



Protocole de la 6^e rencontre du groupe d'entraide GIST Suisse le vendredi 24 avril 2009 à Zurich

Prologue

Le Dr Ulrich Schnorf, directeur du groupe d'entraide GIST Suisse, représentant de l'organisation Das Lebenshaus Deutschland et du Life-Raft-Group USA, nous a soudainement quittés le 15 mars 2009. Ueli Schnorf a lutté avec succès pendant des années contre sa GIST et défendu les intérêts des patients avec énormément d'engagement et de compétence. Il n'a pas succombé à sa GIST mais à un lymphome non hodgkinien. Ce dernier était, outre la GIST et un adénocarcinome du poumon, le troisième cancer d'Ueli Schnorf.

Cette 6^e rencontre du groupe d'entraide GIST Suisse le 24 avril 2009 revêtait une importance particulière pour Ueli Schnorf, même lorsqu'il se trouvait à l'hôpital. Ce travail d'organisation a été repris par Helga Meier Schnorf. Markus Wartenberg, porte-parole de l'organisation Das Lebenshaus Allemagne, s'est proposé en tant que modérateur.

Comme lors des années précédentes, ce procès verbal se donne pour objectif d'offrir une vue d'ensemble des présentations. Lors de cette 6^e rencontre à Zurich, des experts renommés dans le domaine des GIST nous ont fourni les dernières informations actuelles sur les résultats de recherche, le diagnostic et le traitement des GIST. Dans ce domaine, les activités de recherche sont très intenses et débouchent relativement vite sur de nouveaux résultats importants pour les personnes touchées par ces tumeurs.

Pour obtenir des informations détaillées et complètes, nous encourageons le lecteur à consulter le **Guide pour les patients GIST**, dont la **2^e édition paraîtra en septembre 2009**. Ce guide est disponible dans de nombreuses langues. Vous trouverez également un grand nombre d'informations importantes sur notre site Internet www.gastrointestinale-stromatumoren.com et celui de Das Lebenshaus www.lh-gist.org.

Une traduction simultanée allemand-français-allemand a été offerte pendant toute la manifestation.

Date: Vendredi 24 avril 2009

Lieu : Buffet de la gare de Zurich, Au Premier, salles Alcina, Lulu, Norma pour la pause café/déjeuner Les Trouvailles et restaurant Au Premier.

Programme: 10h00 – 13h00 Présentations avec questions et réponses

Avec pause café et déjeuner debout

14h10 – 15h45 Présentations avec questions et réponses

15h45 – 16h30 Conclusions, perspectives, remerciements



Personnes présentes

Total des personnes présentes: 85

66 personnes touchées par les GIST, dont la moitié de patients et d'accompagnateurs, 54 germanophones et 12 francophones.

Invités:

Markus Wartenberg, Francfort, porte-parole de l'organisation Das Lebenshaus Allemagne

Anna Costato, Milan, directrice de l'Associazione Italiana GIST, Italie

Candy Heberlein, présidente de la Fondation de soutien à la transplantation de moelle osseuse (Stiftung zur Förderung der Knochenmarktransplantation)

Experts intervenants:

Pr. Stephan Dirnhofer, directeur du département d'histopathologie, Université de Bâle

Dr Sebastian Bauer, Clinique Universitaire Essen, Allemagne

Dr Michael Montemurro, CHUV Lausanne

Dr Nicolas Widmer, CHUV Lausanne

Médecins issus de cliniques compétentes dans le domaine des GIST (Suisse):

Pr. Urs Metzger, Hôpital Triemli, Zurich

Dr Christian Buchli, Hôpital cantonal Graubünden Chur

Représentants d'entreprises actives en oncologie:

Dr Erich Weber, Novartis Pharma Schweiz AG,

Mr Andrea Wilhelm, Novartis Pharma Schweiz AG

Mme Sandra Wenk, Novartis Pharma Schweiz AG

Mme Martina Müller, Pfizer AG

Dr Christian Kruhl, Pfizer AG

Directeurs régionaux:

Matthias Merki, groupe Suisse nord-ouest

Urs Notter, groupe Suisse centrale

Traducteurs simultanés: Susanne Blach et Chaime Calvé

Ingénieur du son de la société Bluetrac: Alois Imfeld

Excusés:

Bristol Myers Squibb Suisse, en raison d'un événement interne

Herbert Blatter, directeur régional Romandie, pour des raisons de santé

Jürg Forster, directeur régional Suisse orientale, pour des raisons de santé



Mot de bienvenue

Markus Wartenberg, porte-parole de l'organisation Das Lebenshaus, en Allemagne, salue tous les participants et exprime sa profonde peine concernant le décès du Dr Ulrich Schnorf.

Depuis 6 ans, ce dernier participait toujours avec beaucoup d'enthousiasme à la rencontre du groupe d'entraide GIST Suisse à Zurich. Cette année, le Dr Ulrich Schnorf, l'« acteur principal », l'âme du groupe, manque à l'appel. Markus Wartenberg se souvient encore comment, il y a 7 ans, l'idée de l'organisation Das Lebenshaus et du groupe d'entraide des patients GIST est venue au sein d'un tout petit cercle de personnes à Diessenhofen.

Ulrich Schnorf était l'un des cofondateurs de Das Lebenshaus et membre de son comité médico-scientifique. Il a fondé le groupe d'entraide des patients GIST Suisse. Il organisait cette rencontre et s'occupait intensément des besoins et des problèmes des personnes touchées par les GIST. Il était également très actif en coulisses. Ulrich Schnorf cherchait les médecins et le personnel de soin ayant une expérience de cette maladie rare. Il a discuté avec de nombreux spécialistes travaillant dans ce domaine, aussi bien des médecins que des représentants d'entreprises. Ulrich Schnorf essayait de rassembler différents partenaires afin d'améliorer la qualité du traitement des GIST grâce aux connaissances des experts. Il a réussi à établir la communication entre les hôpitaux spécialisés dans les GIST afin de les faire réfléchir sur des projets de collaboration possibles et leurs points communs.

Markus Wartenberg demande à l'assistance de respecter une minute de silence à la mémoire d'Ulrich Schnorf et de tous les patients qui nous ont quittés lors des derniers mois. Il remercie Helga Meier d'avoir trouvé le courage d'organiser cette réunion malgré le décès de son mari et déclare la 6^e rencontre du groupe d'entraide GIST Suisse ouverte.

Intervenants

Ce procès verbal a été dressé à partir des enregistrements audio et se donne pour but de résumer les principaux points mis en lumière par les intervenants.

Nouveau site internet du groupe d'entraide GIST Suisse

Membre Vito Mediavilla, responsable de la présence Internet de la société Mettler-Toledo

Vito Mediavilla présente le nouveau site Internet en remarquant qu'il ne nécessite pas beaucoup d'explications (si cela n'était pas le cas, ce site serait mauvais). Il montre où ce site Internet se trouve. Il est un peu compliqué de se souvenir du lien: www.gastrointestinale-tromatumoren.com et la voie la plus simple est de taper **gist schweiz** dans Google www.google.ch

Le contenu de ce site est en Allemand, mais 80% a été traduit en français. Les textes sont mis à jour en permanence. Il est possible de choisir la langue sur la première page (homepage).

Il est important pour tous de rester à jour, c'est pourquoi les actualités sont désormais visibles sous « Aktuelles ». Tous les membres et leurs amis sont incités à participer afin de vraiment maintenir l'actualité et l'intérêt de ce site.

Vito Mediavilla encourage tout le monde à donner des idées, des souhaits, des suggestions ainsi qu'à rapporter les erreurs se glissant dans le nouveau site. Son adresse email est vito@mediavilla.ch et il est joignable également par l'intermédiaire d'Helga Meier ulrich.schnorf@bluewin.ch

Markus Wartenberg rend hommage aux efforts de Vito Mediavilla et de ses deux prédécesseurs Georges et Alain Meyer.



