

## Le mot du président

o  
t  
i  
t  
é

Chers amis et collègues, vous avez entre les mains la première Newsletter du GPCO-Unicancer, qui se veut un espace d'information et d'échange pour notre communauté. Cette Newsletter paraîtra sur un rythme prévisionnel de 4 numéros par an, et chaque membre du GPCO est invité, s'il le désire, à s'approprier cet espace en faisant parvenir au bureau le texte qu'il souhaiterait partager avec l'ensemble du groupe. Pour cette première édition, nous avons voulu rappeler la mise en place de workgroups GPCO-Unicancer, dédiés au STP et à l'étude PK/PD des biothérapies d'une part et des thérapies ciblées orales d'autre part, faire un bref debriefing sur le dernier congrès de l'AACR qui aura été l'occasion de croiser de nombreux cadres du GPCO, et aborder des sujets plus réglementaires relatifs au financement des études de pharmacocinétique clinique ou à la refonte de la nomenclature des actes biologiques. Enfin, rappelons l'organisation, par nos amis toulousains, des prochaines journées du GPCO qui se tiendront les 17 et 18 novembre prochain à Toulouse sur les thèmes conjoints des Biomarqueurs de l'activité des médicaments anticancéreux et des Traitements personnalisés et Thérapies ciblées. Bonne lecture à tous !

## Statut Juridique des Essais Cliniques en Pharmacocinétique de médicaments utilisés dans l'A.M.M.

Les investigateurs et responsables des études biologiques relatifs aux études de pharmacocinétique se retrouvent parfois confrontés, lors du passage devant les Direction de Recherche Clinique de leurs institutions respectives, devant un dilemme quant au statut de la prise en charge des traitements prévus dans l'essai clinique. Les médicaments expérimentaux ou utilisés en dehors de leur indication doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique, et ne doivent pas être remboursés par l'assurance maladie.

Il arrive toutefois que lorsque le médicament faisant l'objet de l'étude pharmacocinétique est prescrit dans le cadre de son indication usuelle et sous couvert de son AMM, les DRC imposent quand même l'inclusion du prix du médicament dans le budget total de l'essai, au prétexte qu'il s'agit, dès lors qu'un prélèvement sanguin est réalisé, d'un essai interventionnel sortant des soins courants.

La loi L1121-16-1 de 2006, faisant le distinguo entre promoteur académique et promoteur non académique, a été abrogée en 2011 et n'a pas été discutée devant la commission européenne.

Après son invalidation, elle est remplacée par le texte dit Loi Jardé du 5 Mars 2012 (LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine). Dans son Article-2, la Loi Jardé distingue essais à finalité commerciale et essais à finalité non-commerciale.

Deux alinéas précisent les conditions selon lesquelles les caisses d'assurance maladie prennent en charge les produits faisant l'objet de recherche à finalité non commerciale :

- Pour les médicaments utilisés dans le cadre d'essais cliniques dans leur AMM ou sous ATU le remboursement suit un régime de plein droit,
- Le remboursement des médicaments sans ATU ou utilisés en dehors de l'AMM suit un régime dérogatoire.

Il est précisé dans le texte législatif que la Loi Jardé n'est applicable qu'après parution des décrets correspondants, décrets jamais parus. Dans le cadre du projet de loi sur la modernisation du système de santé, une Ordonnance doit toutefois reprendre le contenu de la Loi Jardé courant 2016, la rendant applicable sur le plan national. Par ailleurs, en 2018 une nouvelle législation européenne devrait voir le jour.

On se trouve donc aujourd'hui devant un vide juridique, en attendant la publication de l'Ordonnance de 2016. Dans l'attente, en matière de Droit, l'intention du législateur doit être recherchée, à l'aide des lois antérieures, des travaux préparatoires de la Loi et des procédés logiques de raisonnement : ces éléments ici indiquent qu'un essai de recherche clinique académique ouvre au remboursement des médicaments de plein droit lorsque ceux-ci sont utilisés dans leur AMM ou sous ATU.

