

> ÉDITO

“Création d’une nouvelle unité de chimio-thérapies”

LE RÔLE DE LA PHARMACIE DANS L'AUGMENTATION DU NOMBRE D'ESSAIS THÉRAPEUTIQUES AU DITEP

La recherche clinique occupe à Gustave Roussy une place prépondérante afin de proposer aux patients des innovations thérapeutiques à tous les stades de la maladie.

En 2013 il a été recensé 366 études en cours dont 62 promues par Gustave Roussy. Les essais cliniques de phase I et II ont confirmé en 2013 la place de Gustave Roussy en tant que 1^{er} pôle français d'innovation thérapeutique précoce en créant le Département Innovation Thérapeutique et des Essais Précoces (DITEP).

Le département de Pharmacie Clinique via son Unité Fonctionnelle des Essais Cliniques (UFEC) gère la traçabilité, la préparation et la gestion de tous les essais comportant des médicaments ou des dispositifs médicaux (292 actifs).

L'UFEC

L'UFEC gère les essais cliniques mais également les phases précoces de la vie du médicament post essai cliniques à savoir la rétrocession et les ATU. Elle est composée de 5 préparateurs, 1 pharmacien praticien spécialiste, un pharmacien assistant et 1 interne.

Le circuit des essais cliniques doit être sécurisé et

la traçabilité doit

permettre de répondre aux exigences réglementaires. Les essais de phase I par le fait que ce sont des produits administrés pour la 1^{ère} fois chez l'homme nécessitent une plus grande implication et vigilance d'une part, pour la préparation (les formes proposées ainsi que les concentrations sont des formes qui ne sont pas encore adaptées et nécessitent des ajustements en fonction des paliers) et d'autre part pour le suivi des paliers en fonction des patients. Au quotidien, les préparateurs et les pharmaciens de l'UFEC réceptionnent les colis des essais cliniques (réception physique, stockage, appel IVRS, IWRS, fax), dispensent à la rétrocession les formes orales essais cliniques, AMM et ATU.

Les contraintes pour le DITEP

Les patients doivent recevoir leurs chimiothérapies injectables ou orales dans des temps permettant de déterminer notamment des pharmacocinétiques et autres contraintes d'horaires définies dans le protocole, ce qui nécessite de la part de l'UFEC de répondre dans des temps impartis pour

respecter le protocole et permettre une analyse correcte des données. Les heures du ok médical et les heures d'envoi sont tracées et permettent ainsi d'avoir un indicateur de suivi et donc de pointer les dysfonctionnements éventuels et de proposer des mesures correctives et préventives. Tous ces indicateurs permettent de définir les contraintes de chacun afin de trouver des solutions pour fluidifier le circuit. Ceci contribue à renforcer le système d'assurance qualité mis en œuvre par l'UFEC et ainsi de répondre aux exigences des promoteurs.

La pharmacie clinique

Pour le département de pharmacie clinique, le défi lié à l'augmentation des essais cliniques au DITEP repose justement sur la capacité à répondre à ces besoins tout en respectant des critères de qualité élevés et les délais de mise à disposition des traitements.

Pour répondre à cela, deux nouveaux préparateurs ont été recrutés et sont en cours de formation à cette activité spécifique et le département de pharmacie travaille actuellement à la création d'une nouvelle unité de chimio-thérapies qui sera entièrement dédiée à l'activité de préparation des essais cliniques.

La création de cette nouvelle unité est également l'occasion de réfléchir aux médicaments de thérapeutiques innovantes (OGM, virus...) qui constituent une nouvelle problématique en termes de manipulation.

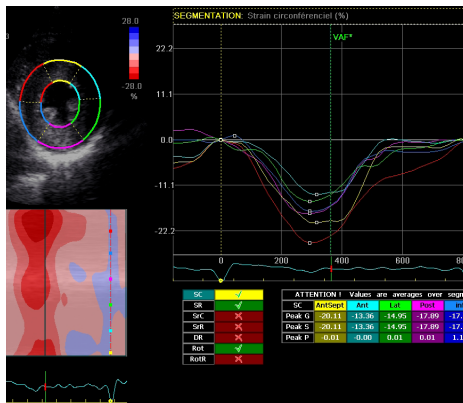
L'ouverture de cette nouvelle unité est prévue pour 2016.

Dr François Lemare
Chef du Département
de Pharmacie clinique

Sylvie Demirdjian
Pharmacien responsable
des essais cliniques

Sylvine Pinel
Pharmacien assistant

LES IMMUNOTHÉRAPIES



Ces dernières années ont vu émerger de nouvelles immunothérapies enfin efficaces.

