

Zoom Recherche Clinique

Le mot de la Présidente



Le BEC 22 (Bureau d'Etudes Cliniques des Côtes d'Armor) est une association loi 1901 que j'ai créée en 2002, dans le but de développer, structurer et organiser la recherche clinique en oncologie dans les Côtes d'Armor. Notre spécialité, aussi bien l'oncologie médicale que la radiothérapie, est en perpétuelle évolution, avec de nouvelles drogues, de nouvelles techniques, de nouveaux concepts.

Toutes ces innovations doivent être évaluées dans le cadre d'études cliniques, aussi appelées essais thérapeutiques, et lorsqu'elles sont validées, il faut souvent attendre deux ou trois ans avant d'en obtenir l'accès pour tous les patients.

La participation à la recherche clinique et à ces essais thérapeutiques a donc plusieurs intérêts : Tout d'abord, elle permet à nos patients d'obtenir un accès privilégié à ces nouveaux traitements plus tôt.

Elle est également un solide support de la formation continue pour les oncologues qui sont en permanence informés des nouvelles connaissances scientifiques et techniques grâce à leur participation aux groupes de recherche nationaux et internationaux.

Enfin, les équipes soignantes sont formées et informées des évolutions médicales, ce qui entraîne de fait une amélioration permanente de la qualité des soins et de la prise en charge pour tous.

Aujourd'hui, notre équipe de recherche est constituée de 2 attachées de recherche clinique, d'une secrétaire et d'une coordinatrice, Mme Aude Vincent. Nous avons en permanence environ 40 études cliniques ouvertes, dans des domaines aussi variés que les cancers du sein et de l'ovaire, les cancers digestifs, urologiques, ORL, broncho-pulmonaire, les soins de confort (nausées et vomissements, bouffées de chaleur, homéopathie, etc) ou l'oncogériatrie.

Le rassemblement de toutes les compétences sur un même site est pour nous une opportunité formidable qui va nous permettre de poursuivre dans des conditions encore meilleures ce qui constitue le cœur de notre métier : améliorer encore et toujours le traitement de nos patients atteints de cancer.

Dr Anne-Claire Hardy-Bessard
Oncologue médicale
Présidente de l'Association

Zoom Recherche Clinique est une publication éditée par l'Association BEC 22 depuis 2011. L'objectif de ce document est d'offrir aux patients, personnels soignants, mais aussi au grand public, une information concrète sur les essais cliniques en cours, leur intérêt et les questions qu'ils peuvent soulever pour les patients et les équipes qui y participent.

Vous trouverez dans ce Zoom Edition spéciale un extrait des précédents publications.



Des microsphères radioactives en collaboration avec le centre anticancéreux (CAC) Eugène Marquis

L'année 2011 offre à la CAR une première possibilité de collaboration en recherche clinique avec le Centre Anticancéreux de Rennes.

Nous avons en effet été choisis pour être l'un des deux centres associés au CAC Eugène Marquis de Rennes pour l'essai **SIRFLOX**.

Cet essai, piloté à la CAR par le Dr ETIENNE, s'adresse à des patients porteurs de métastases hépatiques d'un cancer colorectal et étudie l'injection de **microsphères radioactives**, appelées SirSphères[®], en association avec la chimiothérapie.

Les microsphères sont injectées par voie sanguine dans l'artère hépatique et vont aller se loger dans les vaisseaux sanguins qui irriguent les métastases pour les irradier "de l'intérieur".

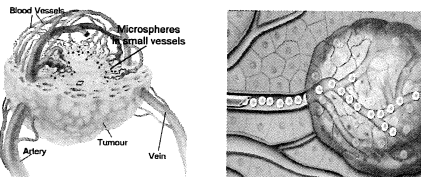
Cette méthode de traitement, appelée **Radiothérapie Sélective Interne**, est déjà commercialisée et permet, pour certains patients, de réaliser l'ablation chirurgicale des métastases.

Des milliers de patients en ont déjà bénéficié en Europe et aux USA, mais l'étude **SIRFLOX** va évaluer l'association des SirSphères[®] avec la chimiothérapie, ce qui n'est pas validé pour le moment.



Sirsphères[®] : mécanisme d'action

Les Microsphères ont une taille qui leur permet de se loger dans la microvasculature de la tumeur (25-75 µm de diamètre) (Lien, 1970)



Les patients recevront leur chimiothérapie à la CAR, mais l'injection des SirSphères[®] sera réalisée au CAC de Rennes et nécessitera une **interaction permanente** entre nos services et le CAC pour ajuster au mieux les rendez-vous et examens préalables au traitement.

Nous avons eu le feu vert pour démarrer les inclusions et espérons que cette première collaboration sera une réussite pour la CAR et permettra à de nombreux patients de recevoir ce **traitement prometteur**.

