

> ÉDITO

" Rendre accessible ces nouvelles molécules aux patients "

Pourquoi de l'immunothérapie au DITEP?

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques ont inauguré récemment un nouveau paradigme de traitement des cancers en ciblant les cellules de l'immunité et non pas la cellule tumorale (Figure 1). L'objectif de ces médicaments est de casser la tolérance immunologique du microenvironnement tumoral et stimuler la réponse immunitaire contre le cancer. Les premiers anticorps développés dans cette nouvelle classe thérapeutique sont dirigés contre des molécules de co-inhibition des lymphocytes T tels que les molécules

CTLA4, PD-1 ou de PD-L1. Ils permettent d'obtenir des réponses tumorales durables dans certains cancers métastatiques aux histologies aussi diverses que mélanomes, cancers du rein, cancers du poumon, cancers de vessie, cancers ORL, cancers de l'estomac lymphomes B et maladies de Hodgkin. De nombreuses nouvelles molécules sont en cours de développement.

Quand ? Comment ? Pour quels cancers ?

L'ambition du DITEP est de rendre accessible ces nouvelles molécules aux patients en échec thérapeutique en ouvrant des essais cliniques dédiés. Certains de ces essais sont déjà ouverts, d'autres le seront dans les prochains mois. De nombreux types de cancers seront éligibles. De nombreuses combinaisons thérapeutiques seront explorées afin d'augmenter le nombre de patient pouvant bénéficier de ces traitements.

Dr Aurelien Marabelle,
DITEP

PROJET MEDICAL D'IMMUNOTHÉRAPIE

Qu'est-ce que l'immunothérapie ?

En oncologie, l'immunothérapie représente l'utilisation du système immunitaire pour traiter le cancer. L'immunothérapie passive des cancers, par injections d'anticorps monoclonaux dirigés contre un antigène de la tumeur, est entrée dans la pratique cancérologique courante depuis une quinzaine d'année avec l'apparition de nombreux anticorps thérapeutiques (rituximab, trastuzumab, cetuximab,...). Ces médicaments ont inauguré les concepts de thérapie ciblée, de médecine personnalisée et de marqueur prédictif de réponse thérapeutique.

Cibler la cellule tumorale

Cibler l'immunité



Lymphocyte

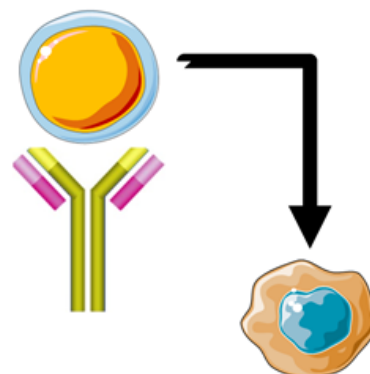


Figure 1 : Changement de paradigme dans le traitement des cancers: cibler les cellules immunitaires plutôt que les cellules tumorales.

TABLE RONDE DITEP 2014 : PENSER L'INNOVATION



Le 3 novembre dernier, la troisième table ronde organisée par le Département d'Innovations Thérapeutiques et des Essais Précoces (DITEP) a réuni près de 200 participants représentant les principaux acteurs de l'innovation thérapeutique en oncologie : médecins oncologues et chercheurs académiques et privés, industriels du médicament, Institut National du Cancer, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et Haute Autorité de Santé.

Les enjeux médicaux, scientifiques, réglementaires et éthiques des essais précoces et de la médecine personnalisée ont été analysés. De nouveaux modèles d'études (phase I/II) contribuent à accélérer l'accès des patients à des molécules et combinaisons efficaces.

La compétitivité de la recherche clinique est conditionnée par l'expertise médico-scientifique des centres et de leurs plateformes technologiques, même si les délais réglementaires sont encore considérés comme des freins à l'attractivité de la France.

Enfin, la recherche clinique, et les essais précoces en particulier, font désormais partie intégrante du parcours de soins des patients, même si cela soulève des problématiques d'équité d'accès sur le territoire national et d'impact médico-économique.

