

La recherche clinique **ORACLE**

Newsletter N°3 (Avril 2015)



Thomas Lelu - Chef de projets - Samira Zitouni - Responsable de l'unité de recherche clinique - Aurélie Courte - Technicienne de recherche clinique

Pour accéder à toutes nos études actuellement ouvertes, rien de plus simple, scannez le code ci-dessous :

**Scannez
et découvrez
le listing ORACLE !**



Pour scanner, télécharger l'app Unitag gratuite sur unitag.io/app

NUMERO SPECIAL IMMUNOTHERAPIE

LE PHENIX RENAIT DE SES CENDRES !

Ceux d'entre nous qui étaient déjà actifs dans les années 90 se rappellent des formidables espoirs – et des presque aussi grandes déceptions- suscités par l'immunothérapie adoptive (interférons, interleukines, TILs..). Le soufflé est retombé presque aussi vite qu'il était monté mais souvenons-nous tout de même que ponctuellement quelques patients incurables ont pu être guéris, notamment des cancers du rein métastatiques par l'IL2.

Le grand vent de l'espoir souffle à nouveau très fort d'arriver à permettre au système immunitaire de faire ce qui est sa tâche : éliminer les cellules tumorales après les avoir reconnues comme étrangères et hostiles à l'homéostasie normale de l'organisme. Des pistes prometteuses émergent ces toutes dernières années, et sont testées dans notre structure de Recherche Oracle :

- Renouveau de l'immunothérapie vaccinale : nous avons participé à l'étude BNIT pour le cancer de la prostate avancé hormono-résistant non ou pauci-symptomatique avec une immunisation anti-PSA basée sur le vaccin Prostavac. Nous avons inclus 16 patients (4ème rang en France, 1er rang en France Nord-Est) et sommes en attente des résultats



En 2013, le magazine « Science » a placé l'immunothérapie anti-cancer au sommet de sa liste des plus grandes avancées scientifiques.

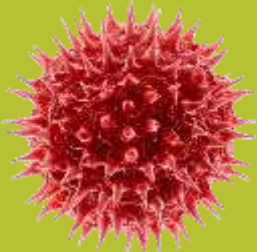


ROCHE mène 30 projets d'immunothérapie anti-cancer.

Le potentiel de ce marché est estimé à 35 milliards de dollars (Source : Bilan, la référence suisse de l'économie 13/04/15)



Novartis conclut une alliance avec l'américain Aduro Biotech en immunothérapie anti-cancer pour 184 millions d'euros (Source AFP 30/03/15)



L'immunothérapie refait surface également contre le SIDA. Un essai prometteur avec un anticorps de type monoclonal, capable de combattre le virus du sida pendant plusieurs semaines, vient réactiver la piste de l'immunothérapie pour lutter contre le VIH (Source : Nature Avril 2015)

- Une approche très originale avec une molécule stimulant l'immunothérapie antitumorale médiée par les polynucléaires neutrophiles (Imprime PGG) en phase III pour les cancers colorectaux avancés K-RAS sauvages en progression au-delà de la 2ème ligne : avec 8 inclusions nous sommes 8ème centre mondial et 1er centre français ; les inclusions se poursuivent
- Pour les adénocarcinomes bronchiques en progression après une 1ère ligne à base de Platine nous avons l'étude SUNRISE Peregrine qui teste l'intérêt du Bavituximab : il s'agit du 1er anticorps monoclonal de la nouvelle classe des anti-phosphatidylysérine, qui ont un effet de stimulation de l'immunité anti-tumorale en diminuant les cellules immunes qui favorisent la promotion tumorale et en augmentant les macrophages anti-tumoraux, les cellules dendritiques et les lymphocytes T. 9 centres en France dont Nancy Gentilly
- Et surtout l'avenir proche est aux thérapies ciblées dirigées contre les check-points inhibiteurs qui permettent aux cellules tumorales de se cacher du système immunitaire : anticorps monoclonaux anti CTL-A4, anti PD1, anti PDL1. Certains traitements ont déjà leur AMM (ipilimumab et mélanome) ou sont en ATU (nivolumab et mélanome ou carcinome bronchique épidermoïde). Les anti-PDL1 sont très séduisants avec un très bon profil de tolérance et une efficacité parfois remarquable. Parmi ceux-ci le MPDL3280A est particulièrement remarquable. Nos deux patients qui ont pu le recevoir en étude dans une situation sans autre ressource thérapeutique sont ainsi en rémission complète avec qualité de vie normalisée (poumon, RC depuis 17 mois, vessie RC depuis 21 mois). Cette molécule a reçu le statut envié de « breakthrough therapy » par la FDA le 31/05/2014 pour le cancer de la vessie. Nous pouvons le proposer pour deux études

