



CENTRE HENRI-BECQUEREL

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER DE HAUTE-NORMANDIE

Grandes classes thérapeutiques en oncologie



Groupe des Centres de
Lutte Contre le Cancer

Florian Clatot,
Oncologie Médicale
INSERM U1245/IRON

6 Décembre 2018

Conflits d'intérêt

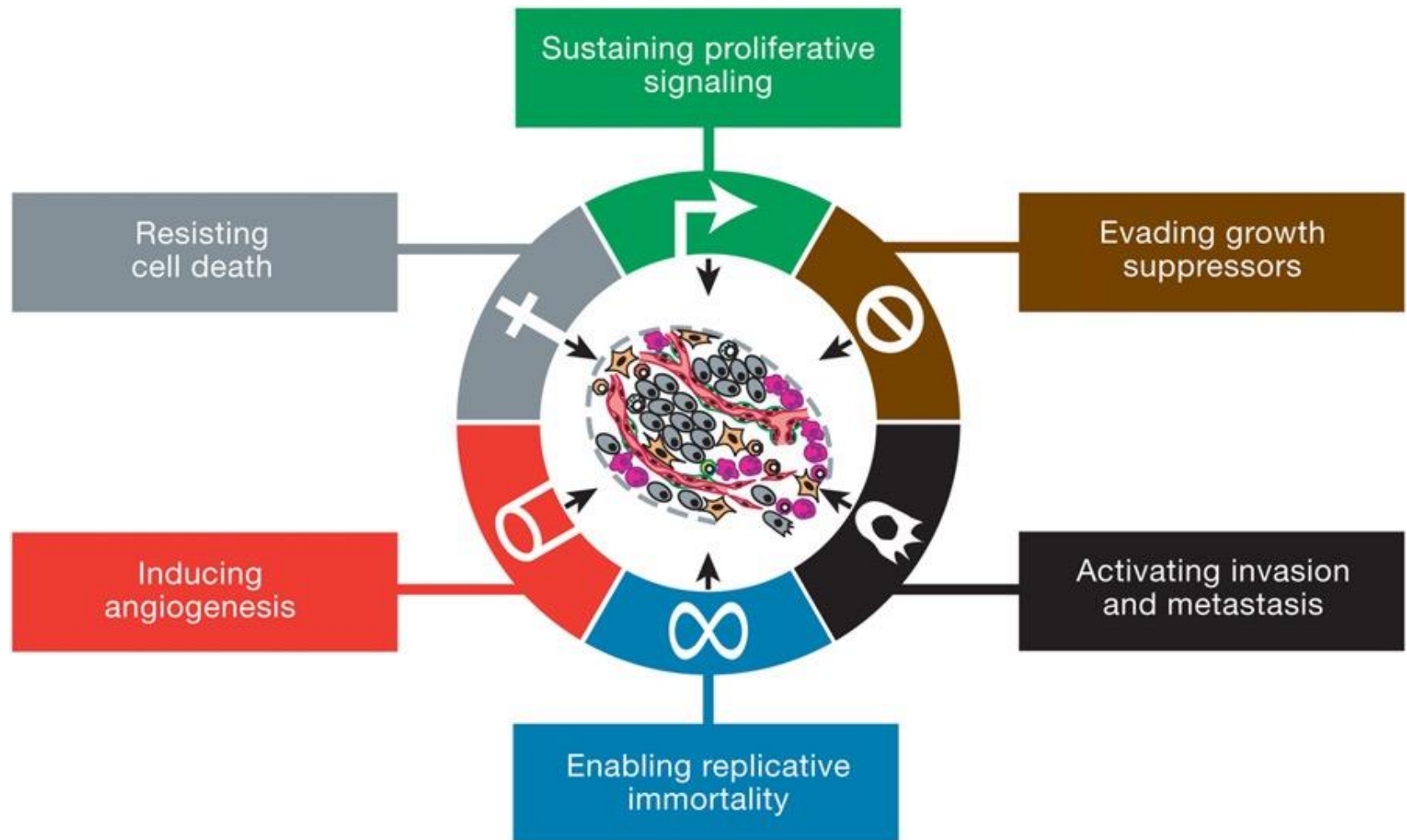
- **Crédits de recherche**
 - **Astra Zeneca, Roche**
- **Consultant**
 - **Lilly, BMS, Astra Zeneca, Roche, Merck**