Zoom 1 — Janvier 2011

Halaven[®] : nouvelle chimiothérapie issue d'une éponge marine

Nous sommes particulièrement heureux de vous annoncer que l'étude EMBRACE, promue par le laboratoire japonais EISAI dans le cancer du sein métastatique, a conduit à **l'autorisation de commercialisation** de cette **nouvelle chimiothérapie** dénommée Eribulin ou Halaven[®] et issue de la recherche sur une **éponge de mer**.

Cette étude a montré que la survie des patientes traitées par Eribulin était allongée de 2,7 mois par rapport à celle des patientes bénéficiant d'un traitement standard pour **un cancer du sein métastatique** après échec des taxanes et des anthracyclines.

4 patientes de la CAR ont été incluses dans cette étude et 2 d'entre elles ont bénéficié de cette chimiothérapie efficace en 2007 et 2008, soit plus de 3 ans avant sa commercialisation.

Le dossier d'AMM a été accepté par l'EMA, qui est l'instance de décision européenne, et il doit maintenant être soumis pour revue aux autorités de chaque pays de l'Union Européenne. Le lancement d'Halaven[®] en France est prévu à l'automne, nous reviendrons à ce moment-là sur les recherches qui ont conduit au développement de ce médicament.



Eponge marine Halichondria Okadae

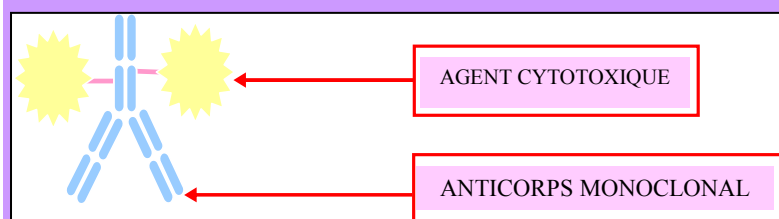
Zoom 2 — Avril 2011

Mieux cibler les cellules cancéreuses, épargner les cellules saines

C'est ce qu'essaient de faire ces nouvelles thérapies qui combinent un anticorps et un agent cytotoxique. Dans ce schéma, l'anticorps se fixe sur un récepteur présent sur la cellule cancéreuse puis libère la toxine, ce qui détruit la cellule. Cette stratégie est très intéressante et diffère des chimiothérapies classiques car les cellules qui seront détruites sont **sélectionnées** alors que la chimiothérapie classique détruit les cellules sans distinction.

Nous avons actuellement un protocole qui teste un de ces nouveaux produits : c'est l'essai EMILIA, qui compare le traitement standard (Tyverb[®] + Xéloda[®]) au T-DM1.

Cette molécule expérimentale est composée d'un anticorps déjà bien connu dans certains cancers du sein: trastuzumab (ou Herceptin[®]), combiné à un agent cytotoxique. Dans les tumeurs « sensibles » à l'Herceptin[®], ce médicament va se fixer sur les cellules atteintes et les détruire.



Structure de T-DM1

De nombreuses recherches sont en cours sur ce type de molécules très prometteuses, pas uniquement dans le cancer du sein, car tout ce qui va dans le sens d'une sélectivité améliorée des médicaments va dans le bon sens pour les malades.

Zoom 1 - Avril 2011



Secrets des profondeurs : De nouveaux médicaments venus de la mer

La vie est apparue dans le milieu marin et les trois quarts de la surface terrestre sont recouverts par les océans. Leur riche biodiversité comporte notamment une multitude d'espèces d'invertébrés qui ne possèdent pas de moyens de défense physiques (comme des coquilles ou des piquants).

Ces invertébrés ont donc développé, pour se protéger, des molécules biologiquement actives qu'ils utilisent pour attaquer des proies ou défendre leur habitat.

La variété fascinante des organismes marins laisse ainsi entrevoir une extraordinaire multiplicité de nouvelles possibilités en matière de découvertes pharmaceutiques.

L'exploration des mers n'en est encore qu'à ses débuts : en effet, bien que la biodiversité des océans soit bien plus riche que celle des espaces émergés, on dénombre seulement 11 000 produits naturels d'origine marine, contre plus de 155 000 produits naturels d'origine terrestre.

Les éponges marines sont devenues le centre de nombreuses études après que l'on ait découvert, en 1959, que certaines d'entre elles produisaient des substances antimicrobiennes actives.

Les biologistes et les chimistes du monde entier se sont alors mis à chercher des produits naturels d'origine marine, ce qui a conduit à l'essor de ce que l'on appelle "la bioprospection". Dans les années 1980, la découverte de plusieurs composés d'origine marine ayant la capacité d'inhiber la croissance des cultures cellulaires a suscité l'intérêt de l'industrie pharmaceutique.

La recherche sur les produits marins se compose de plusieurs phases : collecte de spécimens, classification sur l'échelle des espèces, extraction de molécules potentiellement actives, évaluation de leur activité thérapeutique, puis identification et isolement de la structure responsable de cette activité.