Ces nouvelles molécules, essentiellement des anticorps, présentent un mécanisme d'action original, le blocage sur les lymphocytes T de récepteurs inhibant leurs fonctions effectrices. Ces points de contrôle du système immunitaire ou « immune checkpoint », tels que CTLA4* et PD1** ciblés respectivement par l'ipilimumab et par le pembrolizumab ou le nivolumab, ont révolutionné le traitement des mélanomes métastatiques avec des taux de réponse et de survie exceptionnellement accrus. Les anti-PD1 donnent également des résultats très encourageants dans les cancers du rein, du poumon et d'autres cancers avancés en cours d'exploration, surtout si ces tumeurs expriment le biomarqueur PDL1, ligand de PD1.

Une nouvelle génération de traitements contre les cancers est née !

Dr Eric Angevin
Alliance Manager - DITEP

* CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
** PD1 : Programmed cell death protein 1

CARDIOLOGIE ET PHASES I

Collaboration entre le DITEP et le service de cardiologie de l'hôpital Saint Antoine.

La prise en charge des patients atteints de cancers a connu d'important progrès avec l'introduction des thérapies moléculaires ciblées (TMC).

La prescription de ces chimiothérapies est cependant associée à une proportion d'événements cardiovasculaires non négligeables schématiquement représentés par quatre grands syndromes clinique que sont l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, les syndromes coronaires et les allongements de l'intervalle QT.

Ces toxicités cardio-vasculaires redoutées entraînent des arrêts de la prescription de la TMC atténuant le potentiel bénéfique oncologique attendu.

Evaluation des toxicités cardiaques et vasculaires des chimiothérapies innovantes prescrites en phase 1

L'expérience tirée par notre équipe avec les TMC les plus anciennes tels le Sunitinib, Sorafenib ou Herceptine nous a permis de proposer une prise en charge innovante aux patients inclus dans les protocoles de phase 1.

C'est dans ce contexte que la collaboration entre le service de cardiologie de l'hôpital Saint Antoine et le SITEP puis le DITEP est née en 2007, portant initialement sur un nombre limité de patients puis plus important à mesure que l'activité du SITEP puis du DITEP croissait. Cette collaboration répond à un triple objectif :

1. Phase pré thérapeutique : Nous réalisons une évaluation du risque cardiovasculaire en collaboration avec les médecins du DITEP des patients inclus dans un protocole de phase 1 à l'aide d'outils non invasifs représentés par l'ECG, l'échographie cardiaque (Echographie bidimensionnel, échographie 3D ou de contraste) et les biomarqueurs (troponine Ic, BNP, copeptine). Cette évaluation systématique a pour objectif non pas de contre-indiquer les patients à haut risque cardio vasculaire, mais d'identifier les patients à faible risque pouvant débiter sans autres explorations le protocole de phase 1. Cette évaluation permet en outre et d'optimiser la prise en charge des patients à haut risque cardio vasculaire, en permettant ainsi au plus grand nombres de patients d'accéder à

ces thérapeutique innovantes.

2. Description des toxicités cardiovasculaire des molécules de phase 1 et identification de marqueur précoces d'atteinte cardiaque : L'évaluation non invasive systématique que nous réalisons avec l'aide des médecins du DITEP a aussi pour objectif, d'identifier des marqueurs précoces prédicteurs des toxicités cardiaques et/ou vasculaires (Troponine, BNP, imagerie de déformation en échographie cardiaque).

3. Prise en charge des complications cardio-vasculaire. Dans notre expérience commune, les complications présentées par les patients recevant une TMC en phase 1 sont généralement réversibles. Nous proposons en accord avec les médecins du DITEP une exploration complète à l'aide d'outils cette fois invasifs (coronarographie) ou non invasifs (coroscaner / IRM cardiaque) des patients ayant présentés une complication cardiaque avec un double objectif un de compréhension des mécanismes aboutissant à une complication cardio vasculaire, l'autre étant de discuter la reprise du traitement dans de conditions maximales de sécurité pour le patient, les équipes soignantes et les investigateurs. Cette démarche a été illustrée par un article publié en 2012 qui nous a permis de valider en partie cette proposition de prise en charge.

