

200 000 € pour évaluer le traitement standard du cancer de l'ovaire supplémenté d'immunothérapie

La Fondation Cancer soutient un essai clinique dirigé par Dr Judith Michels de l'*Institut Gustave Roussy* à Villejuif en France. Le projet de recherche est intitulé « Etude multicentrique de phase 1b, en ouvert, évaluant l'association du pembrolizumab avec le bevacizumab et la doxorubicine liposomale pegylée chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire résistant au platine ».



BIOGRAPHIE

NOM : Judith Michels

DATE DE NAISSANCE : 15/10/1981

NATIONALITÉ : luxembourgeoise

TITRE : Dr

ETUDES :

études de médecine à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris de 2001 à 2006.
Spécialisation en oncologie médicale.
Thèse de sciences à Paris XI en 2013 et thèse de médecine à Paris VI en 2014.

EMPLOI :

Gustave Roussy au sein du Département de Médecine Oncologique depuis novembre 2014.

Le cancer de l'ovaire reste une maladie grave et qui évolue vers une résistance à la chimiothérapie. L'équipe de *Gustave Roussy* souhaite développer un traitement pour les patientes qui ne répondent plus à une **chimiothérapie** à base de platine. Le traitement standard de cette maladie est une association d'une chimiothérapie, la doxorubicine liposomale pegylée, DLP (Caelyx®) qui induit une mort des cellules tumorales ce qui stimule les défenses immunitaires et un **antiangiogénique**, le bevacizumab (Avastin®) qui attaque les vaisseaux tumoraux réputés être une barrière entre les défenses immunitaires et le cancer. Cet essai clinique évaluera l'association d'une **immunothérapie** (par pembrolizumab), qui va stimuler les défenses immunitaires de la patiente contre la tumeur, au traitement standard.

La dose optimale du Caelyx® et de l'Avastin® en association au pembrolizumab sera évaluée. Les patientes continueront à recevoir le traitement de l'étude toutes les trois semaines en hôpital de jour, tant que leur cancer n'évoluera pas, qu'elles n'ont pas d'effets secondaires ou jusqu'à ce qu'elles ne souhaitent plus participer à l'étude. A l'inclusion les patientes auront une biopsie de leur tumeur dont le profil moléculaire, génétique et immunitaire sera évalué à des fins de recherche scientifique.

Les objectifs de ce projet

Ce projet est divisé en un essai clinique et un projet de recherche :

Essai clinique

Peuvent participer les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes utérines ou du péritoine devenu résistant à la chimiothérapie à base de sels de platine. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'association d'une immunothérapie, le pembrolizumab au traitement standard de cette maladie constitué d'un traitement par chimiothérapie, la doxorubicine liposomale pegylée (DLP) et/ou un traitement par antiangiogénique, le bevacizumab. Cette étude vise à évaluer quels sont les effets, bons ou mauvais, de l'association sur les patientes et leur cancer et a pour objectif de **déterminer la dose optimale** de la chimiothérapie DLP et/ou du bevacizumab en association avec le pembrolizumab.

Projet de recherche

Pendant l'essai clinique, des échantillons de sang et de tumeur seront prélevés chez les patientes pour une recherche biologique visant à évaluer le profil moléculaire et génétique de la tumeur ainsi que son environnement immunitaire. Ces recherches sont réalisées dans le but de faire progresser les connaissances dans les causes de cette maladie, le diagnostic, les modalités de surveillance et de traitement. Cette étude pourra également permettre **d'identifier des biomarqueurs** pour aider à prévoir les différences dans la réponse au traitement (c'est-à-dire efficacité et tolérance).

Le traitement

La chimiothérapie, par doxorubicine liposomale pegylée (DLP) qui induit la mort des cellules cancéreuses et les antiangiogéniques, le bevacizumab qui agit sur les vaisseaux de la tumeur sont des traitements standards approuvés dans ce type de cancer.

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui aide le système immunitaire des patientes à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses par le biais des cellules immunitaires. Il est utilisé comme traitement standard approuvé dans le traitement du mélanome avancé (un type de cancer de la peau) et du cancer du poumon chez les patients adultes. Il a montré des résultats intéressants dans le cancer de l'ovaire.

La méthodologie

L'essai clinique comprend deux phases avec des modalités de traitement différentes. Toutes les patientes ne recevront pas la même dose de médicament de l'étude. Elles participeront à l'une ou l'autre de ces deux phases en fonction de l'état d'avancement de l'étude au moment de leur inclusion.

