

ÉDITO

“ Devenir le 1^{er} centre d'essais thérapeutiques en Europe ”

Le soutien de l'INCa aux activités d'essais précoces

Parmi ses objectifs, le plan cancer 2009-2013 aspirait à favoriser l'accès aux molécules innovantes pour les patients français et à donner une meilleure visibilité internationale à la recherche clinique académique française. S'inscrivant dans cette démarche, l'Institut National du Cancer a accordé une labellisation CLIP² (Centre Labellisé INCa de Phase Précoce) à 16 centres français d'essais précoces, dont le DITEP.

Le DITEP a été labellisé CLIP² en octobre 2010 pour une durée de quatre ans. Il a par ailleurs reçu un soutien financier du CeNGEPS, actuellement prévu jusqu'en 2015.

Les enjeux de positionnement de Gustave Roussy

Au sein d'un environnement très concurrentiel, Gustave Roussy est le 2^{ème} centre d'essais thérapeutiques en Europe. Il doit devenir le 1^{er} centre européen pour affirmer sa position de leader et renforcer ses liens avec les industriels.

La création du DITEP représente plusieurs opportunités :

1. Pour Gustave Roussy : l'opportunité de développer sa compétitivité au niveau international.
2. Pour le DITEP : le moyen d'atteindre une taille critique et de bénéficier d'un effet d'échelle favorable.
3. Pour les autres Départements : l'occasion de positionner l'innovation thérapeutique de façon plus transversale et d'agir comme un nouveau pôle d'attraction de malades initialement non pris en charge à Gustave Roussy.

Objectifs principaux

L'objectif principal du DITEP est d'accroître le nombre de patients traités dans des essais précoces pour atteindre 490 patients traités par an d'ici 2015, avec un pourcentage significativement accru de patients bénéficiant d'un profilage moléculaire et d'une approche médicale de précision.

La vision stratégique à 5 ans du Département se décline en 6 axes :

1. Favoriser l'innovation et la coopération pluridisciplinaire pour améliorer l'efficacité et la qualité des essais thérapeutiques.
2. Augmenter la performance des outils opérationnels de recherche clinique.
3. Améliorer les outils prédictifs fondés sur les biopsies (et autres échantillons biologiques), les analyses moléculaires et les outils innovants d'analyse d'images.
4. Inclure les patients à des stades plus précoces, et non aux derniers stades de la maladie.
5. Impacter la survie et la qualité de vie des patients.
6. Engager une démarche qualité et d'accréditation de la recherche clinique.

LA CRÉATION DU DITEP ENJEUX ET CONTEXTES

L'émergence du DITEP comme nouveau Département de soins et de recherche clinique au sein de Gustave Roussy s'inscrit dans un triple contexte :

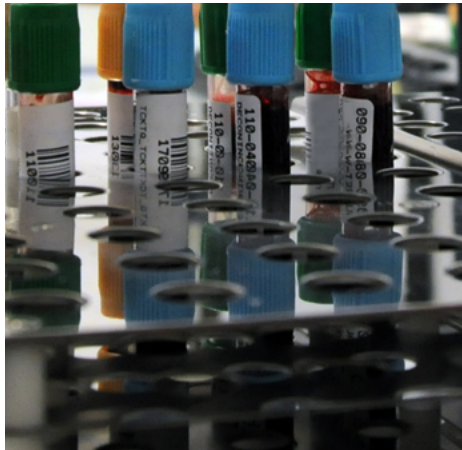
1. Le soutien aux essais précoces par l'INCa et la création de 16 centres labellisés INCa de Phase Précoce.
2. La stratégie scientifique de Gustave Roussy telle que définie par le Conseil Scientifique International de l'établissement en octobre 2011 et confirmée en octobre 2013.
3. La volonté explicitée en mai 2012 par la Direction Générale de positionner Gustave Roussy comme le 1^{er} acteur incontestable au niveau européen pour les essais précoces (création d'un groupe projet piloté par le Pr Michel Ducreux, Coordonnateur Médical de l'Institut).

L'appui du Scientific Advisory Board (SAB) à la stratégie scientifique

Dans son rapport des 26 et 27 octobre 2011, le SAB a explicité le rôle clé des essais précoces à travers la phrase suivante "The early development unit of Gustave Roussy has become a major strength of the institution. Its growth should not be capped at this stage. It should continue to grow and become a central focus of the future of Gustave Roussy research and one in which Gustave Roussy can excel and be competitive with the leaders in the field."