Cette collaboration initialement axée sur le soin a été en outre décliné dans l'enseignement et la recherche. L'organisation de staff entre les 2 équipes a permis d'homogénéiser la prise en charge des patients. L'organisation de session de cardio oncologie lors des réunions des sociétés savantes (Journée européennes de la SFC 2015, ENA 2014), et la rédaction et publication d'articles contribue à une diffusion des nouvelles stratégies de prise en charge.

La mise en place d'une cohorte visant à décrire le rôle d'un dosage systématique de la troponine actuellement en cours d'exploitation permettra de préciser le rôle des biomarqueurs en phase 1.

Dr Stephane Ederhy,
Dr Laurie Soulat-Dufour,
Dr Ariel Cohen
Service de Cardiologie -
Hôpital Saint Antoine

SUIVEZ
NOUS



gustaveroussy.fr

> NEWS

UROLOGIE ET DITEP

Un lien très fort existe entre le comité 080 de pathologie génito-urinaire et le DITEP. En effet, plusieurs membres du comité 080 sont impliqués en tant qu'investigateur principal dans des essais de phase I dédiés.

La politique forte de collaboration du comité 080 avec le DITEP a été clairement affichée depuis plusieurs années et s'exprime autour de 3 axes majeurs : participer à des études de phase I « traditionnelles » non orientées. Proposer des études de phase I dédiées à des pathologies particulières comme le cancer du rein ou le cancer de la prostate. Permettre à travers les programmes de médecine personnalisée un démantèlement moléculaire des pathologies urologiques.

Phase I dédiées

Compte tenu des particularités des traitements dans le cancer du rein et de la prostate, plusieurs études de phase I dédiées ont été conduites en étroite collaboration entre le DITEP et le comité 080. En effet, quatre études de phase I ont été proposées ces dernières années dans les cancers du rein en collaboration avec le Dr Escudier testant des immunothérapies (nivolumab, PDL1), des associations de thérapies ciblées

(inhibiteur de mTOR et de HSP90), et de nouveaux agents comme les anticorps ciblant le CD70 (Etudes AMGEN et ARGX). De plus, le Dr Albiges a récemment montré dans un travail original que la voie MET et l'épigénétique jouent un rôle majeur dans la carcinogénèse des différents sous-types de cancers du rein. L'étroite collaboration avec le DITEP permet d'envisager des études de phase I ciblant ces différentes anomalies dans des essais spécifiques dédiés ou enrichis en patients porteurs de cancers du rein avec des anomalies spécifiques.

Cet aspect a été rendu possible grâce au réseau de collaboration industrielle du DITEP d'une part et la reconnaissance de l'expertise clinique phare de Gustave Roussy en oncologie rénale développée par le Dr Bernard Escudier d'autre part. L'engagement de Bernard Escudier et Laurence Albiges vise à poursuivre cet effort de développement en offrant aux patients atteints de cancer du rein des thérapies innovantes évaluées en essai thérapeutique DITEP.

De même, 5 études de phase I avec le Pr Karim Fizazi ont étudié les nouvelles manipulations hormonales comme l'abiraterone ou ODM201, seul ou en association avec la chimiothérapie ou des thérapies ciblées.

Vers un démantèlement moléculaire des patients relevant de l'oncurologie

L'un des axes forts du comité 080 est aussi de permettre une meilleure connaissance des altérations moléculaires de pathologies fréquentes comme le cancer de la prostate, mais aussi de tumeurs rares. Ainsi, le comité 080 a participé activement au recrutement de patients avec cancer de la prostate, de vessie, ou du rein inclus dans le protocole MOSCATO.

Le comité 080 a aussi développé une approche innovante en développant une recherche originale sur la caractérisation moléculaire des patients ayant un cancer de la prostate basé sur les cellules tumorales circulantes (protocole PETRUS). Cet effort de démantèlement moléculaire se poursuit avec le protocole MATCH-R (dont les investigateurs sont les Pr Soria et André), avec en particulier une cohorte de patients atteints de cancer de la prostate supervisée par le Dr Lorient.

Cette participation importante au protocole MOSCATO nous a permis de mettre en évidence des altérations de la voie FGFR (amplification, mutation ou translocation) dans les cancers de vessie, et a permis de proposer à des patients en échec des traitements stan-

dards des études de phase I avec des thérapies ciblées bloquant la voie FGFR. Les premiers résultats sont clairement spectaculaires, et ont été communiqués pour la première fois au congrès de l'ASCO 2014. Des études avec des inhibiteurs de FGFR sont en cours pour les cancers de vessie sous la supervision du Dr Lorient. Il s'agit d'un très bel exemple de transition entre une étude de phase I et le développement d'études de phase 2 en relais au sein du département de médecine grâce à l'implication importante des oncologues sur les deux départements.