- o Etude GO29294 activée en mars 2015 pour les cancers de vessie avancés en progression après une ligne de traitement ou en récurrence moins de 12 mois après le traitement adjuvant ou néoadjuvant : 24 centres en France dont deux en France Nord-Est (Nancy Gentilly et CHU Strasbourg)
- o Etude WO29637 pour le cancer du rein avancé : comparaison MPDL3280A + bevacizumab vs sunitinib en 1ère ligne. Opportunité très intéressante de tester ce schéma sans doute moins toxique que sunitinib et peut être plus efficace. 8 centres en France , 1 seul en Nord-Est Nancy Gentilly. Activation juin 2015

Oracle et le Centre d'Oncologie de Gentilly sont fiers de pouvoir proposer ces opportunités innovantes en immunothérapie en première à nos patients, mais c'est aussi notre devoir, notre choix et notre plaisir de les proposer également à tous les patients que nos confrères voudraient nous adresser.

L'équipe ORACLE.

Ce mois-ci ORACLE fête ses 10 ans !



Alors merci à vous qui nous accompagnez ou qui nous rejoignez dans cette aventure humaine afin d'améliorer la prise en charge de nos patients.

- Création d'ORACLE en Avril 2005
- 4 salariés et 1 A.R.C. d'équipe mobile de recherche clinique
- Plus de 30 adhérents
- 2 855 patients se sont vus proposer une étude de recherche clinique
- Plus de 600 patients en cours de suivi



PARTICIPER AUX AVANCEES THERAPEUTIQUES AVEC DES ETUDES INNOVANTES

Protocole Vessie GO29294

Etude de phase III en ouvert, multicentrique, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance du MPDL3280A (anticorps anti PD-L1) comparé à une chimiothérapie chez des patients ayant un cancer urothélial de la vessie métastatique ou localement avancé après échec d'une chimiothérapie à base de platines.

Objectif principal :

Evaluer l'efficacité du MPDL3280A au regard de la survie globale (OS) comparé à un traitement par chimiothérapie chez des patients ayant un cancer urothélial de la vessie métastatique ou localement avancé ayant progressé durant ou après un traitement par une chimiothérapie à base de platine.



Avant la randomisation, l'investigateur choisira une des 3 chimiothérapies appropriées (vinflunine, paclitaxel ou docetaxel) pour chaque patient.

Les patients ayant progressé dans les 12 mois suivant l'arrêt d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platines sont éligibles.

Les patients doivent avoir reçu au moins un traitement à base de platines (ex : gemcitabine et cisplatine (GC), methotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine (MVAC), carboplatine et gemcitabine (CarboGem) etc...) pour le cancer de la vessie localement avancé ou métastatique.

Le nombre maximum de lignes de traitement pour la maladie avancée est limité à 2.

Schéma de l'étude :

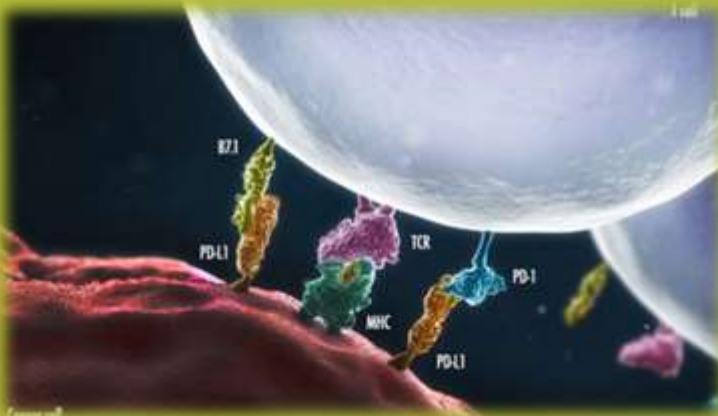
767 patients environ seront inclus (250 centres dont 24 en France)

2 bras de traitements (randomisation 1 :1)

- **Bras A (bras expérimental) :** MPDL3280A 1200 mg une fois toutes les 3 semaines
- **Bras B (bras contrôle) :** vinflunine 320 mg/m² ou paclitaxel 175 mg/m² ou docetaxel 75 mg/m² une fois toutes les 3 semaines.

