



# CENTRE HENRI-BECQUEREL

## CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER DE HAUTE-NORMANDIE

# Grandes classes thérapeutiques en oncologie



Groupes des Centres de  
Lutte Contre le Cancer

**Florian Clatot,**  
Oncologie Médicale  
INSERM U1245/IRON

**6 Décembre 2018**

# Conflits d'intérêt

- **Crédits de recherche**
  - **Astra Zeneca, Roche**
- **Consultant**
  - **Lilly, BMS, Astra Zeneca, Roche, Merck**

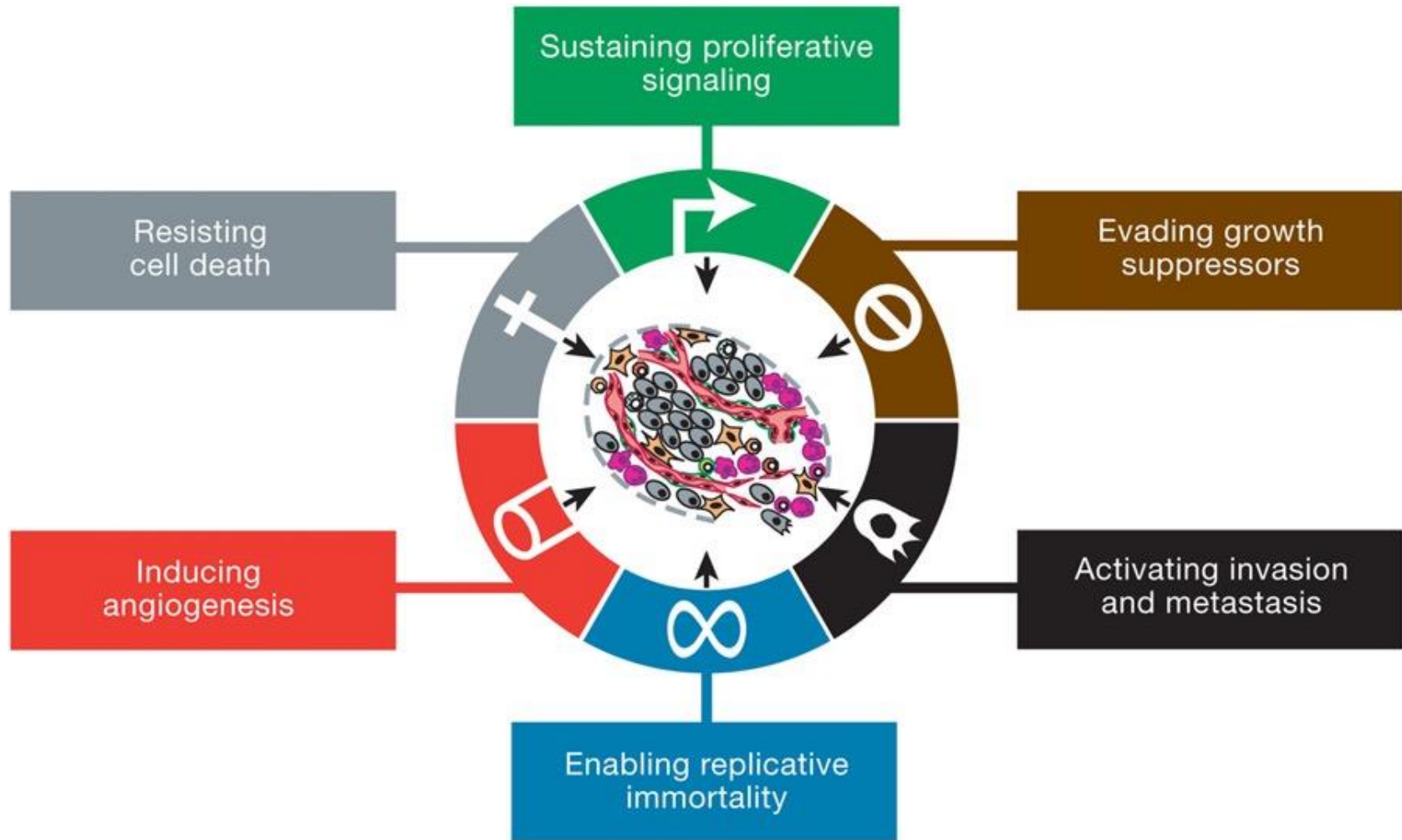
# ANTI-CANCER



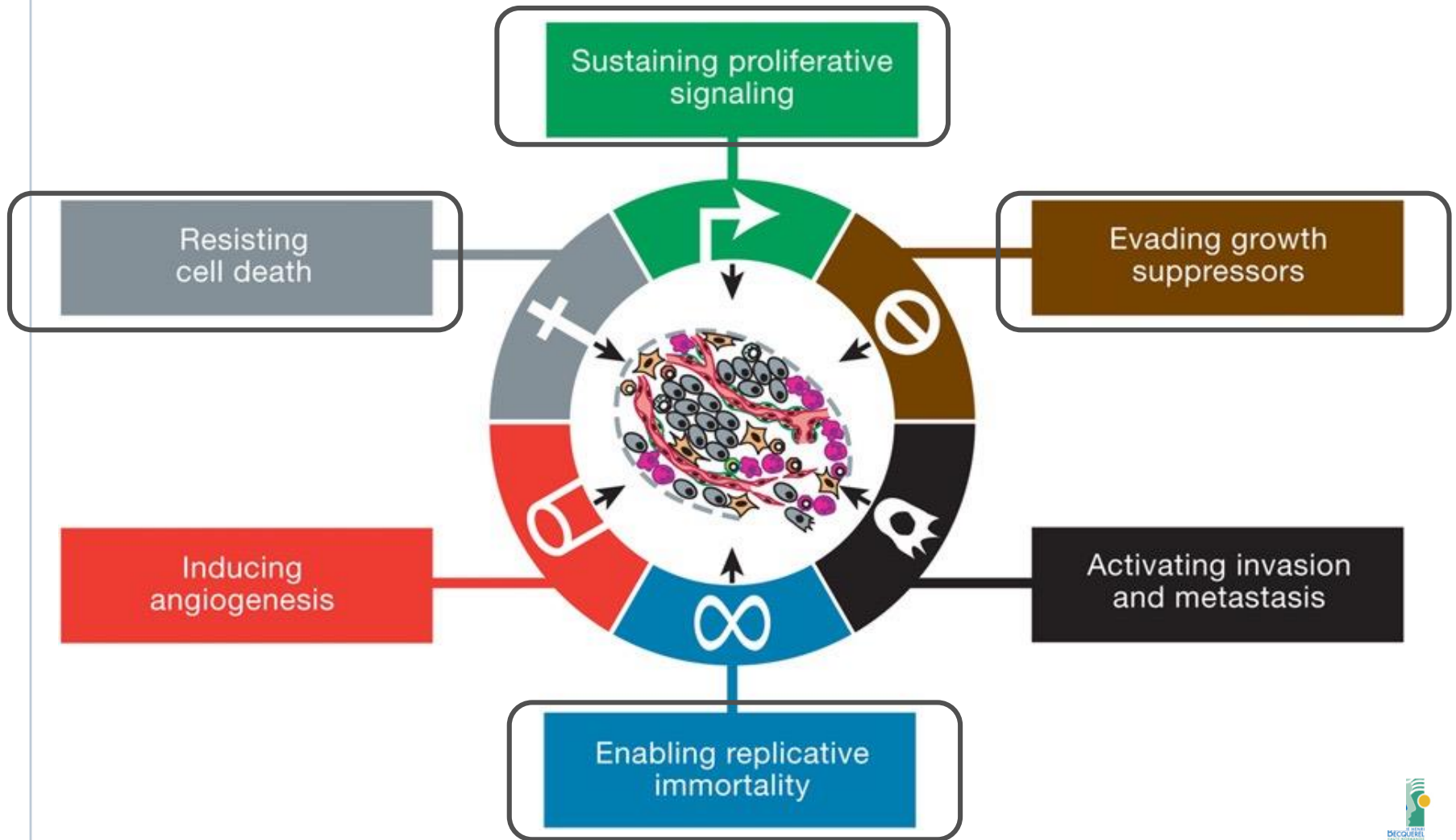
# Comment faire ?



# Hallmarks of cancer



# Hallmarks of cancer



# CHIMIOThERAPIES

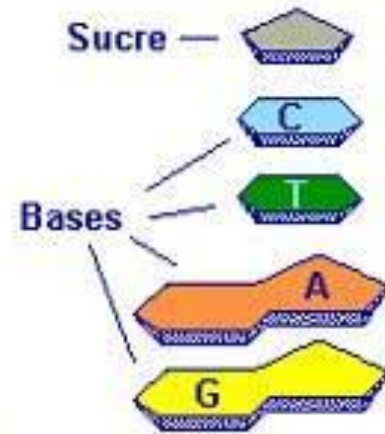
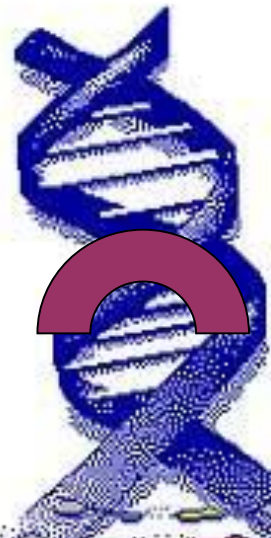


# Différence tumeur/tissu sain

- **Vitesse de division**

- **Action sur la molécule d'ADN**
  - **Inhibiteur des topoisomérases**
  - **Alkylants**
  - **Anti-métabolites**
  - **Cassures directes**
- **Poisons du fuseau mitotique**