ANTI-CANCER

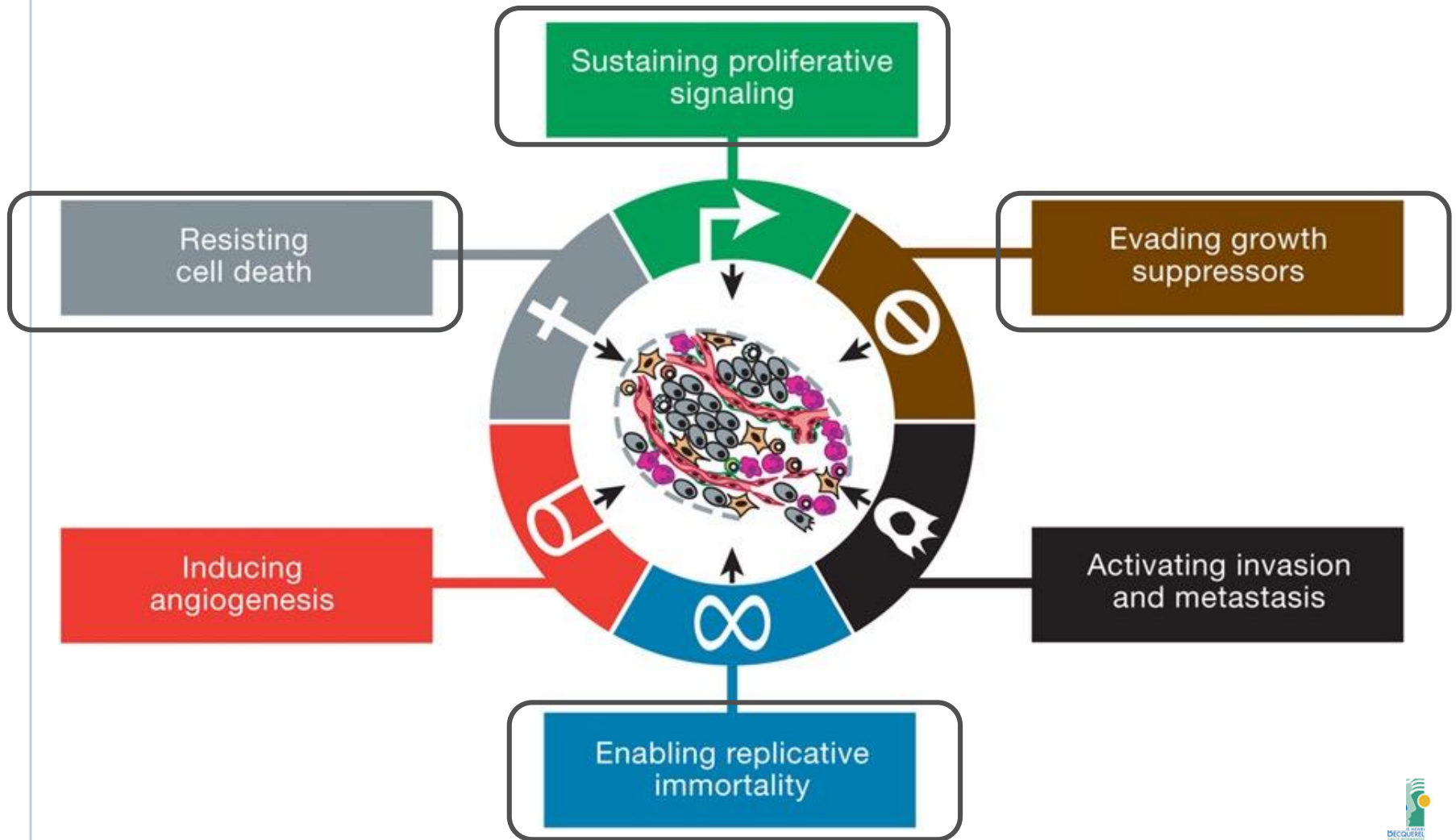
Comment faire ?