La **1^e phase** évaluera la tolérance d'une double combinaison associant la DLP et le pembrolizumab, ou le bevacizumab et le pembrolizumab. Cette phase sera menée chez 12 à 24 patientes. Le choix de traitement sera déterminé en fonction de l'état d'avancement de l'étude au moment de l'inclusion de la patiente. En effet, chaque patiente traitée avec une combinaison donnée à une dose donnée sera suivie pendant au moins trois semaines afin d'en évaluer la tolérance. Tant que ce délai de trois semaines ne sera pas passé, aucune nouvelle patiente ne sera traitée par la même combinaison à la même dose. Si les doubles combinaisons étudiées ne provoquent pas

d'effets indésirables importants, la 2^e phase de l'étude sera initiée.

La **2^e phase** évaluera la tolérance de la triple combinaison associant la DLP, le bevacizumab et le pembrolizumab. Les premières patientes incluses à la phase 2 seront traitées avec une faible dose de DLP. Si ces doses ne provoquent pas d'effets indésirables importants, la dose de DLP sera augmentée pour les patientes suivantes. Si des effets indésirables importants sont observés, la dose ne sera pas augmentée. Cette augmentation de la dose permettra de déterminer la dose optimale du traitement. Une fois la dose optimale déterminée, les patientes suivantes seront traitées à cette dose. Cette phase sera menée chez environ 10 à 28 patientes. Le choix de traitement sera déterminé selon l'état d'avancement de l'étude au moment de l'inclusion.

Le déroulement

Le traitement se décompose en périodes de trois semaines appelées cycles de traitement. Les traitements seront administrés de manière successive le Jour 1 de chaque cycle. Ces injections seront réalisées à l'hôpital. La **DLP** sera administrée toutes les trois semaines par perfusion intraveineuse. La durée de la perfusion peut prendre de 30 minutes à plus d'une heure (par exemple 90 minutes). Le **bevacizumab** sera administré toutes les trois semaines par perfusion intraveineuse. La durée de la première perfusion sera de 90 minutes. Si la tolérance est bonne, la durée sera progressivement diminuée jusqu'à 30 minutes, pour les perfusions suivantes. Le **pembrolizumab** sera administré toutes les trois semaines par perfusion intraveineuse sur une durée d'environ 30 minutes. En cas d'effets indésirables au traitement, le traitement peut être interrompu le temps que les effets

indésirables disparaissent. Si nécessaire, les doses des médicaments de l'étude peuvent être diminuées. Des médicaments pourront également être prescrits pour traiter d'éventuels effets indésirables, par exemple des anti-vomitifs, des anti-diarrhéiques, des immunosuppresseurs (corticothérapie ou autre) ou des analgésiques, ou des transfusions sanguines.

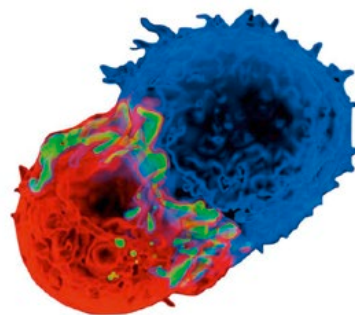
Il est prévu d'administrer le traitement de l'étude pour une durée maximale de six cycles pour le bevacizumab et de 24 mois pour le DLP et pembrolizumab. Le traitement de l'étude sera poursuivi jusqu'à ce que la patiente ne souhaite plus prendre le médicament de l'étude ou que le médecin-investigateur estime que le traitement n'est plus bénéfique.

Le nombre de participantes et la durée de l'étude

Cette étude sera menée dans six centres de recherche français. Environ 40 patientes (au maximum 52) seront traitées par l'association du pembrolizumab à la DLP et/ou au bevacizumab. Le traitement par pembrolizumab associé à la DLP sera poursuivi tant que son efficacité et sa tolérance le permettront et pour une durée maximale de 24 mois. Le bevacizumab sera poursuivi tant que son efficacité et sa tolérance le permettront et pour une durée maximale de six injections. La durée du traitement est donc variable d'une personne à l'autre. Après la fin du traitement, une période de suivi de six mois sera observée dans le cadre de cette étude. La durée totale de participation des patientes dans cette étude sera donc égale à la durée du traitement plus six mois. La période d'inclusion des patientes se fait sur 18 mois. La durée totale de l'étude est de quatre ans.

Le financement

Le financement de l'essai ainsi que le pembrolizumab sont fournis par Merck. Le financement du bevacizumab est assuré grâce au soutien de la Fondation Cancer. ●



La cellule tumorale est attaquée par la cellule immunitaire de la patiente



Lucienne Thommes, directrice de la Fondation Cancer, Dr Judith Michels, chercheuse à Gustave Roussy et Dr Carlo Bock, président de la Fondation Cancer.