# La molécule d'ADN



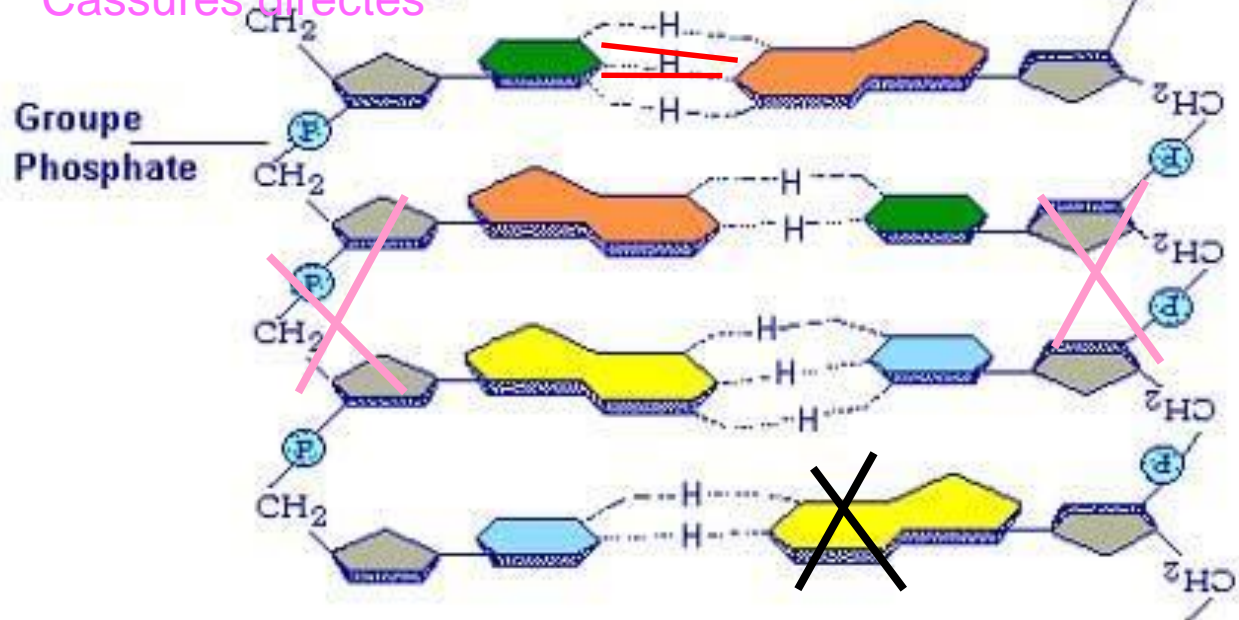
Inhibiteur topo isomérase



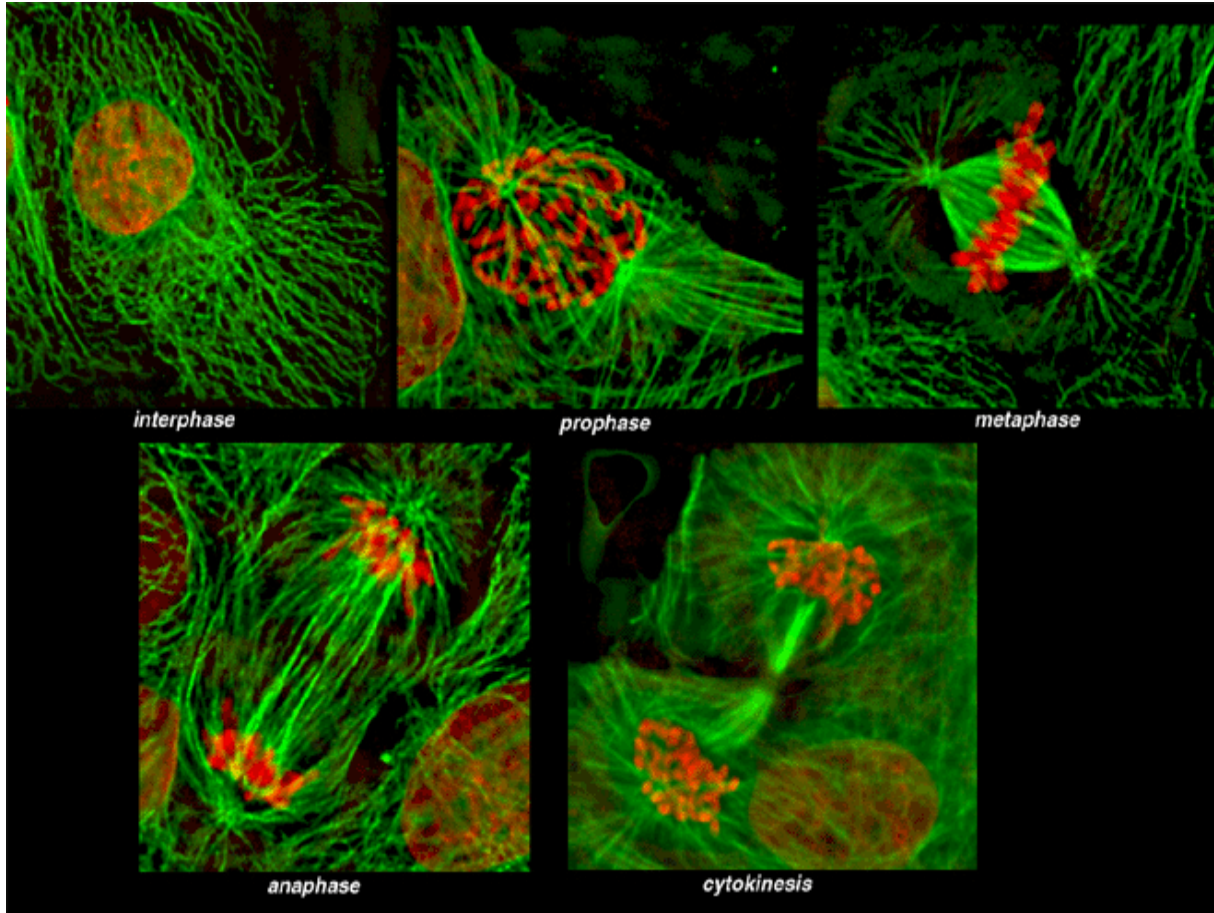
Alkylants

Anti métabolites

Cassures directes

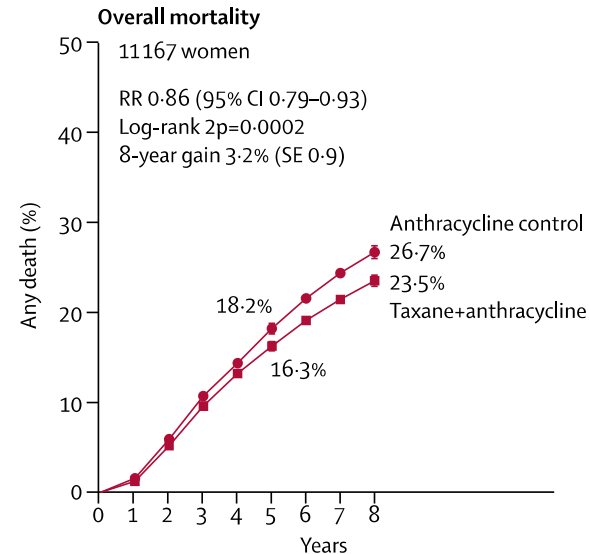
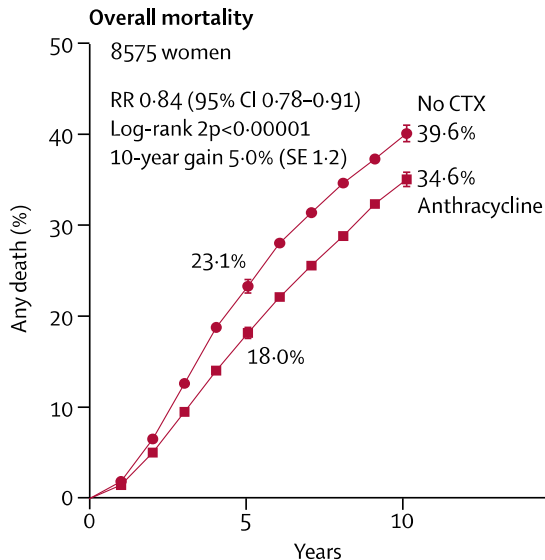


# Poisons du fuseau



- **Diminution du volume tumoral**
  - **Epargne mammaire**
  - **Epargne laryngée**

- Diminution du volume tumoral
- Amélioration de la survie globale (adjuvant)
  - **Cancers du poumon, du colon, du sein**



Sein : 10 patientes traitées : 1 vie épargnée, 2 rechûtes malgré chimio

# Effacité

- Diminution du volume tumoral
- Amélioration de la survie globale (adjuvant)
- Amélioration de la durée de vie de qualité (M+)
  - Très nombreux cancers

# Limites : toxicités

- **Générales**
  - **Asthénie, hématologique**
- **Spécifiques (classe)**
- **Dose dépendantes**
  - **Exposition cumulative limitée**
- **Non corrélées à la réponse**

# Limites : efficacité

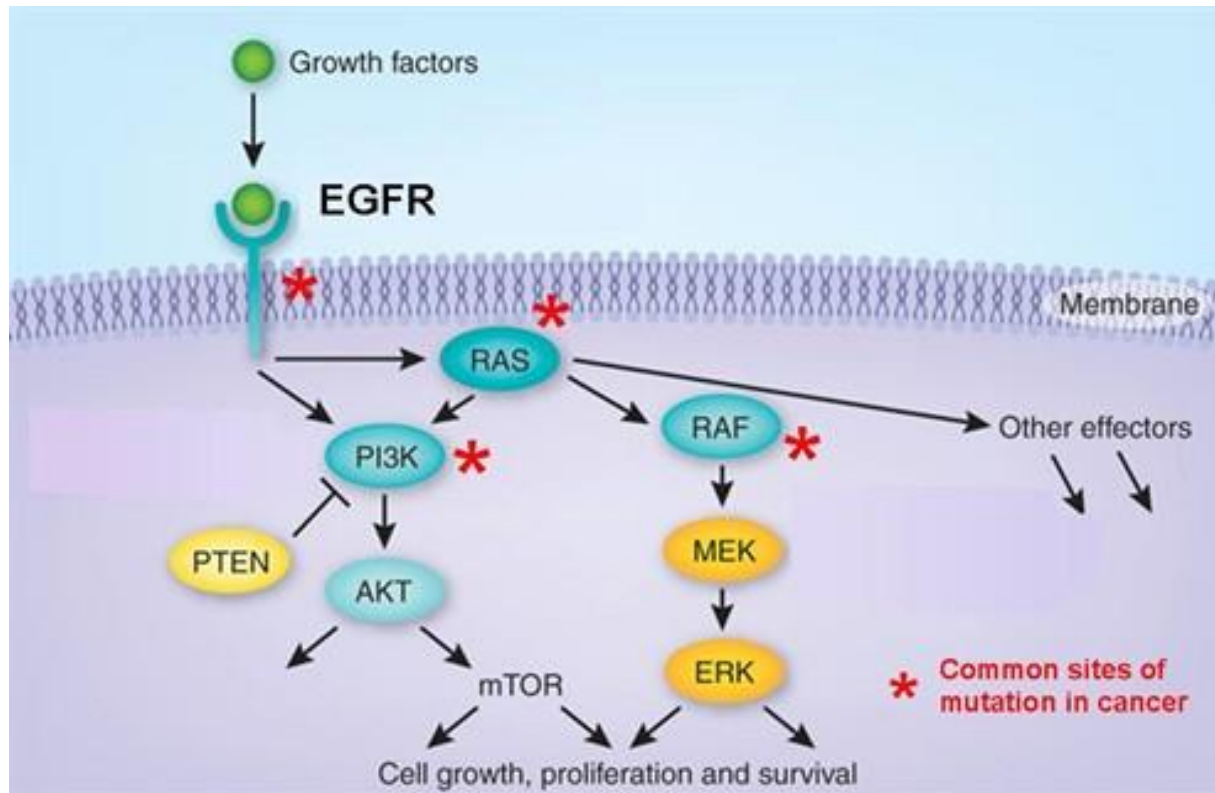
- Pas de prolifération : pas de réponse
- Résistance tumorale quasi inéluctable
- Formes métastatiques : guérison ?
  - Cancer du testicule/tumeurs germinales
  - Leucémie, lymphome B diffus