Lorsqu'une molécule est prometteuse, une demande de brevet est immédiatement déposée. Ensuite, cette molécule est testée, et si les résultats sont positifs, des études sont menées sur des sujets humains lors d'essais cliniques. Une fois cette dernière étape validée, le produit est enregistré comme nouveau médicament et commercialisé.

Une part croissante et prometteuse de la recherche pharmaceutique actuelle est donc détenue par le milieu marin où les organismes vivants ont développé des molécules tout à fait exceptionnelles sur le plan biologique.

C'est le cas de la trabectédine, commercialisée sous le nom de Yondelis[®], d'abord en traitement du sarcome des tissus mous, puis en traitement du cancer de l'ovaire.

Ce médicament offre un excellent exemple de ce qui peut être développé grâce à la recherche sur les organismes marins : Le principe actif du Yondelis[®] a été extrait de l'ascidie *Ecteinascidia turbinata* (le nom savant du violet) par un laboratoire pharmaceutique espagnol dont la recherche pionnière a été récompensée en 2007 quand l'agence européenne des médicaments (EMA) en a autorisé la commercialisation.



Ecteinascidia Turbinata dans son milieu naturel



Ecteinascidia Turbinata dans son milieu naturel

Plus récemment, un laboratoire pharmaceutique japonais a reçu l'autorisation de commercialisation pour l'éribuline (Halaven[®]) dont nous vous avons parlé dans un précédent numéro. Ce médicament est issu d'une éponge marine et a démontré une redoutable efficacité dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé.

La Clinique Armoricaine de Radiologie a d'ailleurs participé à certaines des études ayant conduit à ces autorisations et pu faire bénéficier certaines patientes de ces deux nouveaux médicaments prometteurs.

Nul doute que ces deux exemples vous montrent à quel point l'océan est source d'innovations thérapeutiques en oncologie. Le Cancéropôle Grand Ouest l'a bien compris en ouvrant dès 2003 le programme "Valorisation des produits de la mer en oncologie" dont les objectifs sont le développement d'agents anticancéreux issus ou dérivés du milieu marin.

Zoom 4 — Janvier 2012

De la recherche clinique à la commercialisation : un point sur l'accès des patients aux innovations thérapeutiques

Vous avez peut-être été informés dans le courant de l'année 2011 de la commercialisation prochaine de plusieurs médicaments anticancéreux qui vont venir renforcer l'arsenal thérapeutique disponible pour lutter contre le cancer de la prostate et du sein. Il s'agit respectivement du cabazitaxel (Jevtana[®]) et de l'éribuline (Halaven[®]).

Or, nous sommes actuellement confrontés, pour ces médicaments, à des délais importants entre l'autorisation de commercialisation et leur réelle mise à disposition pour les patients concernés. Ce fut aussi le cas pour la trabectédine (Yondelis[®]) dans le cancer de l'ovaire.



Ce "temps mort" nous a conduit à nous poser les questions suivantes :

Comment et par qui est attribuée une autorisation de mise sur le marché ?

Quelles sont les autorités décisionnaires impliquées dans ce processus ?

Qu'est-ce qu'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ou ATU) ?

Comment faire lorsqu'un médicament a obtenu son AMM et n'est pas encore disponible ?



Le développement de nouveaux médicaments est l'un des fondements des avancées thérapeutiques en cancérologie.

Si une large proportion des molécules issues de la recherche fondamentale finit au rebut lors du développement pré clinique (essais sur des cellules in vitro et sur l'animal), une petite fraction d'entre elles rentre en phase de développement clinique : ce sont les essais de phase I pour la première administration chez l'humain (recherche de la dose maximale tolérée), de phase II pour l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité, et de phase III pour la comparaison au traitement dit "standard".

L'ensemble des résultats de ces essais est compilé au sein du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (ou AMM). C'est ce dossier qui va être présenté aux instances décisionnaires en vue de l'attribution d'une autorisation de commercialisation.

En France, c'est l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) qui statue sur le rapport entre l'efficacité du médicament et les effets secondaires répertoriés dans le dossier. Si ce rapport est en faveur d'un bénéfice pour les patients, l'AMM est obtenue en France.

En Europe, l'agence responsable de cette évaluation est l'EMA (European Medicines Evaluation Agency). Sa décision est alors valable pour tous les pays européens. Aux USA, il s'agit de la FDA (Food and Drug Administration).

Nous pensons tous qu'à partir de ce moment, il serait logique que tous les patients puissent bénéficier immédiatement du médicament, d'autant plus si celui-ci s'avère très efficace...

