réseaux français ENDOCAN-COMETE et européen ENSAT qui prennent en charge ces patients.

Entre décembre 2011 et janvier 2019, un total de 78 participants – 46 hommes et 32 femmes – ont été répartis de manière aléatoire entre un groupe recevant du sunitinib (37,5 mg par jour), et un groupe recevant un placebo. Parmi ces 78 patients, 25 présentaient une anomalie sur le gène SDHB (facteur de risque de malignité et de mauvais pronostic), et 54 avaient déjà suivi une autre thérapie avant de débiter l'essai clinique.

Leur randomisation a été stratifiée en fonction de l'anomalie du gène SDHB, et du nombre de traitements systémiques antérieurs. Le critère d'évaluation principale était le taux de survie sans progression à 12 mois.

L'intérêt de la mutation du gène SDHB

Les résultats obtenus ont permis d'atteindre l'objectif principal, avec une survie sans progression à 12 mois de la maladie chez 36 % des patients du groupe sunitinib, contre 19 % dans le groupe placebo. Parmi les patients portant une mutation du gène SDHB, FIRSTMAPP rapporte un taux de réponse tumorale de 50 %, le plus élevé dans la littérature des tumeurs endocrines traitées par sunitinib.

« *FIRSTMAPP positionne le sunitinib comme le traitement dont le niveau de preuve est le plus élevé chez les patients porteurs d'un phéochromocytome/paragangliome métastatique progressif, et ceci d'autant plus chez les patients dont la tumeur porte une mutation du gène SDHB. Ce dernier résultat valide une approche personnalisée, basée sur les conséquences de la mutation de ce gène* », conclut le Dr Éric Baudin.

L'étude a été réalisée grâce aux subventions du PHRC en France, du programme Horizon 2020, du ministère de la Recherche allemand, du laboratoire Pfizer et d'un donateur privé.

Source

The Lancet

Sunitinib for metastatic progressive pheochromocytomas and paragangliomas: results from FIRSTMAPP, an academic, multicentre, international, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial

Article publié le 22 février 2024

DOI : [10.1016/S0140-6736\(23\)02554-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02554-0)

Auteurs

Eric Baudin, Bernard Goichot, Alfredo Berruti, Julien Hadoux, Salma Moalla, Sandrine Laboureau, Svenja Nölting, Christelle de la Fouchardière, Tina Kienitz, Timo Deutschbein, Stefania Zovato, Laurence Amar, Magalie Haissaguerre, Henri Timmers, Patricia Niccoli, Antongiulio Faggiano, Moussa Angokai, Livia Lamartina, Florina Luca, Deborah Cosentini, Stefanie Hahner, Felix Beuschlein, Marie Attard, Matthieu Texier*, Martin Fassnacht*; pour le compte des réseaux ENDOCAN-COMETE et ENSAT.

Affiliations

Department of Imaging, Endocrine Oncology Unit, Gustave Roussy, University Paris-Saclay, Villejuif, France

E Baudin MD, J Hadoux MD, S Moalla MD, L Lamartina MD, M Attard MD

Department of Endocrinology, Hôpital de Hautepierre–Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Prof B Goichot MD, F Luca MD

Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences, and Public Health, Azienda Ospedaliera Spedali Civili

di Brescia, Brescia, Italy

Prof A Berruti MD, D Cosentini MD

Department of Endocrinology Diabetology Nutrition, Hôpitaux Universitaires d'Angers, Angers, France

S Laboureau MD

Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Munich, Germany

Prof S Nölting MD, Prof F Beuschlein MD

Department of Medical Oncology, Léon Bérard Center, Lyon, France

C de la Fouchardière MD

Department of Endocrinology and Metabolism, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

T Kienitz MD

Department of Internal Medicine I, Division of Endocrinology and Diabetes, University Hospital, University of Würzburg, Würzburg, Germany

T Deutschbein MD, Prof S Hahner MD, Prof M Fassnacht MD

Familial Cancer Clinics, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova, Italy

S Zovato MD

Department of Hypertension PARIS, Hopital Europeen Georges-Pompidou, Université Paris Cité, Paris, France

Prof L Amar MD

Department of Endocrinology, University of Bordeaux, Bordeaux, France

M Haissaguerre MD

Internal Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands

Prof H Timmers MD

Department of Medical Oncology, Institut Paoli Calmette, Marseille, France

Prof P Niccoli MD

Department of Clinical Medicine and Surgery, Endocrinology, Diabetology and Andrology Unit, Federico II University of Naples, Naples, Italy

A Faggiano MD

Office of Biostatistics and Epidemiology, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

M Angokai PhD, M Texier MSc

Inserm, Université Paris-Saclay, CESP U1018, Oncostat, labeled Ligue Contre le Cancer, Villejuif, France

M Angokai, M Texier

Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University of Würzburg, Würzburg, Germany

Prof M Fassnacht

A propos de Gustave Roussy

Classé premier centre français, premier européen et quatrième au niveau mondial, Gustave Roussy constitue un pôle d'expertise globale entièrement dédié aux patients vivant avec un cancer. L'Institut est un pilier fondateur du biocluster en oncologie Paris-Saclay Cancer Cluster. Source d'innovations thérapeutiques et d'avancées diagnostiques, l'Institut accueille chaque année près de 50 000 patients dont 3 500 enfants et adolescents et développe une approche intégrée entre recherche, soins et enseignement. Expert des cancers rares et des tumeurs complexes, Gustave Roussy traite tous les cancers, à tous les âges de la vie. Il propose à ses patients une prise en charge personnalisée qui allie innovation et humanité, où sont pris en compte le soin mais aussi la qualité de vie physique, psychologique et sociale. Avec 4 100 salariés répartis sur deux sites, Villejuif et Chevilly-Larue, Gustave Roussy réunit les expertises indispensables à une recherche de haut niveau en cancérologie ; 40 % des patients traités sont inclus dans des études cliniques. Pour en savoir plus sur Gustave Roussy et suivre les actualités de l'Institut : www.gustaveroussy.fr, [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)

CONTACT PRESSE**GUSTAVE ROUSSY :**

Claire Parisel – presse@gustaveroussy.fr – Tél. 01 42 11 50 59 – 06 17 66 00 26