



Actualités dans la prise en charge des TED

Emmanuel Mitry
Fédération des spécialités digestives
CHU Ambroise Paré, APHP et UVSQ, UFR Médecine PIFO



Signes cliniques
d'hyperproduction hormonale

Tumeurs endocrines digestives

- développées à partir des cellules du système endocrinien diffus caractérisée par leurs capacités sécrétoires
- 1% des T digestives

Symptômes
aspécifiques

Recherche
systématique
(NEM 1)

Complication
(perforation, occlusion)

Découverte fortuite
(imagerie)

Stratégie de prise en charge

- **Topographie**
 - Tube digestif
 - Pancréas-duodénum
- **Histologie**
 - TE bien différenciées
 - TE peu différenciées
- **Biologie**
 - TE fonctionnelles
 - TE non fonctionnelles
- **Stade tumoral**
 - Localisé
 - Localement évolué
 - Métastatique
- **Evolutivité**

De nombreuses options thérapeutiques

- Chirurgie
- **Analogues SMS**
- Chimiothérapie
- Chimio-embolisation
- Interféron
- Radiothérapie métabolique
- **Thérapies ciblées**

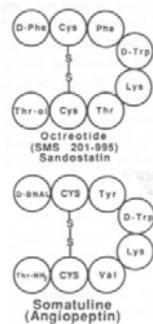
Analogues de la SMS

- **SMS 201-995 - acétate d'octréotide, Sandostatine®**

– SC 1988, LP 1998

- **BIM 230146, lanréotide Somatuline®**

- BMY 41606, vapréotide Octastatine®
- SMS 201-995, octreotide pamoate LAR, OctreoLAR®



Utilisation thérapeutique AMM

" Traitement des symptômes cliniques au cours des tumeurs endocrines digestives suivantes :

- tumeurs carcinoïdes
- vipomes
- glucagonomes "

Action antitumorale Propriétés antiprolifératives

- **Directes**
 - inhibition croissance via SSTR2 et SSTR5
 - apoptose via SSTR3
- **Indirectes**
 - effets endocrines (GH, IGF-1)
 - effet anti-angiogénique
 - effet immunitaire

Effet antitumoral

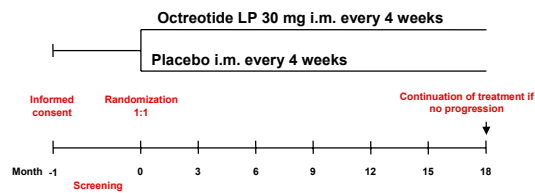
- Taux de contrôle tumoral : 40-60%
- Peu de réponses objectives
- Effet dose
- Facteurs prédictifs : évolutivité et site primitif

Etude PROMID

- Etude de phase III randomisée en double-aveugle avec placebo
- Résultats d'une analyse intermédiaire planifiée
- Octréotide LP 30 mg/mois vs placebo
- Traitement jusqu'à progression

Rinke et al. JCO 2009

PROMID study design



- Treatment was continued until CT or MRI documented tumor progression (WHO)
- Follow-up until death
- CT and/or MRI was evaluated by a blinded central reader
- No observation period prior to treatment to judge spontaneous tumor growth

Critères d'inclusion

- TE fonctionnelle ou non
- Avancée localement non opérable ou métastatique
- Bien différenciée
- Midgut (grêle, côlon) ou site primitif inconnu
- Mesurable
- Non prétraitée

Rinke et al. JCO 2009

Objectifs

- Objectif principal :
Temps jusqu'à progression (TTP)
(lecture centralisée en aveugle des TDM/IRM)
- Objectifs secondaires :
Survie globale
Réponse (critères OMS)
Réponse biologique
Contrôle symptomatique
Qualité de vie
Tolérance

Rinke et al. JCO 2009

Population

- 85/162 pts entre 2001 et 2008 dans 18

	Octréotide LP	Placebo
n	42	43
Age médian (rang)	63,5 (54-70)	61,0 (51-67)
Sexe M/F (%)	47,6/52,4	53,5/46,5
Délai depuis diagnostic (mois)	7,5	3,3
Sd carcinoïde (%)	40,5	37,2
Primitif réséqué (%)	69,1	62,8
Envahissement hépatique (%)		
0	16,7	11,6
0-10	59,5	62,8
10-25	7,1	4,7
25-50	11,9	9,3
>50	4,8	11,6
Ki67 ≤ 2% (%)	97,6	93
CgA élevé (%)	61,9	69,8