# THERAPIES CIBLEES

# Différence tumeur/tissu sain

- Anomalie moléculaire à l'origine du cancer
  - Cancer du poumon muté EGFR



# Différence tumeur/tissu sain

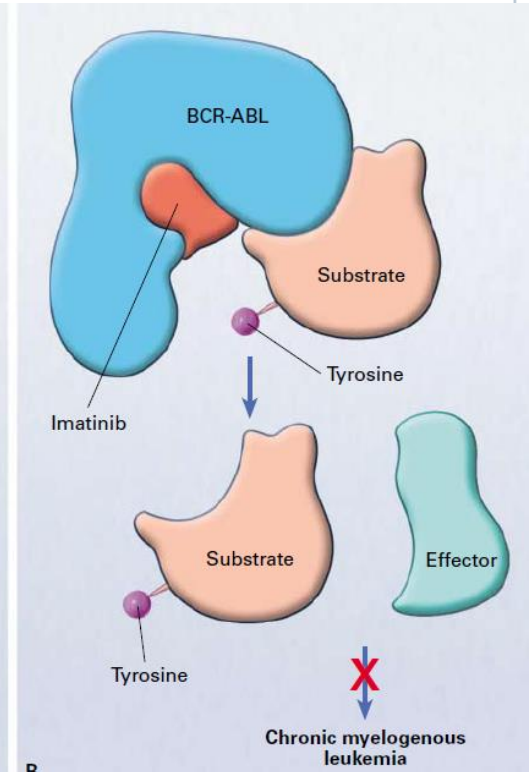
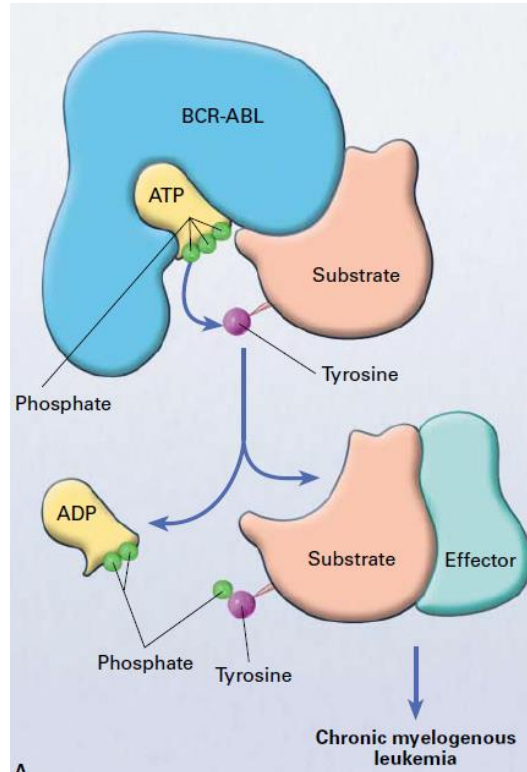
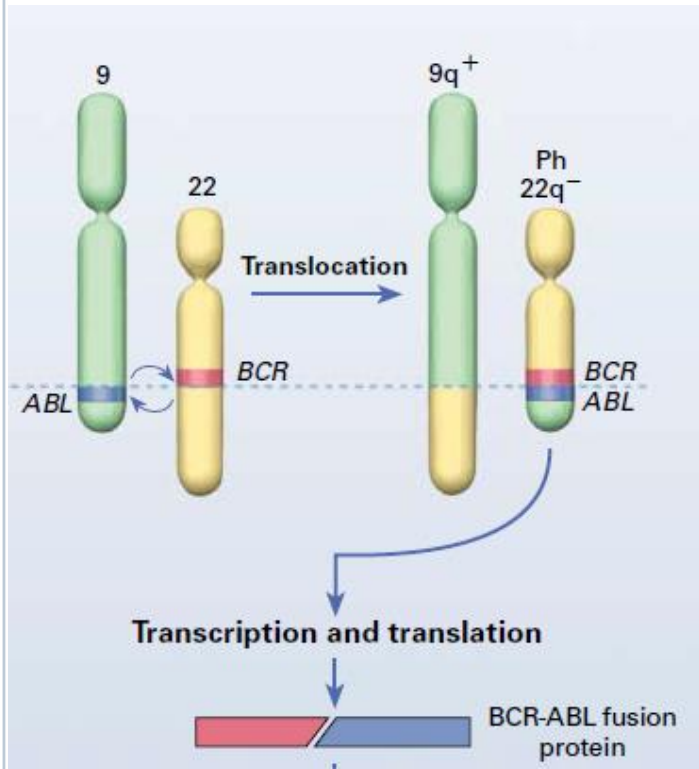
- Anomalie moléculaire à l'origine du cancer
  - Cancer du poumon muté EGFR
- Anomalie moléculaire liée à l'évolution du cancer
  - Cancer ORL et sur-expression de l'EGFR

# 1<sup>ère</sup> thérapie : Imatinib (Glivec\*)

- **Leucémie myéloïde chronique**
  - 1<sup>ère</sup> description en 1845
  - Translocation 9-22 (1973)
  - Gène de fusion Bcr-Abl entraînant la synthèse excessive de tyrosine kinase
- **Mise au point d'un inhibiteur spécifique de la protéine Bcr-Abl : l'imatinib**



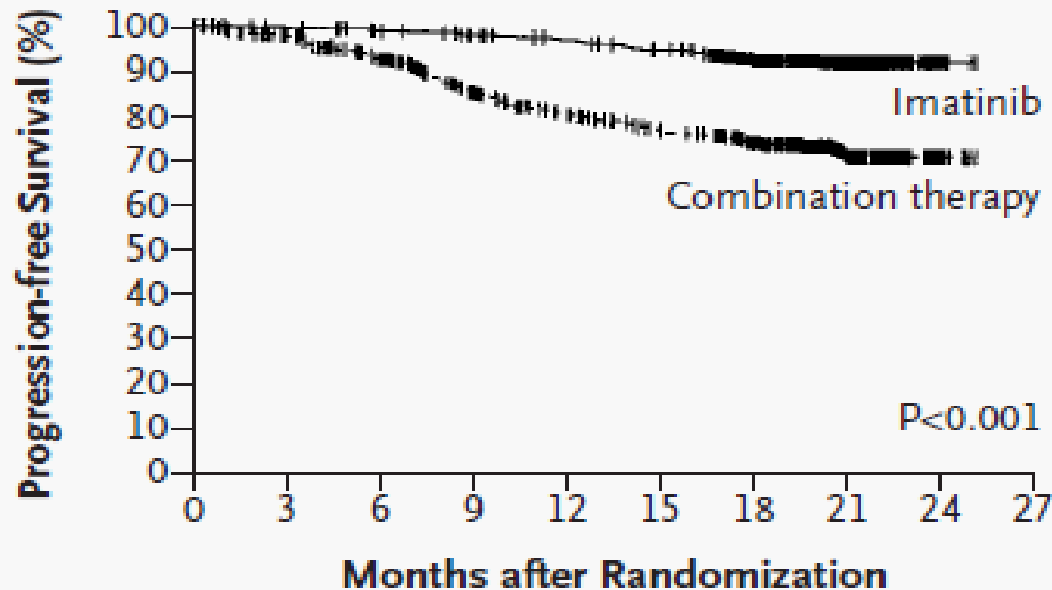
# Imatinib : principe d'action



# Imatinib : Efficacité

A

Plus efficace et moins toxique que IFN + cytarabine



**No. of Events**

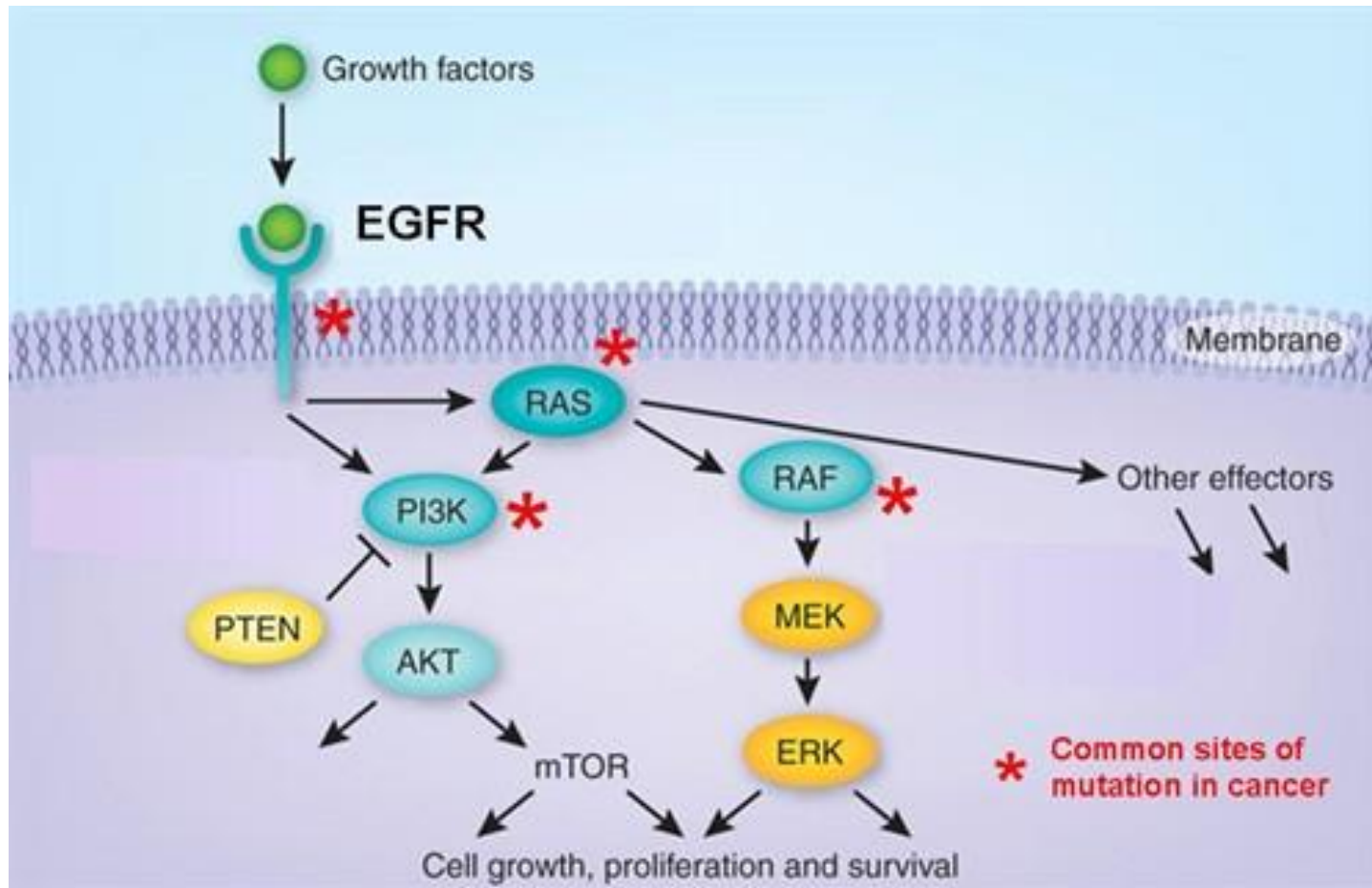
Imatinib	2	7	12	18	29	41	42	42
Combination therapy	12	38	73	94	108	119	125	125

**No. at Risk**

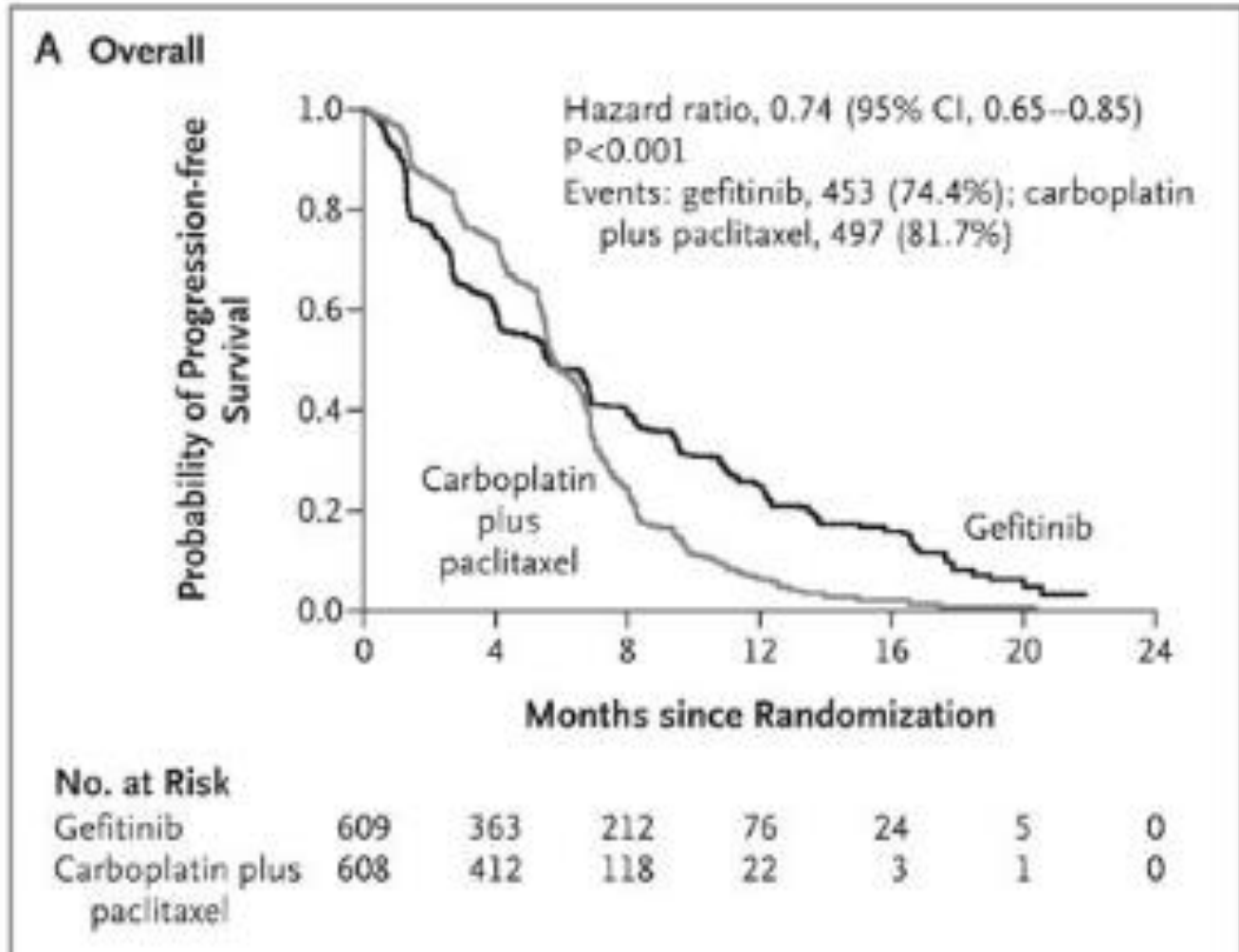
Imatinib	543	530	518	505	487	392	162	7
Combination therapy	498	442	376	334	302	255	99	7