Intervenants et experts

Importance et stratégie de génotypage des tumeurs dans le cadre du diagnostic et du traitement des GIST

Pr. Stephan Dirnhofer, directeur du département d'histopathologie, Institut de Pathologie, Université de Bâle

Introduction

Le Pr. Dirnhofer explique que les connaissances issues de la recherche et du traitement des tumeurs GIST au cours de la dernière décennie constituent un modèle pour le traitement anticancéreux. En effet, le traitement des patients porteurs de ce type extrêmement rare de tumeurs est exemplaire dans le domaine de la thérapie antitumorale: identification de la cause de la tumeur et traitement de cette dernière de manière ciblée.

Les GIST sont des caméléons. C'est pourquoi le diagnostic est difficile, aussi bien au niveau macroscopique (à l'œil nu) que microscopique. L'aspect morphologique (forme, structure) de ces tumeurs sous le microscope est très différent. Il était donc très ardu auparavant pour les pathologistes de diagnostiquer correctement ces tumeurs. Des diagnostics erronés ont été souvent posés à cause de l'absence de critères d'identification solides. Ces derniers existent désormais et les pathologistes peuvent à présent parfaitement identifier ces tumeurs. L'examen de l'antigène CD 117, présenté à la surface des GIST et correspondant au récepteur KIT, permet d'identifier les GIST KIT/CD117. Il peut être déterminé grâce à une coloration dite immunohistochimique. Les GIST dont la surface est dépourvue de CD117/KIT sont des exceptions.

Quand doit-on effectuer une détermination des mutations pour le diagnostic ?

Grâce à cette coloration immunohistochimique et à la morphologie que présente la tumeur sous le microscope, les pathologistes peuvent poser un diagnostic. Le génotypage est nécessaire dans seulement 10-15% des cas : lorsque les tumeurs sont dépourvues de CD117/KIT et lorsque le diagnostic l'exige. Ces GIST sont appelées GIST sauvages. Une grande partie de ces tumeurs portent des mutations dans le PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha). Ce récepteur appartient au même groupe que le récepteur KIT et ces deux molécules sont tellement similaires que l'on pourrait presque parler de sœurs jumelles.

Pourquoi et quand a-t-on besoin d'une détermination des mutations pour choisir le traitement adapté ?

La détermination des mutations est rarement nécessaire (voir ci-dessus) pour poser le diagnostic. Elle s'avère en revanche souvent utile pour fournir des informations aux oncologues, par exemple sur la réponse du patient au traitement par l'imatinib ou sur la dose d'imatinib à administrer

Grâce à la détermination des mutations, le pathologiste peut filtrer les patients avec une résistance primaire. Désormais, on connaît certaines mutations de résistance primaire qui ne réagissent absolument pas au traitement par l'imatinib, de même que des mutations qui répondent moins bien au traitement ou qui nécessitent une dose de médicament plus élevée. À l'inverse, il est possible de prédire une bonne réponse à la thérapie. À l'avenir, le nombre des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) sur le marché va devenir de plus en plus important. Il sera peut-être possible de sélectionner un certain ITK contre une certaine mutation comme on peut aujourd'hui choisir l'antibiotique adapté parmi les nombreux produits disponibles en cas d'infection bactérienne.



Comment se déroule un examen pathologique ?

Comment fait-on une analyse des mutations ?

Souvent, le diagnostic de GIST est suspecté d'un point de vue clinique. Les pathologistes doivent ensuite le confirmer grâce à une biopsie ou un échantillon de tissu prélevé lors d'une opération.

Le tissu tumoral, issu par exemple d'une opération ou d'une biopsie, est en premier lieu plongé dans le formol. Ce dernier est un produit de fixation, tout comme l'alcool pur, qui prévient les processus de dégradation. Ensuite, la préparation est plongée dans de la cire (paraffine) pour couler des blocs. Pour une meilleure visualisation, le Pr. Dirnhofer a apporté un bloc tumoral. Ces blocs contenant le tissu fixé peuvent se conserver pendant au moins 20 ans. Le matériel génétique, l'ADN, peut également se conserver dans le tissu pendant toutes ces années. Le bloc contenant le tissu est alors coupé en tranches très fines. Ces dernières sont colorées et utilisées pour réaliser les examens microscopiques et immunohistochimiques. De même, il est possible d'effectuer une analyse des mutations sur ces tissus, après en avoir extrait le matériel génétique. Pour ce faire, une solution d'extraction est ajoutée (comme dans une recette de cuisine). Ensuite, l'ADN est introduit dans un séquenceur, un appareil totalement automatisé permettant de déterminer la séquence du matériel génétique, à savoir l'ordre dans lequel il est agencé. Les pathologistes peuvent ensuite voir s'il existe une mutation et dans quel exon elle se trouve. Ce rapport est alors envoyé au médecin traitant, en général un oncologue qui poursuit le traitement en fonction de ces informations.

Durée et coûts d'une détermination des mutations

La détermination des exons peut théoriquement être effectuée en 48 heures. Dans la pratique, on attend d'avoir plusieurs analyses à faire (environ une fois par semaine). Le résultat d'une analyse des mutations est disponible en général après 5 jours ouvrables. En cas de difficultés, lorsqu'il s'avère nécessaire d'extraire de nouveau, deux ou trois jours supplémentaires sont nécessaires. Il est donc réaliste de parler d'une semaine pour recevoir les résultats de la détermination des mutations et de 48 heures en cas d'urgence.

Ce génotypage est en général remboursé par les caisses. Il est économique et peut faire économiser beaucoup d'argent lors du traitement. Les frais associés à une analyse de mutations (CHF 700) représentent donc un investissement tout à fait justifié avant d'initier un traitement à env. CHF 50'000.

Possibilités d'optimisation du traitement d'imatinib (Glivec®) par la mesure des concentrations sanguines de médicaments (TDM)

Dr. Pharm. Nicolas Widmer, Division de Pharmacologie et Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV, Lausanne

Afin de maximiser l'efficacité de certains médicaments et de minimiser leurs effets indésirables, il est parfois utile de mesurer leur concentration sanguine chez les patients afin d'ajuster au mieux les doses administrées. Les médicaments qui se prêtent bien à ce type d'approche sont ceux pris à long terme, dont les concentrations sanguines sont très variables d'un patient à l'autre (mais peu chez un même patient au cours du temps) et enfin pour lesquels on a montré qu'il y avait une relation entre ces concentrations sanguines et l'effet du traitement.

L'imatinib (Glivec®) semble être un médicament de ce type. En effet, sa répartition dans le corps humain dépend de systèmes connus pour présenter de grandes différences entre les individus, et l'on peut s'attendre à ce que ses concentrations varient largement d'un patient à l'autre.



Parmi ces systèmes l'un est responsable de la dégradation du médicament dans le foie (métabolisme par ce qu'on appelle le CYP3A4), deux autres de l'expulsion ou de l'entrée du médicament hors ou dans les cellules cibles (transporteurs appelés P-gp et OCT1), alors que le dernier consiste en une protéine (dénommée AAG) qui transporte l'imatinib dans le sang. Chez un même patient, les concentrations sont par contre stables au cours du temps.

La relation qu'il existe entre les concentrations sanguines et l'effet de l'imatinib chez les patients GIST a toutefois été encore peu étudiée (de même pour les autres médicaments du même genre comme le sunitinib). Il est donc prématuré de penser qu'un suivi systématique des concentrations sanguines d'imatinib (monitoring ; approche abrégée par l'acronyme anglais TDM) sera nécessaire chez ces patients. Ponctuellement, il pourrait toutefois être utile de contrôler ces concentrations dans 4 situations : efficacité insuffisante de l'imatinib, apparition d'effets indésirables sérieux et inattendus, risque d'observer des interactions médicamenteuses et enfin, difficultés éprouvées par le patient à prendre régulièrement son traitement.

Afin d'en savoir plus sur l'utilité clinique à long terme de la mesure de ces concentrations sanguines d'imatinib, des études cliniques supplémentaires sont nécessaires. Grâce à la participation de certains patients, la Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques du CHUV conduit actuellement de telles études en partenariat avec les oncologues (pour les GIST) et les hématologues (pour les leucémies myéloïdes chroniques).

Quelles sont les options de traitement après l'imatinib et le sunitinib? Le nilotinib (Tasigna®) et le sorafénib (Nexavar®) en cas de GIST.

