



# Formulaire Appel à projets 2018 TUMEURS NEURO-ENDOCRINES

## 1- Informations générales

**Titre du Projet :** Pancreatic neuroEndocrine tumours treated with PARP Inhibitors and Temozolomide  
**Acronyme :** PEPITE

### Investigateur Coordonnateur (joindre CV)

<b>Établissement de l'investigateur coordonnateur</b>	Hôpital Beaujon, APHP, 92110 Clichy
<b>Structure responsable (promoteur) de la gestion de projet (si différent du porteur)</b>	GTE/FFCD
<b>Coordonnées de l'investigateur coordonnateur</b>	<p><b>Dr Louis de Mestier</b> Service de Gastroentérologie - Pancréatologie Hôpital Beaujon (APHP), Université Paris Diderot Clichy</p> <p><b>Téléphone :</b> 01.40.87.52.25. ou 06.88.65.47.29</p> <p><b>E-mail :</b> <a href="mailto:louis.demestier@aphp.fr">louis.demestier@aphp.fr</a> ou <a href="mailto:louisdemestier@hotmail.com">louisdemestier@hotmail.com</a></p> <p><b>Coordinateurs scientifiques:</b> Pr Pascal Hammel, <a href="mailto:pascal.hammel@aphp.fr">pascal.hammel@aphp.fr</a> Pr Philippe Ruzniewski, <a href="mailto:philippe.ruzniewski@aphp.fr">philippe.ruzniewski@aphp.fr</a></p>
<b>Fonction / statut</b>	Chef de Clinique – Assistant (perspective de poste de MCU-PH)

Méthodologiste(s)	
Coordonnées du (des) méthodologiste(s)	<p><b>Nom / Prénom : Dewi Vernerey, Methodology and quality of life unit in oncology (INSERM UMR 1098), CHU Besançon</b></p> <p><b>Téléphone : <a href="mailto:dvernerey@chu-besancon.fr">dvernerey@chu-besancon.fr</a></b></p> <p><b>E-mail : 06.63.92.55.47</b></p>

## 2- Projet de recherche<sup>1</sup>

Projet	
Rationnel [max. 300 mots]	<p>La chimiothérapie constitue la première ligne de référence des TNEP avancées vu le taux élevé de réponse objective (référentiels TNCD et ENETS). Même en cas de métastases hépatiques synchrones, une résecabilité secondaire des TNEP avancées est parfois obtenue en cas de bonne réponse tumorale, et apporte alors un bénéfice de survie bien démontré. L'augmentation de l'efficacité de la chimiothérapie constitue donc une vraie question car elle permettrait de d'amener un plus grand nombre de patients à la chirurgie et de prolonger la survie.</p> <p>Le témozolomide (TMZ) est l'une des chimiothérapie les plus utilisées et est un agent alkylant entraînant des mésappariements entre les bases de l'ADN des cellules tumorales. Les principaux acteurs de la réparation de ces lésions de l'ADN sont les enzymes O<sup>6</sup> méthyl-guanine méthyl transférase (MGMT) et la poly-(ADP)-ribose polymérase (PARP), qui agit par excision de bases et constitue l'étape limitante de la réparation [1]. Ainsi, les inhibiteurs de PARP (PARPi), tels que le véliparib, pourraient moduler la résistance au TMZ [2]. L'existence d'une synergie entre TMZ et véliparib a été démontrée <i>in vitro</i> dans les glioblastomes, les mélanomes et les carcinomes pulmonaires à petites cellules, ces derniers partageant des similarités carcinologiques avec les TNEP [3]. De manière analogue, une synergie véliparib-dacarbazine a été rapportée sur des lignées de TNEP [4]. De plus, dans les tumeurs ayant une activité élevée de l'enzyme MGMT, la résistance au TMZ pourrait être contournée par l'utilisation du véliparib. Plusieurs études de phase I/II ont montré la bonne tolérance de l'association TMZ-véliparib. Le principal effet secondaire additionnel, comparé au TMZ en monothérapie, est une myélotoxicité accrue [5].</p> <p>Il existe donc un rationnel à explorer l'efficacité cette l'association dans les TNEP métastatiques, et tester l'hypothèse qu'elle est indépendante de l'expression intra-tumorale de la MGMT.</p>
Objet de la recherche [max. 300 mots]	<p><b>L'objectif principal est d'explorer l'efficacité de l'association véliparib-TMZ chez des patients atteints de TNEP bien différenciée avancée et progressive, pouvant dans les cas favorables aboutir à un projet chirurgical secondaire. Dans cette étude clinique de phase II</b></p>