Réponse tumorale à 6 mois

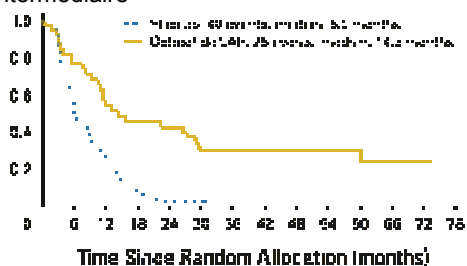
	Octréotide	Placebo
n	42	43
Réponse complète	0	0
Réponse partielle	1	1
Stabilisation	28	16
Progression	10	23
Inconnu	3	3

Taux de contrôle tumoral à 6 mois : 69,0 % vs 39,5%,
Wilcoxon- Mann-Whitney-test (p = 0,0079)

Rinke et al. JCO 2009

Délai jusqu'à progression

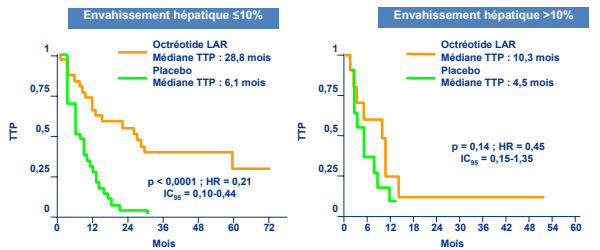
- Objectif principal atteint dès l'analyse intermédiaire



HR = 0,34 (IC₉₅ : 0,20-0,59), p=0,000072 Rinke et al. JCO 2009

Délai jusqu'à progression

- Octréotide > placebo
 - TE fonctionnelle ou non
 - CgA élevé ou normal
 - envahissement hépatique < 10%

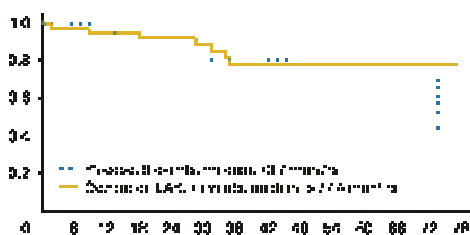


Facteurs pronostiques associés à un meilleur TTP

- Traitement par octréotide
- Envahissement hépatique < 10% ($p=0,009$)
- Primitif réséqué ($p=0,0104$)

Rinke et al. JCO 2009

Survie globale



Rinke et al. JCO 2009

Tolérance

- Pas de toxicité inattendue ni de décès toxique
- Arrêt du traitement pour événement indésirable
 - Octréotide : 4/42

	Octréotide LP	Placebo
n patients	11	10
Digestif	6	8
Hématologique	5	1
Général (fièvre, asthénie)	7	2

Conclusion

- Objectif principal atteint dès l'analyse intermédiaire
- Octréotide améliore significativement le délai jusqu'à progression par rapport au placebo
- Meilleure indication
 - TE bien différenciées, peu agressives (Ki67 <2%)
 - TE fonctionnelle ou non
 - Quel que soit le taux de CgA
 - Masse tumorale faible (envahissement hépatique < 10%)

Rinke et al. JCO 2009

Évaluation de l'effet des injections SC profondes de Somatuline LP 120 mg tous les 28 jours sur la survie sans progression tumorale chez des patients atteints d'une tumeur entéro-pancréatique endocrine non fonctionnelle



Etude IPSEN 726

- Ph III randomisée, en double aveugle vs placebo
- Multicentrique, internationale
- Critères d'inclusion
 - GEP NETs non fonctionnelle
 - Métastatique ou localement avancée et inopérable
 - Bien ou modérément différenciées (Ki67 < 10% ou index mitotique ≤ 2 mitoses/10HPF)
 - Mesurable (RECIST)
- Objectif principal : Survie sans progression

	PROMID - Novartis	726- Ipsen Pharma
Population	Midgut ou méas d'origine inconnue	Midgut / Foregut
	Peu fonctionnelles et non-fonctionnelles	Non-fonctionnelles
	Patients naïfs ou après chirurgie	Patients naïfs ou après chirurgie ou traitement (CEL, CT) # 6 mois
	Localement inopérables ou métastatiques	Localement inopérables ou métastatiques
	Bien différenciées	Bien ou modérément différenciées
	N = 162	N = 200
Méthodologie	Double aveugle vs placebo	Double aveugle vs placebo
	National (Allemagne)	International
Critères de jugement	Primaire: TTP (Time to tumor progression)	Primaire: TTP (Time to tumor progression)
	Réponse tumorale à 6 mois	Réponse tumorale à sem 48 et sem 96
	Evaluation envahissement hépatiques	Evaluation envahissement hépatiques
	Progression tumorale avant traitement inconnue	Progression tumorale avant traitement évaluée