En pathologie rénale, les Drs Escudier et Albiges se sont engagés dans la caractérisation des tumeurs rares du rein, à travers deux projets nationaux : le réseau CaRaRe & le projet pRCC, et la participation du Dr Albiges à l'initiative internationale du TCGA (The Cancer Genome Atlas) afin de pouvoir permettre l'orientation des patients dans des essais de médecine personnalisée à partir des données de biologie de ces tumeurs rares.

L'immunothérapie dans le cancer du rein, de la vessie...et de la prostate

Enfin, les nouvelles immunothérapies ciblant l'axe PD1/PDL1 ont montré une activité antitumorale importante dans les cancers du rein et la phase Ib d'analyse des biomarqueurs d'activité du Nivolumab chez les patients atteints de cancers du rein, présenté au dernier ASCO a permis d'offrir l'accès à cette thérapie tôt dans son développement aux patients traités à Gustave Roussy.

Il en est de même avec l'accès à un anticorps anti PD-L1 pour le cancer de vessie et développé au sein du DITEP, avec les premières réponses objectives d'un anticorps anti-PDL1 ont été montrées chez des patients ayant un cancer de vessie prise en charge au sein du DITEP et par le Dr Lorient. Les premières données de l'étude de phase 1 ont été présentées lors du dernier congrès de l'ASCO en Juin dernier et ont abouti à une break-through designation par la FDA. Plusieurs études testant des anti-PD1/PDL1 sont en cours pour des patients ayant des cancers de la vessie mais aussi de la prostate. Là encore, une étude de phase 2 sera menée à Gustave Roussy suite à la bonne articulation entre le DITEP et le comité 080.

Dr Christophe Massard
Oncologue médical DITEP
et Département
de Médecine Oncologique

MOLECULE	PROTOCOLE	PROMOTEUR	CIBLE
Acétate d'Abiraterone (ABla)	TCD12128	Sanofi	Inhibitor of CYP17 involved in testosterone synthesis
Adalimumab	TAM-RT	Gustave Roussy	Inhibiteur du Tumor Necrosis Factor α (TNFa)
AG120	AG120-C-002 Tumeurs solides	Agios	Inhibiteur IDH1
AG120	AG120-C-001 Hemato	Agios	Inhibiteur IDH1
AG221	AG221 - C - 001	AGIOS	Inhibiteur IDH2
AMG 172	(AMG 172) 20090515	Amgen	Antibody anti-CD27L/MCC/DM1
AMG 232	AMG232 FIH_CSET 2013-2094	Amgen	Molécule inhibitrice de MDM2
AZD9291	D5160C00001	AstraZeneca	Inhibiteur d'EGFR (toute mutations et T790M)
ARGX-110	ARGX-110 -1201	ArGEN- X	Anticorps défucosylé, humanisé monoclonal IgG1
BAY 1125976	BAY AKT 16647	Bayer	Inhibiteur oral allostérique d'AKT1
BGJ 398	CBGJ398X2101	Novartis	FGF-R 1, 2, 3 inhibiteur
BIBW2992 Docetaxel+cisplatine	GORTEC 2013-01 TAPIS	Gortec	Inhib. Irreversible EGFR (HER1) and HER2
BYL712	CBYL712Z2102	Novartis	PI3K inhibiteur
Carfilzomib	CFZ002	Onyx	Proteasome
CC-115	CC-115-ST-001	Celgene	Inhibiteur mTOR et DNA-PK
CC-122	CC-122-ST-001	Celgene	Pleiotropic Pathway Modifier (PPM)
CC-122 CC-223 CC-292	CC122-DLBCL	Celgene	Pleiotropic Pathway Modifier (PPM) Inhibiteur de mTOR Inhibiteur BTK
Cetuximab BIBW2992	1200.122	Boehringer	Anticorps qui inhibe le domaine extracellulaire de l'EGFR Inhib. Irreversible EGFR (HER1) and HER2
Crizotinib	Acsé	Unicancer	Inhibiteur des RTK de type ALK et MET
DEBIO 11-43	DEBIO 1143-201	DEBIO	Bloque l'activité des inhibiteurs des protéines de l'apoptose
E7438	E7438-G000-101	Eisai	Inhibiteur de l'histone méthyl transférase EZH2
FASLODEX + EOS3810	CL1-80881-002	Servier	TKI VEGFR (1, 2, 3) et FGFR(1, 2) +antagoniste pur des œstrogènes
F50067	F50067 IN 101 G1	Pierre Fabre	Anticorps monoclonal humanise anti CXCR4
Gefitinib-tremelimumab	GEFTREM	Gustave Roussy	TKI, inhib EGFR
GDC-0575	GP28153	Genentech	Inhib Chk1
GDC-0994	G028885	Genentech	Inhibiteur ERK et anti-CTLA4
GSK1120212 (Trametinib)	MEK116833	GlaxoSmithKline	Highly selective inhibitor of MEK1/MEK2 activation and kinsa activity
GSK2879552	200858 SCL LSD1	GlaxoSmithKline	Inhibiteur sélectif puissant de LSD1
Ipilimumab	MEL-IPI-RX	Gustave Roussy	Anti-CTLA4 monoclonal antibody
JNJ-42756493	42756493EDI1001	Janssen Research & Development	Inhibitor panFGFR: 1, 2, 3, 4
LJM716 + Byl 719	CLJM716X2301 Oesophage	Novartis	HER3 inhibiteur + PI3K inhibiteur
LY2780301	INPAKT	Gustave Roussy	Inhibiteur p70/AKT
MAG-Tn3 + AS15	Matrivaccin	Pasteur	Active immunization therapy