<sup>1</sup> Il est demandé que ce résumé ne dépasse pas le nombre de mots autorisés (un résumé excédant le nombre de mots autorisés ne sera pas examiné par le conseil scientifique.)

	<p>randomisée, un groupe expérimental traité par TMZ-véliparib sera comparé à un groupe témoin recevant le TMZ seul.</p> <p>Parmi les PARPi, le choix du véliparib repose sur 1) des données indiquant qu'il s'agit de celui qui a la plus forte synergie avec le TMZ, et 2) c'est le seul PARPi dont l'association au TMZ ait été étudiée en phase I/II : le TMZ peut être administré à pleine dose avec une toxicité acceptable quand il est associé avec le véliparib.</p> <p>Le critère principal de jugement sera le taux de réponse tumorale (plus rapide à obtenir dans les TNEP chez des malades à survies sans progression ou globale prolongées en comparaison aux cancers exocrines).</p> <p>Les critères secondaires seront la toxicité, la survie sans progression et la survie globale. Une analyse immunohistochimique de l'expression des protéines du système MMR, MGMT, APNG (Alkylpurine-DNA-N-glycosylase) et PTEN sera réalisée a posteriori afin d'explorer leur valeur prédictive sur la réponse.</p> <p>Les patients seront inclus quel que soit leur statut MGMT car 1) son rôle prédictif dans la réponse au TMZ n'est pas démontré formellement, et 2) les données dans le glioblastome suggèrent que l'ajout du véliparib au TMZ permet de « surmonter » la résistance au TMZ lié à une forte expression tumorale de MGMT. L'étude permettra également d'étudier prospectivement le rôle de MGMT sur la réponse au TMZ seul grâce au bras contrôle, ce qui n'a jamais été réalisé auparavant.</p> <p>L'observation d'un signal d'efficacité supérieur chez les patients recevant l'association permettrait d'envisager une étude de phase III, qui si elle est positive, permettrait d'enrichir l'arsenal thérapeutique des TNEP.</p>
<b>Type de recherche</b>	Etude de phase II randomisée contrôlée en ouvert
<b>Objectif principal</b> [Préciser, max. 50 mots]	Taux de réponse selon RECIST 1.1
<b>Objectifs secondaires</b> [Préciser, max. 150 mots]	Survie sans progression, survie globale, tolérance, taux de réponse selon des critères alternatifs prenant en compte la densité tumorale, taux de résecabilité secondaire, qualité de vie (QLQC30), facteurs biologiques prédictifs de réponse (MGMT, APNG, MMR, PTEN),
<b>En cas d'évaluation d'un médicament : nom du médicament ou de la famille d'un médicament à évaluer</b>	Véliparib  Inhibiteur de PARP
<b>Partenaire(s) industriel(s)</b> <i>Souhaité(s)</i>	ABBVIE
<b>Critère d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TNEP bien différenciées prouvée histologiquement</li> <li>• Grade 1, 2 ou 3 (pour les TNEP G3, uniquement celles qui sont bien différenciées)</li> <li>• Stade non opérable, localement avancé ou métastatique</li> <li>• Existence d'une indication à une chimiothérapie systémique, quelle que soit la ligne de traitement</li> <li>• Progression tumorale dans les 12 mois précédents</li> <li>• Maladie mesurable sur un scanner réalisé maximum un mois précédent le début du traitement</li> <li>• Matériel anatomo-pathologique disponible (fixé en formol inclus en