

## COMPTE-RENDU REUNION GROUPE PHARMACOLOGIE 15/03/2012

Présents : I Aerts, C Joubert, C Gampard, N Corradini, B Georger, N Entz-Werle, MC Le Deley, M Delattre, C Giraud (+ 2 ARC URC Cochin), P Leblond, F Doz, P Chastagner, D Frappaz, G Vassal, A Verschuur, A Di Giannatale, Judith Landmann-Parker.

### OTOPLAT (voir diaporama annexe)

C Giraud expose le rationnel, les données disponibles de la littérature et les objectifs de l'étude OTOPLAT décrivant que chez l'enfant l'ototoxicité induite par les sels de platine peut être fréquente notamment après cisplatine (15% de Brock grade 3-4). Chez l'adulte et d'une moindre manière chez l'enfant (moins de littérature), des polymorphismes de la famille des GSTs ont été associés à une prédisposition (ou protection) à l'ototoxicité secondaires aux sels de platine (notamment cisplatine). Par exemple, le génotype null pour GSTM1/GSTT1 (aucune activité de l'enzyme) ferait majorer ce risque d'ototoxicité, en raison sans doute d'une moindre détoxification de ces composés à propriétés oxydantes.

Par ailleurs des polymorphismes de transporteur (MRP2, OCT2) ou d'autres enzymes du métabolisme (TPMT, COMT) ont déjà été associés dans la littérature à une toxicité accrue du cisplatine.

M Delattre décrit l'état actuel de l'étude retrospective cas/témoins avec pour objectif d'identifier des facteurs génétiques pouvant prédisposer à une ototoxicité des sels de platine. Ceci pourrait permettre d'identifier les patients à risque accru d'ototoxicité et d'adapter leur prise en charge en fonction de ce paramètre (modification du schéma thérapeutique, ajustement des posologies) et peut-être de leur proposer un traitement antioxydant préventif en association de leur traitement par platines.

Le nombre de patients nécessaires est de 60 cas de Brock grade 3 / 4 et 120 témoins (grade 0). Début d'inclusion fin 2010, fin décembre 2013.

Actuellement 52 inclusions, 34 cas, 18 témoins (+ 19 patients en cours d'inclusion).

79 patients sélectionnés + 11 en cours de validation médicale

Raison principale de non-inclusion des cas est l'absence d'audiogramme au diagnostic.

Par le biais d'investigateurs principaux de protocole (tumoraux), 246 dossiers supplémentaires potentiels ont été sélectionnés, qui donneront suite à une nouvelle analyse de dossiers dans les centres. Pour cela, il est prévu que deux TEC de l'URC/CIC se déplacent dans les centres. Il faudrait que les investigateurs principaux puissent leur donner l'accès aux dossiers.

Par ailleurs un autre moyen serait que les investigateurs des centres contactent les services d'ORL référents effectuant les audiogrammes pour élargir la sélection de patients.

G Vassal fait la remarque qu'une cohorte française de patients guéris exposés aux platines est en train d'être créée, au-delà des patients inclus dans l'étude. Il serait intéressant de définir comment

ces informations peuvent être colligées et introduites dans une cohorte prospective qui sera fort intéressant pour tous les autres projets qui émergeront.

### **CILENT (Leblond, voire diaporama annexe)**

PL présente rationnel + expérience clinique chez l'adulte + 1 étude en pédiatrie montant peu de toxicité. Il rappelle le design 3x3 de cette étude de phase 1/2 actuellement en cours dans les centres du GP et des données précliniques.

Actuellement en cours du 5<sup>ème</sup> palier sans DLT jusqu'à présent. Si absence de DLT à ce palier, extension de 24 patients à ce palier, ce qui évitera tout temps d'attente pour inclusion. A noter que plusieurs patients n'ont pu être inclus pour cause de la méthodologie 3+3. On suggère de recenser le nombre de patients recusés pour cette raison, ce qui sera utile pour améliorer les futurs designs d'études.