MOLECULE	PROTOCOLE	PROMOTEUR	CIBLE
MEDI4736	MedImmune 4736-1108	MedImmune	Immunoglobuline G1kappa anti PD-L1
MEDI4736	MEDI4736-1161 melanome	MedImmune	Immunoglobuline G1kappa anti PD-L1
MK-3475	MK3475-028 MK3475-013 (hemato)	MSD	mAb humanisé d'isotype IgG4/ kappa dirigé contre le PD-1 (bloque l'interaction entre le PD-1 et ses ligands, le PD-L1 et le PD-L2)
MK-3475 Everolimus	Panacea	IBCSG	mAb humanisé d'isotype IgG4/ kappa dirigé contre le PD-1 mTOR inhibiteur
MM-141	MM-141-01-01-01	Merrimack	Antibody that binds and co-inhibits insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) and ErbB3
MPDL3280A	PCD4989g	Genentech	mAb humanisé d'isotype IgG1 dirigé contre le PD-L1 (bloque l'interaction entre le PD-L1 et ses récepteurs connus à ce jour, le PD-1 et le B7-1)
NBXR3	NBXR3/101	Nanobiotix	Suspension de nanoparticules
ODM 203	KIDES	Orion	Inhibition of FGFR1-4 and VEGFR1-3
Onapristone	ARN-AR-18-CT-101	Arno	Antagoniste de type 1 de la progestérone
Panitumumab Dabrafenib Trametinib	MEK116833	GlaxoSmithKline	Human immunoglobulin G2 (IgG2) monoclonal antibody directed against human EGFR Inhibiteur de la phosphorylation du MEK et ERK
PMT4979g	G000886	Genentech	PI3K inh
PF-06463922	B7461001 CBNPC	Pfizer	ALK-ROS1
PLX3397 + Vemurafenib	PLX 3397	Plexxicon	Inhib Recept Fms et Kit
Pimasertib	TCD13388	Sanofi	Inhibiteur de MAPK/ERK kinase
RO6895882	BP28920	Roche	Immunocytokine, variante de l'interleukine-2
RO5520985	BP28179	Roche	mAb humanisé d'isotype IgG1 bi-spécifique dirigé contre le VEGF-A et l'Angiopoietin-2 (Ang2)
S55746	CL1-55746-001	Servier	BCL2 inh
S78454	CL1-78454-001 CL1-78454-003 CL1-78454-004 CL1-78454-011	Servier	hydroxymate-based pan-HDAC inhibitor
SAR405838	TED12318	Sanofi	Inhibiteur sélectif de HDM2
SAR 125844	TED11449	Sanofi	Inhibiteur du récepteur tyrosine kinase MET
SAR408701	TED 13751	Sanofi	CEA CAM5
TAS 114	TAS114	Taiho	5 FU modulateur
TAS 120	TAS-120-101	Taiho	Irreversible FGFR inhibiteur
Vemurafenib	MO28072 VE_BASKET	Roche	Inhibitor BRAF V600E, V600D, V600R, BRAF wild-type, CRAF, voie RAF/MEK