Dr Michael Montemurro - Chef de Clinique Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV, Lausanne

Le nilotinib et le sorafénib en cas de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Le Dr Montemurro (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) présente au cours de son exposé les options thérapeutiques après l'échec du traitement par l'imatinib et le sunitinib. Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs rares et incurables lorsqu'elles atteignent un stade avancé. Les chances et la survie globale [1, 2] de ces patients se sont considérablement améliorées depuis l'arrivée de l'imatinib en 2001.[3]

Il est vraisemblable que la quantité d'imatinib dans le sang (sa concentration sanguine) influence également les résultats (demetri JCO 2009). Les fortes concentrations sanguines d'imatinib semblent être corrélées à une amélioration de la survie et de la diminution de la tumeur, ce qui dans tous les cas souligne l'importance de la prise régulière des médicaments (mot clé: « compliance »). Les patients porteurs d'une mutation dans l'exon 9 de KIT commencent à présent le traitement avec 800 mg d'imatinib par jour.[2]

Malheureusement, chez la moitié des patients, en dépit d'une posologie optimale et d'une administration régulière du médicament, une progression de la maladie est enregistrée après environ deux ans de traitement par l'imatinib.[1, 4, 5]

Les causes de ce phénomène résident dans l'apparition de mutations supplémentaires, c'est-à-dire d'autres modifications du patrimoine génétique de la cellule, et dans l'activation de voies de signalisation oncogène alternatives, à savoir des « déviations » de la transmission des informations dans la cellule tumorale.



En cas de progression de la maladie lors du traitement par l'imatinib à la posologie normale, cette dernière est augmentée à 800 mg par jour. Environ un tiers des patients répondent à cette dose [6]. En cas de progression sous 800 mg, le sunitinib représente le traitement de seconde intention. Le sunitinib est une molécule efficace qui est actuellement administrée la plupart du temps à 37,5 mg par jour. Ce mode d'administration, à savoir la prise continue d'une faible dose sans pause, semble être mieux toléré et au moins aussi efficace [7] que le mode autorisé (50mg/jour avec pauses). Néanmoins, après environ six mois de ce traitement, une progression de la maladie est également enregistrée [8-10] et la thérapie doit être remplacée par une autre.

Existe-t-il d'autres molécules pour traiter ces patients?

La réponse à cette question est clairement oui. Deux molécules actives sont disponibles dans ce cas, le nilotinib et le sorafénib.

Le nilotinib est une version issue de la poursuite du développement de l'imatinib. Il atteint dans la cellule tumorale des concentrations efficaces plus élevées, ce qui peut représenter un avantage thérapeutique. Le nilotinib a été testé seul ou en association avec l'imatinib lors d'une petite étude. 18 patients ont été traités par le nilotinib seul en traitement de seconde intention. Une grande partie des patients ont bénéficié d'une stabilisation de la maladie ou même d'une réduction du volume du foyer tumoral. Ce dernier a repris sa croissance après environ statistiquement six mois.[11]

Jusqu'ici, les informations à disposition étaient minces concernant les résultats de traitement chez les patients avec une GIST en progression sous imatinib et sunitinib ou ceux devant interrompre leur traitement par ces derniers à cause de problèmes d'intolérance. Ces patients ont pu être traités par le nilotinib dans le cadre d'un programme de « compassionate use » organisé par l'entreprise Novartis lorsque la maladie satisfaisait à des critères d'inclusion et d'exclusion. Les patients ont reçu 2x400 mg de nilotinib par jour sans pause jusqu'à la progression de la maladie ou la nécessité d'arrêter le traitement à cause des effets indésirables. Douze centres GIST européens ont participé au traitement des ces patients. Le nilotinib est efficace dans le traitement des GIST, et ce en troisième intention. La guérison est bien entendu impossible mais une réduction du volume de la tumeur a tout de même été observée chez quelques patients. L'évaluation de ces 52 patients a montré une stabilisation de la maladie pendant quelques mois et une bonne tolérance au traitement.[12] Une étude de grande envergure sur l'utilisation du nilotinib en traitement de troisième intention est actuellement en cours d'évaluation et le prolongement de la survie en cours de précision. Ces résultats ne sont cependant pas attendus avant l'année prochaine.

Une étude internationale vient de commencer comparant l'utilisation du nilotinib avec celle de l'imatinib dans le traitement de première intention. Cette étude n'a pas lieu en Suisse car l'efficacité du traitement en première intention du dasatinib y est examinée.

Le sorafénib est une autre molécule intéressante pour le traitement des GIST car il est capable d'inhiber non seulement les récepteurs à la surface des cellules mais aussi les molécules de signalisation à l'intérieur de ces dernières. Le sorafénib a été étudié pour le traitement de seconde, troisième et quatrième intention des GIST. Un groupe de travail à Chicago a examiné le traitement par le sorafénib après l'échec de l'imatinib et du sunitinib. Chez 2/3 des patients, un arrêt de la croissance tumorale pendant plusieurs mois a été noté. [13]



Les données provenant de plusieurs centres de cancérologie en Europe prouvent l'efficacité du sorafénib également en traitement de quatrième intention, c'est-à-dire après l'échec de l'imatinib, du sunitinib et du nilotinib. Cette analyse rétrospective a montré une réduction de la taille de la tumeur chez quelques patients et une stabilisation de la maladie pendant plusieurs mois chez plus de la moitié d'entre eux. La dose a dû être réduite chez quelques patients lors du traitement de troisième et de quatrième intention à cause des effets indésirables.

Bien qu'une guérison des GIST avancées ne semble pas possible dans un futur proche, le nilotinib et le sorafénib sont deux molécules disponibles pour le traitement de troisième et de quatrième intention pour lesquelles il existe des preuves solides concernant l'efficacité et la tolérance.

1. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004; 364: 1127-1134.
2. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 10004-.
3. Joensuu H, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056.
4. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-632.
5. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620-625.
6. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751-1757.
7. George S, Blay JY, Casali PG et al. Sunitinib (SU) on a continuous daily dosing schedule in pts with advanced GIST. *ASCO GI Cancers Symposium* 2008; (Abstr.t No 39).
8. Reichardt P, Kang Y, Ruka W et al. Detailed analysis of survival and safety with sunitinib (SU) in a worldwide treatment-use trial of patients with advanced GIST. *ASCO Meeting Abstracts* 2008; 26: 10548-.
9. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-1338.
10. Demetri GD, Huang X, Garrett CR et al. Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib (SU) vs. placebo (PL) in advanced GIST after imatinib (IM) failure. *ASCO Meeting Abstracts* 2008; 26: 10524-.
11. Blay JY, Casali PG, Reichardt P et al. A phase I study of nilotinib alone and in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST): Study update. *ASCO Meeting Abstracts* 2008; 26: 10553-.
12. Montemurro M, Schoffski, Reichardt et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009.
13. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26: 10502-.

Études actuelles sur les GIST: le dasatinib (Sprycel®).

Dr. Michael Montemurro - Chef de Clinique Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV, Lausanne

Le dasatinib dans le traitement de première intention des tumeurs stromales gastro-intestinales – Une étude multicentrique de phase II du SAKK

Le « groupe de travail suisse de recherche clinique sur le cancer » (Schweizer Arbeitsgruppe klinische Krebsforschung (SAKK)) mène une étude clinique sur le traitement de première intention des tumeurs stromales gastro-intestinales par le dasatinib. Tous les grands centres spécialisés en Suisse y participent, de même que des hôpitaux en Allemagne (Essen), en France (Paris, Lyon, Bordeaux, Marseille et Strasbourg) et en Pologne (Varsovie). Le Dr Montemurro fait le point sur la situation.

Le pronostic en cas de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) s'est considérablement amélioré depuis l'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK). Malheureusement, chez la moitié des patients, la maladie progresse après 18-20 mois [1] sous le traitement de première intention par l'imatinib. C'est pourquoi de nouvelles options thérapeutiques sont urgemment nécessaires et les groupes de travail du monde entier cherchent des alternatives. Les efforts de recherche se concentrent surtout sur l'extinction d'autres « commutateurs cancéreux » dans les cellules tumorales ou sur un renforcement de l'inhibition du récepteur afin d'obtenir un meilleur contrôle de la tumeur (ou sur les deux). L'idéal serait bien entendu de disposer d'un médicament permettant de guérir les GIST avancées, mais cette perspective semble malheureusement hors de portée dans un futur proche.