Critères principaux :

- 1°) Cancer urothélial de la vessie localement avancé (T4b - N ; ou T, N2-3) ou métastatique (M1, stade IV)
- 2°) Echantillons tumoraux fixés au formol et inclus dans la paraffine
- 3°) Progression de la maladie durant ou suivant un traitement par au moins un sel de platines pour un carcinome urothélial métastatique ou localement avancé inopérable ou pour une maladie récurrente.
- 4°) Maladie mesurable selon RECIST 1.1





Types de Protocoles

Une quarantaine d'études

37% d'études
Institutionnelles

28% d'études Industrielles

35% d'études
Observationnelles

Les protocoles selon les localisations

Sénologie 29%

Urologie 19%

Digestif 16%

Gynécologie 14%

Soins de support 10%

Pneumologie 8%

Multi-localisation 4%

Patients inclus en 2014



27 % en Urologie

21% en multi-localisation

19% en Soins de support

18% en Sénologie

8% en Gynécologie

5% en Digestif

Protocole Prostate BNIT-PRV-301



Bavarian Nordic

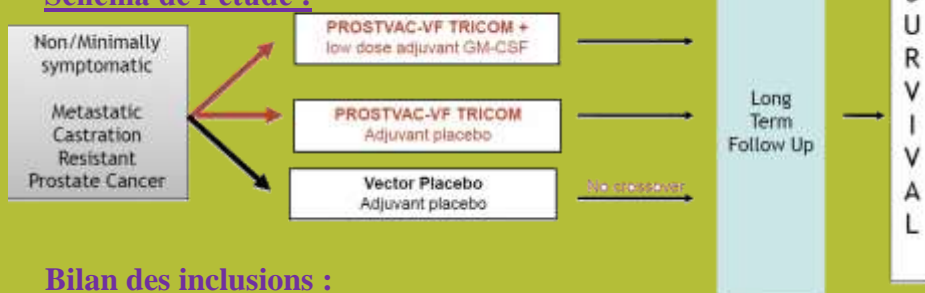


Essai de phase III, randomisé, en double aveugle, sur l'efficacité de PROSTVAC-V/F +/- GM-CSF chez les patients hommes ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatique ou très peu symptomatique.

PROSTVAC-V/F est un vaccin expérimental à base de vecteurs viraux vivants atténués. L'objectif de la recherche proposée est de confirmer l'innocuité et l'efficacité de PROSTVAC-V/F.

Le PROSTVAC-V/F permet de présenter le PSA au patient de manière inflammatoire et immunogène. Le but est de parvenir ainsi à briser l'autotolérance et d'induire contre cet antigène des réponses immunitaires qui soient capables d'éliminer les cellules exprimant le PSA. Les cellules prostatiques cancéreuses expriment le PSA, alors que les cellules non prostatiques ne l'expriment pas. Par conséquent, l'induction de réponses immunitaires anti-PSA offre un moyen d'éliminer spécifiquement les cellules prostatiques cancéreuses, ce qui pourrait procurer un bénéfice clinique et prolonger la survie

Schéma de l'étude :



Bilan des inclusions :

Au cours de cette étude, nous avons inclus 16 patients soit le 4^{ème} centre français en termes de recrutement et 1^{er} centre dans le Nord-Est de la France.

Les résultats sont attendus fin 2016, début 2017 selon le directeur Paul CHAPLIN après que la firme danoise ait établi un contrat d'un milliard de dollars avec Bristol-Meyer-Squibb.

