Premiers résultats d'efficacité de l'essai SHIVA basé sur le profil moléculaire de la tumeur pour choisir une thérapie ciblée

L'essai SHIVA est un essai clinique innovant dans lequel le choix thérapeutique a été basé entièrement sur le profil moléculaire de la tumeur en faisant abstraction de la localisation tumorale. Il s'agit du premier essai comparatif rapporté à ce jour au niveau international. D'une part, l'essai a démontré la faisabilité de cette approche :
il est possible de réaliser la carte génétique de la tumeur des patients en moins de 4
semaines afin de les traiter de façon personnalisée.
D'autre part, les résultats d'
efficacité, qui s
ont présentés à l'ASCO,
suggèrent
une amélioration de la survie sans progression dans
un des 3
groupe
s
de patients traités par des thérapies
ciblées
, mais pas dans les autres groupes. Par ailleurs, contrairement aux attentes, il a été retrouvé plus d'effets secondaires dans le bras thérapie ciblée que dans le bras chimiothérapie
.
Ces résultats invitent à poursuivre les investigations dans un nouvel essai : SHIVA 02.

L'essai multicentrique français SHIVA, conçu et piloté par le Dr Christophe Le Tourneau, responsable des essais précoces et de la médecine de précision à l'Institut Curie , s'est adressé à des patients atteints de tous types de cancers et qui avaient déjà reçu tous les traitements standards disponibles.

L'étude a consisté à faire un prélèvement de la tumeur des patients afin de réaliser la carte génétique de leur cancer. Cette carte génétique était réalisée grâce aux techniques de séquençage à haut débit qui permettent de rechercher plusieurs centaines d'altérations moléculaires en une seule fois. Pour les patients chez qui une altération moléculaire était détectée, un tirage au sort était réalisé entre la thérapie ciblée correspondant à l'altération moléculaire détectée et le traitement que l'on aurait proposé en routine si le patient n'avait pas participé à l'essai SHIVA. Lorsque le patient était tiré au sort dans ce dernier bras, il pouvait recevoir la thérapie ciblée dans un second temps si le traitement standard n'était pas ou plus efficace.
Il s'agit donc du premier essai comparatif évaluant une stratégie de médecine de précision.

Les 11 thérapies ciblées disponibles dans le cadre de l'essai SHIVA ciblaient 3 voies de signalisation distinctes :

· la voie des hormones (traitements anti-hormonaux par tamoxifène ou letrozole en cas de surexpression des récepteurs aux
oe
strogènes
ou à la progestérone -
approuvés actuellement pour le traitement des ca
ncers du sein
hormono
-dépendants -
et
abiratérone
en cas de surexpression
des récepteurs aux androgènes -
approuvé actuellement pour le traite
ment des cancers de la prostate
),

· la voie PI3K/AKT/mTOR (traitement par everolimus qui est aujourd'hui approuvé pour le traitement des cancers du rein, du sein
hormono
-
dépendant
s
et des tumeurs n
euroendocrines du pancréas),

· la voie des MAP kinases qui regroupait 7 thérapies ciblées (erlotinib, vemurafeni
b , dasatini
b ,
l'association
lapatinib
et
trastazumab
,
sorafenib

et
imatinib
).

Ce tirage au sort était primordial afin que l'on puisse réellement répondre à la question : est-ce que chez des patients qui ont déjà eu tous les traitements standards, proposer une thérapie ciblée sur la base d'une altération moléculaire
,
mais dans un autre cancer que celui où elle est actuellement commercialisée
,
apporte quelque chose aux patients par rapport aux traitements
habituels
dans ces situations
?

741 patients ont été inclus entre octobre 2012 et juillet 2014. Les résultats de la faisabilité de cette approche ont été publiés en 2014 [1] , montrant qu'il est effectivement possible de réaliser la carte génétique de la tumeur des patients dans un temps médian compatible avec la pratique clinique, moins de 4 semaines en l'occurrence. L'étude montrait également que ces techniques de séquençage à haut débit étaient utilisées avec succès dans la majorité des cas.

Les résultats d'efficacité de l'essai SHIVA sont présentés à l'ASCO cette année sous forme de poster le 31 mai 2015 par le Dr Christophe Le Tourneau.