Le dasatinib est une nouvelle molécule prometteuse permettant d'obtenir d'excellents résultats associés à une bonne tolérance en cas d'échec de l'imatinib dans le traitement de la LMC [2]. Le dasatinib est donc autorisé dans le traitement de seconde intention de la LMC. Le dasatinib est l'un des inhibiteurs les plus puissants de la tyrosine kinase bcr-abl. Il est actif envers la forme active et inactive de cette enzyme, même dans les lignées cellulaires résistantes à l'imatinib [3]. Ces données expérimentales plaident pour l'efficacité du dasatinib également en cas de GIST, c'est pourquoi cette étude a été initiée.

Un aspect important inhérent à la conception de cette étude était la possibilité pour les patients de passer aussi rapidement que possible à l'imatinib en cas d'absence d'efficacité du dasatinib. La tomographie à émission de positrons (TEP) a été alors utilisée car les méthodes radiographiques habituelles (tomographie computerisée etc.) ne permettent d'évaluer de manière sûre la réponse au traitement par l'ITK qu'après plusieurs mois. La TEP, en revanche, permet un examen de la réponse thérapeutique après quelques jours de traitement déjà. L'examen précoce de la réponse par la TEP permet également d'obtenir des informations sur la survie globale et la survie sans progression [4]. Par rapport aux procédures d'imagerie médicale habituelles (TC...etc.), cette méthode offre donc l'avantage significatif de permettre une surveillance étroite et un ajustement du traitement.

Tous les patients dont la GIST est positive à l'examen de TEP avant le début de l'étude et n'ayant jamais suivi de traitement par un inhibiteur de tyrosine kinases peuvent participer à cette étude. Le dasatinib sera administré lors de cette étude à la posologie de 2x70 mg par jour. Après un mois de traitement, le premier contrôle de la réponse aura lieu par TEP.

L'étude est ouverte aux participants dans tous les grands centres hospitaliers en Suisse et dans certains grands centres GIST en Europe.

Contact: www.sakk.ch ou Dr Michael Montemurro michael.montemurro@chuv.ch

1. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-632.
2. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N.Engl.J Med* 2006; 354: 2531-2541.
3. Schittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A et al. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res* 2006; 66: 473-481.
4. Goerres GW, Stupp R, Barghouth G et al. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 153-162.



Modulation de l'expression de KIT en tant qu'alternative thérapeutique en cas d'insensibilité à l'imatinib et au sunitinib

Dr Sebastian Bauer, clinique universitaire Essen, Allemagne

Les inhibiteurs de la HSP90 et les GIST

Sebastian Bauer et Jonathan Fletcher

L'imatinib a révolutionné le traitement des GIST non résecables en permettant des rémissions remarquables chez la plupart des patients, même en présence de nombreuses métastases ; les autorisations mondiales récentes de cette molécule dans le traitement adjuvant post-chirurgical laissent espérer une poursuite de l'amélioration des résultats chez les patients. Ces avancées cliniques sont d'autant plus significatives que les GIST métastatiques étaient auparavant considérées comme la forme de sarcomes la plus incurable et la moins traitable. Néanmoins, comme nous l'avons appris au cours de ces huit dernières années, la plupart des patients avec des GIST développent plus tard des résistances à l'imatinib. Des améliorations supplémentaires de notre approche thérapeutique sont donc nécessaires afin d'atteindre notre but ultime : la guérison de tous les patients touchés par cette maladie.

L'un des principaux mécanismes de résistance à l'imatinib est l'émergence de cellules GIST porteuses de mutations secondaires dans le domaine kinase de KIT (1). Alors que les mutations primaires sont habituellement situées près de la membrane plasmique, les mutations dans le domaine kinase sont localisées dans le segment de KIT qui transfère l'énergie (par phosphorylation) aux médiateurs de signalisation suivants. Ces mutations secondaires exercent un impact majeur sur l'efficacité des inhibiteurs directs de KIT comme l'imatinib qui se lie et inhibent les oncoprotéines KIT et PDGFRA dans les cellules GIST.

Actuellement, plus de 10 mutations secondaires différentes ont été identifiées chez les patients avec des GIST résistantes à l'imatinib. Ce dernier s'adapte parfaitement au site de liaison à l'ATP, la zone d'accrochage des « batteries » ATP, dans les KIT mutantes porteuses de mutations primaires exclusivement. Les mutations secondaires diminuent à divers degrés la capacité de l'imatinib à entrer en concurrence avec l'ATP, ce qui autorise la liaison de ce dernier et permet à KIT de fonctionner.

En utilisant des vastes banques d'inhibiteurs lors du développement des médicaments, il a été possible d'identifier plusieurs molécules susceptibles d'être plus efficaces que l'imatinib en termes d'inhibition des versions de KIT porteuses de mutations secondaires. Néanmoins, aucune d'entre elles (par ex. le sunitinib, le nilotinib, le dasatinib ou le sorafénib) n'inhibe toutes les mutations. Les mutations situées dans la boucle de la domaine kinase semblent être particulièrement difficiles à inhiber. En outre, l'efficacité de cette deuxième génération d'inhibiteurs de KIT est entravée par le fait que différentes mutations secondaires peuvent apparaître chez le même patient (2). Cela explique pourquoi des réponses mixtes sont si souvent observées chez les patients avec des GIST résistantes à l'imatinib. Bien que certaines métastases diminuent de volume (probablement celles porteuses de mutations favorables), d'autres poursuivent leur croissance en dépit du traitement.

La solution à ce problème d'hétérogénéité génomique pourrait résider soit dans l'association de plusieurs inhibiteurs de KIT, soit dans une seule molécule capable d'inhiber la kinase indépendamment du type de mutations secondaires présentes.

La mastocytose est une maladie hématologique chronique caractérisée par la présence d'un nombre excessif de mastocytes. Comme dans les GIST, la croissance de ces cellules est souvent induite par une activation constitutive de KIT, fréquemment porteuse de mutations dans la boucle kinase. En 2004, des chercheurs du NCI ont montré qu'un médicament appelé 17-AAG (ou 17-allylamino-17-déméthoxygeldanamycine) inhibe efficacement KIT à faibles doses,



même dans les mastocytes porteurs de la mutation D816V dans la boucle kinase. Il faut savoir que cette mutation particulière dans KIT entraîne une résistance à l'imatinib chez un certain sous-groupe de patients avec des GIST. Selon les estimations, l'inhibition de KIT porteuse de la mutation D816V par l'imatinib demanderait probablement des doses dépassant 10 grammes par jour, une quantité impossible à administrer aux patients.