Limites PROMID

- Population très sélectionnée
 - Faible masse tumorale (envahissement hépatique < 10%)
 - Tumeurs peu agressives (Ki67 < 2%)
- Evolutivité initiale ???
- Bénéfice sur survie globale ?

Ce que peut apporter l'étude 726

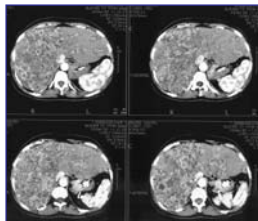
- Confirmation résultats PROMID
- Efficacité des analogues de la SMS pour
 - autres types de TE
 - TE moyennement différenciées
 - évolutives vs non évolutives
 - survie globale

Analogues de la SMS en situation adjuvante ?

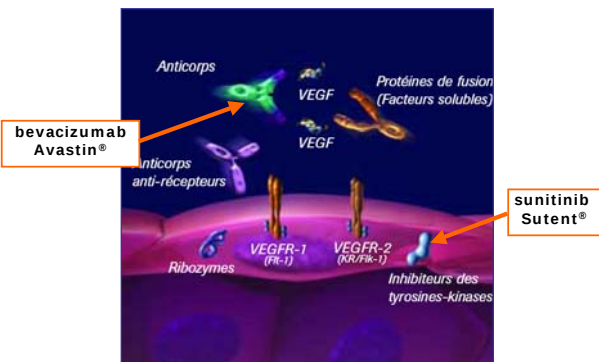
- Pas d'indication actuellement
- Pas de données
- A évaluer dans un essai randomisé ?
 - Après résection MH ? du primitif ?
 - Faisabilité ?

Traitements antiangiogéniques : rationnel

- Tumeurs hypervascularisées
- Expression élevée de VEGF et VEGFr
- Diminution du risque métastatique par l'utilisation d'un AC anti-VEGF (modèle préclinique)
(Konno H et al. Jpn J Cancer Res 1998;89:933-9)



Traitements antiangiogéniques

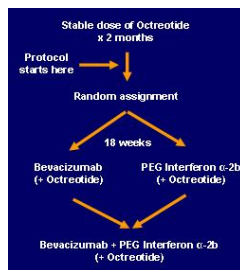


Antiangiogéniques : bevacizumab

• Bevacizumab vs PEG-Interferon

(Yao et al. JCO 2008)

- Phase II randomisée
- n = 44 (BEV : 22, IFN : 22), 23 en progression



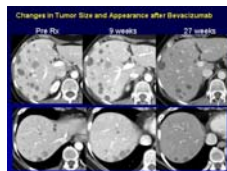
Antiangiogéniques : bevacizumab

• Bevacizumab vs PEG-Interferon

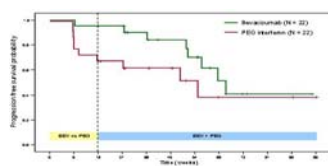
(Yao et al. JCO 2008)

– Réponse tumorale

- BEV : RP : 4, SD : 17, PD : 1
 - + IFN après PD : 0 RP, 0 SD
- IFN : RP : 0, SD : 16, PD : 6
 - + BEV après PD : 1 RP, 5 SD



– Survie sans progression

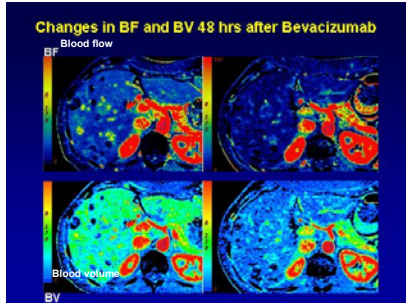


Antiangiogéniques : bevacizumab

• Bevacizumab vs PEG-Interferon

(Yao et al. JCO 2008)

- Diminution rapide de la perfusion tumorale (TDM fonctionnelle)