A priori, il n'y a pas de contentieux à attendre avec la CNAM, si l'on s'en tient à ce cadre strict dans l'attente de l'Ordonnance 2016 qui entérinera ce point.

## LA PHARMACOCINETIQUE DU BEVACIZUMAB EST ASSOCIEE A LA REPONSE CLINIQUE DANS LE CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

In : *Clin Pharmacokinet.* 2016 in press.

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) dont l'activité anti-angiogénique a permis d'améliorer le traitement des cancers colorectaux métastatiques (CCRm). Cependant, son efficacité est très variable d'un patient à l'autre. De plus, sa pharmacocinétique a été peu décrite et sa relation concentration-effet n'a jamais été étudiée. Les objectifs étaient de quantifier (i) l'influence des facteurs individuels de variabilité pharmacocinétique, notamment les paramètres liés à l'angiogénèse et (ii) la relation entre la pharmacocinétique du bevacizumab et l'efficacité clinique. Il s'agit d'une étude ancillaire issue d'une étude prospective, multicentrique, observationnelle (STIC Avastin, NCT00489697) dans laquelle 137 patients atteints de CCRm avec au moins une métastase hépatique ont été inclus. Ils étaient traités par 4 cycles de 5 mg/kg de bevacizumab associée à de la chimiothérapie en première ligne. La pharmacocinétique du bevacizumab a été décrite par modélisation compartimentale de population. La relation entre la pharmacocinétique du bevacizumab et la survie globale (SG) d'une part, et la survie sans progression (SSP) d'autre part a été quantifiée à l'aide de modèles de Cox. La pharmacocinétique du bevacizumab a été décrite à l'aide d'un modèle bicompartimental avec constantes de transfert et d'élimination de

David Ternant, MCU-PH  
Laboratoire de Pharmacologie, CHU  
Tours



premier ordre. Les principaux paramètres (variabilité interindividuelle) étaient le volume de distribution central ( $V_c$ ) = 4.2 L (23%) et la constante d'élimination ( $k_{10}$ ) = 0.045 j<sup>-1</sup>(32%) ; La valeur de  $V_c$  était positivement corrélée à la taille ( $p=10^{-10}$ ), celle de  $k_{10}$  était positivement corrélée aux concentrations basales de VEGF ( $p=0.014$ ) et d'antigène carcino-embryonnaire (CEA,  $p=0.00029$ ), et était plus élevée quand au moins une métastase extra-hépatique était présente ( $p=0.011$ ). Une concentration résiduelle mesurée 14 jours après la première perfusion de bevacizumab  $\leq 16$  mg/L était associée à une SG ( $p=0.006$ ) et une SSP ( $p=0.0039$ ) plus courtes : les SG et SSP étaient respectivement de 17,3 mois et 87 mois pour une concentration de bevacizumab  $\leq 16$  mg/L vs. 33,9 mois et 13,2 mois. Cette étude montre pour la première fois une relation concentration-efficacité du bevacizumab dans les CCRm, des concentrations de bevacizumab faibles conduisant à une réduction de la SG et de la SSP. Par ailleurs, les concentrations de bevacizumab diminuent d'autant que la maladie est plus active..

## UN MODELE PK/PD PERMET DE PILOTER LE COMBO EPIRUBICINE/DOCETAXEL DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE ET D'ATTEINDRE UNE SURVIE MEDIANE SUPERIEURE A 50 MOIS

In : Meille C et al. *Clin Pharmacokinet.* 2016 EPub and Henin E - Meille C et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 ;156(2):331-41.