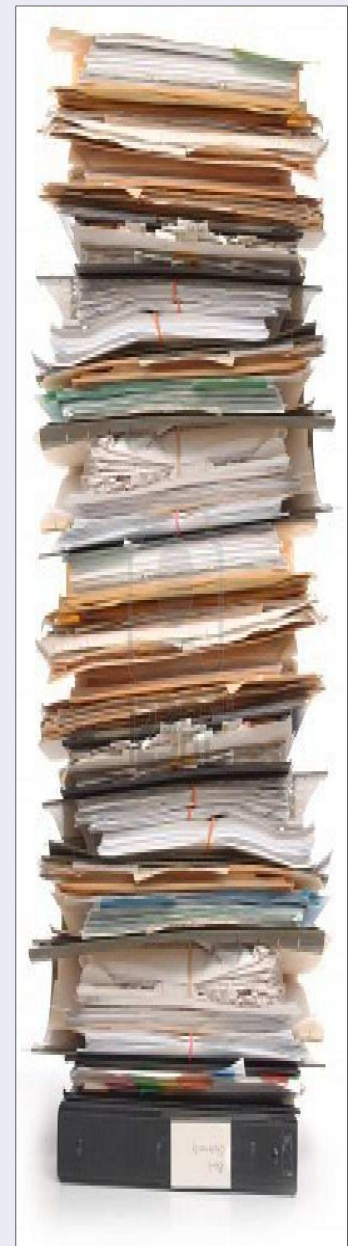
Mais le processus ne s'arrête pas là : en effet, si une demande de remboursement est requise (ce qui est le cas pour tous les médicaments anticancéreux), le dossier est alors soumis à la commission de transparence de l'AFSSAPS, puis à la Commission Économique des Produits de Santé (CEPS), composée d'agents de l'administration et de la Sécurité Sociale, qui fixe le "juste prix" et le taux de remboursement.

La procédure de traitement du dossier d'AMM peut ainsi durer plusieurs mois...

Pour contourner ce problème et pallier à ces délais, le ministère de la santé a mis en place en 1994 un système nommé "ATU" dont vous avez peut-être déjà entendu parler. Il s'agit d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation qui peut être initiée en attendant la validation définitive de l'AMM, celle du prix et du taux de remboursement du médicament.

Deux types d'ATU existent : L'ATU dite "nominative" demandée à l'AFSSAPS pour un patient donné par le médecin qui doit motiver sa demande, et l'ATU dite "de cohorte" mise en place pour un groupe de patients répondant à certains critères et dont le traitement sera réalisé selon un protocole de suivi bien spécifique.

Mais le protocole d'ATU est mis en place pour une durée donnée. Il arrive donc que cette ATU prenne fin avant que le dossier de commercialisation ne soit validé... La meilleure possibilité pour faire bénéficier les patients du médicament est alors de leur proposer de participer à une étude clinique.



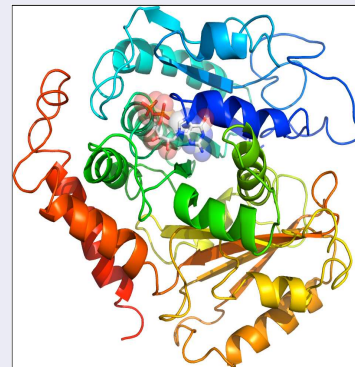
Prenons l'exemple de l'éribuline, qui sera commercialisée sous le nom de Halaven[®], dans le cancer du sein : L'étude **EMBRACE**, à laquelle la Clinique Armoricaine de Radiologie a participé, a montré des résultats très favorables qui ont conduit la FDA et l'EMA à délivrer respectivement une AMM en novembre 2010 et mars 2011.

A ce jour, nous avons pu faire bénéficier plusieurs patientes du médicament dans le cadre d'une ATU nominative qui s'est arrêtée le 22 juin 2011.

Depuis ce jour, le dossier administratif reste en cours de traitement... En attendant la mise à disposition, il peut exister un système de dérogations : les dossiers des patients sont examinés au cas par cas par le ministère de la santé qui assume alors le refus éventuel de délivrer le médicament. En cas de refus, il n'y a aucun moyen d'obtenir le traitement pour le patient.

Aux Etats-Unis, les associations de patients se mobilisent fortement pour réduire ces délais. Il est vraisemblable que l'Europe soit amenée à l'avenir à suivre le même exemple.

En attendant, gageons que ces nouveaux médicaments soient disponibles dès le début de cette nouvelle année pour nous permettre de répondre encore mieux aux besoins de nos patients.



Vue en 3D de la molécule d'éribuline

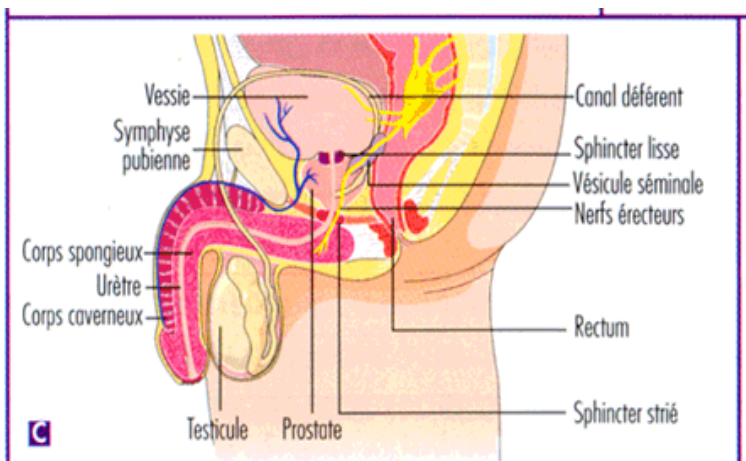
Zoom 4 - Janvier 2014

Essai clinique PROSELICA : Comment accéder à un traitement efficace non commercialisé ?