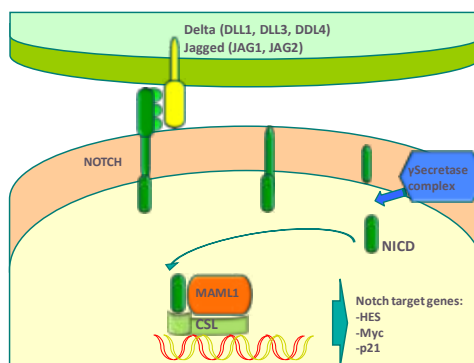
Dr Eric Angevin,
Alliance Manager - DITEP

Pr Jean-Charles Soria,
Chef de département - DITEP

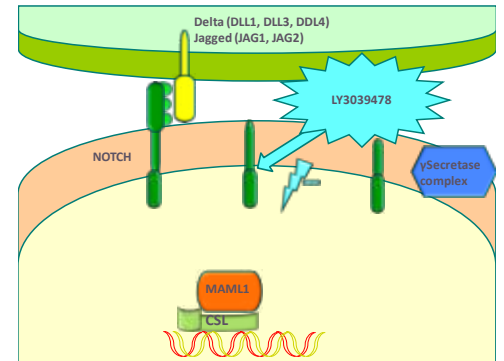
LA VOIE NOTCH

La voie de signalisation Notch est impliquée dans différents aspects de la biologie du développement, et a été décrite comme mutée dans différents cancers.

Son rôle semble être complexe avec des interactions dans différents processus de carcinogénèse, en particulier la croissance tumorale mais aussi la dissémination métastatique, la prolifération, la survie des cellules tumorales, la différenciation, et dans l'angiogénèse au niveau des cellules endothéliales. Des altérations moléculaires oncogéniques ont été décrites dans différents types de pathologies malignes : leucémie aigue lymphoblastique T en premier et d'autres hémopathies malignes, mais aussi des tumeurs solides comme le cancer du sein (translocation Notch 1, et Notch 2, mutation), les carcinomes kystiques de la parotide (mutation Notch 1)... Il est à noter que la voie Notch est également impliquée comme gène suppresseur de tumeur dans les carcinomes épidermoïdes ORL ou pulmonaires.



Cette voie de signalisation complexe comporte des récepteurs Notch (Notch 1-4), qui interagissent avec les ligands delta-like et JAGGED. Lors de l'activation de la voie Notch, le complexe enzymatique gamma sécrétase induit un clivage de la partie intracellulaire du récepteur Notch et l'activation de différents gènes cibles.



Plusieurs thérapies ciblées sont en cours de développement avec des anticorps ciblant la partie extracellulaire du récepteur Notch ou les ligands, et des inhibiteurs de gamma sécrétase. Une étude est en cours au DITEP actuellement, au stade d'expansion de cohorte permettant d'inclure des patients avec des altérations moléculaires de la voie Notch connues ou déterminées par MOSCATO.

Dr Christophe Massard
Oncologue médical DITEP
et Département
de Médecine Oncologique

SUIVEZ
NOUS



gustaveroussy.fr

> FOCUS

L'ARTICULATION COMITÉ ORL ET DITEP

Depuis plusieurs années, une collaboration étroite existe entre le comité ORL et le DITEP. Elle permet de proposer aux patients des thérapeutiques innovantes à tous les stades de leur prise en charge et fait intervenir chirurgiens ORL, radiothérapeutes et oncologues médicaux.

Pour les carcinomes épidermoïdes localement avancés

En induction, ces essais évaluent l'association de nouvelles molécules à la chimiothérapie (essai TAPIS : afatinib, cisplatine, docetaxel).

En association avec la radiothérapie, actuellement l'essai Debio 1143-201 évalue l'adjonction du Debio 11-43, inhibiteur de l'apoptose, avec la radiothérapie et le cisplatine,

En préopératoire des tumeurs localisées

Il a été développé depuis plusieurs années un nouveau concept d'étude avec l'administration de molécules en développement (comme le GA 201, l'inves-

tigateur principal : Dr Temam) pendant la période d'attente de la chirurgie pour essayer d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement et de détecter des signes d'activité de la drogue.

En phase métastatique ou en cas de rechute locale sans traitement curatif

Les patients ont accès soit à des études de phase I « traditionnelles » non orientées, soit à des phases I dédiées (afatinib et cetuximab actuellement en cours), soit à des thérapies ciblées orientées après profilage moléculaire dans le cadre des protocoles MOSCATO/WINTHER.

A ce jour, une centaine de patients du comité ORL ont été inclus dans MOSCATO et WINTHER. Ceci a été possible grâce à la forte implication des chirurgiens et notamment du Dr Ingrid Breuskin pour organiser et réaliser les biopsies. L'une des particularités des cancers ORL est la possibilité d'avoir accès au matériel tumoral par des biopsies directes sans passer par le circuit de la radiologie interventionnelle.