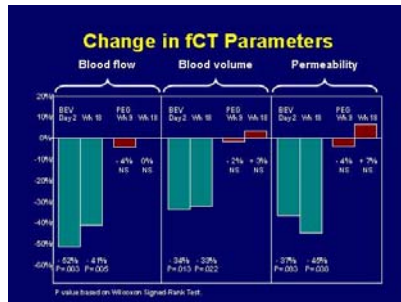


Antiangiogéniques : bevacizumab

• Bevacizumab vs PEG-Interferon

(Yao et al. JCO 2008)

- Diminution de la perfusion tumorale (TDM fonctionnelle)



Antiangiogéniques : bevacizumab

• Bevacizumab + Temozolomide

(Kulke et al. ASCO 2006 #4044)

– Temozolomide

- Alkylant, équivalent oral de DTIC, moins toxique
- AMM : gliome malin, mélanome

– Phase II (données préliminaires)

- n = 34 (TED : 16, TEP : 18)
- Réponse tumorale (RECIST)

	Réponse	Stabilité
TE pancréatique	24 %	70 %
TE tube digestif	0	92 %
Total	14 %	79 %

93 %

Antiangiogéniques : bevacizumab

• Étude BETTER

BEvacizumab dans le Traitement des Tumeurs EndocRines

- TE bien différenciées du tube digestif ou du pancréas
- Évolutives
- 1^{ère} ligne de chimiothérapie
- TE du tube digestif : capécitabine + bevacizumab
- TE pancréatiques : 5FU/STZ + bevacizumab
- RT : imagerie, biologie

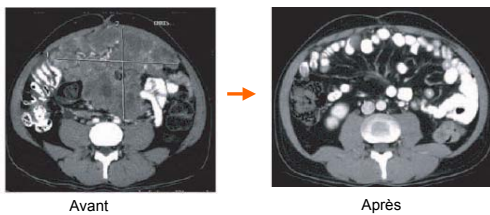
Antiangiogéniques : sunitinib



Antiangiogéniques : sunitinib

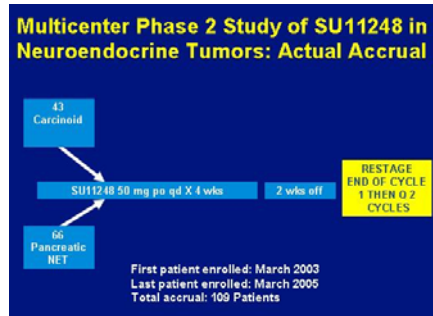
- Phase I (Faivre S et al. JCO 2006;24:25-36)

__ Carcinose péritonéale d'une TE rectale



Antiangiogéniques : sunitinib

- Phase II (Kulke et al. JCO 2008)



Antiangiogéniques : sunitinib

- Phase II (Kulke et al. JCO 2008)

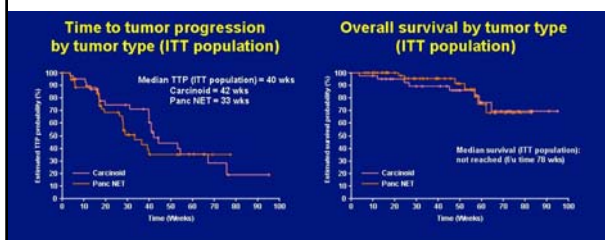
Best Tumor Response to SU11248 (RECIST)

	No. (%)		
	Carcinoid (N=41)	Panc NET (N=61)	All patients (N=102)
Partial response (95% CI)	1 (2) (0.1–12.9)	8 (13) (5.8–24.2)	9 (9) (4.1–16.1)
Stable disease	38 (93)	46 (75)	84 (82)
Progressive disease	0	4 (7)	4 (4)
Not evaluable	2 (5)	3 (5)	5 (5)

Response based on baseline and at least one subsequent imaging assessment using RECIST (ITT population)

Antiangiogéniques : sunitinib

- Phase II (Kulke et al. JCO 2008)



Phase II: sunitinib monotherapy in metastatic (METS) neuroendocrine tumors (NETs)

Updated Results of the Phase III Trial of Sunitinib vs. Placebo for Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Eric Raymond,¹ Patricia Niccoli,² Yung-Jue Bang,³ Ivan Borbath,⁴ Catherine Lombard-Bohas,⁵ Juan Vallo,⁶ ~~Siem Fetyana~~,⁷ Dongrui-Ray Lu,⁷ Richard Chao,⁷ Jean-Luc Raoul⁸