Le cancer de la prostate est le 3^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde. Les possibilités de traitement du cancer de la prostate métastatique sont tout d'abord l'hormonothérapie puis la chimiothérapie.

Dans les années 1990, la mitoxantrone (Novantrone[®]) a été la première chimiothérapie approuvée pour le cancer de la prostate métastatique. En 2004, une étude comparant Novantrone[®] et docétaxel (Taxotère[®]) a démontré que le Taxotère[®] prolongeait la survie des patients atteints de cette pathologie.

Le Taxotère[®] est donc devenu le traitement de chimiothérapie utilisé en première intention lorsque l'hormonothérapie ne suffit plus.



Anatomie de l'appareil urogénital masculin

Plus récemment, le cabazitaxel (Jevtana[®]), une nouvelle chimiothérapie à base de taxanes, a été étudiée après échec du Taxotère[®]. La comparaison Novantrone[®] et Jevtana[®] a montré un bénéfice en terme de survie pour le traitement par Jevtana[®].

En revanche, la toxicité du Jevtana[®] est globalement supérieure à celle de la Novantrone[®].

Le parcours du Jevtana[®] en vue de rendre son accès possible aux patients a été celui décrit dans l'article précédent et l'AMM a été obtenue en Europe en mars 2011.

Le médicament a été disponible grâce à une ATU jusqu'en juillet 2011 mais depuis... Le Jevtana® n'est toujours pas commercialisé...

Parallèlement, et sans remettre en cause l'autorisation accordée pour ce produit, les autorités de santé ont émis des requêtes sur la toxicité du Jevtana®; L'une de ces requêtes concerne la toxicité rénale du produit et a conduit à la mise en place de l'étude **PROSELICA**.

Le but de l'étude **PROSELICA** à laquelle nous participons activement depuis juin 2011, est de répondre à la question suivante : le Jevtana® à la dose de 20mg/m² serait-il aussi efficace mais mieux toléré qu'à la dose de 25mg/m² ?

A ce jour, 13 patients ont pu débuter un traitement par Jevtana® à la Clinique Armoricaine de Radiologie dans le cadre de cette étude. Le surcroît de travail que cela occasionne est important pour l'ensemble du personnel du service d'oncologie, mais pour les patients qui donnent leur consentement et qui sont inclus dans cet essai clinique, c'est **l'unique moyen** actuel de bénéficier de ce traitement dont l'efficacité est prouvée.

Zoom 4 — Janvier 2012

La nanomédecine offre de nouveaux espoirs face au cancer



La cellule : composants internes

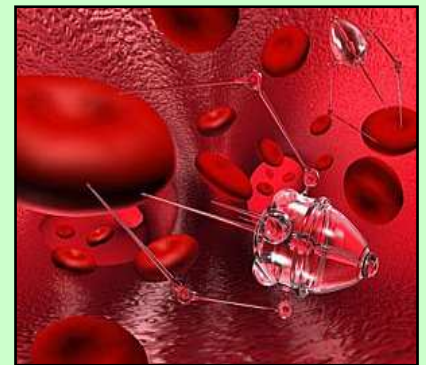
Au cœur de l'infiniment petit, la nanomédecine pourrait un jour s'apparenter à une révolution thérapeutique. Encapsulés dans des nanovecteurs, les médicaments pourraient alors ne viser que les cellules cancéreuses, offrant un **mode de délivrance ultraciblé** qui ouvre de nouvelles perspectives dans la lutte contre le cancer.

En effet, à mesure que la recherche fondamentale explore la biologie des tumeurs, on comprend de mieux en mieux quels sont les mécanismes permettant à la cellule cancéreuse de se multiplier sans jamais mourir. Ce déchiffrage biologique permet d'identifier certaines étapes clés de cette croissance anarchique, et de les bloquer grâce à de nouveaux médicaments.

Cette stratégie de ciblage thérapeutique sera d'autant plus efficace que l'on sera capable de délivrer la molécule active **au cœur de la cellule cancéreuse** et ainsi d'agir contre l'un de ses composants moléculaires (enzyme, récepteur, facteur de régulation génétique, etc...).