Actuellement, les altérations moléculaires des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou sont encore mal connues. La seule thérapie ciblée avec une AMM est le cetuximab sans qu'aucun facteur prédictif de réponse n'ait été mis en évidence. Le profilage moléculaire sur un grand nombre de patients nous a permis de trouver des altérations d'autres voies de cancérogénèse (PI3K, FGFR, Notch...) et de montrer qu'une orientation des patients ORL fragiles vers des thérapies ciblant ces voies est possible. Ces résultats feront l'objet d'une présentation orale lors du prochain congrès de l'ICHNO (Inter-

national Conference on innovative approaches in Head and Neck Oncology).

Gustave Roussy est le centre expert national désigné par l'INCA dans la prise en charge des tumeurs rares ORL (Dr Janot, coordonnateur national du Réseau Français d'expertise sur les Cancers ORL Rares, REFCOR). Sur 10 patients inclus dans Moscato avec des tumeurs des glandes salivaires (tumeurs peu chimiosensibles, bénéficiant de peu d'essais cliniques spécifiques), 2 ont pu être traités par une thérapie ciblée. Le démantèlement moléculaire de ces tumeurs rares grâce



à MOSCATO et WINTHER est indispensable pour pouvoir ensuite mettre en place des études de phase II.

L'importance de l'activité en ORL à Gustave Roussy, la facilité d'accès aux tumeurs pour des biopsies dédiées à la recherche, l'implication de tous dans ces nouveaux programmes de traitement devraient nous permettre de garder un leadership dans ce domaine et d'améliorer le pronostic de nos patients et leur qualité de vie.

Dr Caroline Even,
Oncologue médicale,
Département de cancérologie
cervico-faciale

Dr Stéphane Temam,
Chirurgien ORL,
Responsable du comité ORL

IMP	PROTOCOL	SPONSOR	TARGET
ABBV-399	M14-237	Abbvie	c-Met inhibitor
Adalimumab	TAM-RT	Gustave Roussy	Tumor Necrosis Factor α (TNF α) inhibitor
AG120	AG120-C-002 Tumeurs solides	Agios	IDH1 inhibitor
AG120	AG120-C-001 Hemato	Agios	IDH1 inhibitor
AG221	AG221 - C - 001	Agios	IDH2 inhibitor
AG221	AG221 - C - 003 Tumeurs solides	Agios	IDH2 inhibitor
AMG 172	(AMG 172) 20090515	Amgen	Antibody anti-CD27L/MCC/DM1
AMG 232	AMG232 FIH_CSET 2013-2094	Amgen	MDM2 inhibitor
AZD9291	D5160C00001	AstraZeneca	EGFR (T790M & other mutation) inhibitor
ARGX-110	ARGX-110 -1201	ArGEN- X	Defucosylised, humanized monoclonal IgG1 antibody
BAY 1125976	BAY AKT 16647	Bayer	oral allosteric AKT1 inhibitor
BGJ 398	CBGJ398X2101	Novartis	FGF-R 1, 2, 3 inhibitor
BIBW2992 Docetaxel+cisplatine	GORTEC 2013-01 TAPIS	Gortec	Irreversible EGFR (HER1) and HER2 inhibitor
BYL719	CBYL712Z2102	Novartis	PI3K inhibitor
BYL719 CMEK162	CMEK162X2109	Novartis	PI3K inhibitor MEK $\frac{1}{2}$ inhibitor
Carfilzomib	CFZ002	Onyx	Proteasome
BEZ235 + BKM120 +Abiraterone	CBEZ235D2101	Novartis	BEZ235 mTORC1 & mTORC2 inhibitor BKM120 : class 1 PI3K Pan inhibitor
CC-115	CC-115-ST-001	Celgene	mTOR et DNA-PK inhibitor
CC-123	CC123-ST001	Celgene	mTOR inhibitor
CC-122	CC-122-ST-001	Celgene	Pleiotropic Pathway Modifier (PPM)
CC-122 CC-223 CC-292	CC122-DLBCL	Celgene	Pleiotropic Pathway Modifier (PPM) mTOR & BTK inhibitor
Cetuximab BIBW2992	1200.122	Boehringer	Mab EGFR extracellular domain inhibitor Irreversible EGFR (HER1) and HER2 inhibitor
CO 1686	CO-1686-008	Clovis	irreversible TKI that selectively targets mutant forms of the EGFR
Crizotinib	Acsé	Unicancer	RTK (ALK et MET) inhibitor
DEBIO 11-43	DEBIO 1143-201	DEBIO	protein apoptosis blockage
E7438	E7438-G000-101	Eisai	histone methyl transferase EZH2 inhibitor
FASLODEX + E053810	CL1-80881-002	Servier	TKI VEGFR (1, 2, 3) et FGFR(1, 2) +antagoniste pur des œstrogènes
Gefitinib-tremelimumab	GEFTREM	Gustave Roussy	TKI, inhib EGFR
GDC-0032	G000886 (PMT4979g)	Genentech	High selective PI3K inhibitor
GDC-0575	GP28153	Genentech	Chk1 inhibitor
GDC-0994	G028885	Genentech	ERK inhibitor
GSK1120212 (Trametinib)	MEK116833	GlaxoSmithKline	Higly selective inhibitor of MEK1/MEK2 activation and kinsa activity