¹Service Inter-Hospitalier de Cancérologie et Service de Gastroentéropancréatologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France; ²Assistance Publique, Hôpitaux de Marseille CHU Timone, Institut Paoli-Calmettes and RENATEN network, Marseille, France; ³Seoul National University Hospital, Seoul, Korea; ⁴Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium; ⁵Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ⁶Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ⁷Pfizer Oncology, Development, La Jolla, CA, USA; ⁸Eugène Marquis Centre and European University in Brittany, Rennes, France

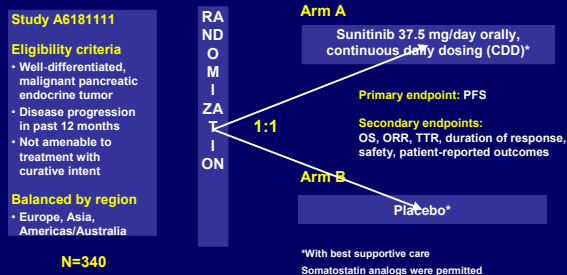
Experience with Sunitinib in Neuroendocrine Tumors (NET)

- | | |
|---------------------|---|
| Non-clinical | <ul style="list-style-type: none"> In the RIP1-Tag2 transgenic mouse model of pancreatic islet cell carcinoma, sunitinib: <ul style="list-style-type: none"> reduced tumor burden and increased survival¹ reduced endothelial cell population (VEGFR inhibition)² reduced pericyte coverage (PDGFR inhibition)² |
| Phase I | <ul style="list-style-type: none"> A study of sunitinib in solid tumors included 4 patients with non-pancreatic NET,³ inducing: <ul style="list-style-type: none"> 1 confirmed PR 1 minor response/SD |
| Phase II | <ul style="list-style-type: none"> In an open-label, multicenter study, sunitinib (50 mg/day 4/2) in 66 patients with advanced pancreatic NET⁴ yielded: <ul style="list-style-type: none"> 16.7% PR 56.1% SD ≥6 months median TTP 7.7 months |

Sunitinib malate is not approved for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors

1. Pietras K & Hanahan D. *J Clin Oncol* 2005;23:939–52; 2. Yao V, et al. EORTC-NCI-AACR, Prague, 2007, Abstract 78
3. Falvire S, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:25–35; 4. Kulke MH, et al. *J Clin Oncol* 2006;26:3403–10

Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Sunitinib vs. Placebo in Patients with Advanced, Progressive, Well-Differentiated Pancreatic Endocrine Tumors



Previous experience with sunitinib daily dosing:
1. Escudier B, et al. *J Clin Oncol* 2009;27:4068–75; 2. George S, et al. *Eur J Cancer* 2009;45:1959–68
3. Barrios CH, et al. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:429

Demographic and Baseline Characteristics

- Patients were enrolled between June 2007 and April 2009

	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)
Median (range) age, years	56 (25–84)	57 (26–78)
Gender, n (%)		
Male	42 (48.8)	40 (47.1)
Female	44 (51.2)	45 (52.9)
ECOG performance status, n (%)		
0	53 (61.6)	41 (48.2)
1	33 (38.4)	43 (50.6)
2	0	1 (1.2)*
Race, n (%)		
White	48 (55.8)	53 (62.4)
Asian	13 (15.1)	10 (11.8)
Other/unspecified†	25 (29.1)	22 (25.9)

*Protocol violation

†Per local regulations, race was not routinely reported in one participating country

Tumor Characteristics at Baseline

	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)
Tumor functionality, n (%)*		
Non-functioning	42 (48.8)	44 (51.8)
Functioning		
Gastrinoma	9 (10.5)	10 (11.8)
Glucagonoma	3 (3.5)	2 (2.4)
Insulinoma	2 (2.3)	2 (2.4)
VIPoma	0	2 (2.4)
Other/multiple neuropeptide(s)	11 (12.8)	5 (5.9)
Not specified	19 (22.1)	20 (23.5)
Ki-67 index		
Patients with Ki-67 index reported, n	36	36
≤2%	7	6
>2–5%	16	14
>5–10%	5	10
>10%	8	6