Pour atteindre cet objectif, la nanomédecine suscite de nombreux espoirs. Quand on parle de nanomédecine, il est important de rappeler à quelle échelle on se trouve : de l'ordre de 5 à 30 nanomètres (un nanomètre est un milliardième de mètre). En raison de cette taille submicronique, les nano-objets peuvent franchir différentes barrières biologiques et ainsi atteindre une cible précise.

En théorie, il serait donc possible de disposer d'un mini-transporteur, appelé nanovecteur, capable de franchir tous les obstacles pour délivrer son "chargement" au niveau de la tumeur, voire même au niveau de certaines cellules cancéreuses composant la tumeur. Délivré de manière ciblée, le principe actif serait alors délivré en **dose infime**, ce qui en réduit largement les effets secondaires.



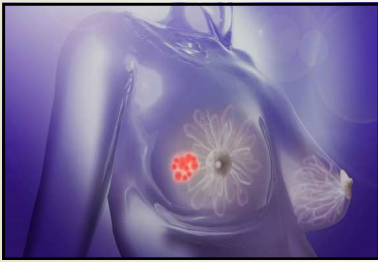
Représentation schématique d'un nanovecteur

Si le principe peut paraître simple, la conception de ces nanovecteurs relève du **défi technologique**. A ce jour, de nombreuses unités de recherche se penchent sur ces nouvelles techniques et de nombreux nanovecteurs sont en cours de développement : nanoparticules polymériques, micelles, nanotubes de carbone, nanocristaux, nanocapsules lipidiques, ...

Ces vecteurs peuvent contenir des médicaments de chimiothérapie, des éléments radioactifs, des molécules capables de bloquer certains mécanismes oncogènes ou du matériel génétique. La recherche fondamentale et les biotechnologies offrent donc des perspectives passionnantes pour poursuivre la lutte contre le cancer. Nous espérons pouvoir un jour en faire bénéficier nos patients par le biais de la recherche clinique.

Zoom 5 — Juin 2012

Le parcours d'un nouveau médicament : le TDM-1

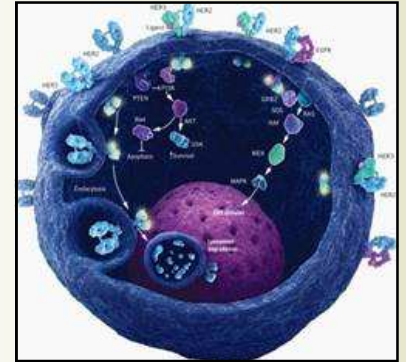


Cancer du sein : le cancer le plus fréquent chez la femme.

Dans notre dernier Zoom, nous avons évoqué le principe des traitements "à la carte" ; dans le Zoom n°2, nous avons exposé le principe des thérapies ciblées avec l'étude EMILIA qui permettait d'accéder à cette nouvelle molécule très prometteuse : le TDM-1 (ou Kadcyra®), combinaison d'un agent cytotoxique (chimiothérapie) et d'un anticorps spécifique de certaines tumeurs du sein (présent dans 20 à 25 % des cancers du sein).

Cette molécule permet de cibler les cellules atteintes avant de les détruire, ce qui épargne mieux les cellules saines et améliore ainsi le rapport entre les bénéfices et les toxicités de ce traitement par rapport aux traitements "classiques".

Le parcours de ce médicament se poursuit : une série d'études cliniques est en cours, étape obligatoire qui précède l'obtention de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et l'accès tant espéré pour les patientes à ce traitement. Ce délai, cette attente, sont toujours trop longs, mais ils sont indispensables pour la sécurité des patients et pour avoir la preuve scientifique de l'efficacité d'un médicament.



La cellule : récepteurs membranaires et voies de signalisation intracellulaires.

L'étude EMILIA, citée précédemment, est toujours en cours à la Clinique Armoricaine de Radiologie. Une randomisation (sélection aléatoire) désignait quelles patientes recevraient le traitement habituel et lesquelles seraient traitées avec le TDM-1. L'efficacité supérieure du TDM-1 a été démontrée grâce à cette étude (résultat publié en octobre 2012).

Suite à ce résultat positif, les patientes ayant récidivé après avoir reçu le traitement habituel et ayant éven-

L'étude KAMILLA, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi du TDM-1 en l'administrant à un grand nombre de patientes, est également en cours actuellement chez nous. Le nombre de "places" dans cette étude est malheureusement très limité, mais nous avons pu inclure 11 patientes avant que le recrutement ne soit stoppé. Étant le seul centre en Bretagne à être ouvert pour cette étude, d'autres hôpitaux de la région ont eu la possibilité de nous adresser leurs patientes afin de leur donner accès au TDM-1. Une 2^{ème} phase devrait débuter ce mois-ci : le nombre de patientes va être augmenté, permettant ainsi à de nouveaux centres d'inclure et aux centres ayant déjà inclus, comme le nôtre, d'inclure de nouvelles patientes, mais à un rythme très limité.