Les modèles de contrainte permettent de déterminer in silico des schémas alternatifs de traitement respectant à la fois un impératif d'efficacité en termes de réduction des masses tumorales et de tolérance des traitements. Nous avons développé un modèle PK/PD original permettant de piloter l'administration conjointe de plusieurs cytotoxiques, en intégrant l'utilisation de facteur de croissance hématopoïétique. Ce modèle est présenté in extenso dans *Clin Pharmacokinet* (2016, EPub). Le schéma posologique de l'association docetaxel – epirubicine a été optimisé chez les patientes souffrant de cancer du sein métastatique en deuxième ligne. L'optimisation consiste simultanément en une densification (raccourcissement du cycle en deux semaines) et une intensification (détermination de la dose maximale tolérée) tout au long de six cycles de traitement. Le schéma a été calculé à l'aide d'un modèle mathématique tenant compte des facteurs impliqués dans le protocole (PK, PD-toxicité, PK-efficacité). Ce schéma

thanassios Iliadis, PU  
SMARTc, Laboratoire de  
Pharmacocinétique, Aix Marseille Univ.



préconise une dose maximale de 100 mg pour chaque médicament, avec une nouvelle répartition des administrations dans les trois premiers jours de chaque cycle de traitement. Sur les 16 patients ayant participé à cette étude de phase I/II, un taux de réponse de 45% a été enregistré, avec une médiane de survie sans progression de 10.4 mois et une médiane de survie de 54.6 mois. Le modèle PK/PD a permis en outre, après ajustement, de gérer les administrations sans entraîner de toxicités engageant le pronostic vital. Les résultats cliniques sont publiés dans le numéro d'avril de *Breast Cancer Res Treat.* et suggèrent que la modélisation PK/PD est à même d'optimiser prospectivement le pilotage des posologies de schémas thérapeutiques complexes.

## IMPACT DES POLYMORPHISMES GENETIQUES DES XENORECEPTEURS PXR (NR12) ET CAR (NR13) SUR LA PHARMACOCINETIQUE ET LA TOXICITE DE L'IRINOTECAN DANS DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL.

In : *Clin Pharmacokinet.* 2016 Apr 26. [Epub ahead of print], Mbatchi LC et al.

Les récepteurs nucléaires (Pregnane X Receptor, NR12) et CAR (Constitutive Androstane Receptor, NR13) sont des régulateurs clés de la cascade de détoxification médiée par le système ADME. Ils agissent comme des « sentinelles moléculaires » qui activent la transcription de nombreuses enzymes de phase I et II mais aussi de transporteurs (CYP3A4, UGT1A1, ABCB1, ABCG2, etc). Leur rôle clé dans les interactions médicamenteuses ou avec certaines médecines alternatives (millepertuis) a été largement démontré expliquant, au moins en partie, la variabilité interindividuelle extrinsèque de la pharmacocinétique de certains anticancéreux. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la variabilité intrinsèque, d'origine génétique, de ces xénorécepteurs dont les gènes comportent de nombreux polymorphismes pouvant modifier leur expression mais aussi leur capacité de transactivation des gènes cibles. Nous avons recherché dans une cohorte de 109 patients les corrélations entre les polymorphismes génétiques de PXR et CAR et la pharmacocinétique et la toxicité de l'irinotécan dont le métabolisme complexe est sous la dépendance de nombreux gènes contrôlés par ces xénorécepteurs. Nous avons sélectionnés 21 SNPs des gènes NR12 et NR13 selon leur fréquence et leur fonctionnalité, ces polymorphismes sont présents dans plusieurs blocs haplotypiques et couvrent l'essentiel de la variabilité génotypique de la population étudiée. Nous avons notamment

Alexandre Evrard, PU-PH  
Laboratoire de Pharmacocinétique,  
Faculté de Pharmacie de Montpellier



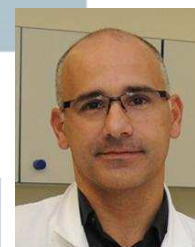
montré qu'un SNP tag de PXR situé dans le premier intron (rs10934498) est associé à une diminution significative de l'AUC du SN38, de l'indice biliaire de Gupta et de la toxicité hématologique de grade 3-4 même après ajustement des tests par le génotype de l'UGT1A1 (voir la publication pour les résultats détaillés des autres SNPs). Nous avons par ailleurs confirmé le rôle majeur du génotype UGT1A1\*28 sur la pharmacocinétique de l'irinotécan (augmentation significative de l'AUC du SN38) mais sans retrouver d'association significative avec la toxicité confirmant comme cela déjà été suggéré que l'UGT1A1 n'est pas un bon marqueur prédictif de la toxicité pour des doses égales ou inférieures à 180 mg/m<sup>2</sup> (ce qui était le cas dans cette étude). Dans ce contexte, les polymorphismes génétiques de PXR pourraient améliorer la stratégie de dépistage pré-thérapeutique des toxicités à l'irinotécan, particulièrement à faible dose. Des études de confirmation sur des cohortes plus importantes sont maintenant nécessaires pour consolider l'intérêt de ces nouveaux pharmacogènes en pratique courante.