paraffine FFPE)</li> <li>• Statut OMS 0 ou 1</li> <li>• Espérance de vie supposée &gt; 6 mois</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt; 18 ans</li> <li>• Capacité à compléter et signer un consentement éclairé</li> <li>• Hémoglobine &gt; 10 g/dL</li> <li>• Polynucléaires neutrophiles &gt; 1500/mm<sup>3</sup></li> <li>• Plaquettes &gt; 100.000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Bilirubine sérique ≤ 1.5 fois la normale supérieure</li> <li>• ALAT et ASAT ≤ 3 fois la normale supérieure</li> <li>• Clairance de la créatinine &gt; 50 ml/min</li> </ul>
<p><b>Critères d'exclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinomes neuroendocrines peu différenciés</li> <li>• Possibilité de chirurgie à visée curative d'emblée</li> <li>• Absence de matériel anatomo-pathologique disponible</li> <li>• Patient ayant antérieurement été traité par un PARPi ou agent alkylant (TMZ, dacarbazine ou streptozotocine)</li> <li>• Dernière cure de chimiothérapie reçue dans les 4 dernières précédant le début du traitement</li> <li>• Chirurgie majeure réalisée dans les 6 semaines précédant le début du traitement</li> <li>• Statut OMS &gt; 2</li> <li>• Risque médical élevé lié à une maladie systémique</li> <li>• Autre maladie carcinologique active ou considérée comme en rémission depuis moins de 2 ans</li> <li>• Insuffisance cardiaque décompensée ou ischémie myocardique sévère datant de moins d'1 an</li> <li>• Tout antécédent de chirurgie cardiaque ou pose de matériel implantable type pacemaker ou défibrillateur</li> <li>• Hypersensibilité connue à l'un des composants du véliparib ou du témozolomide</li> <li>• Traitement concomitant avec un inducteur du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, rifabutine, névirapine, modafinil)</li> <li>• Participation concomitante à une autre étude interventionnelle (études observationnelles autorisées)</li> </ul>
<p><b>Si groupe comparateur :</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Groupe expérimental Témozolomide 150 mg/m<sup>2</sup>, une fois par jour, de J1 à J5 tous les 28 jours, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable Véliparib 40 mg, deux fois par jour, de J1 à J7, tous les 28 jours</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Groupe contrôle Témozolomide 150 mg/m<sup>2</sup>, une fois par jour, de J1 à J5 tous les 28 jours, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable</p> <p>Stratification : centre, grade tumoral, stade (M+ vs LA)</p>
<p><b>Résultats attendus et bénéfices attendus pour le patient et/ou pour la santé publique</b> <i>[Préciser max. 100 mots]</i></p>	<p><b>Bénéfice patient :</b> Les résultats attendus sont</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un taux de réponse tumorale supérieur dans le groupe véliparib-TMZ vs. TMZ seul,</li> <li>- une survie sans progression prolongée dans le groupe véliparib-TMZ,</li> <li>- une tolérance acceptable de l'association.</li> </ul> <p>L'étude de l'expression tumorale de MGMT, APNG, des protéines du système MMR et de PTEN permettra d'explorer leur rôle potentiel de comme biomarqueurs prédictifs de sensibilité et/ou de résistance à ces traitements.</p>