Dans le rapport du SAB des 28 et 29 octobre 2013, il est écrit "The molecular medicine program at Gustave Roussy, along with the early development unit has become an important pillar for translational research. This has been recognized by the peer groups through high profile presentations at international congresses(...). On the other hand, we strongly feel that Gustave Roussy has the potential to make an even stronger clinical impact in this field".

FGFR INHIBITEURS



Les récepteurs au FGF (FGFR1 à 4) sont des protéines transmembranaires impliquées dans de nombreux processus physiologiques tels que la prolifération cellulaire, et l'angiogenèse. Les données de la littérature établissent un lien causal entre altérations des gènes FGFR et développement de cancers (notamment tumeurs urothéliales, pulmonaires, et cérébrales). Le ciblage de la voie FGFR apparaît donc comme une approche très prometteuse. De par son expertise dans les essais précoces, et l'identification – via ses programmes de médecine personnalisée – de nombreux patients atteints de tumeurs avec anomalies FGFR, le DITEP s'est imposé comme plateforme pionnière dans le développement des inhibiteurs FGFR, et participe à l'ensemble des essais d'anti-FGFR actuellement en phase précoce (Lucitanib, AZD4547, BGJ398, JNJ-42756493, TAS-120).

Mehdi Touat

LE DITEP À L'AACR ET À L'ASCO

AACR

Le congrès de l'American Association for Cancer Research a eu lieu à San Diego du 5 au 9 avril 2014, attirant 18 000 chercheurs et cliniciens du monde de la cancérologie.

Trois présentations orales avec un membre du DITEP en tant que 1^{er} ou dernier auteur ont eu lieu. Deux d'entre elles concernaient des molécules ciblant la voie FGFR et en développement précoce (Pr Jean-Charles Soria, Dr Ratislav Bahleda, Pr Fabrice André). La troisième présentation a été faite par le Dr Charles Ferté et a permis une mise au point sur le protocole prospectif de triage moléculaire MOSCATO. Les résultats concernant les 420 premiers patients inclus et biopsiés dans cette étude ont été présentés. Il s'agit de 420 candidats à la phase I qui acceptent une biopsie tumorale pour analyse de leur tumeur et donc une orientation thérapeutique fondée sur ce profil moléculaire.

3 grands enseignements se dégagent :

1. La réalisation concernant l'essai MOSCATO en pratique clinique de biopsies tumorales fraîches est :
 - // Faisable (taux de succès de 80%, refus des patients quasi inexistant (2%)).
 - // Associée à un faible risque (10% de complications mineures de grade 1).
2. Environ 45% des patients biopsiés ont une cible moléculaire actionnable (c'est-à-dire pour laquelle un traitement adapté est possible).
3. La moitié de ces patients avec une cible actionnable bénéficient réellement d'un traitement adapté, avec dans ce cas un taux de contrôle de la maladie de 80%.

Un tel succès n'a été possible que grâce à la mobilisation très forte de structures de radiologie interventionnelle (Pr Thierry De Baere), anatomopathologie (Dr Philippe Vielh), biologie moléculaire (Dr Ludovic Lacroix et Dr Benhoush Abedi) et plateformes de génomique fonctionnelle (Catherine Richon, Dr Valerie Kouby-Pick, Dr Amelie Boichard, Dr Nathalie Auger) et bioinformatique (Guillaume Meurice), à Gustave Roussy.

ASCO

Le congrès de l'American Association for Clinical Oncology aura lieu à Chicago du 30 mai au 3 juin 2014.

Lors de la séance orale « Developmental Therapeutics: Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics » du samedi 31 mai, 3 oraux avec un membre du DITEP en tant que 1^{er} ou dernier auteur auront lieu.

Le 1^{er} oral (abstract 2500) sera présenté par le Pr Jean-Charles Soria et portera sur les résultats de l'essai de phase I (escalade de dose et cohortes d'expansion) du lucitanib (EOS3810). Le lucitanib est une molécule orale bloquant à la fois l'angiogenèse (VEGFR1, R2 et R3) et la voie FGFR (FGFR1, R2). Le lucitanib est une molécule initialement développée par une petite société de biotechnologie milanaise (Ethical Oncology of Science). EOS a été rachetée par la middle pharma américaine CLOVIS, tandis que les droits hors-USA du lucitanib appartiennent à Servier.