*Tumor functionality was as reported by investigators

Disease Characteristics at Baseline

	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)
Median (range) time from diagnosis, years	2.4 (0.1–25.6)	3.2 (0.1–21.3)
Presence of distant metastases, n (%) of patients		
Any	82 (95.3)	80 (94.1)
Extrahepatic	21 (24.4)	34 (40.0)
Disease sites, n (%) of patients		
Pancreas	35 (40.7)	31 (36.5)
Lymph nodes	29 (33.7)	41 (48.2)
Liver	79 (91.9)	78 (91.8)
Lung	9 (10.5)	15 (17.6)
Other	21 (24.4)	29 (34.1)

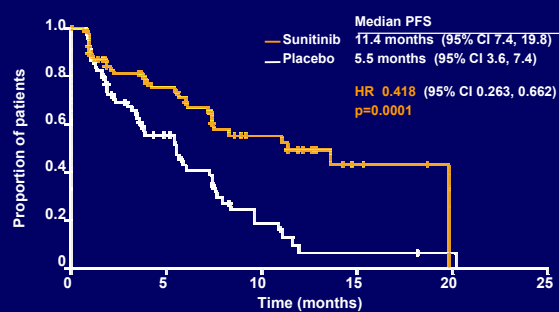
Prior Treatments and Concomitant Somatostatin Analog (SSA) Use

	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)
Prior treatments, n (%) of patients		
Surgery	76 (88.4)	77 (90.6)
Radiation therapy	9 (10.5)	12 (14.1)
Chemoembolization	7 (8.1)	14 (16.5)
Radiofrequency ablation	3 (3.5)	6 (7.1)
Percutaneous ethanol injection	1 (1.2)	2 (2.4)
SSA	21 (24.4)	19 (22.4)
Prior systemic treatment, n (%) of patients		
Any	57 (66.3)	61 (71.8)
Streptozocin	24 (27.9)	28 (32.9)
Anthracyclines	27 (31.4)	35 (41.2)
Fluoropyrimidines	20 (23.3)	25 (29.4)
Concomitant SSA treatment, n (%) of patients		
Started prior to study and continued	17 (20.5)	18 (22.0)
Started during study	2 (2.4)	6 (7.3)

Progression-Free Survival (Primary Endpoint)

	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)
Number (%) with PFS events	30 (34.9)	51 (60.0)
Type of event		
Progression	27 (31.4)	48 (56.5)
Death without progression	3 (3.5)	3 (3.5)
Number censored	56 (65.1)	34 (40.0)
Probability of being event-free at Month 6 (95% CI)	71.3% (60.0%, 82.5%)	43.2% (30.3%, 56.1%)
Kaplan-Meier estimate of median PFS, months (95% CI)	11.4 (7.4, 19.8)	5.5 (3.6, 7.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.418 (0.263, 0.662)	
Two-sided p-value	0.0001	

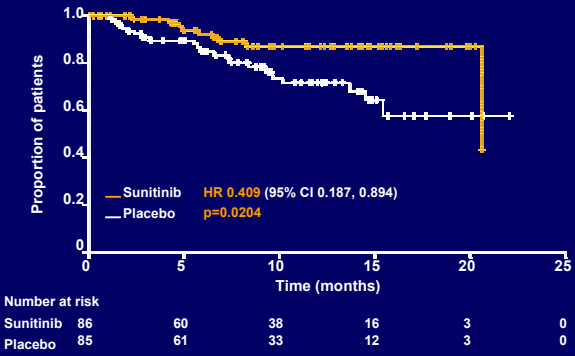
Progression-Free Survival (Primary Endpoint)



Overall Survival

	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)
Deaths, n (%)	9 (10.5)	21 (24.7)
Number censored	77 (89.5)	64 (75.3)
Median follow-up, months	10.2	11.1
Survival probability at Month 6 (95% CI)	92.6% (86.3%, 98.9%)	85.2% (77.1%, 93.3%)
Kaplan-Meier estimate of median OS, months	—	—
Hazard ratio (95% CI)	0.409 (0.187, 0.894)	
Two-sided p-value	0.0204	

Overall Survival



RECIST-Defined Objective Tumor Responses

	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)
Best confirmed tumor response, n (%)		
Complete response	2 (2.3)	0
Partial response	6 (7.0)	0
Stable disease/no response	54 (62.8)	51 (60.0)
Objective progression	12 (14.0)	23 (27.1)
Not evaluable	12 (14.0)	11 (12.9)
Objective response rate (95% CI)	9.3% (3.2%, 15.4%)	0
Two-sided p value for treatment difference	0.0066	
Median (range) duration of response, months	8.1 (1.0–15.0)	—
Stable disease >6 months, n (%)	30 (34.9)	21 (24.7)