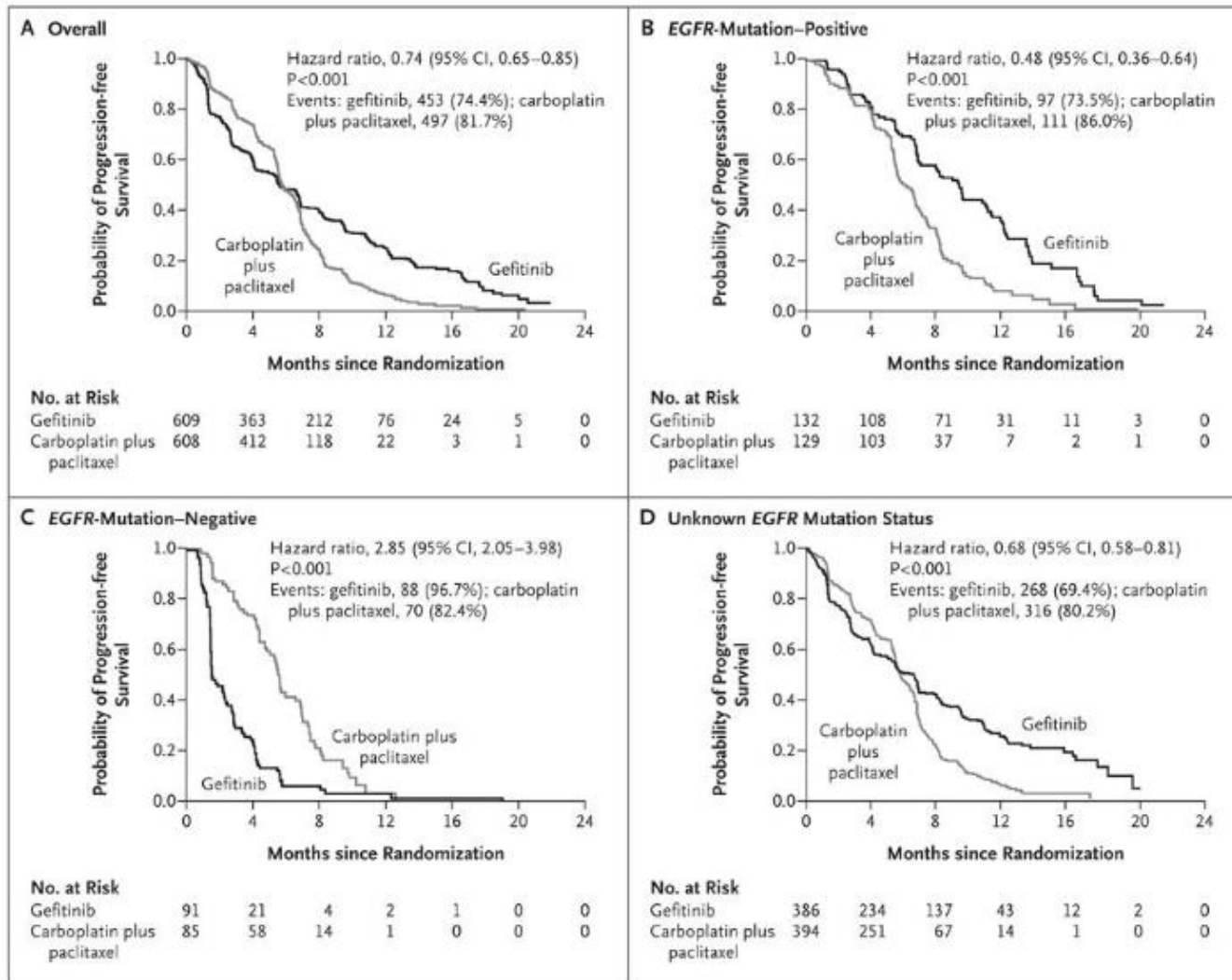
# Cancer du poumon NPC : voie EGFR



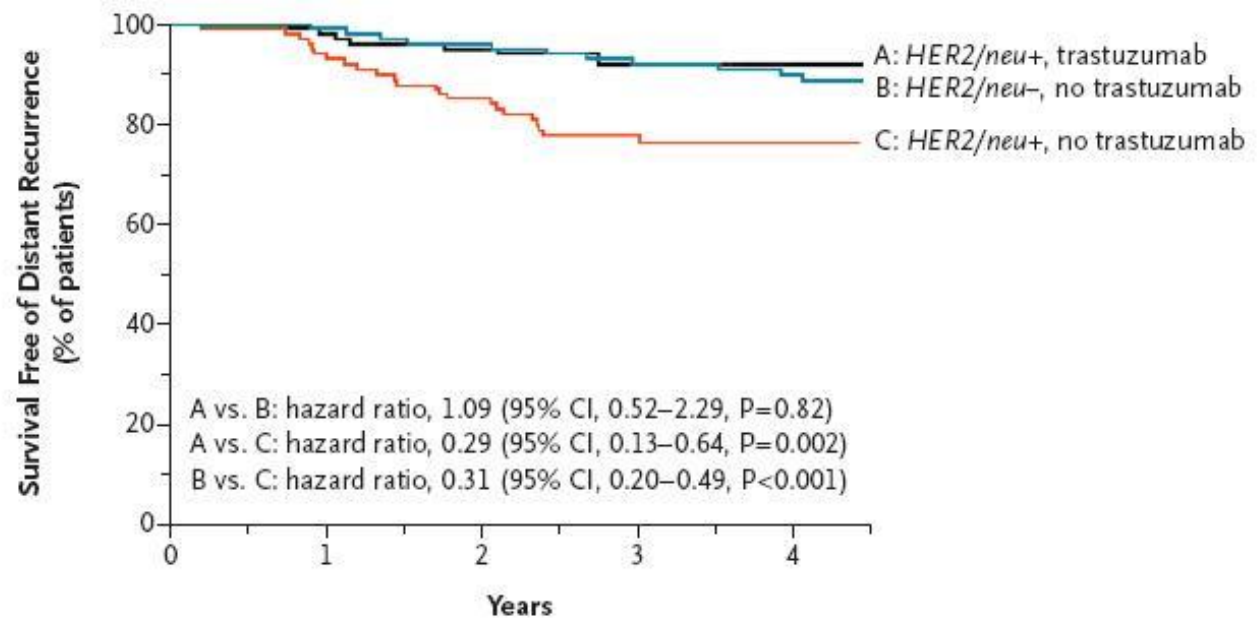
# Efficacité du géfitinib ?



# Cancer du poumon NPC



# Cancer du sein : 15% de cancers HER2+++



## No. at Risk

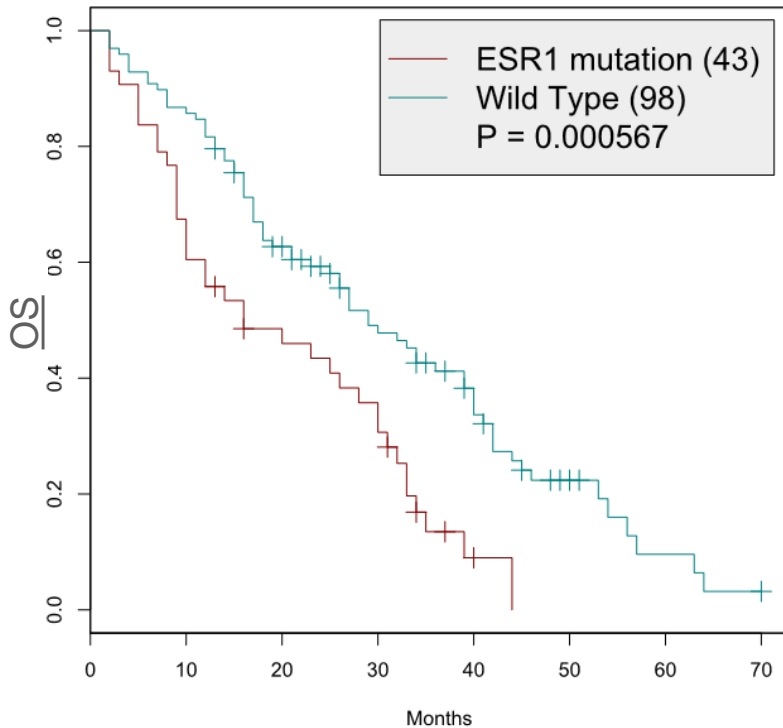
<i>HER2/neu+</i> , trastuzumab	115	112	98	64	21
<i>HER2/neu-</i> , no trastuzumab	777	764	654	370	126
<i>HER2/neu+</i> , no trastuzumab	117	110	93	51	18

**Figure 3.** Effect of *HER2/neu* Amplification and Trastuzumab on the Kaplan–Meier Estimates of Survival Free of a First Distant Recurrence of Breast Cancer.

