

Medical Management of NETs

[MUSIQUE]

Alors bonjour. Bienvenue au webinaire d'aujourd'hui. Nous allons parler au cours des 15 prochaines minutes du traitement de première intention des tumeurs neuroendocrines métastatiques bien différenciées. Je m'appelle Dre Rachel Goodwin. Je vais animer cette séance. Cette séance est destinée à être une discussion entre le Dr Simron Singh et moi-même afin de donner des détails cliniques sur le traitement de la tumeur neuroendocrine.

Donc, juste un point d'introduction, je m'appelle Dre Rachel Goodwin. Je traite les cancers gastro-intestinaux, y compris les cancers neuroendocriniens à l'Hôpital d'Ottawa. Je vais aussi laisser le Dr Singh se présenter. Bonjour Simron.

Bonjour Rachel. Je m'appelle Simron Singh. Je suis médecin oncologue au Centre de cancérologie Odette de Toronto, en Ontario. J'ai cofondé la Susan Leslie Clinic for Neuroendocrine Cancers, une clinique dédiée aux cancers neuroendocriniens ici au Canada. Et je suis très heureux d'être ici aujourd'hui.

Parfait. Merci. Comme mentionné, nous allons nous concentrer sur le traitement de première intention des tumeurs neuroendocrines. Et je suppose que nous pourrions simplement revenir au début de nos principaux essais qui ont mis les analogues de la somatostatine sur la carte en ce qui concerne le traitement des tumeurs neuroendocrines qui sont bien différenciées. Et nous avons une diapositive décrivant le PROMID et les données CLARINET. Pourquoi ne pas nous donner les faits saillants clés sur les patients qui ont été inclus dans ces essais, leurs caractéristiques et mettre tous les lecteurs à jour?

Bien

sûr. Je pense qu'avant cela, peut-être que nous pouvons commencer par le fait que, ça fait peu de temps que nous savons traiter ces cancers neuroendocriniens. Et certainement, je pense que nous avons vu via les données épidémiologiques l'augmentation d'incidence et leur prévalence a en fait été assez remarquable. Dans de nombreux pays comme le Royaume-Uni et l'Australie, qui mesurent les tumeurs neuroendocrines de façon indépendante, on constate qu'elles figurent parmi les 10 principaux types de cancers en incidence.

Et ici, en Ontario, par exemple, on a réalisé des études qui ont démontré que le taux de cancers neuroendocriniens a plus que doublé au cours des 15 dernières années, ça s'applique également aux États-Unis. Je pense donc que l'une des premières choses que nous voulons mentionner est le fait que ces cancers ne sont pas rares. Ils ne sont pas communs, mais ils ne sont certainement pas rares.

Et comme vous l'avez dit, Rachel, il y a environ 15 ans maintenant, les gens utilisaient des analogues de la somatostatine pour traiter le syndrome carcinoïde. Et je pense que nous pouvons en parler dans une seconde. Mais il n'y avait pas de rôle clair pour les analogues de la somatostatine dans le but d'essayer de contrôler le cancer en tant que traitement antinéoplasique.

Et les études PROMID et CLARINET ont toutes deux vraiment établi ces normes comme des normes de soins, en particulier CLARINET, qui a été publié dans le New England Journal of Medicine. L'essai PROMID était un essai plus petit portant sur les tumeurs neuroendocrines métastatiques de l'intestin grêle. Ils ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'octréotide à 30 milligrammes par rapport au

placebo, 80 patients dans le cadre de cet essai ont été traités en Allemagne sur une période d'environ 8 ans.

Critère d'évaluation : le temps de progression. Et l'un des points malheureux que nous ne savons pas est comment les gens progressaient-ils avant leur admission à l'essai? Nous savons que la majorité avait un Ki-67 de moins de 2 %, donc de grade 1, ce qui serait typique des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle. Nous savons que la plupart d'entre eux ont pris connaissance de ce qui a été [INAUDIBLE] scan. Et comme vous l'avez montré ici, Rachel, le délai avant la progression de la tumeur était certainement assez important en termes de différence, soit 14,3 mois par rapport à 6,0 mois avec le placebo. C'était la première indication que les analogues de la somatostatine seraient donc considérés comme étant utilisés pour le traitement antiprolifératif.