## BIOMARQUEUR SERIQUE & HEMOPATHIES MALIGNES, MAIS PAS SEULEMENT.

In : Poinignon et al. Quantitation by LC-MS/MS of isocitrate dehydrogenase (IDH)-induced D and L enantiomers of 2-hydroxyglutaric acid in biological fluids and its applications. *J Chrom B* 1022 2016, 290-297;156(2):331-41.

Parmi les grands marqueurs du cancer décrits par Hanahan et Weinberg figurent désormais les dérégulations du métabolisme énergétique. Des mutations des enzymes impliquées dans le cycle de Krebs ont ainsi été décrites dans un certain nombre de pathologies. Une de ces enzymes, l'isocitrate déshydrogénase (IDH) catalyse la décarboxylation oxydative de l'isocitrate en  $\alpha$ -cétoglutarate. Des mutations par gain de fonction ont été identifiées, avec des fréquences variables, à la fois dans certaines hémopathies : LAM (10 à 30% des patients), lymphomes T angio-immunoblastiques (LTAI) (10 à 40%) ainsi que dans des tumeurs solides : cholangiocarcinomes (10 à 20%), chondrosarcomes (50 à 70%) et gliomes (80 à 90%). Dans ces pathologies, lorsque la protéine est mutée, l'enzyme acquiert un gain de fonction entraînant la production d'un nouvel oncométabolite : le 2-hydroxyglutarate (2-HGA). Le 2-HGA, est une molécule chirale présente sous la forme de 2 énantiomères le L 2-HGA et le D 2-HGA. Chez les patients atteints de LAM et porteurs d'une mutation IDH la forme D est présente dans le sang en quantités supérieures à la forme L. Chez ces patients, le 2-HGA est impliqué dans le blocage de la différenciation des cellules de la lignée myéloïde en lien avec des mécanismes d'hyperméthylation de l'ADN et des histones et avec un blocage

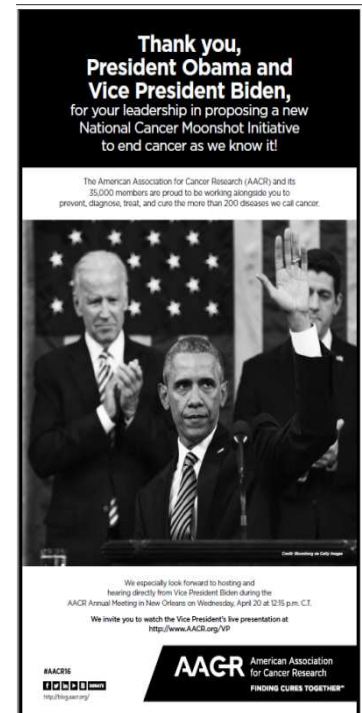
Angelo Paci, PharmD, PhD, HDR  
Service de Pharmacologie (SIPAM)  
Faculté de Pharmacie – Université Paris Sud



de la maturation du collagène. La mesure des concentrations de 2-HGA dans le sérum des patients est donc un outil diagnostique prédictif puisque des concentrations de 2-HGA totales (somme L + D) supérieures à 2  $\mu$ mol/L, ainsi qu'un ratio D/L supérieur à 2,5, sont corrélées à la présence de mutation IDH, chez les patients atteints de LAM. De plus, il a été développé récemment des inhibiteurs de l'IDH et la mesure des concentrations sériques de 2-HGA permet le suivi longitudinal de la réponse au traitement. Dans ce contexte, nous présentons dans cet article le développement et la validation d'une méthode de dosage, selon les critères et recommandations de l'agence européenne du médicament (EMA), par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem des deux énantiomères du 2-HGA, après dérivation et extraction sur phase solide. Cette méthode permet le dosage en routine à des fins à la fois de diagnostic et du suivi précoce des patients atteints de LAM. L'intérêt de ce biomarqueur sérique est en cours d'évaluation dans d'autres pathologies, comme les LTAI ou certaines tumeurs solides.