Protocole colorectal BT-CL-PGG-CRC1031

BIOHERA
the immune health company

Étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant Imprime PGG® en association avec le cetuximab (Erbix®) chez des sujets atteints d'un cancer colorectal récidivant ou en progression avec KRAS de type sauvage

Principe thérapeutique :

Le cancer peut créer un environnement immunosuppresseur qui va lui permettre d'être détecté par le système immunitaire.

L'Imprim-PGG déclenche une réponse immunitaire anticancéreuse coordonnée impliquant à la fois les systèmes immunitaires innés et acquis.

Critères principaux :

1°) carcinome récidivant ou métastatique du côlon ou du rectum, KRAS WT

2°) A reçu des protocoles de chimiothérapie précédents pour cancer colorectal métastatique avec de l'oxaliplatine et des fluoropyrimidines (5FU/AF ou de la capécitabine) avec ou sans bevacizumab et Irinotécan seul ou en association avec des fluoropyrimidines (5FU/AF ou de la capécitabine) avec ou sans bevacizumab.

3°) N'a jamais reçu le cetuximab ou le panitumumab

Schéma de l'étude :

Les sujets éligibles, atteints de cancer colorectal KRAS WT seront randomisés dans un rapport 2/1 pour recevoir :

Groupe 1 : Imprime PGG + CETUXIMAB

Groupe 2 : CETUXIMAB



Le COG est le seul centre en France à proposer cette étude.

Le COG, actuellement 8^{ème} centre mondial au niveau recrutement.

Anti-PDL1

Mécanisme d'action

MPDL3280A
(Anticorps anti-PDL1)

Conçu pour exploiter le système immunitaire à combattre les cellules tumorales



Lymphocyte T

La liaison de PD-L1 à son récepteur PD-1 conduit à la désactivation du Lymphocyte T

PD-1

PD-L1

L'anticorps MPDL3280A est conçu pour cibler le PD-L1 exprimé à la surface des cellules tumorales et le récepteur PD-1 des Lymphocytes T afin d'empêcher la liaison entre-eux.

Cellule tumorale

Cela permet l'activation des Lymphocytes T et ainsi recruter d'autres cellules pour attaquer la tumeur



Cellule tumorale morte

Protocole Poumon SUNRISE



Etude de Phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo, évaluant l'association de Bavituximab + Docétaxel versus Docétaxel seul comme traitement de seconde ligne de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au Stade IIIb/IV

Objectif de l'étude :

L'objectif de cet essai est de comparer l'efficacité de l'association du bavituximab et du docétaxel à celle du docétaxel seul comme chimiothérapie de deuxième ligne, chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules non squameux de stade avancé.

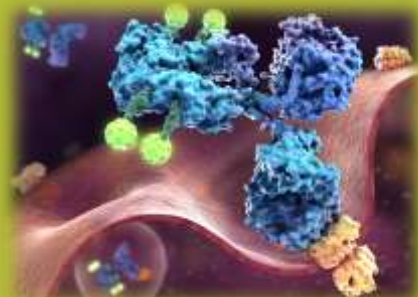
Schéma de l'étude :

582 patients seront randomisés selon un ratio 1 : 1 dans 2 bras de traitements :

- **BAVITUXIMAB + DOCETAXEL** (6 cycles puis BAVITUXIMAB toutes les semaines jusqu'à progression)
- **PLACEBO + DOCETAXEL** (6 cycles puis PLACEBO toutes les semaines jusqu'à progression)

Critères principaux :

- 1°) CPNPC non épidermoïde stade IIIb/IV
- 2°) Rechute ou progression radio, pendant ou après une chimiothérapie de 1er ligne par à base de sel de platine.
- 3°) Un examen radiologique lors du traitement de première ligne doit avoir démontré une réponse tumorale ou une stabilisation de la maladie après au moins 6 semaines.



Pour en savoir plus, Site internet de l'étude : <http://www.sunrisetrial.com/>

Protocole Poumon POPLAR

Genentech
BIOINNOVATION

Etude de phase II randomisée, en ouvert, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de MPDL3280A (anticorps anti-PD-L1) en comparaison au docetaxel chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules en échec après un traitement par chimiothérapie à base de platine

Objectif de l'étude :

Comparer l'efficacité et la tolérance du traitement dans les 2 bras de traitements.