Il est important d'obtenir des informations sur l'état d'avancement et les résultats du développement chez l'adulte car ceci va conditionner la poursuite éventuelle du développement chez l'enfant et les conditions de valorisation du programme pédiatrique porté par la SFCE.

### **SFCE METRO 01 (Verschuur, voire diaporama annexe)**

AV présente l'état actuel de l'étude de phase 2 de cette association métronomique de 4 molécules dans 6 groupes de tumeurs solides en rechute/progression. On rappelle que le design est un 2-stage design. Actuellement 42 patients inclus, notamment dans le groupe « autres tumeurs cérébrales » (composition mixte), sarcomes osseux (8/10 ostéosarcomes), neuroblastome (8/10 inclus).

La toxicité semble acceptable mais on attend l'analyse des 12 premiers patients ayant eu 2 cycles dont les données sont monitorées.

Dans le groupe des tumeurs cérébrales on note une absence de progression pendant presque 1 an chez 2/3 patients atteints de gliome de bas grade, motivant les PI et Comité Indépendant de poursuivre l'inclusion de la 2<sup>ème</sup> tranche dans ce groupe et de suggérer de favoriser l'inclusion de cette pathologie pour les 6 patients restants à inclure (actuellement 12/18 inclus), permettant une analyse préliminaire sur 9 patients avec gliome de bas grade. Cette proposition est acceptée par les participants avec également la suggestion d'inclure plus de patients atteints de cette pathologie dans un 2<sup>ème</sup> temps.

La proposition d'AV (+ CIS) concernant l'arrêt des inclusions des ostéosarcomes est validée. Concernant la proposition de poursuivre avec uniquement des sarcomes d'Ewing (pour la deuxième tranche) est à risque d'inclusion pauvre car le traitement d'entretien actuel des Ewing métastatiques ou en rechute comporte déjà Velbé, Endoxan, Celebrex. En cas de rechute après cette association, les cliniciens ne seraient pas tentés d'inclure dans Metro 01. Il est convenu qu'on clôturera le groupe de

sarcomes osseux, et que des éventuels cas d'Ewing pourront être inclus dans l'étude dans le groupe de tumeurs « autres » (le cas échéant).

GV suggère d'inclure des échantillons d'autres centres pour l'étude ancillaire même si les paramètres étudiés ne pourront pas tous être mesurés. A voir avec labo Marseillais.

MCLD suggère d'inclure les progressions rapides dans l'analyse finale, ce qui est prévu. Par ailleurs GV note qu'il est souhaitable de comparer la durée de stabilisation par rapport aux traitements précédents, un nouveau critère de plus en plus utilisé chez l'adulte (voir publication Von Hoff).

### **RAPIRI (Entz-Werle, voire diaporama annexe)**

Mise au point sur l'état d'avancement de l'étude de phase I RAPIRI, actuellement au 5<sup>ème</sup> palier de doses. Discussion sur la nécessité de prévention par l'antibiothérapie systématique par Oroken. Il est convenu de faire cela pendant le 1<sup>er</sup> cycle uniquement afin de limiter la création de résistance.

L'étude ancillaire (CEC/CEP) a été interrompue pour cause de limite de détection. Sera éventuellement repris en phase 2.

### **ETUDES PHASE 1 ET 2 EN COURS (DE PREPARATION) (Geoerger, voire diaporama annexe)**

#### **Version modifiée sur site après commentaires**

#### **Leucémies :**

##### **Phase 1 et/ou phase 2:**

- PKC412 (inhibiteur Flt3)
- Nilotinib (BCR/ABL)
- Dasatinib
- Clofarabine + daunoxome/cytarabine
- Bortezomib + combi réinduction LAL
- Anti CD 22

#### **Tumeurs solides**

##### **Phase 1 et/ou phase 2:**

#### **LDE225 :**

- actuellement dernier palier en cours. molécule toxique sur croissance en long terme. Extension prévue pour les médulloblastomes chez enfant/adulte dans plus grand nombre de centres.