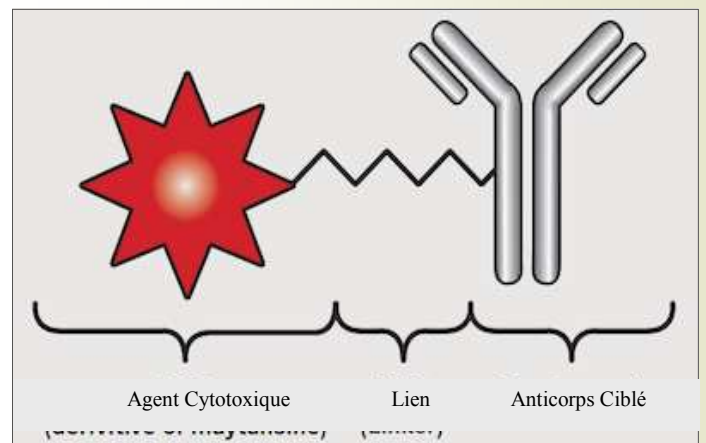


Schéma du TDM1.

L'un des freins pour l'accès à ce médicament vient de la difficulté de sa fabrication : il faut actuellement 18 mois pour fabriquer un lot de ce traitement complexe.

En attendant l'accès "libre" à ce traitement, nous mettons tout en œuvre pour que le plus grand nombre possible de patientes prises en charge à la Clinique puisse bénéficier de cette avancée importante qui renforce l'arsenal thérapeutique contre le cancer du sein.

L'imagerie pour cibler la thérapie

Les dernières années ont vu arriver dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer des molécules très spécialisées qui combattent la maladie non plus de manière globale en "attaquant" toutes les cellules du corps humain, mais de manière ciblée, en "attaquant" spécifiquement les cellules anormales grâce à des signaux identifiés sur ces cellules malades.

C'est ce que nous appelons les "thérapies ciblées" et dont nous parlons régulièrement dans notre gazette car elles représentent un grand espoir dans la lutte contre le cancer.

Le repérage de ces signaux (ou cibles moléculaires) sur les cellules cancéreuses est généralement effectué en laboratoire d'anatomo-pathologie sur une partie de la tumeur prélevée lors de la chirurgie.

L'étude que nous allons très prochainement débiter à la Clinique Armoricaine de Radiologie, nommée **PROCEED**, innove dans la manière de repérer la présence de cibles spécifiques d'un nouveau médicament, le vintafolide, qui a montré des résultats très prometteurs dans le cancer de l'ovaire.

Le vintafolide est un médicament conjugué : il est constitué d'une molécule de folate (ou vitamine B9) couplé à une molécule de chimiothérapie. Il va cibler les récepteurs de folates, présents dans la très grande majorité des cancers de l'ovaire et très peu présents dans les tissus normaux. Les tissus sains sont ainsi mieux préservés, rendant ce traitement moins toxique et mieux toléré qu'un traitement plus global et moins ciblé.

Ce médicament étant très spécifique, il est probable qu'il soit plus efficace chez les patientes dont la tumeur possède le plus de récepteurs de folates. Il serait donc judicieux de pouvoir repérer les patientes dont les lésions sont porteuses de cette cible.

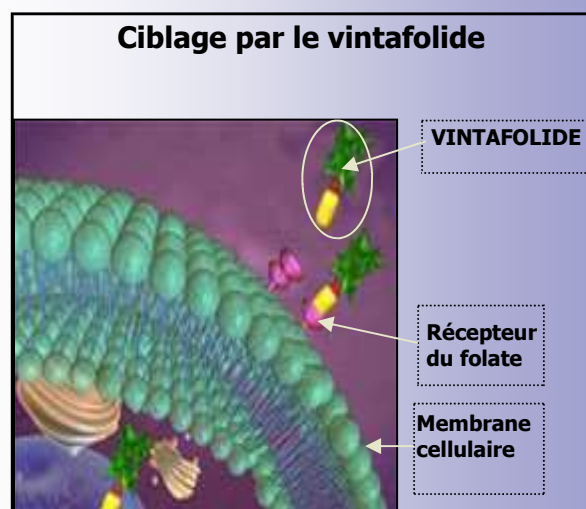
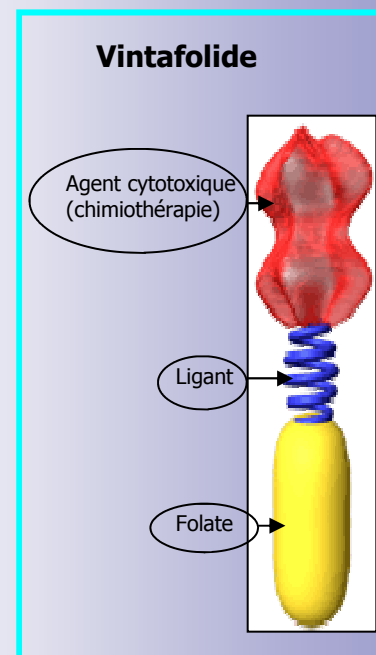
Le laboratoire a donc mis au point un produit de diagnostic "compagnon", l'etarfolatide, qui doit permettre d'identifier les patientes dont les lésions cancéreuses sont porteuses de la cible du vintafolide.