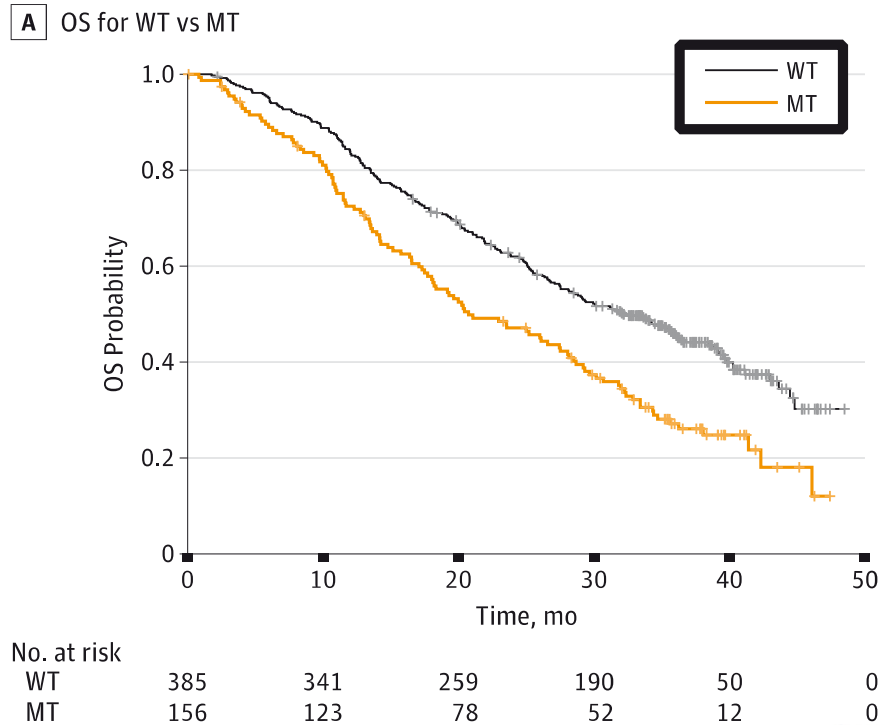


# Et maintenant en circulant !

**Multivariate analysis**  
**HR = 1.9 [1.3-3], p=0.002**



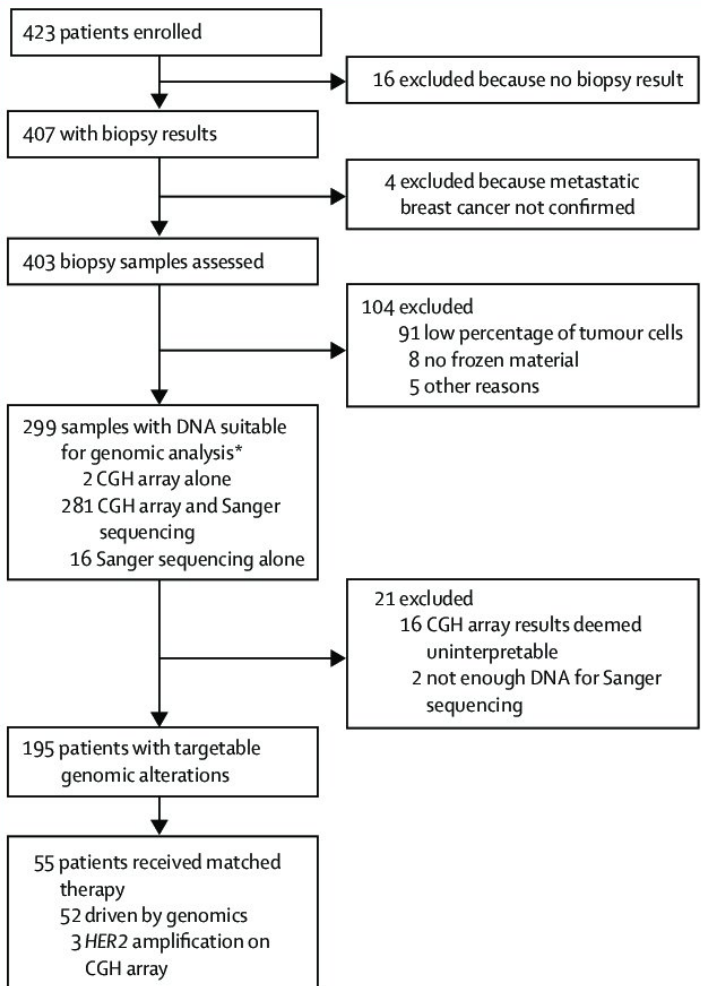
**Multivariate analysis**  
**HR = 1.6 [1.3-2], p<0.001**



# La solution à tous nos problèmes ?



# Ou pas : SAFIR



423 inclus  
43 traités  
4 réponses objectives à 4 mois  
9 stables à 4 mois

**Bénéfice clinique patients traités : 30%**

**Bénéfice clinique patients inclus : 3%**

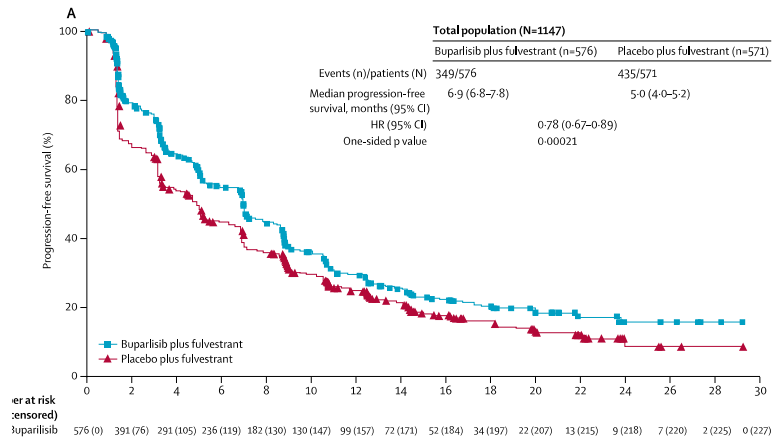


# Problème

## ■ Ratio efficacité /toxicité des thérapies ciblées

K sein RH+ : Voie PI3K altérée

Buparlisib : Efficace mais toxique

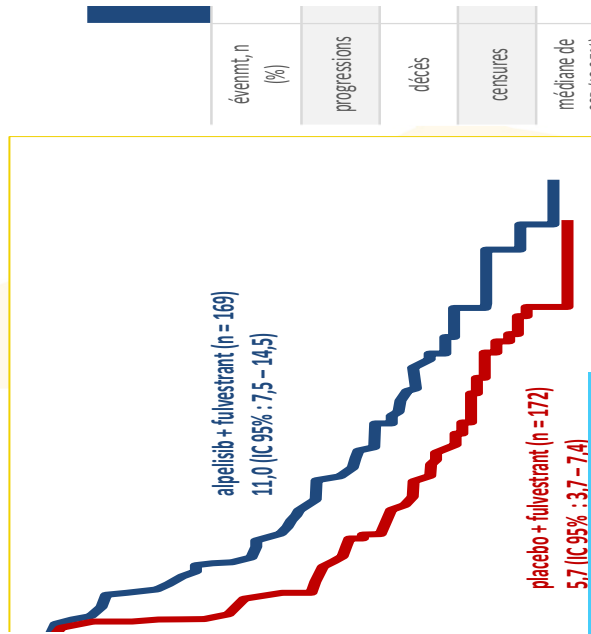


	Buparlisib plus fulvestrant (n=573)			Placebo plus fulvestrant (n=570)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Hyperglycaemia	159 (28%)	87 (15%)	1 (<1%)	43 (8%)	1 (<1%)	0
Increased ALT	84 (15%)	107 (19%)	39 (7%)	33 (6%)	6 (1%)	0
Nausea	212 (37%)	10 (2%)	0	124 (22%)	8 (1%)	0
Increased AST	111 (19%)	86 (15%)	17 (3%)	37 (6%)	16 (3%)	0
Diarrhoea	175 (31%)	21 (4%)	0	77 (14%)	6 (1%)	0
Rash	139 (24%)	44 (8%)	1 (<1%)	36 (6%)	0	0
Fatigue	155 (27%)	28 (5%)	0	127 (22%)	9 (2%)	0
Decreased appetite	162 (28%)	9 (2%)	0	62 (11%)	1 (<1%)	0
Depression	125 (22%)	21 (4%)	4 (1%)	49 (9%)	2 (<1%)	0
Anxiety	97 (17%)	30 (5%)	1 (<1%)	42 (7%)	5 (1%)	0

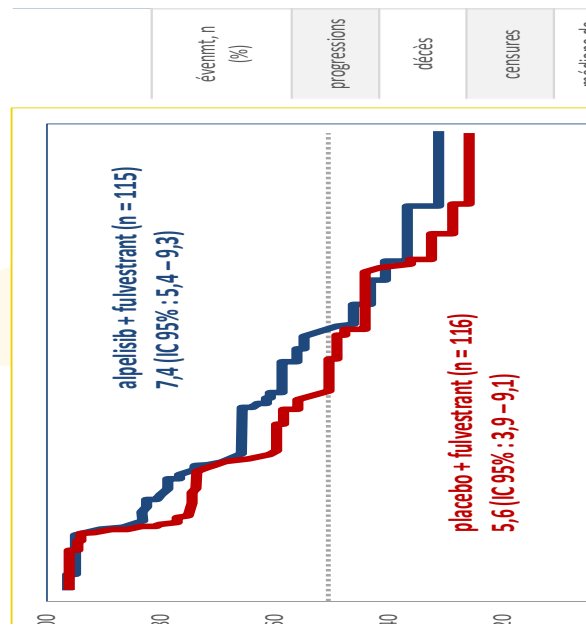


# Cancer du sein : anti-PI3KCA et mutations

de jugement principal :  
 évaluée localement chez les PIK3CA – muté



preuve du concept :  
 évaluée localement chez les PIK3CA – nor



# Toxicités

- Variables +++++
- Effet de classe
- Mais pas que
  - Trastuzumab vs pertuzumab
  - Palbociclib vs abemaciclib
- Souvent corrélées à l'efficacité



# Thérapies ciblées : synthèse

- Quelques belles histoires
- Pas de baguette magique
  - Analyse biologique -> Proposer le bon ttt : NON
  - Biologie d'un cancer donné -> Ne pas rater le bon ttt
- Pas de guérison
- Fréquente association à la chimiothérapie
- Manque de médicament efficaces/peu toxiques
- Sélection ++ des patients

# En pratique

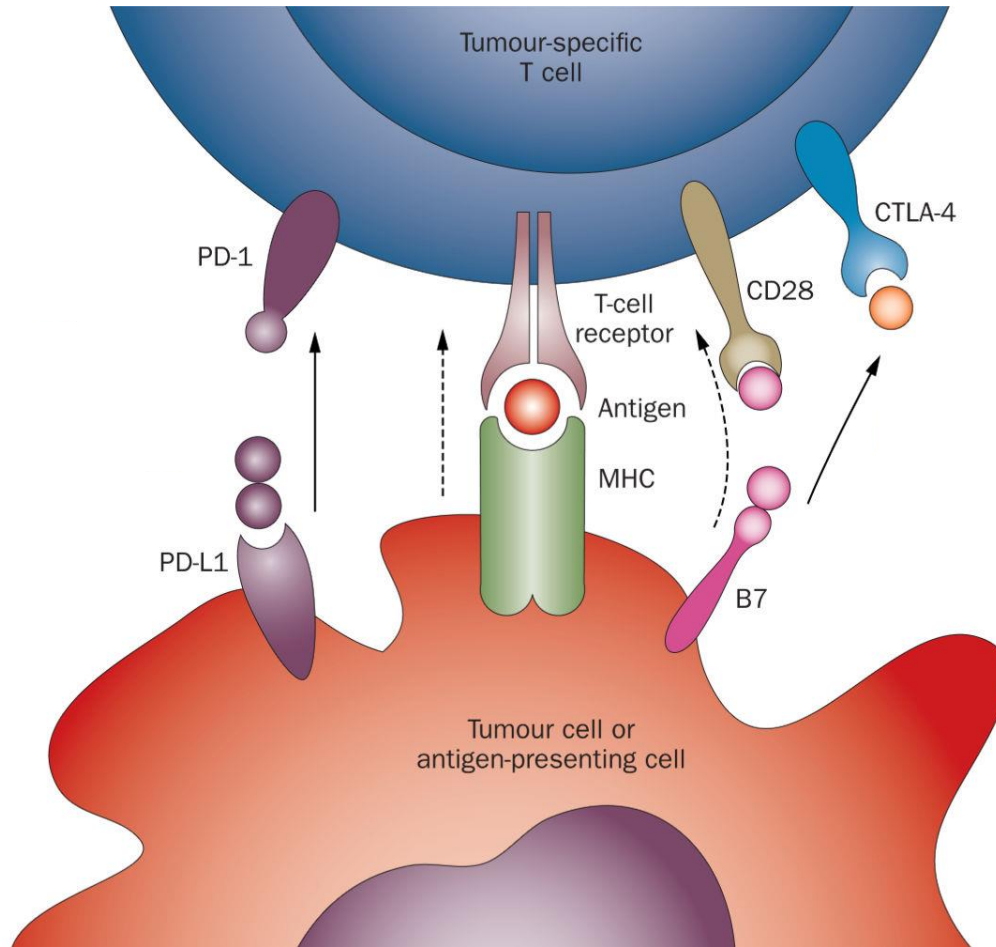
- **Cancer du sein**
  - **Amplification HER2 (Herceptine, Perjeta, TDM-1)**
  - **Mutations BRCA (Talazoparib)**
- **Cancer du poumon**
  - **Mutations EGFR (Gefitinib/Erlotinib)**
  - **Réarrangements ALK/ROS/RET**
- **Cancer du colon**
  - **Mutation KRAS et anti-EGFR (Erbixux)**
  - **Avastin**
- **Cancer de la prostate...**