- Par ailleurs étude concurrentielle en discussion (Frappaz) avec molécule anti-SHH + TOTEM en pédiatrie (nombreux centres).
- Discussion si 2 études faisables en parallèle dans cette pathologie rare.

Myocet (P. Chastagner):

- 3<sup>ème</sup> pat dernier palier, si absence de DLT, encore 3 pat à inclure, et fin d'étude.
- Moins de cardiotoxicité, myélotoxicité semble comparable.
- Discussion sur projets suivants qui restent à définir (gliome, sarcomes ?). Souhais éventuels du laboratoire non déterminés.

Ridaforolimus, dalozutumab :

Ph 1 RIDA single drug débuté à l'IGR, Curie et IHOP, Dalo mono-drogue également ouverte et leur association est à suivre.

SGN35 (anti CD 30 conjugué) dans rechute lymphome anaplasique, Hodgkin: Ph 1 ouvert Trousseau, à ouvrir à Bordeaux, IHOP.

VI/ VIT : 2 pat inclus

MIITOP : 17 pat inclus ; étude récemment réouverte après observations de toxicité plaquettaire.

HERBY : 12 pat inclus

BERNIE : 81 patients inclus et donc futility va être analysée ; EMA OK avec extension d'inclusions.

TOTEM2 ; connaîtra nouvelle cohorte pour MB/PNET suite aux résultats favorables de la première cohorte (5/9 réponses en MB).

O3K (Vassal) : étude européenne sur tous les centres ITCC comprenant 2 cohortes de patients (cut off 6 ans) avec tumeurs solides pour déterminer la PK d'une nouvelle solution buvable d'endoxan. La PK sera comparée soit à cp classique d'endoxan (>6 ans), soit à forme IV (<6A, permettant d'étudier biodisponibilité). A priori 1 cycle de 28 jours, puis ensuite choix libre pour investigateurs.

Début d'étude prévu pour juin 2012.

## **Plateforme méthodologique**

MCLD pose la question du besoin éventuel parmi les investigateurs d'une plateforme méthodologique nationale pour développer des méthodologies innovantes pour essais précoces. Des besoins existent aussi au-delà des essais précoces. Le sentiment unanime est qu'il existe effectivement un tel besoin et également en terme de soutien « classique » en méthodologie pour les protocoles d'essai précoces « conventionnels ». Il est convenu que cette plateforme devra connaître une participation large au sein des centres GP. Un courrier d'information sera à faire circuler par les responsables du GP.

## **Sélection de centre phase 1**

AV introduit l'impression parmi certains membres du GP d'inégalité d'attribution/répartition de projets d'essais cliniques précoces parmi les centres investigateurs, avec une prédominance constante de centres parisiens en cas d'étude pauci-centrique. Ceci pose un problème géographique et une contrainte certaine pour les patients potentiellement éligibles. Par ailleurs, on souligne l'aspect peu motivant pour les centres non-parisiens. FD reconnaît cette situation mais considère qu'il est difficile de refuser quand un industriel vous propose une étude. FD décrit qu'il a plaidé auprès de Novartis (LDE225) pour augmenter le nombre de centres mais en vain. GV considère que le problème est moins présent qu'il y a quelques années. Il constate que le portefeuille d'étude présenté le démontre aujourd'hui avec une variété de typologie d'étude et de participation au sein du GP-SFCE. Par ailleurs GV considère qu'il est important de maintenir l'IGR et Institut Curie en tant que « moteurs » pour l'inclusion des patients en France, en particulier dans les études First in Child. Le niveau élevé de recrutement des centres Parisiens (souvent au premier rang) dans ces études souvent internationales et compétitives donne un rationnel fort pour obtenir un troisième centre français dans ce type d'études. PC note qu'il est difficile d'accepter que certaines études ne soient uniquement ouvertes à Paris et ce notamment du point de vue des patient et des parents, et qu'il serait souhaitable que les centres parisiens se répartissent les études de phase 1 tout en laissant la place à 1-2 autres centres en France pour participer.

Il est convenu que ce sujet sera abordé lors d'une prochaine réunion.