L'essai CLARINET était un essai beaucoup plus vaste portant sur plus de 200 patients atteints d'une maladie à croissance lente, mais présentant des G1 et G2, ce que nous appelons des TNE-GEP. Ainsi, les tumeurs neuroendocrines gastro-intestinales ou pancréatiques. Toute tumeur neuroendocrine d'origine pancréatique. Comme vous pouvez le voir ici, une population de patients légèrement différente qui présentait une progression plus lente, le groupe placebo avait une SSP médiane dans cette situation versus le temps de progression dans le groupe PROMID. SSP de 18 mois. Et le bras du lanréotide n'a pas été atteint.

Encore une fois, avec un rapport de risque très important. Je pense que la base du traitement des cancers neuroendocriniens gastro-intestinaux sont les analogues de la somatostatine. Et cela se reflète encore dans la pratique clinique d'aujourd'hui. Plus précisément, je dirais que le G1 et le G2 bas, l'étude CLARINET comprenait des patients avec un Ki-67 de moins de 10 %. C'est la première partie des patients infectés par le G2.

Oui. Exactement. Et je suppose qu'avant la publication de ces essais, nous utilisions davantage les ASS pour maîtriser les symptômes. Mais après ces essais, il est aussi devenu connu pour la maîtrise de la tumeur. Vous attendez-vous à ce que la tumeur rétrécisse avec ces traitements, et quelle dose de départ avez-vous tendance à utiliser? C'est

une très bonne question. Je pense donc que lorsque nous parlons de ceux-ci à nos patients, nous devons être réalistes. Il n'y a pas eu de réponses complètes ou même vraiment partielles observées dans l'un ou l'autre de ces essais. Ce que nous voyons ici est une maladie stable. Donc, lorsque nous parlons de traiter ces patients, nous parlons de nous assurer de maintenir la stabilité de la maladie, pour qu'elle ne se développe pas. En fait, nous voulons nous assurer de traiter cela comme une maladie chronique. Certains patients posent des questions sur l'observation. C'est possible. Mais pour moi, je vois une population légèrement plus agressive dans l'essai PROMID, une population légèrement moins agressive dans l'essai CLARINET. Je vois que le fait de mettre les patients sous lanréotide semble être bénéfique pour l'un ou l'autre ou pour un ASS, pardon. Je suis donc généralement en faveur d'un traitement précoce. Mais les patients individuels surveillent et attendent peut-être une approche à envisager.

Oui. Exactement. Surtout si vous savez que vous avez attrapé le patient très tôt dans sa trajectoire et que le fardeau de la maladie est faible, mais vous avez raison. Certains patients et je pense que vous publiez ces données, cela peut prendre jusqu'à deux ans avant de diagnostiquer ces patients. Vous êtes plus inquiet, une maladie plus lourde et encombrante. Et je suis d'accord. Il est probablement bon de commencer le traitement plus tôt que tard. Et avez-vous tendance à commencer par les doses de médicaments qui ont été utilisées dans ces essais?

Absolument. Pensez qu'une dose de départ vraiment efficace pour tous les patients devrait être de 30 milligrammes d'octréotide ou de 120 milligrammes de lanréotide, au choix. Il y a certainement un rôle à jouer pour l'augmentation de la dose, mais nous pouvons en parler séparément. Mais je pense que la dose initiale devrait être conforme aux essais. Oui.

Super. Parfait. Oui. En fait, vous avez mentionné l'augmentation de la dose. Je vais donc passer à la diapositive suivante. Et ici, nous avons l'étude CLARINET FORTE. Et nous savons que parfois, les patients qui prennent leur ASS, ne sont pas trop symptomatiques. Nous avons une légère progression. Et ils veulent garder le traitement plus simple, je suppose, en soi, et sur le traitement qu'ils connaissent. Ils posent des questions sur l'augmentation de la dose de ASS. Parfois, ils veulent cela comme stratégie. Alors, pourquoi ne pas mettre cela dans le contexte de l'étude CLARINET FORTE ?