L'etarfolatide est couplé à un traceur et possède une affinité particulière pour les récepteurs de folates.

Dans l'étude PROCEED, les patientes devront passer un SPECT-scanner qui est un examen se rapprochant d'une scintigraphie : Une caméra spéciale va repérer le traceur et le superposer à des images anatomiques classiques de scanner, permettant ainsi de localiser les éléments pathologiques concernés.

Cet examen permettra de déterminer si l'etarfolatide est utile pour identifier les patientes porteuses de récepteurs de folates en étudiant s'il y a un lien de cause à effet entre la proportion de lésions porteuses de la cible recherchée et l'efficacité du traitement par le vintafolide.

Zoom 7 — Janvier 2014



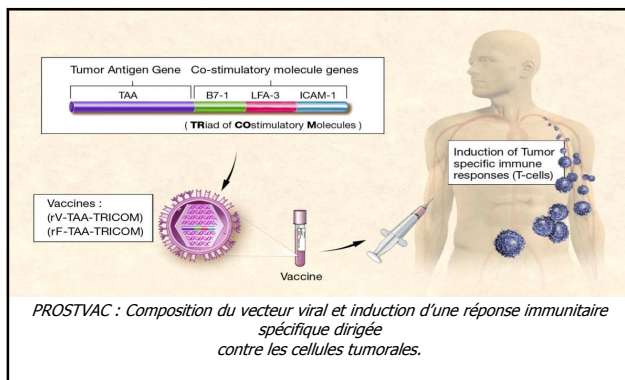
Etude clinique **PROSPECT** : cancer et vaccination

Les patients concernés par l'étude PROSPECT sont les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade métastatique ayant reçu un traitement hormonal, mais l'ascension de leur taux de PSA montre qu'il n'est plus efficace, la maladie n'est plus contrôlée par l'hormonothérapie. Cependant, l'étude est destinée aux patients qui ne présentent pas ou peu de symptômes liés à la pathologie et pour lesquels un traitement analgésique puissant n'est pas nécessaire.

Le produit étudié dans cet essai, le **PROSTVAC**, est un vaccin. Comme tout vaccin, l'objectif est de provoquer une réponse immunitaire à un élément spécifique. Ici, le vaccin va provoquer une réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses de la prostate.

Le **PROSTVAC** est composé de 2 vecteurs viraux :

- **PROSTVAC-V** : virus de la vaccine, qui a été utilisé pour vacciner contre la variole des millions de personnes jusque dans les années 1970. L'injection de ce produit nécessite quelques précautions dans les jours qui suivent, c'est-à-dire lors des 2-3 premières semaines du traitement.
- **PROSTVAC-F**, virus issu de la variole aviaire, non transmissible aux humains.



Ces 2 virus contiennent des gènes humains, dont le gène du PSA, modifié de manière à être "repéré" dans l'organisme comme étant "à détruire" par le système immunitaire du patient.

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, et donc les cellules cancéreuses.

Ajouté à ce vaccin, l'étude va évaluer l'intérêt de l'ajout d'une injection (sous-cutanée également) de GM-CSF, un produit connu et utilisé couramment, qui stimule la production de certains globules blancs dans l'organisme, intervenant ainsi dans le processus immunologique.

Dans l'étude internationale **PROSPECT**, les patients seront répartis de manière aléatoire dans l'un des 3 groupes de traitement suivants :

- Vaccin expérimental (**PROSTVAC-V + F**) + GM-CSF
- Vaccin expérimental + placebo du GM-CSF
- Double placebo (vaccin inactif + placebo du GM-CSF)



Chaque patient volontaire et remplissant les critères de sélection de l'étude a donc deux chances sur trois de recevoir le vaccin expérimental, mais cette étude est menée "en aveugle", c'est-à-dire que ni le patient, ni le médecin ne saura si le patient a reçu le produit ou du placebo.

L'utilisation du double placebo est ici acceptable car il s'agit d'une maladie peu agressive qui ne nécessite pas la mise en place d'une chimiothérapie immédiate. Dès que le besoin sera présent, chaque patient se verra bien sûr proposer un autre traitement adapté à sa situation.

Nous sommes, avec ce produit à l'essai, au cœur de l'innovation dans le domaine du cancer : l'utilisation du concept de vaccination n'est pas courante en cancérologie, et nous souhaitons, comme lors de chaque étude clinique, faire bénéficier le plus possible nos patients des dernières avancées de la médecine, que ce soit pour chacun de ceux qui prendront part à cette étude mais aussi pour les futurs patients.