	L'observation d'une efficacité plus importante dans le groupe TMZ-véliparib vs. TMZ seul inciterait à envisager une étude de phase III, qui si elle est positive, permettrait d'enrichir l'arsenal thérapeutique des TNEP métastatiques.
<b>Durée du projet :</b>	<b>3 ans</b>
<b>Durée prévisionnelle de Recrutement (DUR)</b> [2 chiffres, en mois]	<b>DUR = 24</b>
<b>Nombre de patients / observations prévu(e)s à recruter (NP)</b> [3 chiffres + Justification de la taille de l'échantillon max. 80 mots]	Nous émettons l'hypothèse que l'association TMZ-véliparib pourrait permettre d'augmenter le taux de réponse du TMZ seul de 40% à 65%. Démontrer cela nécessite l'inclusion de 47 patients dans chaque groupe, avec un risque alpha à 0.05 (test unilatéral) et un risque beta à 0.2. Prenant en compte un taux de perdus de vue de 5%, il faudra donc inclure 50 patients dans chaque groupe soit 100 patients en tout.
<b>Quels groupes sont susceptibles de participer</b>	<b>GTE, GERCOR, FFCD</b>
<b>Autres éléments garantissant la faisabilité du projet</b> [Préciser max 50 mots]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Indication fréquente du TMZ dans les TNEP avancés</b></li> <li>• <b>Nombre élevé de centre suivant des TNE au sein du GTE, FFCD, GERCOR</b></li> <li>• <b>Rentrerait en concurrence avec peu d'études actives</b></li> <li>• <b>Traitement oral sans nécessité d'hospitalisation ou d'acte nécessitant un acte technique expert, donc faisable partout en France dont les centres non experts</b></li> </ul>

### 3- Niveau approximatif de financement demandé

Financement demandé et co-financement en dehors du ou des médicaments qui devra (ont) être fourni(s) par l'industriel	
<b>Estimation du budget demandé<sup>2</sup> (en €)</b>	<b>350.000</b>

Sont autorisés les **frais liés à l'investigation** (*personnels médicaux, non médicaux, titulaires ou non, dépenses médicales en petit matériels, hôtelières et générales*).

Ne sont pas financés par la fondation ARCAD les frais de matériel donnant lieu à amortissement.

### 4- Bibliographie

Merci de préciser <u>les références</u> de 5 articles maximum <b>justifiant l'intérêt du projet</b> Joindre les 5 articles	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koumarianou A, Kaltsas G, Kulke MH, Oberg K, Strosberg JR, Spada F, et al. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. <i>Neuroendocrinology</i> 2015;101:274–88.</li> <li>2. Curtin NJ, Szabo C. Therapeutic applications of PARP inhibitors: anticancer therapy and beyond. <i>Mol Aspects Med</i> 2013;34:1217–56.</li> <li>3. Palma JP, Wang Y-C, Rodriguez LE, Montgomery D, Ellis PA, Bukofzer G, et al. ABT-888 confers broad in vivo activity in</li> </ol>
---	--

<sup>2</sup> Ne renseigner à ce stade qu'un montant approximatif, une annexe complète justifiant et décrivant de manière précise et détaillée les différents postes de dépenses sera demandé au dépôt du projet complet.

	<p>combination with temozolomide in diverse tumors. Clin Cancer Res 2009</p> <p>4. Somnay Y, Lubner S, Gill H, Matsumura JB, Chen H. The PARP inhibitor ABT-888 potentiates dacarbazine-induced cell death in carcinoids. Cancer Gene Ther 2016;23:348–54.</p> <p>5. Robins et al. J Neurooncol 2016;126:309–16</p>
--	---

### 5- Mots-clés

Merci de préciser 5 mots clés pour la recherche d'experts				
<b>Tumeurs neuroendocrines pancréatiques</b>	<b>Métastases</b>	<b>Témozolomide</b>	<b>Inhibiteurs de PARP</b>	<b>MGMT</b>

Ce formulaire rempli doit être envoyé **au plus tard le 1<sup>er</sup> mars 2018** soit par courrier à :

Fondation A.R.CA.D  
4 Rue Kléber  
92 300 Levallois-Perret

Soit à l'adresse mail : [mdebausset@fondationarcad.org](mailto:mdebausset@fondationarcad.org)