Bien sûr. Nous savons donc qu'environ 1/3 des patients au Canada prennent des ASS à doses croissantes. Et je pense qu'il y a certainement de bonnes raisons pour cela. Le premier serait le traitement du syndrome carcinoïde. Donc, si nous nous occupons de la maîtrise des symptômes, syndrome carcinoïde, comme les bouffées vasomotrices, la diarrhée, le bronchospasme, la maladie carcinoïde cardiaque, nous l'avons détecté auparavant, mais même une concentration élevée de sérotonine dans l'urine et le sérum.

Si nous essayons de traiter cela de façon agressive pour normaliser cela, nous aimerions augmenter la dose. L'augmentation de la dose a donc certainement un rôle à jouer. En ce qui concerne le contrôle antiprolifératif, ce sont sûrement les meilleures données que nous avons. On a des données rétrospectives qui ont montré une certaine efficacité. L'essai clinique NETTER-1 a comparé l'augmentation de la dose de 30 milligrammes d'octréotide à 60 milligrammes d'octréotide. Le TRP était clairement meilleur, mais ce qui était intéressant est que dans l'essai clinique NETTER-1, l'augmentation de la dose d'octréotide en milligrammes dans une population en progression antérieure a induit neuf mois de stabilité.

Et dans l'essai NETTER-2, présenté récemment, nous avons vu un groupe très similaire d'environ neuf mois en termes d'augmentation de la dose. Cela nous donne une indication : il y a sûrement un rôle à jouer pour l'augmentation de la dose. L'essai CLARINET FORTE était une étude exploratoire prospective ouverte à un seul groupe qui a suivi CLARINET.

Ces patients avaient progressé avec la dose standard lanréotide et qui ont ensuite été simplement divisés en un pancréas et une cohorte de mi-intestins non répartis aléatoirement, mais qui ont été suivis prospectivement. Et pour examiner leur SSP lors de l'augmentation de la dose de lanréotide, qui est généralement de 120 milligrammes toutes les 2 semaines au lieu de 4.

Et sur le côté droit ici, ce que vous pourriez voir du Dr Le document de Pavel indique qu'il y avait un certain signal potentiel là-bas dans le bas Ki-67, et c'est dans les pNET et les mi-intestins. Et si vous examinez les données en détail, vous constaterez qu'à un an, environ un quart des TNEP et environ un tiers des mi-intestins avec un faible taux de Ki-67 avaient une maladie stable. s'agit donc de personnes qui avaient déjà progressé avec une dose standard, puis qui ont augmenté par dose, puis pendant environ un an, ont eu une maladie stable.

Je pense que c'est une réflexion qui vaut la peine pour vos patients. Il peut être un pont vers le traitement, si vous attendez la prochaine étape du traitement, qu'il s'agisse d'un TRP ou d'une embolisation. Peut-être que pour les patients qui ont eu une maladie à croissance très lente grandissent

qu'un peu, et qui ne veulent pas les exposer au prochain niveau de traitement, vous gagnez plus de temps avec l'augmentation de la dose.

Pour les personnes qui tolèrent bien ce traitement et qui vous inquiètent, la prochaine étape pourrait ne pas être tolérée aussi bien ou avoir des contre-indications. C'est une option. Mais certainement dans certaines populations de patients, cela pourrait être logique.

Et dans l'essai CLARINET FORTE, ils ont examiné l'innocuité. Y a-t-il eu une augmentation des problèmes de sécurité?

Très bon point. Non. Aucun signal de sécurité. Cela nous a donc rassurés également sur le fait que l'augmentation de la dose est une option raisonnable du point de vue de la sécurité et potentiellement de l'efficacité. Oui.

Tout à fait. Exactement. Et je pense que vous avez soulevé un bon point. Parfois, les patients veulent-ils un pont avant d'avoir à passer à ce prochain traitement plus intensif et à des problèmes personnels dans leur vie ou non ? Et c'est une bonne stratégie à utiliser pour ces patients. C'est génial. On sait que vous avez été occupé et que vous étiez récemment chez ASCO GI présenter ces données. Nous établissons les ASS comme un traitement solide, un choix de traitement pour les patients. Alors, comment mettez-vous cela en perspective avec les résultats NETTER-2, qui étaient également dans le contexte de première intention? Excellent.