## AACR MEETING 2016, NEW-ORLEANS: WHAT'S UP DOC ?

En Avril dernier s'est tenu le 107ème meeting de l'AACR, occasion pour l'ensemble de la communauté scientifique oncologique mondiale d'échanger autour des principales thématiques en recherche fondamentale et translationnelle. Outre une conférence exceptionnelle de Joe Biden, Vice-Président U.S. qui a lancé le « Moonshot Program » de la Présidence Obama (1 md \$ / an injecté dans la lutte contre le cancer), le meeting a été l'occasion de prendre la température et de sentir les tendances émergentes en recherche contre le cancer. Outre la place prépondérante de l'immunothérapie (axes PD1 et PDL1, microbiote intestinal, recherche de biomarqueurs dédiés) et de l'hétérogénéité clonale intra-tumorale, on a pu noter un renforcement des sessions consacrées aux nanoparticules et à la problématique de l'optimisation du drug-delivery, et une place croissante réservée désormais à la pharmacométrie et aux biomathématiques appliquées au cancer (modélisation, biologie des systèmes, simulations appliquées aux études non-cliniques et cliniques) qui vient désormais en support de nombreux projets, depuis la recherche fondamentale jusqu'aux études plus transversales in vivo. Inversement, des thèmes récemment encore plébiscités à l'AACR (antiangiogéniques, pharmacogénétique constitutionnelle) ont très nettement été réduits cette année, tant en termes de nombre de sessions que d'affluence. Sur le plan technologique, outre le recours désormais systématique in vitro à des systèmes complexes 3D incluant des co-cultures, la très large majorité des études reposant sur l'identification du statut mutationnel tumoral se réalise désormais par WES (whole exome sequencing) et WGS (whole genome sequencing), sur biopsie ou sur ADN tumoral circulant, avec un niveau de preuve croissant pour ce dernier. Le groupe GPCO a par ailleurs pu être représenté à travers les présentations de l'équipe de Jacques Robert (Bordeaux), François Lokiec (Curie), Gérard Milano (Nice), Gérard Bastian (Nouvelle-Orléans) et Dominique Barbolosi (Marseille).



## WORKGROUPS MAB's & TKI's :

Nous vous rappelons la mise en place en 2016 de deux groupes de travail distincts au sein du GPCO-Uncancer : l'un dédié au STP et à la PK/PD des TKI's, l'autre au dosage, STP et relations PK/PD des anticorps monoclonaux thérapeutiques (MABs). Chaque membre du GPCO désireux de s'investir dans ces groupes est le bienvenu, l'un n'excluant pas l'autre. L'objectif est pour le groupe TKI de réfléchir sur le niveau de preuve disponible aujourd'hui pour systématiser, au-delà de l'imatinib et du dasatinib, le STP des thérapies ciblées orales (sunitinib, axitinib, pazopanib, etc...), définir les priorités en terme de problématique clinique et de volumes de demandes d'analyse attendus. La mise en place d'observatoire sous l'égide du GPCO-Uncancer pourra permettre, si nécessaire, de générer un nombre d'observations suffisant pour identifier des seuils de concentrations (taux résiduels, AUC) associés à l'efficacité ou à la toxicité, et permettre le cas échéant à notre groupe de faire des recommandations en matière de suivi thérapeutique. Le groupe MABs vise lui à développer et diffuser, à travers le GPCO, un ensemble de techniques de dosage par chromatographie liquide couplée à spectrométrie de masse, de façon à pouvoir implanter le dosage en routine des MABs dans nos laboratoires respectifs. Ce développement repose sur, mais n'est pas limité à, un partenariat informel entre le GPCO, le CEA Saclay et la société Waters, qui a déjà validé deux méthodes dédiées au dosage du bévacizumab et du cetuximab. D'autres projets collaboratifs avec la société Agilent ont également comme objectif de participer à savoir si le STP des MABs est d'intérêt. Comme pour le TKIs et une fois le développement bioanalytique achevé et les méthodes implantées et cross-validées au sein du GPCO, notre groupe mettra en place un observatoire multicentrique permettant de définir, pour les principales biothérapies, les seuils associés à l'efficacité ou à la toxicité, afin de faire des recommandations en matière de suivi thérapeutique.