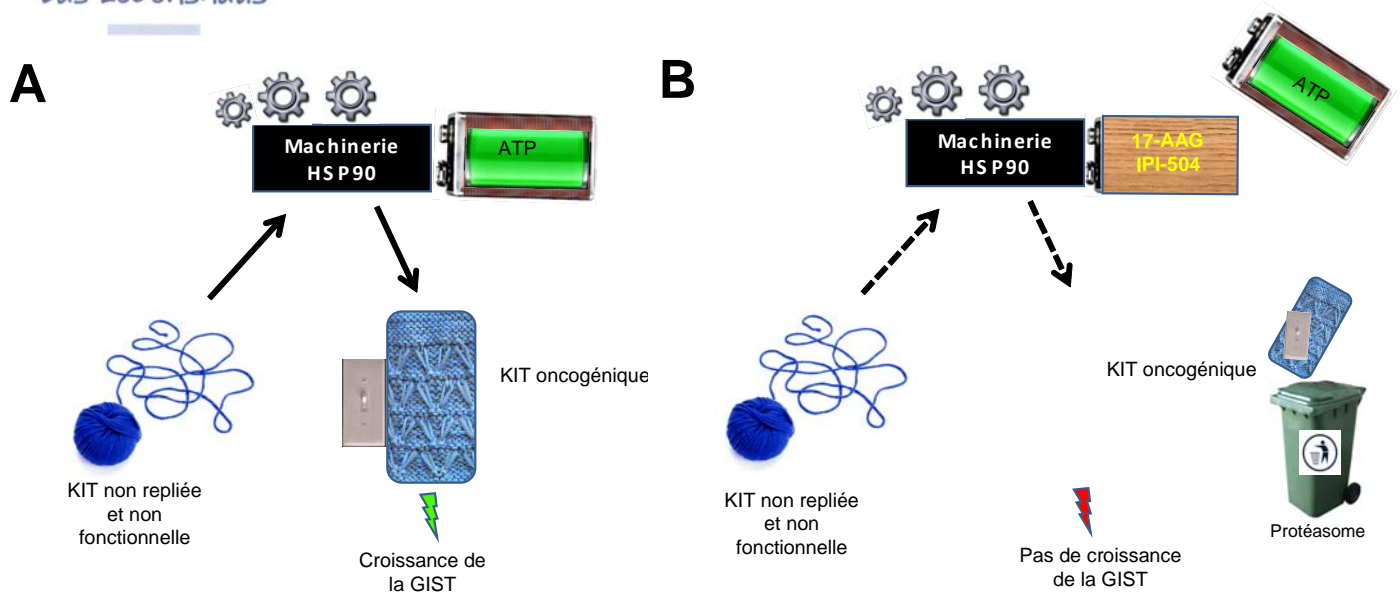
Inspirés par ces travaux, nous avons évalué le potentiel d'inhibition de KIT par la 17-AAG dans les cellules GIST et il est apparu que les cellules GIST porteuses d'une kinase KIT mutante sont très sensibles à cette molécule, similairement aux mastocytes aberrants (3). Par chance, au même moment, un nouveau dérivé de la 17-AAG soluble dans l'eau, appelé IPI-504 (à présent connu sous le nom de retaspimycine) (4;5), était sur le point d'être testé au cours d'études cliniques. La disposition de ce composé utilisable cliniquement a permis le traitement du premier patient GIST par notre collègue, le Dr Demetri, quelques mois plus tard seulement. Les résultats initiaux étaient prometteurs et une étude clinique multicentrique internationale de phase III (appelée l'étude RING, pour « Retaspimycin In GIST ») a été initiée immédiatement afin d'évaluer rapidement l'efficacité de cette approche thérapeutique chez les patients avec des GIST réfractaires à l'imatinib et au sunitinib.

Qu'est-ce que la 17-AAG et pourquoi l'inhibition de la HSP90 est-elle une opportunité thérapeutique pour traiter les GIST ?

En 1970, des scientifiques recherchant des nouveaux antibiotiques ont découvert pour la première fois une nouvelle souche de bactérie (*Streptomyces hygroscopicus var. geldanus*) dans le sol de Kalamazoo, au Michigan. Cette bactérie produisait un nouvel antibiotique qu'ils appelèrent geldanamycine(6). La 17-AAG est une version modifiée de la geldanamycine. Sa stabilité chimique est plus élevée et sa fenêtre thérapeutique est plus avantageuse. Initialement, les geldanamycines étaient considérées comme des inhibiteurs de kinases mais il apparut plus tard que leur effet d'inhibition sur les kinases résultait du blocage d'une protéine appelée HSP90, la Heat Shock Protein 90.

La HSP90 est l'une des protéines les plus abondantes dans les cellules humaines et appartient à une grande famille de protéines connues sous le nom de « chaperonnes ». Ces dernières jouent un rôle vital en maintenant la fonction normale des cellules. Elles sont tout particulièrement nécessaires en cas de stress environnemental induisant des lésions protéiques. Des expériences avec des cellules endommagées par une exposition à la chaleur ont montré une forte induction de la synthèse des chaperonnes et c'est pourquoi de nombreuses chaperonnes sont connues sous le nom de « heat shock proteins ». Cependant, ce nom est trompeur car les chaperonnes sont induites par presque chaque changement brutal dans l'environnement cellulaire et elles remplissent de nombreuses fonctions supplémentaires.

La HSP90 est responsable du contrôle de la conformation, de la stabilité, de l'activation, de la répartition intracellulaire et de l'élimination (turnover protéolytique) de nombreuses protéines importantes impliquées dans la croissance, la différenciation et la survie des cellules. La transcription et la traduction des gènes conduisent à la production de chaînes d'acides aminés qui, laissées seules, prennent une configuration en 3 dimensions (comme un radeau de survie auto-gonflable). Néanmoins, ces protéines ne prennent pas une conformation optimale toutes seules, elles forment plutôt des structures ressemblant à des pelotes de laine mal ficelées et difformes, des entités identifiées comme inutiles par la machinerie cellulaire et jetées dans la poubelle de la cellule, le « proteasome » (Figure 1). Les protéines dépendant de l'aide des chaperonnes HSP90, telles que les versions mutantes de KIT, sont appelées clientes de la HSP90. La HSP90 assure le repliement correct de ses clientes et les protège de la destruction prématurée.



Les chercheurs travaillant sur le cancer s'intéressent aux inhibiteurs de la HSP90 depuis des années car la liste des clients de la HSP90 contient les produits des oncogènes les plus célèbres, tels que le récepteur à l'EGF, souvent dérégulé dans de nombreux cancers épithéliaux. Lorsqu'ils sont utilisés à faibles doses en éprouvettes, les inhibiteurs de la HSP90 comme la 17-AAG tuent sélectivement les cellules cancéreuses en épargnant les cellules normales. Ce phénomène a été expliqué par le fait que les cellules cancéreuses dépendent des clients oncogéniques de la HSP90 mais pas les cellules normales et contrôlées. La 17-AAG présente une affinité 100 fois plus importante envers la HSP90 dans les cellules tumorales que dans les cellules normales. Ceci peut être expliqué par le fait que les cellules tumorales sont habituellement stressées en permanence par leurs forts besoins en nutriments et en oxygène. Par conséquent, les clients oncogéniques ont constamment besoin du complexe HSP90 pour les assister. Ce dernier, consommateur en ATP, est appelé complexe super-chaperonne (7) et peut être inhibé par des médicaments entrant en compétition avec l'ATP, comme la 17-AAG.

En théorie, cette molécule semble être un médicament miracle. Néanmoins, les 12 premières études sur l'utilisation de la 17-AAG chez les patients cancéreux (300 patients) n'ont même pas montré une seule rémission clinique objective. Il existe donc des différences importantes entre l'efficacité des médicaments en culture cellulaire et dans le corps humain.

Cette contradiction apparente entre le concept de laboratoire et la réalité clinique peut être en partie expliquée par le fait que les cellules cancéreuses sont complètement exposées au médicament à l'étude dans les éprouvettes au laboratoire alors que dans le corps humain, elles sont protégées contre cette molécule par diverses barrières. Dans le cas de la 17-AAG et d'autres médicaments dérivés de la geldanamycine (ansamycines), les applications cliniques ont été entravées par la pharmacologie problématique de ces molécules. Ces dernières doivent être administrées par voie intraveineuse et, à cause de leur faible solubilité dans l'eau, dissoutes dans un solvant (jusqu'à récemment) associé à des effets secondaires notables. De plus, la plupart des patients traités au cours de ces études cliniques ont été sélectionnés au hasard et avaient généralement été traités par de fortes doses de médicaments pour leur cancer épithélial, ce qui peut expliquer en partie le faible taux de réponse.

Contrairement à de nombreux cancers épithéliaux, les GIST sont assez stables génétiquement et les formes mutantes de KIT/PDGFRA sont les facteurs oncogéniques dominants, ce qui explique pourquoi l'imatinib et le sunitinib fonctionnent si bien contre les GIST. Nous avons montré que l'inhibition de la HSP90 conduisait non seulement au blocage mais aussi à la dégradation protéasomale (figure 1) de la protéine KIT oncogénique.

Il est à noter que ce phénomène est indépendant des mutations de résistance présentes (3). En théorie, les GIST représentent donc un modèle pathologique idéal pour les stratégies



d'inhibition de la HSP90. En fait, une étude clinique initiale avec un inhibiteur de la HSP90 appelé IPI-504 a fourni la preuve de concept cruciale que la HSP90 fonctionne comme un régulateur majeur de KIT dans les cellules GIST.