Merci. Donc, oui. Il s'agissait d'une étude passionnante. Comme mentionné, l'étude CLARINET comprenait des patients atteints de TNE-GEP de G1 et de G2 jusqu'à 10 %. Cette nouvelle entité a été décrite au cours des dernières années comme une tumeur neuroendocrine de G3 bien différenciée. Cela doit être très clair : nous devons être très clairs que c'est différent d'un G3 peu différencié, qui nécessitera probablement une chimiothérapie.

Ces G3 bien différenciés avec le Ki-67 ou entre 20 et 55 et les G2s qui sont supérieurs à 10 %. D'après la population plus agressive de Ki-67, c'était le premier essai qui a examiné le traitement de première intention par l'association RLT ou radioligand avec 177 Lu-DOTATATE et 30 milligrammes d'octréotide, ce qui correspond à l'étiquette, ou contrairement à un groupe recevant une dose élevée d'octréotide. Comme vous le constatez ici, il y a certainement des avantages au dotatate de lutétium de première intention, risque relatif de 0,28 et une réduction manifeste de 72 % du risque de progression de la maladie ou de décès dans ces résultats. Je suppose que cela nous montre que dans le traitement de première intention pour G2s plus élevés, mais surtout pour les G3s, je pense que nous voulons envisager le TSP avec analogues de la somatostatine comme traitement de première intention.

Pas sûr que ça compte pour l'analogue de somatostatine utilisé. Ils sont tous un effet de classe. Mais certainement, nous y avons un avantage. Fait intéressant, le groupe témoin, qui était l'octréotide à dose élevée, peu comme le natatorium, a encore une fois montré une SSP d'environ neuf mois. Encore une fois, il est clair, du moins pour moi, qu'il y a probablement un rôle pour les ASS à forte dose chez certains patients dans certaines circonstances.

Exactement. Les patients symptomatiques étaient autorisés à participer à cet essai? Vous aimez les patients fonctionnels?

Oui. Oui. Les patients symptomatiques étaient autorisés, bien que cet essai n'ait pas été conçu pour examiner cela. Nous voulons nous assurer que les patients peuvent avoir besoin de doses plus élevées de ASS pour prendre en charge leurs symptômes. Mais du point de vue de la progression de la maladie,

cela montre certainement que le PRT pour certaines des tumeurs les plus agressives jusqu'en première intention.

Oui. Et nous attendons-nous à voir une survie globale avec ces données? Y a-t-il eu un croisement autorisé? Le ratio de NETTER-1 était donc de 0,21. Son analyse mise à jour n'a pas montré de bienfait global pour la survie. Et il y a probablement -- la raison la plus est que plusieurs lignes de traitement subséquentes. Comme nous le savons, les patients neuroendocriniens ont heureusement un temps de survie plus long que la plupart des patients atteints de tumeurs gastro-intestinales.

Cet essai, en particulier, était une répartition aléatoire 2 pour 1 avec permutation autorisée, ainsi que lorsque vous pensez à un traitement subséquent. Donc, bien qu'il soit trop tôt pour le dire, nous devons attendre les données de survie globale, mais je pense généralement que dans les tumeurs neuroendocrines, nous ne devrions pas chercher un avantage de survie globale de 0,21 à 0,28 ne se traduisant pas en un avantage de survie globale, cela signifie probablement plus que non pas que les médicaments ne sont pas efficaces, mais plutôt que ce n'est pas le bon marqueur basé sur l'évolution naturelle de la maladie dans le monde réel. Et c'est ce qui se passe, n'est-ce pas?

Oui. Et pensez que vous soulignez un très bon problème. Et je regardais simplement les données récentes de l'étude CABINET, le cabozantinib, après un certain nombre de traitements antérieurs, et les patients participant à cette étude, les tumeurs neuroendocrines, GI et le pancréas. Et ils avaient jusqu'à six lignes de traitement. Oui.