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

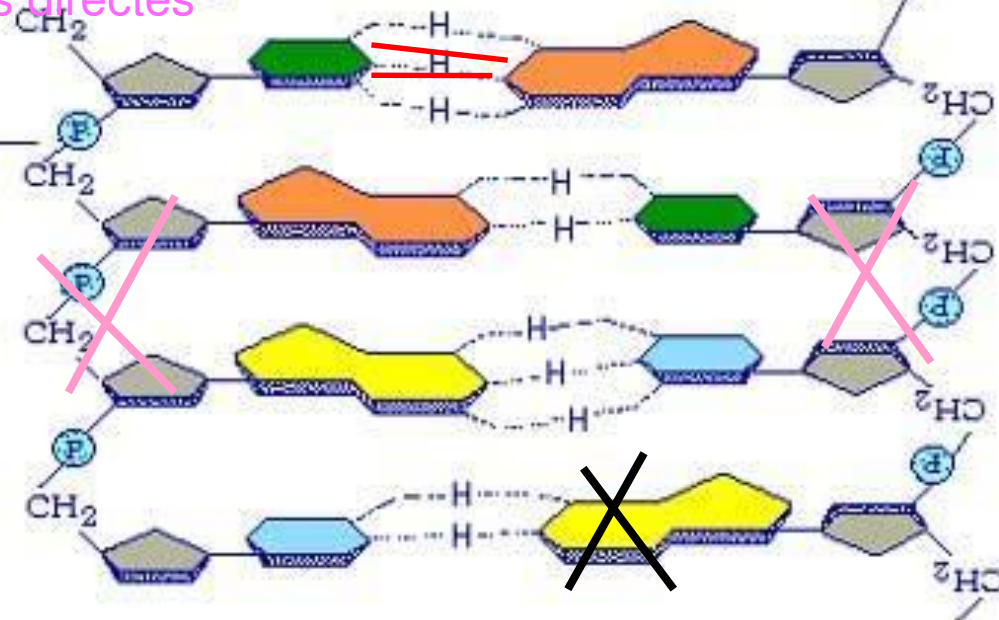
Inhibiteur topo isomérase

Alkylants

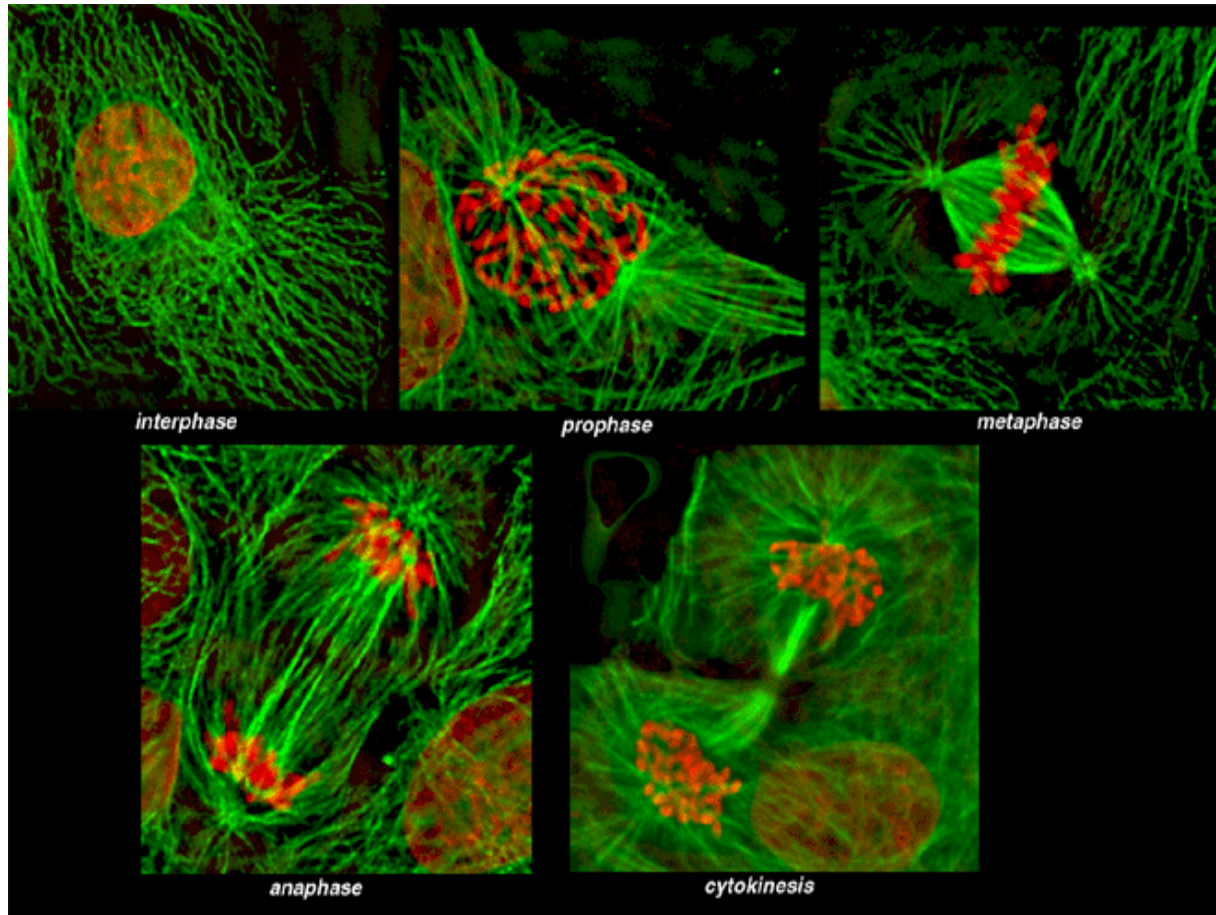
Anti métabolites

Cassures directes

Groupe
Phosphate