Chez 66% des patients, une réduction du métabolisme du glucose mesurée par des scans de TEP a été observée et une stabilisation prolongée de la maladie a été notée chez un tiers des patients (4).

IPI-504 est un dérivé de la 17-AAG modifié chimiquement et hautement soluble dans l'eau. Il permet donc de contourner l'un des principaux problèmes pharmacologiques de la 17-AAG. Il est à noter que les études de phase I et II ont montré que l'IPI-504 était globalement bien toléré. Lors de ces études précoces, la plupart des cas de toxicité liés à l'IPI-504 ont été de degré 1 ou 2, ce qui signifie qu'ils ont été très légers et n'ont nécessité qu'un traitement ambulatoire et pas d'hospitalisation. Les effets indésirables associés à l'IPI-504 qui ont été observés chez plus de 5 patients ont été : ralentissement asymptomatique de la fréquence cardiaque, légère diarrhée, légère nausée (30%) et vomissements (14%) répondant très bien au traitement par des antiémétiques standards. Les autres effets secondaires ont été : la fatigue (50%), la douleur au site de perfusion, une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques, des douleurs musculaires et articulaires (35%) et des céphalées légères (35%; (8)).

Des effets indésirables modérés ou sévères (degré 3 ou 4) ont été observés chez peu de patients au cours de l'examen initial des données cliniques issues de ces études précoces et l'étude internationale de phase III de grande envergure (RING) a été conçue à partir de ces résultats afin de comparer l'IPI-504 avec un traitement factice. Malheureusement, l'étude RING a été terminée récemment à cause des préoccupations suscitées par une incidence des effets secondaires sévères plus élevée que prévue, peut-être en raison de l'état d'avancement plus important des GIST chez les patients participants. En outre, les réserves fonctionnelles normales des patients étaient vraisemblablement plus faibles. Bien qu'il soit encore trop tôt pour spéculer sur les mécanismes exacts de cette toxicité associée à l'IPI-504, il sera crucial de déterminer si la toxicité sévère est inévitable lors de l'inhibition de la HSP90 dans certains sous-groupes de patients avec des GIST, tout particulièrement ceux ayant déjà été traités extensivement par d'autres médicaments contre les GIST et dont la condition médicale est fragile. Alternativement, il est possible que certaines toxicités observées au cours de l'étude RING ne soient pas des conséquences inévitables de l'inhibition de la HSP90 en soi et puissent être évitées en utilisant d'autres classes de médicaments inhibant la HSP90.

Espérons que les données recueillies au cours de cette étude de phase II terminée récemment nous aident à comprendre comment développer l'inhibition de la HSP90 de la manière la plus sûre possible afin de parvenir à une stratégie thérapeutique pour les patients souffrant de GIST.

En outre, les taux de réponse à l'IPI-504 étaient modestes par rapport à ceux de l'imatinib en traitement de première intention des GIST.

À côté de ce potentiel toxique sévère, il est clair que des progrès substantiels doivent être réalisés pour déterminer la posologie et l'administration optimales des inhibiteurs de la HSP90 pour le traitement des GIST.

L'IPI-504 a été administré par voie i.v. deux fois par semaine pendant deux semaines avec une semaine sans traitement. En comparant les scans de TEP durant le traitement, une réduction significative du glucose a été notée à la fin de la deuxième semaine. Cependant, après une semaine sans administration du médicament pendant le premier cycle de l'étude, le métabolisme du glucose dans les GIST est presque retourné à son niveau initial.

Bien que l'IPI-504 soit l'inhibiteur de la HSP90 actuellement le plus avancé dans les études cliniques, il existe des limitations comme l'administration, plutôt inconfortable (administrations i.v. fréquentes), et le fait que la HSP90 ne puisse pas être inhibée en



continu. Néanmoins, l'IPI-504 devrait être disponible en formulation orale dans un futur proche et d'autres inhibiteurs synthétiques oraux de la HSP90 sont en cours de développement par d'autres entreprises pharmaceutiques (tableau 1). Des études complémentaires sont nécessaires afin d'identifier les inhibiteurs de la HSP90 les plus puissants et les plus sûrs, susceptibles d'être utilisés en clinique pour traiter les GIST. Une priorité urgente sera de déterminer dans quelle mesure la HSP90 peut être vraiment bloquée par des médicaments inhibiteurs et d'évaluer l'efficacité clinique et les effets indésirables associés à l'atteinte de l'objectif pharmacologique. D'autres études cruciales en laboratoire comprennent le développement de modèles de résistance de la HSP90 et le test de stratégies de prévention ou de contournement de la résistance aux inhibiteurs de la HSP90.

| Classe chimique | Composé leader | Composés/ Noms de médicaments | Nom commercial | Voie | État du développement | Nom de l'entreprise |
|---|-----------------------------|--|-----------------------------|------------|----------------------------------|---------------------|
| Inhibiteurs de la HSP90 basés sur des antibiotiques naturels | Radicicol | | | | | |
| | Benzoquinone Ansamycines | 17-AAG (formulation NCI) | | Iv | Phase II | |
| | | 17-AAG (cremaphor et formulation en suspension) | Tanespimycine (KOS-953) | Iv | Phase II | Kosan |
| | | IPI-504 | Retaspimycine | Iv | Phase III pour les GIST | Infinity |
| | | IPI-493 | | Oral | Phase I | Infinity |
| | | 17-DMAG | KOS-1022, Alvespimycine, | Iv et oral | Phase II/III | Kosan |
| | | CNF-1010 (émulsion huile dans eau) | | Iv | Phase I/II | Biogen |
| Macbecine | | N.c. | Préclinique | Biotica | | |
| Pyrazoles | Résorcinol | CCT018159 | | | | |
| | | VER-49009 (CCT-129397) et autres | | | | |
| | | BII021 (CNF 2024) | | Oral | Phase I/II pour les GIST | Biogen-Idex |
| Basés sur les purines | | AT-13387 | | N.c. | Phase I pour les tumeurs solides | Astex |
| Autres petites molécules inhibitrices | | PF-04928473 | | Oral | Phase I pour les tumeurs solides | Pfizer |
| | | STA9090 | | Oral | Phase I, tumeurs solides | Synta |
| | | AUY922 | | | Phase I, tumeurs solides | Novartis |

(1) Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24(29):4764-4774.

(2) Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Thomas N, Schildhaus HU, Heinicke T et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2006; 12(6):1743-1749.

(3) Bauer S, Yu LK, Demetri GD, Fletcher JA. Heat shock protein 90 inhibition in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Res* 2006; 66(18):9153-9161.

(4) Demetri GD, George S, Morgan JA, Wagner A, Quigley MT, Polson K et al. Inhibition of the Heat Shock Protein 90 (Hsp90) chaperone with the novel agent IPI-504 to overcome resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in metastatic GIST: Updated results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S (June 20 Supplement)):10024.

(5) Bauer S, Yu L, Read M, Normant E, Demetri GD, Fletcher JA. IPI504, a novel HSP90 inhibitor, causes inhibition and degradation of KIT in imatinib-resistant GIST: rationale for therapeutic targeting in GIST. AACR-NCI-EORTC Molecular targets and cancer therapeutics, Philadelphia 2005 2005:C49.

(6) DeBoer C, Meulman PA, Wnuk RJ, Peterson DH. Geldanamycin, a new antibiotic. *J Antibiot (Tokyo)* 1970; 23(9):442-447.

(7) Kamal A, Thao L, Sensintaffar J, Zhang L, Boehm MF, Fritz LC et al. A high-affinity conformation of Hsp90 confers tumour selectivity on Hsp90 inhibitors. *Nature* 2003; 425(6956):407-410.

(8) Wagner A, Morgan JA, Rosen LS, George S, Gordeon MS, Devine CM et al. Inhibition of heat shock protein 90 (Hsp90) with the novel agent IPI-504 in metastatic GIST following failure of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or other sarcomas: Clinical results from phase I trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(6):a10503.



Utilisation en off-label! Traitement par un médicament hors du cadre autorisé. Qu'est-ce que cela signifie et comment est-ce possible?