Tumor responses were assessed using RECIST 1.1
Objective response rate = patients with complete or partial tumor response

Most Frequent All-Causality Adverse Events with Sunitinib 37.5 mg/day CDD

All-grade adverse events in ≥20% of patients in either arm, n (%)	Sunitinib (n=83)	Placebo (n=82)
Diarrhea	49 (59.0)	32 (39.0)
Nausea	37 (44.6)	24 (29.3)
Asthenia	28 (33.7)	22 (26.8)
Vomiting	28 (33.7)	25 (30.5)
Fatigue	27 (32.5)	22 (26.8)
Hair color changes	24 (28.9)	1 (1.2)
Neutropenia	24 (28.9)	3 (3.7)
Abdominal pain	23 (27.7)	26 (31.7)
Hypertension	22 (26.5)	4 (4.9)
Hand-foot syndrome	19 (22.9)	2 (2.4)
Anorexia	18 (21.7)	17 (20.7)
Stomatitis	18 (21.7)	2 (2.4)
Dysgeusia	17 (20.5)	4 (4.9)
Epistaxis	17 (20.5)	4 (4.9)

Most Frequent Grade 3+ Adverse Events with Sunitinib 37.5 mg/day CDD

All-causality grade 3/4 adverse events in ≥4 patients in either arm, n (%)	Sunitinib (n=83)	Placebo (n=82)
Neutropenia	10 (12.0)	0
Hypertension	8 (9.6)	1 (1.2)
Hand-foot syndrome	5 (6.0)	0
Leukopenia	5 (6.0)	0
Diarrhea	4 (4.8)	2 (2.4)
Asthenia	4 (4.8)	3 (3.7)
Fatigue	4 (4.8)	7 (8.5)
Abdominal pain	4 (4.8)	8 (9.8)
Hypoglycemia	4 (4.8)	1 (1.2)
Back pain	0	4 (4.9)

Grade 5 adverse events

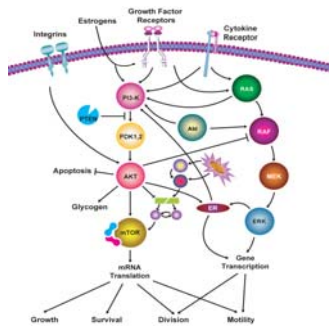
Patients experiencing grade 5 events, n (%)	4 (4.8)	6 (7.3)
Treatment-related events, n (%)	1 (1.2)	1 (1.2)
Nature of treatment-related event	Cardiac failure	Dehydration

Summary

- In patients with progressive, well-differentiated pancreatic endocrine tumors, sunitinib 37.5 mg/day continuous daily dosing resulted in:
 - Clinically significant improvement in median PFS vs. placebo
 - 11.4 months vs. 5.5 with placebo, HR 0.418, p=0.0001
 - Improvement in overall survival vs. placebo
 - HR 0.409, p=0.0204
 - Clinically significant increase in ORR vs. placebo
 - 9.3% vs 0%, p=0.0066
- Adverse events observed with sunitinib continuous daily dosing were generally tolerable, and manageable by dosing interruption, dose reduction and/or standard medical therapy
 - The most frequent events were consistent with previous trials of sunitinib^{1,2}
 - Rates of asthenia, vomiting and fatigue were similar in both arms
- These data support the clinical safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced pancreatic NET

1. Falvre S, et al. J Clin Oncol 2006;24:25-35; 2. Kulke MH, et al. J Clin Oncol 2008;26:3403-10

- **Mammalia**
n Target
Of
Rapamycin



- Phase II non randomisée
- TE pancréatique différenciée (gr 2)
- En progression après chimiothérapie
- 2 groupes de patients :
 1. RAD001 10mg/j (n=115)
 2. RAD001 10 mg/j + octréotide LP $\leq$ 30 mg/j/28j (n=45)
(patients sous octréotide LP depuis $\geq$ 3 mois lors de l'inclusion dans l'essai)
- Traitement jusqu'à progression
- Objectif principal : Taux de réponse

Yao et al. JCO 2010

- Objectif principal
 - Taux de réponse (groupe 1)
- Objectifs secondaires
 - Taux de réponse (groupe 2)
 - Durée de réponse
 - Tolérance
 - SSP
 - Survie globale
 - Pharmacocinétique