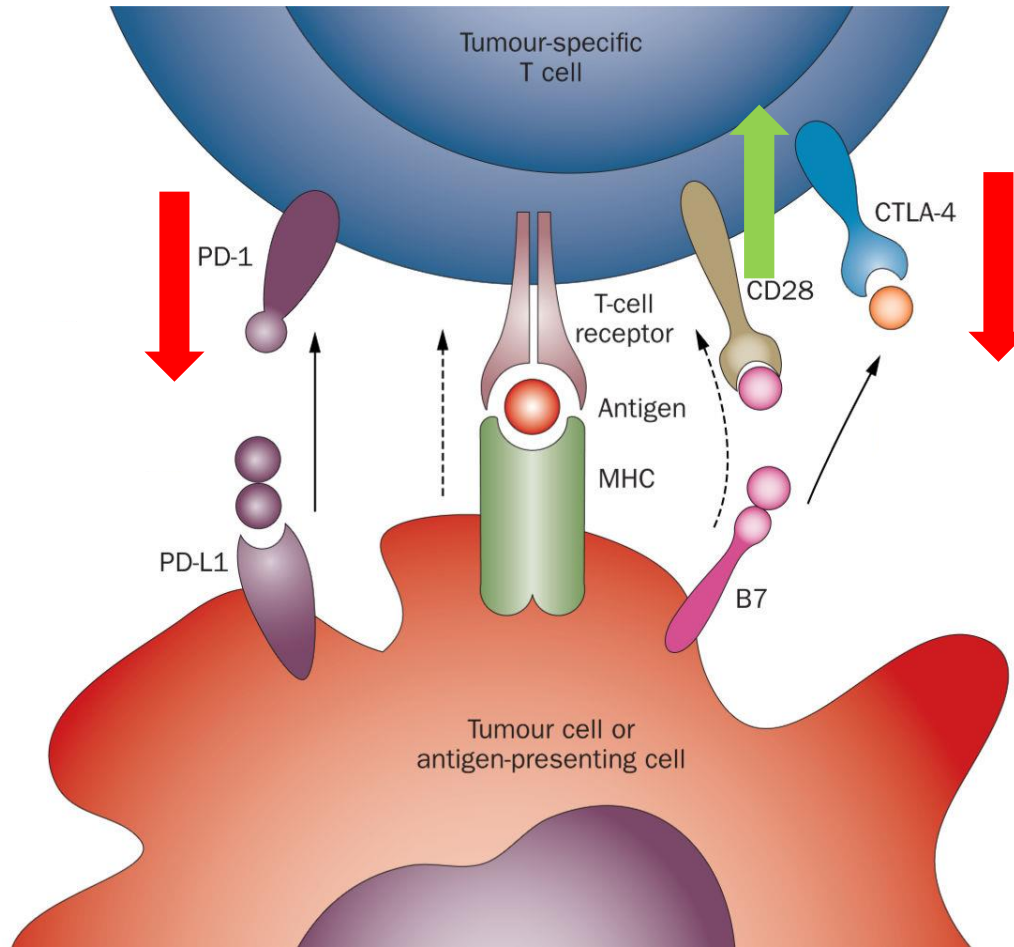
www.shutterstock.com • 208336891

# IMMUNOTHERAPIES

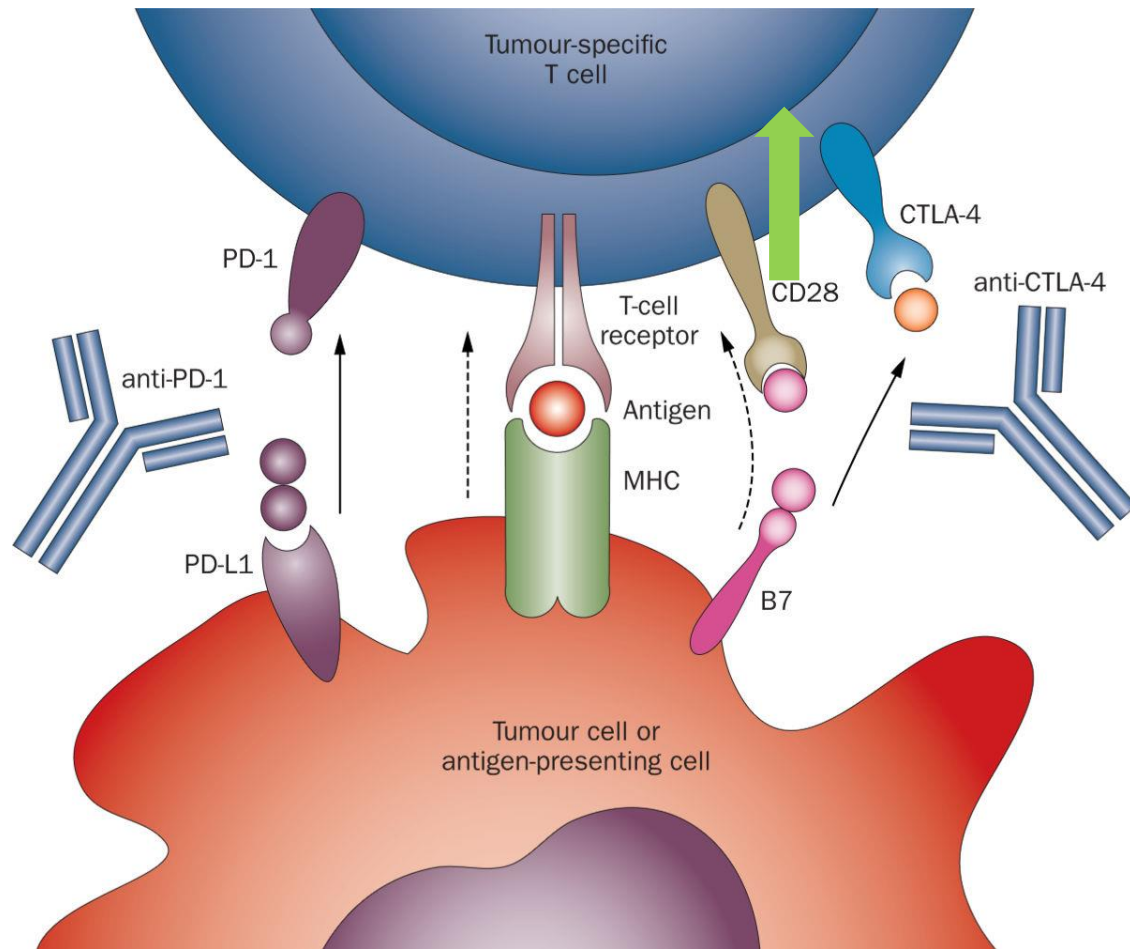
# Principles



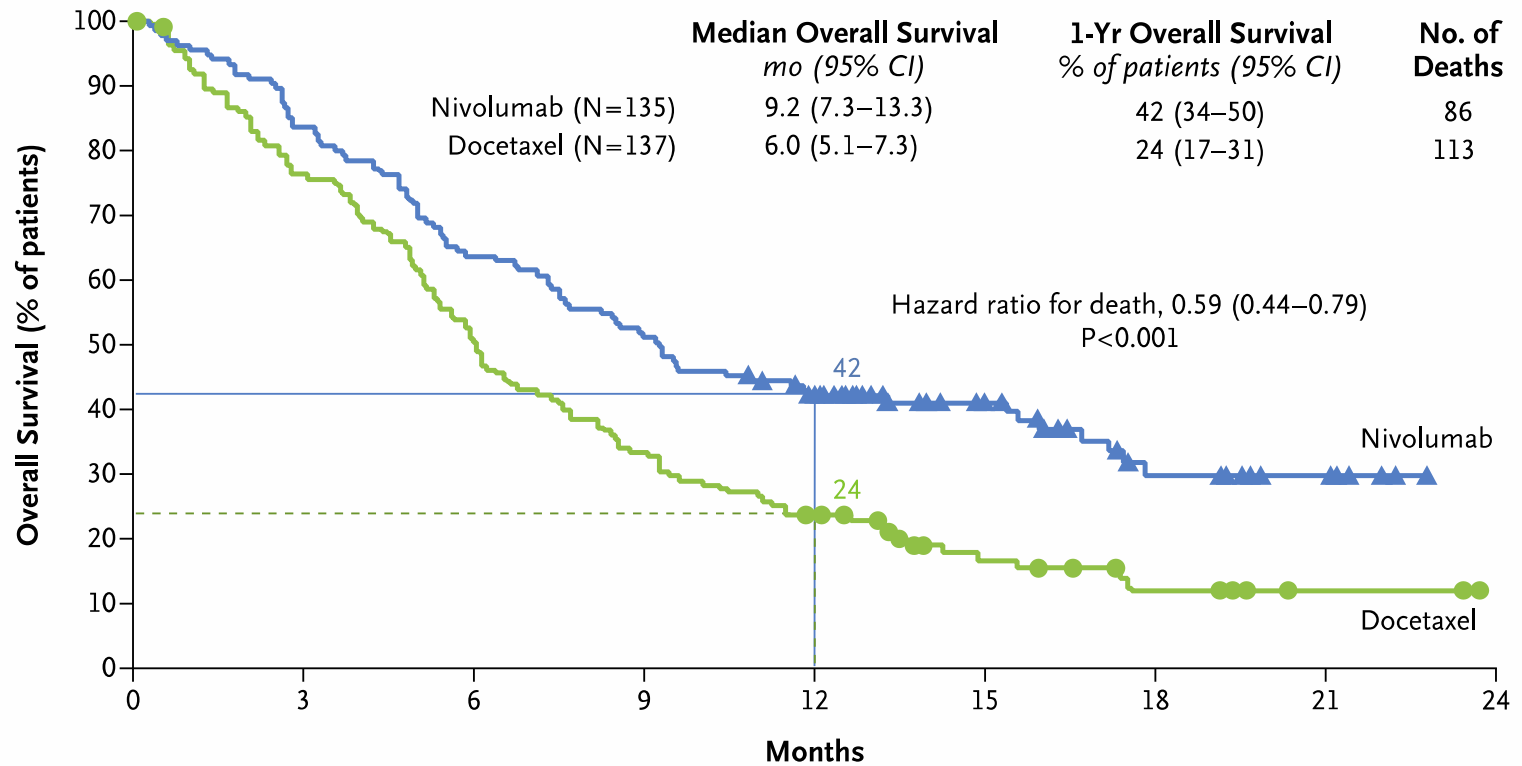
# Principles



# Principles



# Immunothérapie cancer du poumon (CE)



**No. at Risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0



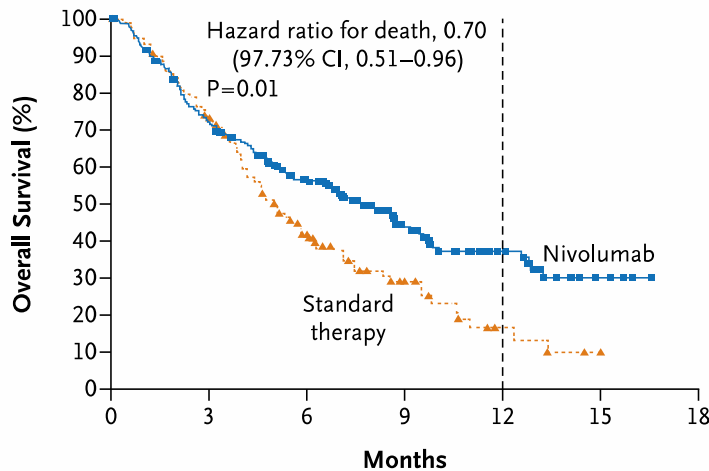
# Immunothérapie en 2nde ligne ORL M+

## ■ Ferris (n=361)

- Phase III, 2<sup>nde</sup> ligne après platine, Obj I : OS
- Nivolumab vs (MTX ou Docetaxel ou cetuximab)