Dr Michael Montemurro - Chef de Clinique Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV, Lausanne

Compassionate use, off-label, médicament orphelin, unlicensed use, molécules expérimentales, indications et liste des spécialités

Pour les formes rares de cancer tout particulièrement, il n'existe souvent pas de traitement standard. Dans des cas fréquents, il n'existe pas de thérapie en cas de progression de la maladie ou de récurrence. Cependant, les progrès sont rapides et le nombre de médicaments arrivant sur le marché est tellement important qu'il est presque difficile de les énumérer tous.

Mais quels sont les médicaments que l'on peut ou doit utiliser? Comment et où se procurer ces médicaments? Lesquels sont admis par les caisses maladie?

Ce thème a été traité par le Dr Montemurro au cours de son troisième exposé.

Swissmedic, l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques (ISPT), est responsable de l'autorisation des médicaments en Suisse. L'ISPT attribue aux médicaments une « étiquette ». Cette **étiquette** détermine les domaines d'utilisation (= **indications**) de chaque médicament autorisé ainsi que les restrictions associées (= **limitations**). Une indication d'un médicament peut par exemple être le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales et une limitation peut être la restriction de cette utilisation au traitement de deuxième intention.

Les médicaments utilisés conformément aux indications et aux limitations sont admis par les caisses maladie.

On estime que 60% des médicaments utilisés en oncologie le sont hors du cadre prévu par leur étiquette (= **label**), une procédure appelée utilisation en **off-label**.

Une utilisation est déjà appelée off-label lorsque la posologie ou le régime de traitement sont différents de ceux indiqués sur l'étiquette, par ex. lorsque de fortes doses avec des pauses de traitement sont administrées à la place de faibles doses quotidiennes en continu. Sensus stricto, on parle toujours d'utilisation en off-label lorsque la molécule est administrée hors du cadre fixé par les indications ou les limitations. Dans tous les cas, **la responsabilité concernant la justification du traitement** revient au médecin prescripteur.

« Orphan » signifie orphelin. Le terme **maladie orpheline (orphan disease)** désigne des maladies qui touchent moins de 5 patients pour 10'000 personnes. Les GIST surviennent chez environ 1 patient sur 100'000 personnes, ce qui signifie qu'en Suisse, des GIST sont nouvellement diagnostiqués chez environ 100 patients tous les ans. Les médicaments à disposition pour traiter ces maladies rares sont appelés **médicaments orphelins** ou utilisés en orphan use. Si un médicament déjà autorisé pour une autre maladie est utilisé pour traiter une maladie orpheline, on parle alors d'indication orpheline pour ce médicament.

Ces maladies sont qualifiées d'« orphelines » également en raison du fait que personne ne s'y intéresse et qu'elles sont considérées comme telles. Le faible nombre de patients ne permet pas l'organisation d'études de grande envergure et chaque cabinet médical ne reçoit la visite que de très peu (ou pas du tout) de patients atteints par ces maladies. Les réseaux et groupes d'entraide comme ils existent pour les GIST apportent une assistance dans ce cas, mais ils ne concernent qu'un nombre très limité de maladies.

Ces maladies orphelines sont régulièrement traitées par des médicaments autorisés pour d'autres maladies c'est-à-dire que ces derniers présentent une autre étiquette (label) et d'autres indications. Par exemple, le nilotinib et le sorafénib sont autorisés non pas pour les GIST mais



pour la LMC (nilotinib) et le cancer du foie (sorafénib). Ces médicaments sont donc utilisés en off-label pour la maladie orpheline GIST.

Cet aspect est important pour la question de savoir si le médecin peut utiliser ces médicaments et si les frais associés à ces derniers sont pris en charge par les caisses maladie. Dans le cas des GIST, la situation est relativement favorable au patient. La maladie est une maladie orpheline et les caisses maladies prennent en charge tous les médicaments en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques, à condition que ces médicaments soient autorisés en Suisse pour une autre indication et que le bénéfice thérapeutique soit scientifiquement prouvé. La décision relative à la satisfaction de ces exigences est prise par le médecin de confiance de chaque caisse maladie.

Avec des maladies plus fréquentes, comme le cancer des intestins, du sein et du poumon, la situation est différente, ce qui doit absolument être pris en considération. En effet, en présence de ces pathologies, l'utilisation de médicaments en off-label n'est qu'exceptionnellement autorisée.

Certains médicaments sont mis à la disposition des patients dans le cadre d'un programme de compassionate use. Il s'agit la plupart du temps de médicaments autorisés mais dont la prise en charge n'est pas assurée. Cette possibilité devient malheureusement de plus en plus rare.

Les médicaments non autorisés et les molécules expérimentales doivent recevoir une autorisation spéciale de Swissmedic. Indépendamment des efforts associés à la procédure d'autorisation, ces médicaments et molécules sont de plus en plus rarement à disposition. Le médecin prend la responsabilité de la justification du traitement et l'entreprise pharmaceutique prend le risque que les patients dont la maladie est avancée ressentent des effets indésirables significatifs, interdisant alors toute poursuite du développement du médicament en tant que préparation bien tolérée. Les molécules utilisées lors des études cliniques ne sont pas à la disposition des patients hors du cadre de l'étude en raison de la législation concernant la réalisation de ces essais. Les patients « voulant » ou devant être traités par une certaine molécule doivent donc participer à l'étude correspondante.

Pour résumer, la situation concernant le nombre de médicaments à disposition en cas de GIST est plutôt favorable. La rareté de la maladie permet l'utilisation des nouveaux médicaments en off-label en présence de la preuve de l'existence d'un bénéfice et lorsque le médecin de confiance donne son accord.



Conclusion et perspectives, par le Pr. Urs Metzger

Médecin-chef en chirurgie et directeur médical de l'hôpital Triemli, Zurich.

Markus Wartenberg demande au Pr. Metzger de dire quelques mots sur la disparition du Dr Ulrich Schnorf et sur le groupe d'entraide GIST Suisse. Ulrich Schnorf a été le premier patient GIST du Pr. Metzger.

Le Pr. Metzger connaissait personnellement Ueli Schnorf depuis 20 ans avant de l'opérer du côlon en 1993. Lors de cette opération, une tumeur fut trouvée par hasard dans l'intestin grêle. Le diagnostic posé à l'époque était un léiomyome, une tumeur bénigne. Sept ans après, en 2000, une grosse métastase s'était développée dans le lobe droit de son foie. Il n'y avait alors pas de médicament disponible et personne ne savait rien de définitif à propos des GIST. Après entretien médical, le lobe hépatique droit fut retiré.

Après l'analyse simultanée de CD 117 KIT par les pathologistes, une tumeur stromale gastro-intestinale fut clairement diagnostiquée. Un an plus tard, Ueli Schnorf subissait une deuxième opération du foie. En tant que pharmacien diplômé, il était hautement intéressé par cette maladie. Grâce à ses connaissances, ses contacts et au compassionate use, il fut traité en 2001 par Glivec. La dose de 600 mg lui permis de contrôler totalement ses métastases (il en avait plusieurs, des petites et des grosses). Simultanément, cette maladie, la pharmacologie de son traitement et la recherche fondamentale sur cette pathologie l'intéressaient au point qu'il ne vivait presque plus que pour les GIST. Avec l'organisation Das Lebenshaus en Allemagne et le Life-Raft-Group aux USA, il trouva rapidement un écho. Il comprit très tôt l'importance de l'aide apportée aux patients atteints d'une maladie aussi rare. Ueli constata lui-même qu'il en savait probablement plus sur les GIST que tous les médecins qui le soignaient. Aujourd'hui encore, un bon patient est un patient informé, du moins lorsqu'il est atteint d'une maladie très rare. Grâce à Internet, le patient en sait en général plus que le médecin traitant. Il est cependant du devoir du médecin d'accéder au même niveau de connaissances que son patient. Si Ueli Schnorf était encore parmi nous, il approuverait certainement ce point.