Le 2^{ème} oral (abstract 2501) sera présenté par le Dr Ratislav Bahleda et portera sur les résultats de l'essai de phase I (escalade de dose) du



JNJ-42756493, un inhibiteur pan-FGFR (FGFR1-R2-R3 et R4) de deuxième génération. Cette molécule a une efficacité claire dans les tumeurs avec des altérations de la voie FGFR (translocations, mutations ou amplifications).

Le 3^{ème} oral (abstract 2506) sera présenté par le Dr Eric Angevin et portera sur le SAR125845 : un inhibiteur spécifique de c-MET des laboratoires Sano-fi. Cette molécule montre un excellent profil de tolérance et des signes d'activité chez les patients MET-amplifiés.

Pr Jean-Charles Soria

SUIVEZ
NOUS



gustaveroussy.fr



DITEP ET COMITE THORACIQUE

Près de 9 mois après la création du DITEP, le comité thoracique (031) poursuit un développement actif sur tous les aspects couverts par le nouveau département.

Phase I

Naturellement portées par le **Pr Jean-Charles Soria** (acteur du comité 031 depuis toujours), et soutenu par **Anas Gazzah** (Médecin du DITEP ayant une vacation sur le comité), ce sont presque tous les membres du comité qui sont maintenant investigateur principal d'études de phase I :

// Des études à promotion Gustave Roussy comme GEFITREM (**David Planchard**) qui nous permet pour la première fois de combiner le gefitinib à une immunothérapie (tremelimumab) chez les patients qui présentent une résistance au gefitinib.

// Des études à promotions industrielles comme ces inhibiteurs de 3^{ème} génération de l'EGFR (CO-1686, AZD9291), incroyablement actifs sur la mutation de résistance T790M et pour lesquels notre expertise acquise sur les études de phase I nous a donné un accès

prioritaire aux études de phase II-III, conduites par le SORC.

Ces 2 modèles se sont montrés très rentables en termes de crédibilité et de publications pour le comité.

Tumeurs rares : trois exemples.

L'un des axes forts du comité est l'implication dans les tumeurs rares. Le DITEP renforce notre visibilité dans ces 'niches' thérapeutiques.

Le mésothéliome, thème historique du comité, est une pathologie dans laquelle une seule autorisation de mise sur le marché a été accordée sur les 20 dernières années... L'inclusion des patients dans les études de phase I 'généralistes' apporte un bénéfice que nous avons publié. Le soutien du DITEP pour des études phase I dédiées au mésothéliome est majeur : il nous permet d'être au premier plan dans la mise en œuvre des études ultérieures comme pour l'inhibiteur de FAK VS-6063 que nous évaluons maintenant dans une étude de phase II randomisée.

Le comité thoracique de Gustave Roussy est coordinateur du réseau national RYHTMIC de la prise en charge des **tumeurs thymiques**, et seul centre européen ayant publié une large expérience de patients inclus dans des études de phase I. Un accès prioritaire aux études de phase I ou un accord du promoteur pour un nombre de slots 'dédiés' à cette pathologie, comme pour le lucitanib (un inhibiteur de FGFR1 et VEGFR) sont un moyen unique de démontrer l'intérêt des nouveaux agents dans ces tumeurs rares, et peut être convaincre un industriel de lancer une étude de phase II.

Enfin **le carcinome à petites cellules**, parent pauvre du cancer bronchique pour lequel le traitement de référence n'a pas changé depuis 30 ans, trouve un grand réservoir de nouvelles drogues au DITEP : inhibiteurs de mTOR, SMO, CDK4/6, LSD1... Autant de nouvelles pistes à explorer.

Couvrir tous les métiers

Avec le comité mélanome, nous avons inclus plus de 600 patients dans l'essai de médecine personnalisée MSN afin d'offrir un large portrait moléculaire. Le DITEP complète notre expertise dans ce démantèlement moléculaire avec MOSCATO, en particulier pour les tumeurs qui deviennent réfractaires aux traitements standards et les tumeurs rares.