Schéma de l'étude :

330 patients ont été randomisés dans 2 bras de traitements :

- Bras A : MPDL3280A
- Bras B : DOCETAXEL



Dans une étude de phase I présentée au Congrès européen sur le cancer en 2013, le MPDL3280A a démontré une excellente réponse et durables chez les patients présentant un NSCLC métastatique, y compris les tumeurs avec une histologie épidermoïde et adénocarcinome.

D'autres inhibiteurs de PD-L1 / PD-1 ont également montré des résultats prometteurs dans le cancer du poumon. En Janvier, Bristol-Myers Squibb a annoncé que Nivolumab (Opdivo) a amélioré la survie comparé au docétaxel chez les patients atteints de CPNPC squameux prétraitée. En Octobre 2014, Lambrolizumab a reçu le prix de thérapie révolutionnaire pour le traitement des patients atteints de NSCLC qui sont EGFR muté ou ALK négatif et dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.

Concernant cette étude, nous attendons les résultats pour 2017.

Dernières publications en date :

Publication Avril 2015

Poster ASCO 2015

ENDOPIK: Phase II study of the PI3K inhibitor BKM120 monotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma

Publication Février 2015

The British Journal of Radiology (2015 Feb 3: 20140800)

BEATRICE: Late toxicities and outcomes after one year of adjuvant radiotherapy combined with concurrent bevacizumab in patients with triple negative non-metastatic breast cancer.

Publication Février 2015

ESMO 2014

AFINITE: Prospective Observational Study on the Evaluation of Everolimus Adverse Events (AEs) in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) After First-Line Anti-VEGF Therapy

Publication Octobre 2014

International society for pharmacoconomics and outcomes research (New-Orleans May 2014)

« Etude OncoFer » Etude observationnelle portant sur l'utilisation de Ferinject® en pratique clinique en onco-hématologie »



Dessin et textes de Philiaae GELUCK (Carte postale "Le Chat")

COMING SOON



Le Centre d'Oncologie de Gentilly proposera très prochainement,
« Etude de Phase III, randomisée, en ouvert, évaluant le mpdl3280a (anticorps anti-PD-L1) en association avec le bevacizumab versus le sunitinib chez des patients atteints d'un carcinome rénal avancé préalablement non traité »

Cette communication vers vous se fait dans l'esprit du Plan Cancer et dans le souci que nous avons toujours partagé du meilleur intérêt des patients. Comme vous le savez, c'est précisément leur intérêt de rejoindre les protocoles de recherche clinique.

Pour notre part nous sommes également très désireux d'avoir connaissance des autres études ouvertes dans le réseau afin de pouvoir adresser nos patients pour des études particulièrement pertinentes. Nous l'avons fait régulièrement avec l'ICL, mais nous sommes également demandeurs de collaboration en recherche clinique avec toutes les équipes actives du réseau. N'hésitez pas à nous transmettre vos protocoles !

Toute l'équipe ORACLE se tient à votre disposition si vous souhaitez de plus amples informations.

N'hésitez pas à nous contacter :

- Par téléphone au 03.83.93.50.05
- Par mail : oracle@oncog.fr



N'oubliez pas ! Pour connaître les essais cliniques ouverts en France :

- Registre des essais clinique de l'INCA (cliquer pour suivre le lien)

<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/recherche-avancee>

N'hésitez pas à télécharger le listing de nos études actuellement en cours à l'adresse suivante (cliquer pour suivre le lien) :

<https://www.dropbox.com/s/21pkevg9uu2u3ux/Etudes%20Centre%20d%27Oncologie%20de%20Gentilly.pdf?dl=0>

N'oubliez pas que pour améliorer nos pratiques et connaissances pour lutter contre le cancer, nous devons améliorer la prise en charge de nos patients et leur proposer des thérapies innovantes.

Au sommaire de notre prochain numéro

D'autres approches innovantes dans nos essais de recherche clinique, par une action contre le microenvironnement tumoral : inhibiteurs de JAK 1/2 pour les cancers du pancréas, et Masitinib pour cancers de la prostate, du colon, et bientôt du sein et du pancréas.