Poursuivre les investigations dans un des groupes : nouvel essai SHIVA 02

Parmi les 741 patients inclus dans l'essai SHIVA, 195 ont été randomisés et traité s (26%). Les 546 patients restant n'ont pas été traités dans le cadre de l'étude, soit parce qu'aucune altération moléculaire n'a été détectée (445 patients), soit parce que l'état général des patients s'est détérioré (101 patients). 96 patients ont été traités dans le bras contrôle avec des chimiothérapies, tandis que 96 patients ont été traités avec l'une des 11 thérapies ciblées disponible
s
dans le cadre de l'étude. La plupart des patients avaient une altération de la voie des hormones (42%) et de la voie PI3K/AKT/
mTOR
(46%), tandis que 12% des patients avaient une altération sur la voie des MAP kinases.

Au total, il a été retrouvé plus d'événements indésirables graves (de grade 3 ou 4) dans le bras thérapie ciblée (43%) par rapport au bras chimiothérapie (35%), ce qui va à l'encontre de
s
attentes
. De plus,
de façon générale,
la survie sans progressio
n (durée du contrôle du cancer)
était identique dans le bras thérapie ciblée (2,3 mois) et dans le bras contrôle (2 mois). Cependant
,
et bien que cela
ne soit
pas statistiquement significatif
dans ce premier essai
, la survie sans progression était améliorée dans le sous-groupe des patients traités par des thérapies ciblées ciblant les MAP kinases, avec une survie sans

progression de 3,7 mois versus 2 mois dans le bras contrôle (HR = 0.58, p = 0.20).

« Ces derniers résultats sont suffisamment encourageants pour être la base d'un nouvel essai SHIVA 02 dont le but sera de valider l'approche de la médecine de précision dans le sous-groupe des patients présentant une altération moléculaire de la voie de
s MAP kinases sur leur tumeur
»,
explique le Dr Christophe Le Tourneau.

Pour en savoir plus : Thérapies ciblées, mode d'emploi

Depuis la fin des années 1990, près d'une quarantaine de thérapies ciblées ont été approuvées en cancérologie. A l'inverse des agents de chimiothérapie qui détruisent indifféremment toutes les cellules en division, et donc particulièrement les cellules tumorales qui se divisent plus rapidement que les cellules saines, les thérapies ciblées inhibent des voies de signalisation considérées comme cruciales dans les cellules cancéreuses. Ces thérapies ciblées se distinguent des agents de chimiothérapie par leurs profils de toxicité très différents, avec entre autres peu de toxicité hématologique, celle qui est au premier plan avec la chimiothérapie. Par ailleurs, ces médicaments sont fréquemment administrés par voie orale.

Ces thérapies ciblées ont été développées comme les agents de chimiothérapie, c'est-à-dire par type de cancer. Parfois, mais pas toujours, leur efficacité est conditionnée par la présence de leur cible au niveau de la tumeur. Un exemple emblématique est celui du
trastuzumab
(
Herceptin

), anticorps monoclonal ciblant HER2, pour le traitement des 15 à 20% des cancers du sein qui
surexpriment
HER2. Aujourd'hui, on en est presqu'à souhaiter que les patientes expriment HER2, tant les thérapies ciblées ciblant HER2 comme le
trastuzumab
sont efficaces. Le séquençage relativement récent de l'ADN de multiples types de cancers a révélé que les principales cibles thérapeutiques (altérations moléculaires de l'ADN de la tumeur) étaient finalement présentes dans la majorité des types de cancers, même si leur incidence est parfois très faible. Ainsi, HER2 est surexprimé dans 15 à 20% des cancers de l'estomac et le
trastuzumab
est également efficace dans les cancers de l'estomac
surexprimant
HER2. A l'inverse, HER2 n'est muté que dans 1 à 2%
des cancers du poumon. S
'est
donc
posée la question de savoir s'il ne fallait pas tenir compte en premier lieu des altérations moléculaires, et ce indépendamment du type de cancer, pour la prescription des thérapies ciblées qui ne sont aujourd'hui autorisées que dans les types de cancers dans lesquels elles ont été étudiées. C'est le concept de médecine de précision dans lequel le traitement est individualisé en fonction des altérations moléculaires retrouvées dans la tumeur de chaque patient (carte génétique).