Mais l'un des aspects clés, et que nous devons encore étendre, est l'application des phase I aux traitements loco-régionaux : association radio-chimiothérapie (comme l'étude associant l'everolimus et la radiothérapie promue par Gustave Roussy avec **Cécile Le Pechoux** et **Eric Deutsch**), traitement des métastases (essai ipilimumab et radiothérapie), et demain peut-être des essais de phase I de chirurgie avec le centre chirurgical Marie Lannelongue, avec lequel le comité thoracique (et particulièrement **Thierry Le Chevalier**) s'est fortement lié dans le cadre de l'Institut d'Oncologie Thoracique. www.i-o-t.fr

Dr Benjamin Besse

MOLECULE	PROTOCOLE	PROMOTEUR	CIBLE
2B3-101	2B3-101-CR-001	To-BBB	Chlorohydrate de Doxorubicine sous forme liposomale glutathion pégylée
Acétate d'Abiraterone (ABla)	TCD12128	Sanofi	Inhibitor of CYP17 involved in testosterone synthesis
AG221	AG221 - C - 001	AGIOS	inhibiteur IDH2
AMG 172	(AMG 172) 20090515	Amgen	Antibody anti-CD27L/MCC/DM1
AMG 232	AMG232 FIH_CSET 2013-2094	AMGEN	Molécule inhibitrice de MDM2
AZD4547	D2610C00001	AstraZeneca	Inhibitor of FGFR1, 2 and 3 receptor tyrosine kinases
AZD9291	D5160C00001	AstraZeneca	Inhibiteur d'EGFR (toutes mutations et T790M)
ARGX-110	ARGX-110 -1201	ArGEN- X	Anticorps défucosylé, humanisé monoclonal IgG1
BAY 1000394	BAY1000394/14484	Bayer	Inhibiteur CDK1, 2, 4 contre CD70
BAY 1125976	BAY AKT 16647	Bayer	Inhibiteur oral allostérique d'AKT1
BGJ 398	CBGJ398X2101	Novartis	FGF-R 1, 2, 3 inhibiteur
BIBF 1120	1239.14	Boehringer	Inhibiteur. VEGFR1, VEGFR3, FGFR1 et 3, PDGF recept. α et β
BIBW 2992	1239.14 1200.122 TAPIS	Boehringer	Inhibiteur. Irreversible EGFR (HER1) and HER
BKM120	CSTI571x2101 CBEZ235D2101	Novartis	Pan-class I phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitor
Cabazitaxel	TCD12128	Sanofi	Inhibe la formation des microtubules, bloque la mitose, action cytotoxique et bloque la translocation des AR
CC-115	CC-115-ST-001	Celgene	Inhibiteur mTOR et DNA-PK
CC-122	CC-122-ST-001	Celgene	Pleiotropic Pathway Modifier (PPM)
CC-292	CC122-DLBCL-001	Celgene	Inhibiteur BTK
CC-223	CC122-DLBCL-001	Celgene	Inhibited mTORC1 (p-S6RP) and mTORC2 substrates [pAKT Ser473]
Cetuximab-Afatinib	1200.122	Boehringer	Anticorps chimérique qui inhibe le domaine extracellulaire de l'EGFR
CO-1686	CO1686-008	CLOVIS	TKI 2 ^{ème} génération et inhibiteur pan-HER ciblant les formes mutantes de l'EGFR: exon 20: T790M mais aussi L858R del19
Crizotinib	Acsé	UNICANCER	Inhibiteur des RTK de type ALK et MET
DEBIO 11-43	DEBIO 1143-201	DEBIO	Bloque l'activité des inhibiteurs des protéines de l'apoptose
E7438	E7438-G000-101	Eisai	Inhibiteur de l'histone méthyl transférase EZH2