### A Overall Survival

	No. of Patients	No. of Deaths	1-Yr Overall Survival Rate % (95% CI)	Median Overall Survival mo (95% CI)
<b>Nivolumab</b>	240	133	36.0 (28.5–43.4)	7.5 (5.5–9.1)
<b>Standard Therapy</b>	121	85	16.6 (8.6–26.8)	5.1 (4.0–6.0)

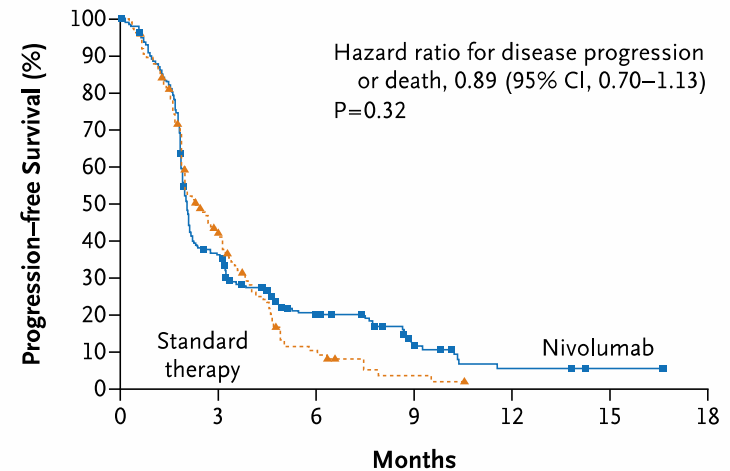


#### No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab	240	167	109	52	24	7	0
Standard therapy	121	87	42	17	5	1	0

### B Progression-free Survival

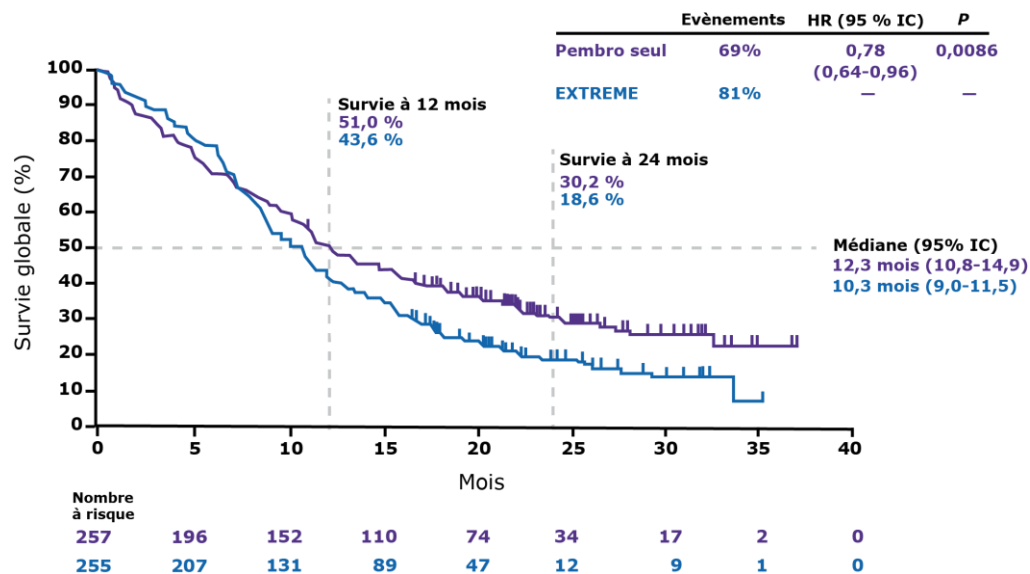
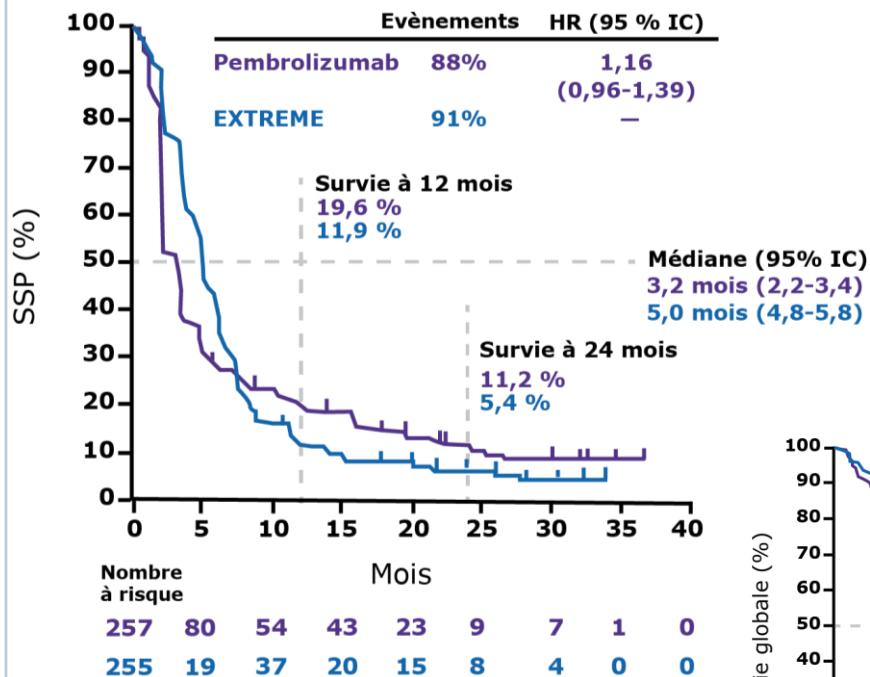
	No. of Patients	No. of Events	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
<b>Nivolumab</b>	240	190	2.0 (1.9–2.1)
<b>Standard Therapy</b>	121	103	2.3 (1.9–3.1)



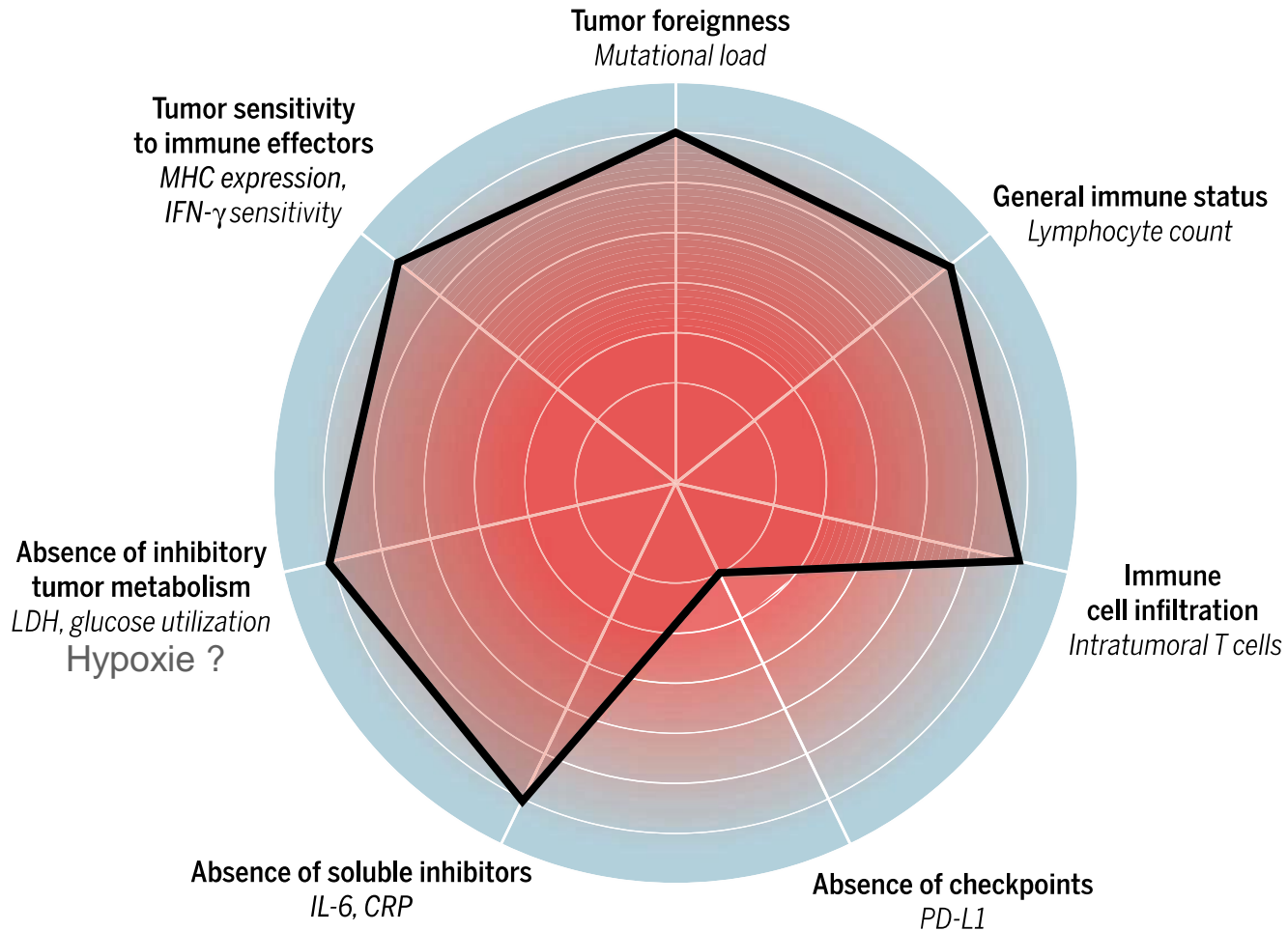
#### No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab	240	79	32	12	4	1	0
Standard therapy	121	43	9	2	0	0	0