Radiant 1

	RAD001	RAD001 + octréotide LP
n	115	45
Age médian (rang)	55 (23-79)	55 (21-77)
EG OMS 0/1/2 (%)	58,3/33/7,8	71,1/20/6,7
Délai depuis diagnostic (%)		
≤ 6 mois	5,2	0
>6 mois ≤ 2 ans	27	13,3
>2 ans ≤ 5 ans	33	46,7
> 5 ans	40	40
Nombre d'organes envahis (%)		
1	18,3	26,7
2	36,5	40
≥3	45,2	28,9

Yao et al. JCO 2010

Réponse tumorale

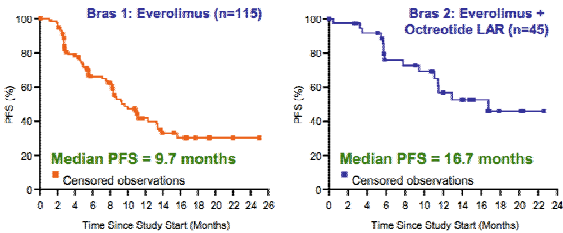
(ITT, revue centralisée)

%	RAD001	RAD001 + octréotide LP
Réponse partielle	7,8	4,4
Stabilisation	68,7	77,8
Progression	13,9	2,2
Contrôle tumoral (RP + SD)	76,5	82,2
Durée médiane de réponse (mois)	10,6	na

Yao et al. JCO 2010

Survie sans progression

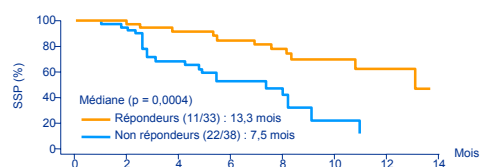
(Revue centralisée)



Yao et al. JCO 2010

Evolution du taux de CgA = facteur prédictif de réponse ?

- Groupe 1
- Normalisation ou diminution $\geq 30\%$ de la CgA A à 4 semaines : prédictif d'une meilleure SSP



Tolérance Bras 1 - RAD001

%	Total	Grade 3	Grade 4
Mucite (+ mucite avec aphtes)	43,5 (+ 17,4)	2,2	0
Rash	40	0,9	0
Diarrhée	36,5	3,5	0
Asthénie	28,7	5,2	0
Nausées/vomissements	26,1/16,5	1,7/0,9	0
Céphalées	20	0	0
Anémie	12,2	2,6	0,9

Yao et al. JCO 2010

Tolérance Bras 2 - RAD001 + octreotide

%	Total	Grade 3	Grade 4
Mucite	48,9	2,2	0
Rash	40	0	0
Diarrhée	28,9	0	0
Asthénie	33,3	2,2	0
Nausées/vomissements	33,3/13,3	0	0
Anémie	17,8	4,4	0
Thrombopénie	13,3	6,7	2,2

Comparaison historique

Traitements	n	PD à l'inclusion	Échec CT (%)	Relecture centralisée	RO (%)	SSP à 6 mois (%) SSP médiane (mois)
Gefitinib (Hobday – ASCO 06)	41	Requise	34	Non	0	28 4
Analogues somatostatines (Panzuto - Ann Oncol 2008)	18	Requise	NR	Non	0	28 NR
RAD001	115	Requise	100	Oui	8	65 9,3
RAD001 + octréotide LAR	45	Requise	100	Oui	4	71 12,9

Conclusion

- Tolérance globalement bonne, peu d'effets secondaires sévères
- Contrôle tumoral durable. Impression d'amélioration par rapport aux traitements disponibles jusqu'à maintenant.
- Synergie RAD001 et octréotide ?
 - amélioration de la durée et de la fréquence du contrôle tumoral ?
 - impression d'une amélioration de la survie globale
 - renforce les résultats de PROMID
- Phase III très attendue !

Everolimus

Phases III en cours d'analyse

RADIANT 2

Sandostatine LP 30 mg/28 j + RAD 001 (10 mg/j) versus Sandostatine LP 30 mg/28 j + placebo chez des patients porteurs de tumeurs carcinoïdes documentées progressives

RADIANT 3

RAD 001 (10 mg/j) versus placebo chez des patients porteurs de carcinomes endocrines pancréatiques documentés progressifs



+ PRODIGE



Réseau National de prise en charge des
Tumeurs neuro-Endocrines Malignes
Rares Sporadiques et Héritaires

67