Il va donc se montrer, n'est-ce pas? Il sera difficile de voir la survie globale. Bien. Parfait. Bien. Le thème auquel nous avons fait mention est le problème de la carcinoïde. Et nous savons que nos patients de l'intestin grêle sont probablement plus susceptibles de souffrir du syndrome carcinoïde. Et vous avez mentionné certains des problèmes liés aux bouffées vasomotrices, à la diarrhée et au bronchospasme. Et augmenter votre ASS à action prolongée était une stratégie que vous aviez mentionnée.

Et dans notre document de consensus canadien, nous avons donné quelques estimations de -- l'opinion de l'expert sur l'endroit où vous pourriez augmenter la dose. Et certainement, maintenant, nous avons des données sur le lanréotide que vous venez de résumer. Quelles sont les autres options de traitement auxquelles nous voulons nous assurer que le médecin traitant pense au moins

Oui. Je pense que l'un des points importants à mentionner ici est votre troisième point à gauche, nous voulons nous assurer d'avoir le bon diagnostic, car les patients atteints de cancers neuroendocriniens peuvent avoir la diarrhée pour de nombreuses autres raisons. Altération du sel biliaire, atteinte du pancréas, hypermobilité intestinale, mais aussi un syndrome de l'intestin court, surtout après une chirurgie de réduction tumorale ou une chirurgie mésentérique.

Il est donc important que nous nous assurions que cela est, en fait, causé par, et que cela peut généralement être confirmé par un 5-HIAA urinaire, et que nous faisons de plus en plus de sérotonine sérique maintenant. Nous voulons augmenter les ASS. Je donne jusqu'à 60 mg toutes les deux semaines : dose maximale et 120 mg de lanéotide toutes les deux semaines. On peut compléter cela par une courte durée d'action, selon la fréquence, s'il y a des événements précipitants. C'est le cas. Je n'utilise pas d'interféron. Je trouve que même s'il est efficace, il a beaucoup d'effets secondaires.

Je suis d'accord.

C'est donc difficile. Mais c'est une option sûre. Après cela, nous commençons à penser à nous rendre à la source, qui serait un traitement axé sur le foie. Et cela pourrait prendre plusieurs formes maintenant. Il

pourrait s'agir d'une cytoréduction, d'une embolisation transartérielle, d'une chimioembolisation transartérielle, et nous utilisons de plus en plus de rayonnement externe pour essayer de réduire une partie majeure de la maladie.

Ce sont donc toutes des options. Le Telotristat ou Xermelo est une autre option. Il fonctionne très bien chez les patients dont vous avez confirmé qu'il s'agit vraiment d'une diarrhée carcinoïde. Il réduit la fréquence des selles de façon assez importante. Et c'est certainement très important. L'accès peut être un problème pour ce médicament. Nous devons donc travailler sur cela.

Et l'autre traitement prometteur qui s'en vient est [INAUDIBLE], qui est un ASS oral, qui vient tout juste d'être rapporté sur leurs données de phases I et II qui montrent une certaine efficacité dans le syndrome carcinoïde avec un ASS oral également. Nous verrons donc où cette histoire se développe.

Parfait. Parfait. Ouah! C'est une période vraiment excitante pour les patients traités et les patients neuroendocriniens. Et j'aimerais vous remercier aujourd'hui. Vous nous avez donc amenés jusqu'au début des ASS jusqu'à la modification de la dose, en l'utilisant pour la maîtrise des symptômes et aussi pour la maîtrise de la tumeur. Des nouvelles données de première intention d'une maladie différenciée de Ki-67 de grade plus élevé, l'examen de la thérapie par radioligand, rappelant que nous avons divers traitements dans notre boîte à outils pour traiter le syndrome carcinoïde. Ki-67

Il est donc important de toujours revoir cela également. Et certainement, si votre patient présente des symptômes carcinoïdes, pour s'assurer que vous avez un examen mis à jour, car cela pourrait être une indication de progression que vous voulez vous assurer de ne pas manquer. Bien. Au nom d'OncologieÉducation, Simron, merci beaucoup.

Merci.

Nous apprécions tout votre travail acharné pour faire avancer la science.

Merci.

[LOGO SONORE]