En 2007, Ueli Schnorf fut atteint d'un cancer du poumon, ce qui fut un premier choc. Il y eut ensuite quelques complications, mais il se rétablit de l'opération. Ensuite, tout se passa bien jusqu'à fin 2008. En janvier 2009, il eut de la fièvre à répétition, qu'il interpréta comme un symptôme grippal. Différentes étiologies furent envisagées, mais aucune infection bactérienne ne fut identifiée. Ueli Schnorf parlait d'une infection virale. La possibilité d'une relation avec Glivec fut soulevée. Le traitement par ce médicament fut néanmoins poursuivi. Fin février-début mars, Ueli fut de nouveau hospitalisé à Triemli. Après son examen de moelle osseuse, un troisième cancer fut identifié, à savoir un cancer des ganglions lymphatiques, également appelé lymphome des cellules B non hodgkinien. Son état se dégrada de plus en plus. Au cours des dernières semaines, Ueli répéta ne plus vouloir subir d'opération ni de chimiothérapie. Il fut encadré jusqu'au dimanche 15 mars 2009 en fin de journée. C'est à ce moment qu'il nous quitta, en paix et sans douleurs, en présence de sa femme Helga à l'hôpital Triemli.

Ueli Schnorf a demandé à l'intervenant actuel au cours de plusieurs entretiens de poursuivre son oeuvre, la dernière et la plus importante de sa vie. En tant que chirurgien, cela est assez difficile. Il a pris la décision, avec Helga, la femme d'Ueli, d'assurer l'organisation scientifique de la prochaine rencontre. Une décision qui aurait assurément fait très plaisir à Ueli.

Cette rencontre aura lieu le vendredi 23 avril 2010 au buffet de la gare à Zurich.



Cet événement informatif est précieux pour les patients, les médecins et les représentants de l'industrie pharmaceutique. Il est important de conserver cette tradition. Ueli a également réalisé que, pour pouvoir poursuivre ses activités, ce groupe d'entraide ne devait pas dépendre d'une seule personne. La formation d'un noyau dur est importante. En Suisse, on fonde dans ce cas une association selon la législation suisse. Ulrich a pris toutes les dispositions nécessaires dans cette optique. La fondation de cette association était prévue pour aujourd'hui. Un premier jet des statuts est déjà prêt. L'idée est de créer une association d'entraide des patients GIST suisses utile à la communauté. Les membres sont des patients, leurs proches et les personnes qui les soutiennent.

Le Pr. Metzger a examiné les statuts et procède à un vote consultatif pour déterminer si les personnes présentes sont d'accord avec cette solution. Les objectifs et les missions de l'association seraient l'entretien du site Internet (Helga Meier avec Vito Mediavilla, pour l'année prochaine au moins) et l'organisation de cette manifestation annuelle.

Toutes les personnes présentes votent à main levée la poursuite du travail d'Ueli Schnorf avec la création d'une association. La fondation de cette dernière est donc possible l'année prochaine. Les statuts seront envoyés avant. L'assemblée des membres votera le montant de la cotisation au moment opportun. Tout sera préparé et le premier jet des statuts, dont les différents points seront discutés avec un juriste, sera envoyé à temps à tout le monde.

Le Pr. Metzger a déjà réfléchi sur le contenu de la prochaine rencontre. Des thèmes intéressants pour les patients pourraient être les suivants:

- Coping: comment faire face à une telle maladie?
- TKI et analgésiques, interactions
- Actualités issues de la recherche fondamentale
- Vue d'ensemble sur les médicaments actuels, ceux en voie de développement et ceux en off-label use ou déjà autorisés
- Opération, oui ou non et quand; le traitement adjuvant ou « Que faire après l'opération d'une GIST ».



Conclusion de la manifestation

Markus Wartenberg remercie chaleureusement au nom du groupe d'entraide GIST Suisse:

- Les intervenants, qui ont travaillé sans honoraire afin de nous présenter ces informations intéressantes et importantes pour nous.
- Le Pr. Urs Metzger pour son allocution finale
- Tous les participants pour leur présence et leur participation active.
- Les représentants des entreprises Novartis Pharma Schweiz et Pfizer Schweiz, ainsi que Bristol Myers Squibb Suisse, pour leur intérêt envers notre rencontre d'aujourd'hui et leur soutien financier nous permettant de poursuivre nos activités. Nous remercions également les entreprises pour leur collaboration avec le groupe GIST Suisse depuis plusieurs années.
- Les traducteurs simultanés Madame Susanne Blach et Monsieur Chaime Calvé pour leur prestation très professionnelle.
- Monsieur Alois Imfeld de l'entreprise Bluetrac, pour la technique audio parfaite.
- L'entreprise Candrian Catering et Madame Petra Diethelm pour leur excellente organisation.

7^e rencontre du groupe d'entraide GIST Suisse

Vendredi 23 avril 2010, buffet de la gare, Zurich

Veillez réserver cette date!!

Programme pour l'année prochaine (sept. 2009 à août 2010):

En raison de la prise de position des participants depuis la rencontre 2008, la 7^e réunion du 23 avril 2010 sera organisée de manière similaire.

Grâce au réseau Global GIST-Network composé par Das Lebenshaus, le Life Raft Group et d'autres organisations, ainsi qu'à la bonne collaboration avec les experts en GIST au niveau international et les entreprises pharmaceutiques poursuivant des activités de recherche et de développement dans le domaine des GIST, nous sommes toujours à la pointe de l'actualité concernant cette maladie. Nous allons continuer à vous informer régulièrement de l'évolution de la situation.

Notre collaboration avec Markus Wartenberg et Das Lebenshaus est tout particulièrement importante et utile. En tant que groupe suisse de Das Lebenshaus, nous allons continuer à nous occuper surtout de nos membres suisses, des experts et des entreprises pharmaceutiques en Suisse. Nous sommes en permanence en contact avec Das Lebenshaus et vous recevez des informations de cette organisation directement par la poste.



Nous faisons traduire en français tous les documents importants distribués aux membres du groupe d'entraide GIST Suisse par une agence de traduction qui travaille de manière très professionnelle (Clipper Übersetzungen Zürich AG). Nous mettons à disposition des versions adaptées en allemand et en français des documents de l'organisation Das Lebenshaus, du Life Raft Group, des entreprises ou des cliniques (par ex. CHUV) revêtant une grande importance pour nous et nous les envoyons par la poste ou par email (documents attachés). Elles sont également disponibles sur notre site Internet, en allemand et en français. Nous informons Das Lebenshaus de manière systématique et le Life Raft Group dans les cas particuliers avec des copies.

Aucun patient atteint de GIST ne doit se sentir seul...

L'une de nos principales missions est de prendre contact avec le plus grand nombre de patients GIST possible en Suisse. Nous prions nos membres ainsi que les experts, les médecins et les entreprises pharmaceutiques d'informer autant que possible les patients de l'existence du groupe d'entraide GIST Suisse.

Cordialement,

Helga Meier Schnorf
Groupe d'entraide GIST Suisse
Stereoweg 7, 6300 Zoug
Tél. +41 (0)41 710 80 58
FAX +41 (0)41 710 80 78
ulrich.schnorf@bluewin.ch
www.gastrointestinale-stromatumoren.com

Remerciements personnels d'Helga Meier:

Je remercie personnellement le Dr Michael Montemurro, CHUV Lausanne, qui, grâce à son expérience, m'a beaucoup aidée à rédiger ce procès-verbal. Il a rédigé une version écrite (en allemand) de tous ses exposés et les a mis à disposition. En outre, le Dr Montemurro et le Pr. Metzger ont participé à la conception du programme 2010 pour l'association nouvellement créée.

Je remercie les Dr Widmer et Bauer pour les résumés.

Un grand merci également au Pr. Urs Metzger pour son immense soutien personnel, sa touchante conclusion et son rôle crucial dans la création de l'association future ainsi que pour le nouveau programme 2010.

Merci aussi aux intervenants: Pr. Dirnhofer, Dr Widmer, Dr Bauer, Dr Montemurro, V. Mediavilla et M. Wartenberg pour leur participation et leurs présentations. Je remercie de plus Markus Wartenberg pour son excellente modération de cet événement.

Un grand merci aux directeurs régionaux et à tous les membres du groupe d'entraide GIST Suisse ainsi qu'aux représentants des entreprises mentionnées pour leur participation et leur soutien.

Helga Meier