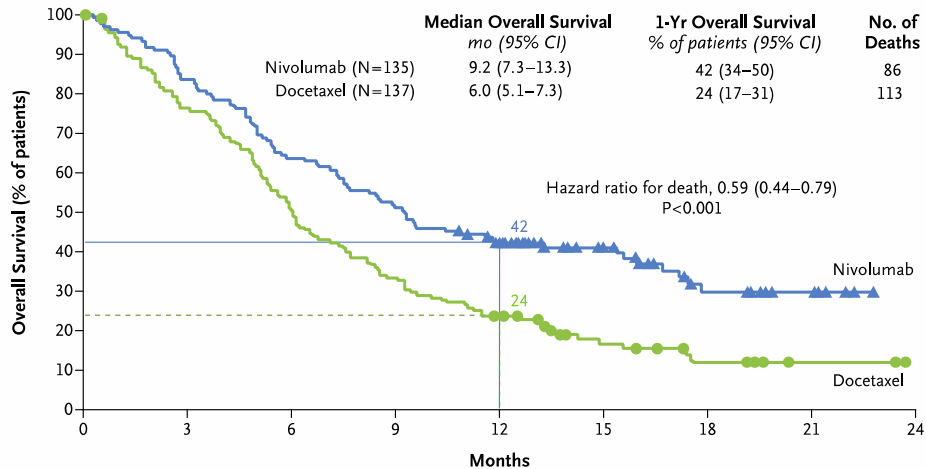
# Limites : sélection des patients



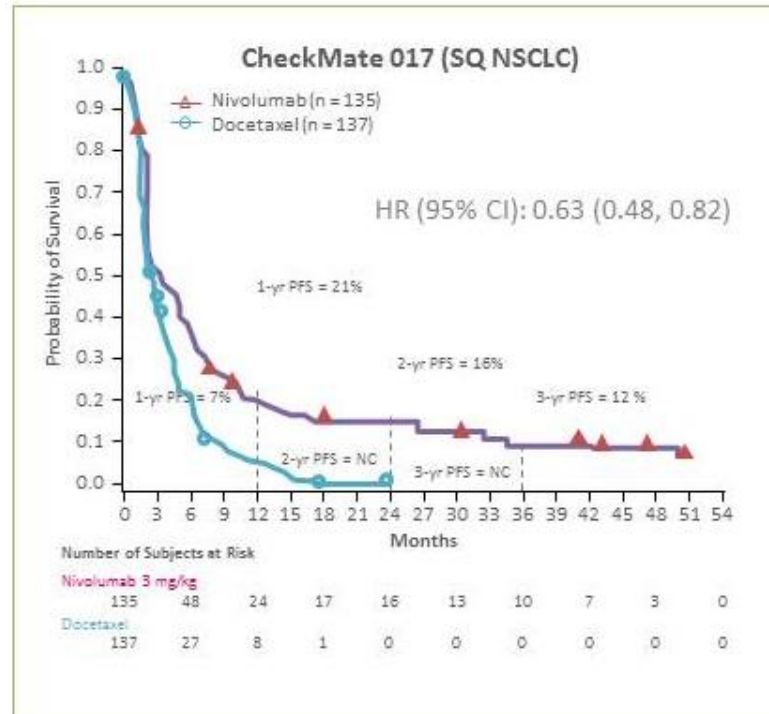
# The cancer immunogram



# Limites : longs répondeurs

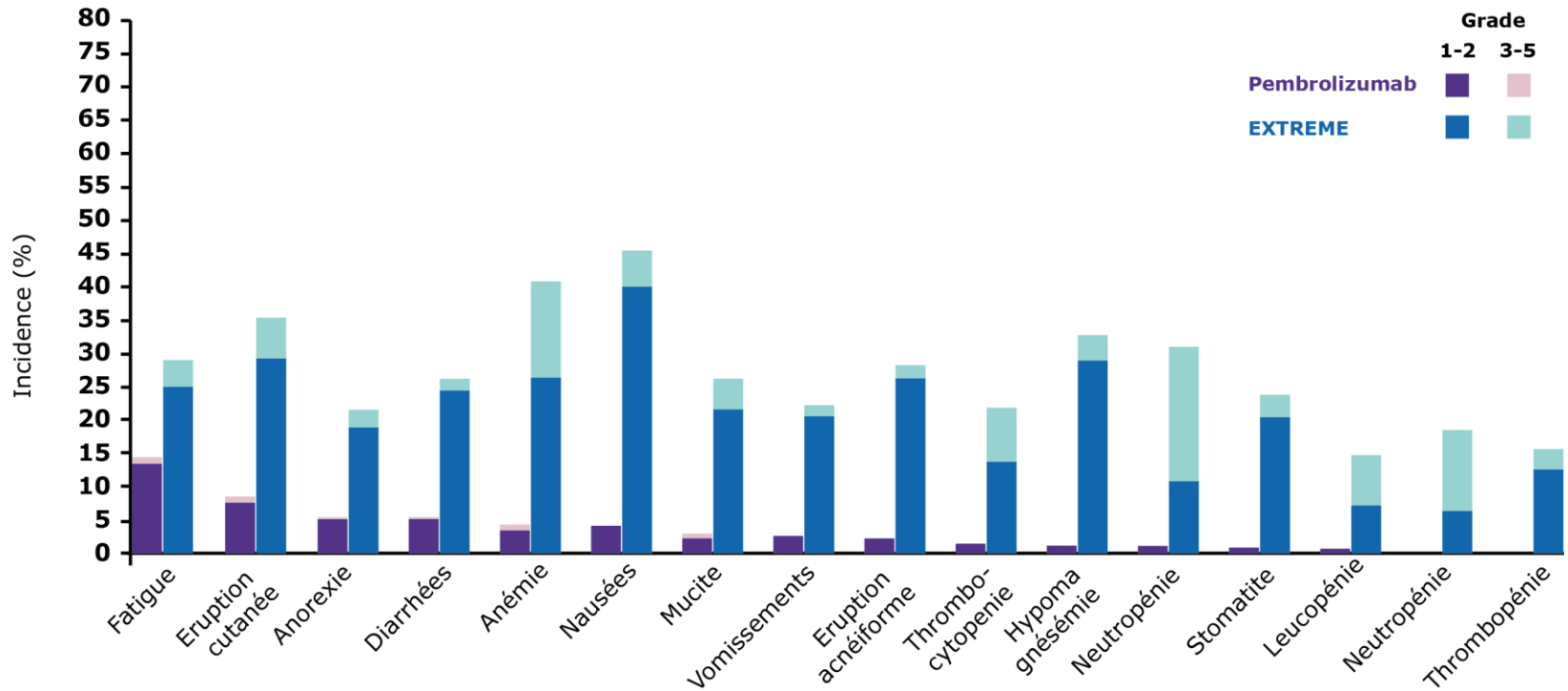


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

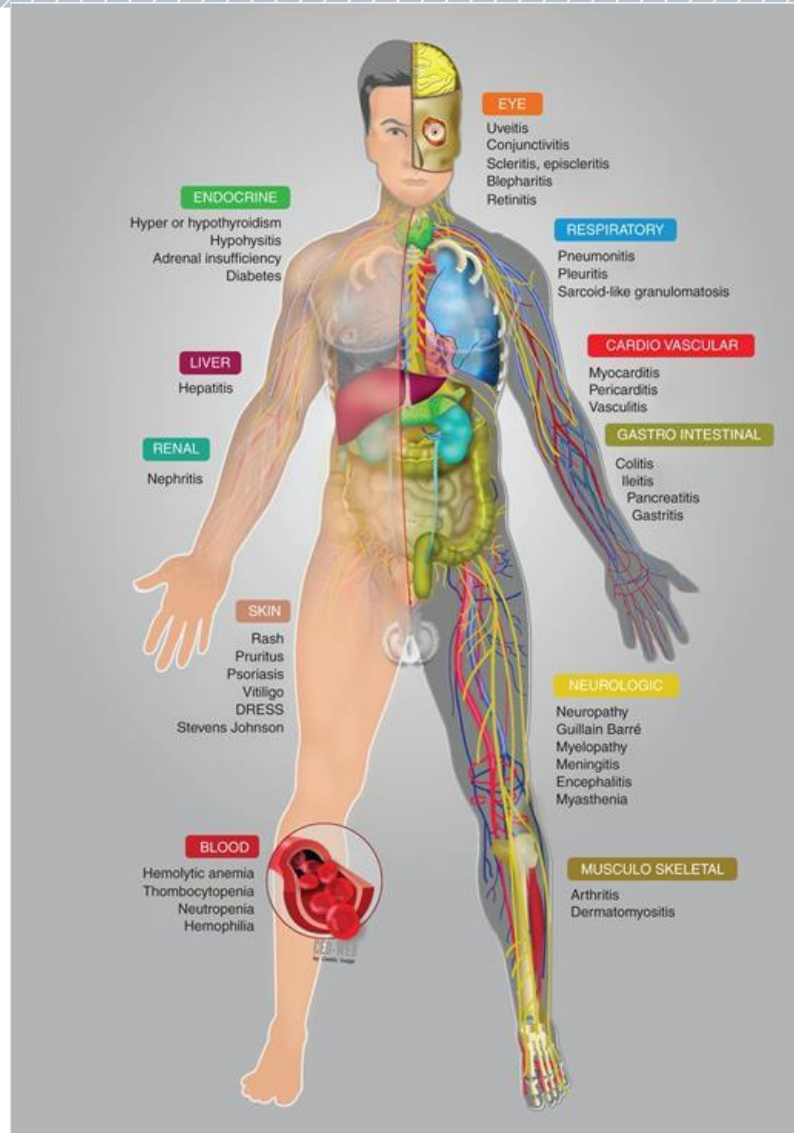


# Toxicité quelle fréquence ?

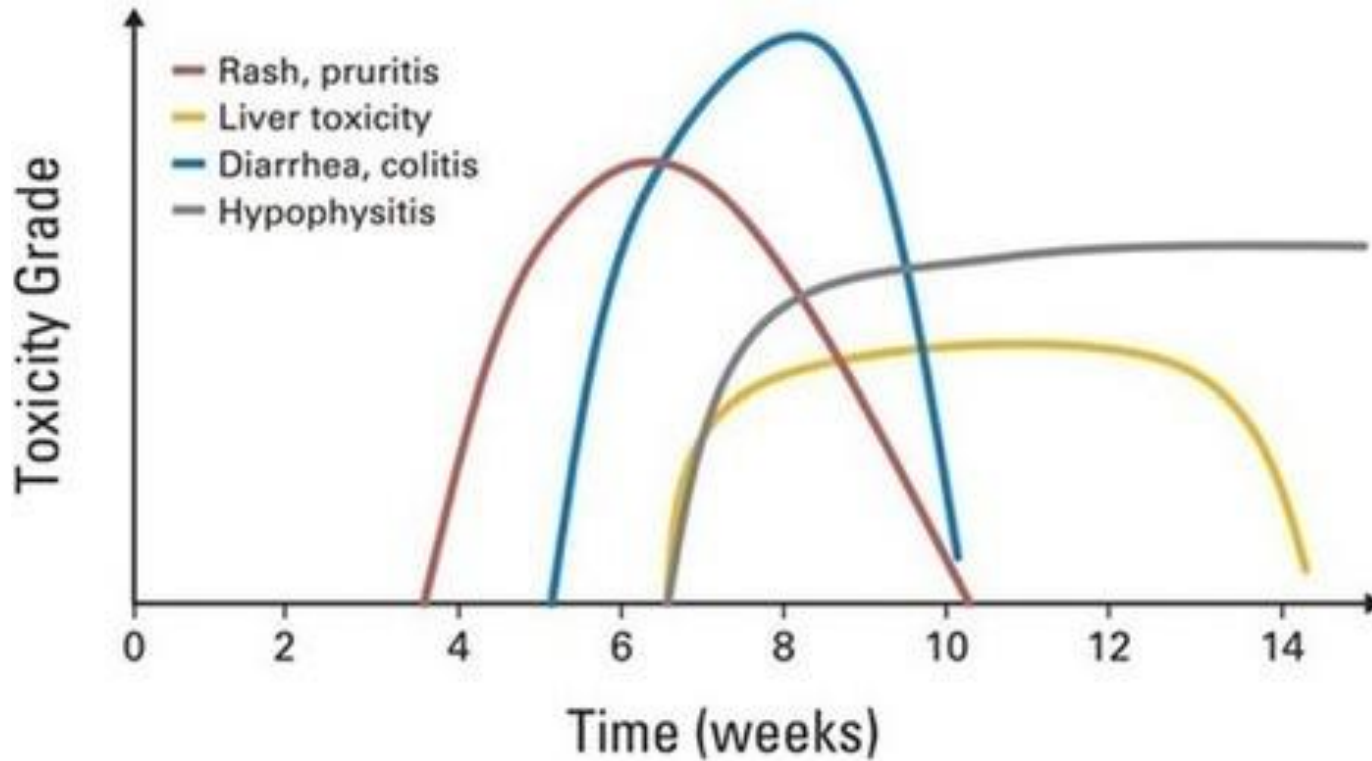
**EI liés au traitement d'incidence  $\geq 15\%$  pour l'ensemble de la population, P vs E**



# Toxicités : Lesquelles ?



# Toxicités : Quand ?



# Immunothérapie

- **Nouvelle classe thérapeutique**
- **Position à définir**
  - **Monothérapie**
  - **Association (chimio ? Autres immuno ?)**
- **Ratio efficacité/toxicité intéressant**
- **De nombreux patients non répondeurs**
  - **Cas d'hyperprogression**
- **Moins de réponses objectives**
- **Toxicités nouvelles**
- **Coût exorbitant**

# Conclusion : Hallmarks of cancer 2.0