MOLECULE	PROTOCOLE	PROMOTEUR	CIBLE
E3810	E-3810-I-01 (CL1-80881-007) CL1-80881-002 (LUCI-SEIN)	EOS SERVIER	Inhibiteur de VEGFR(1,2 et 3) et FGFR 1 et 2
F14512	F14512 ovaire ph I PF_CSET 2013 1993	Pierre Fabre	Polyamine-epipodophyllotoxin conjugate which is targeted towards tumour cells via the polyamine transport system (PTS°)
F50067	F50067 IN 101 G1	Pierre Fabre	Anticorps monoclonal huma- nise anti CXCR4
Gefitinib-tremelimumab	GEFTREM	Gustave Roussy	TKI, inhib EGFR
GDC-0994	G028885	Genentech	inhibiteur ERK et anti-CTLA4
GSK2118436 (Dabrafenib)	MEK116833	GlaxoSmithKline	Inhibiteur de la phosphorylation du MEK et ERK
GSK1120212 (Trametinib)	MEK116833	GlaxoSmithKline	Higly selective inhibitor of MEK1/MEK2 activation and kinsa activity
GSK2256098	FAK114746 TRAM	GlaxoSmithKline	Inhibiteur de l'activation des protéines kinases d'adhérence focale
IMATINIB	CSTI571x2101	Novartis	Bcr-Abl, Kit (CD117) inhibitor, SCF R, DDR1, DDR2, CSF-1R, PDGF α et β et de MEK
INC 424 (RUXOLITINIB)	CLBH589X2106	Novartis	JAK1 and JAK2 inhibitor
Ipilimumab	MEL-IPI-RX	Gustave Roussy	Anti-CTLA4 monoclonal antibody
JNJ-42756493	42756493EDI1001	Janssen Research & Development	Inhibitor panFGFR: 1, 2, 3, 4
JNJ-40346527	40346527HKL1001	Janssen Research & Development	FMS TKI, inhibits monocyte/ macrophage response to CSF-1
LBH 589 (PANOBINOSTAT)	CLBH589X2106	Novartis	Pan-HDAC inhibiteur: H3, H4,H6/HSP90
LEE 011	CLEE011X2101	Novartis	Inhibitor CDK4/CyclinD1, CDK6/ CyclinD3
LGX818	CLGX818X2101	Novartis	Inhibitor CRAF, BRAF V600E/ D/K
LY3039478	I6F-MC-JJCA	Eli Lilly and Company	Inhibits Notch cleavage and downstream Notch signalling
LY2780301	INPAKT	Gustave Roussy	Inhibiteur p70/AKT
MEK162	CMEK162X2109	Novartis	Inhibiteur l'ATP, hautement sélectif de MEK1/
MK8669 (Ridaforolimus)	MK-8669- 049-01	Merck	Inhibitor mTOR
MEDI4736	MedImmune 4736-1108	MedImmune	Immunoglobuline G1kappa anti PD-L1
MK-3475	MK3475-028 MK3475 Melanome MK3475 Poumon MK3475-013 (hemato)	Merck	mAb humanisé d'isotype IgG4/ kappa dirigé contre le PD-1 (bloque l'interaction entre le PD-1 et ses ligands, le PD-L1 et le PD-L2)
MK-8353	MK-8353-010-00	Merck	Inhibitor ERK
MM-141	MM-141-01-01-01	Merrimack	Antibody that binds and co-inhi- bits insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) and ErbB3
MPDL3280A	PCD4989g	Genentech	mAb humanisé d'isotype IgG1 dirigé contre le PD-L1 (bloque l'interaction entre le PD-L1 et ses récepteurs connus à ce jour, le PD-1 et le B7-1)
NBTR3	NBTR3/101	Nanobiotix	Suspension de nanoparticules

MOLECULE	PROTOCOLE	PROMOTEUR	CIBLE
Onapristone	ARN-AR-18-CT-101	ARNO	Antagoniste de type 1 de la progestérone
Panitumumab, (Vectibix)	MEK116833	GlaxoSmithKline	Human immunoglobulin G2 (IgG2) monoclonal antibody directed against human EGFR
Pimasertib	TCD13388	Sanofi	Inhibiteur de MAPK/ERK kinase
R06895882	BP28920	Roche	Immunocytokine, variante de l'interleukine-2
R05520985	BP28179	Roche	mAb humanisé d'isotype IgG1 bi-spécifique dirigé contre le VEGF-A et l'Angiopoietin-2 (Ang2)
ROMIDEPSINE	Ro-CHOP	Gelarc	Bloque la cellule à la phase G0/G1 via le blocage de la voie RAS, MAPK et l'inhibition de HDAC
RITUXIMAB	RAD001-R	Gelarc	Anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20
SAR405838	TED12318	Sanofi	Inhibiteur sélectif de HDM2
SAR 125844	TED11449	Sanofi	Inhibiteur du récepteur tyrosine kinase MET
S78454	CL1-78454-001 CL1-78454-003 CL1-78454-004 CL1-78454-011	Servier	hydroxymate-based pan-HDAC inhibitor
S49076	CL1-49076-001	Servier	Récepteur MET Tyrosine Kinase
TAS 114	TAS114	Taiho	5 FU modulateur
Vintafolide	MK-8109-001-00	MERCK	Conjugate of the vitamin folate that is coupled chemically to the vinca alkaloid desacetylvinblastine hydrazide (DAVLBH)
Vemurafenib	MO28072 VE_BASKET	Roche	Inhibitor BRAF V600E, V600D, V600R, BRAF wild-type, CRAF, voie RAF/MEK
Vistide	HPV-RX	Gustave Roussy	Inhibition de l'ADNpol des virus HSV1-2 et CMV, inhibition de l'expression des oncoprotéines E6 et E7 de l'HPV, restauration de l'activité de pRB et de p53