IMP	PROTOCOL	SPONSOR	TARGET
GSK2879552	200858 SCL LSD1	GlaxoSmithKline	High selective LSD1 inhibitor
INC280 +EGF816	CINC280X2105C	Novartis	EGF, T790M, C-MET
Ipilimumab	MEL-IPI-RX	Gustave Roussy	Anti-CTLA4 monoclonal antibody
JNJ-42756493	42756493EDI1001	Janssen Research & Development	panFGFR: 1, 2, 3, 4 Inhibitor
LEE011	CLEE011X2101	Novartis	CDK4/6 inhibitor
LGX818	CLGX818X2101	Novartis	High selective RAF kinase inhibitor. Blockage of RAF/MEK/ERK pathway in cells expressing BRAFV600E
LJM716 + Byl 719	CLJM716X2301 Oesophage	Novartis	HER3 inhibitor + PI3K Inhibitor
LOP628	CLOP628X2101	Novartis	C Kit
LY2780301	INPAKT	Gustave Roussy	p70/AKT Inhibitor
LY3039478	I6F-MC-JJCA	Lilly	potently inhibits Notch cleavage and downstream Notch signaling
MAG-Tn3 + AS15	Matrivaccin	Pasteur	active immunization therapy
MEDI4736	MedImmune 4736-1108	MedImmune	Immunoglobuline G1kappa anti PD-L1
MEDI4736	MEDI4736-1161 melanome	MedImmune	Immunoglobuline G1kappa anti PD-L1
MK-3475	MK3475-028 MK3475-013 (hemato)	MSD	Humanized mAb isotype IgG4/kappa against PD-1 (blockage of the interaction between PD-1 et its ligands, PD-L1 et le PD-L2)
MK-3475 Everolimus	Panacea	IBCSG	Humanized mAb isotype IgG4/kappa against PD-1 mTOR inhibitor
MM-141	MM-141-01-01-01	Merrimack	Antibody that binds and co-inhibits insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) and ErbB3
MPDL3280A	PCD4989g	Genentech	Humanized mAb isotype IgG4/kappa against PD-1 (blockage of the interaction between PD-L1 et its receptors PD-1 et le B7-1)
MPDL328 R07009789	PB29392	Genentech	Humanized mAb isotype IgG4/kappa against PD-1 CD40 agonist
MPDL328 R05509554	PB29428	Genentech	Humanized mAb isotype IgG4/kappa against PD-1 Humanized mAb IgG1 CSF1R inhibitor
ODM 203	KIDES	Orion	FGFR1-4 and VEGFR1-3 inhibitor
Onapristone	ARN-AR-18-CT-101	Arno	Antagoniste de type 1 de la progestérone
OTX015	OTX015_108	Oncoethix	BET Inhibitor
Panitumumab Dabrafenib Trametinib	MEK116833	GlaxoSmithKline	human immunoglobulin G2 (IgG2) monoclonal antibody directed against human EGFR MEK &ERK phosphorylation inhibition

IMP	PROTOCOL	SPONSOR	TARGET
PMT4979g	G000886	Genentech	PI3K inhibitor
PF-06463922	B7461001 CBNPC	Pfizer	ALK-ROS1
Pimasertib	TCD13388	Sanofi	MAPK/ERK kinase inhibitor
R06895882	BP28920	Roche	Immunocytokine, variante de l'interleukine-2
R06927005	BP29387	Roche	Anti-mesothelin MSLN
S55746	CL1-55746-001	Servier	BCL2 inhibitor
S78454	CL1-78454-003 CL1-78454-004 CL1-78454-011	Servier	hydroxymate-based pan-HDAC inhibitor
S49076	CL1-49076-001	Servier	MET Inhibitor
SAR 125844	TED11449	Sanofi	MET tyrosine kinase inhibitor
SAR408701	TED 13751	Sanofi	CEA CAM5
SAR405830	TED12318	Sanofi	MDM2
TAS 120	TAS-120-101	Taiho	Irreversible FGFR inhibitor
Urelumab BMS-663513	CA186-011	BMS	Humanized Mab IgG4 target CD137
Vemurafenib	M028072 VE BASKET	Roche	Inhibitor BRAF V600E, V600D, V600R, BRAF wild-type, CRAF, voie RAF/MEK