## SAVE THE DATE !

Les XVes Journées du GPCO se dérouleront les **17 et 18 novembre 2016** sur le site de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole (IUCT-O).

Ces deux journées seront consacrées à une meilleure compréhension des facteurs (notamment pharmacocinétiques) impliqués dans les effets thérapeutiques et indésirables des thérapies ciblées mais aussi de l'immunothérapie. Et tout cela en validant votre DPC.

Informations, programme, inscriptions, appel à communications : <http://oncoresonance.fr/gpco/>

Date limite d'envoi des abstracts : le **30 septembre 2016**.



INSTITUT UNIVERSITAIRE  
DU CANCER DE TOULOUSE  
Oncopole



17 & 18  
novembre  
2016  
Oncopole  
Toulouse

## NOMENCLATURE: CE QU'IL FAUT RETENIR..

En Août 2015 la DGOS publiait une première liste d'actes éligibles à la liste complémentaire et aux RIHN. Ces deux premières listes s'avéraient totalement insuffisantes et des demandes d'ajouts d'actes ont été formulées par les sociétés savantes. Le GPCO s'est donc rapproché du Réseau National de Pharmacogénétique (RNPGx) et du groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de la Société française de Pharmacologie pour émettre un document commun recensant nos demandes. En janvier 2016, une actualisation des deux listes était publiée par la DGOS avec la prise en compte de nos demandes (notamment la création d'une cotation correspondant au phénotypage de la DPD). Pour rappel, l'acte «Antitumoraux (autres que méthotrexate)» coté B 140 existe toujours à la nomenclature. Vous trouverez ci-dessous la liste des principaux ajouts apportés à la liste complémentaires nous concernant.

M102	Génotypage de la dihydropyrimidine deshydrogénase (DPYD) pour ajustement de la dose d'un traitement par fluoropyrimidines (ex : 5-fluorouracile)	BHN 410	110,70 €	
M103	Génotypage de la thiopurine-s-méthyl-transférase (TPMT) pour ajustement de la dose d'un traitement comprenant un médicament thiopurinique	BHN 410	110,70 €	
M104	Génotypage de l'uridine diphosphate-glucuronosyl-transférase 1A1 (UGT1A1) pour ajustement de la dose d'un traitement comprenant de l'irinotécan	BHN 290	78,30 €	
M118	Génotypage du cytochrome P450 2D6 dans le cadre d'une prescription d'eluglistat ou de tamoxifène	BHN 290	78,30 €	
M119	Dosage de l'activité de la dihydropyridine deshydrogenase par une méthode chromatographique pour ajustement d'un traitement par fluoropyrimidines (ex : 5-fluorouracile)	BHN 150	40,50 €	
M053	Dosage d'un Ac monoclonal thérapeutique par une méthode autre que la cytométrie	BHN 100	27,00 €	
M025	Dosage d'un métabolite utile à l'interprétation pharmacologique et/ou toxicologique	BHN 120	32,40 €	Limité à 1 métabolite

### Publication d'UNICANCER, Rédaction R&D UNICANCER

Directeur de la publication :  
Patrice Viens, Président d'UNICANCER

Rédacteur en chef :  
Joseph Ciccolini, Président du GPCO

Coordination :  
Christophe Jamain, Responsable de la  
recherche fondamentale R&D UNICANCER  
c-jamain@unicancer.fr

Ont participé à la rédaction :  
Le bureau du GPCO



www.unicancer.fr