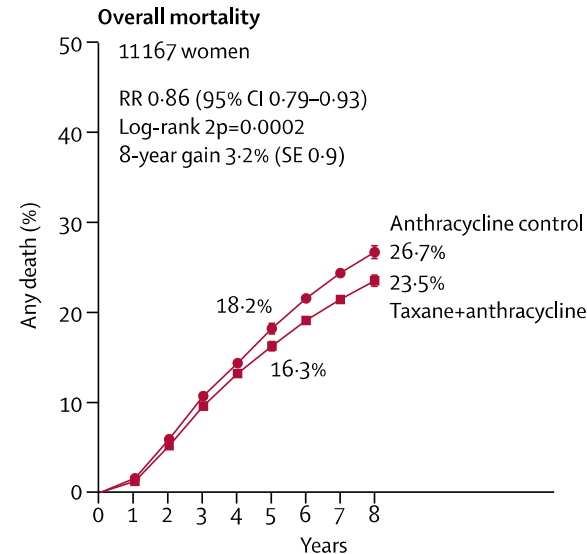
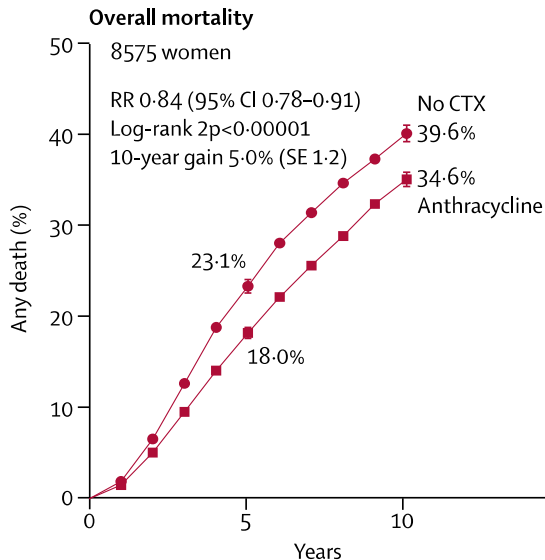


Poisons du fuseau



- **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

Efficacité



- 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

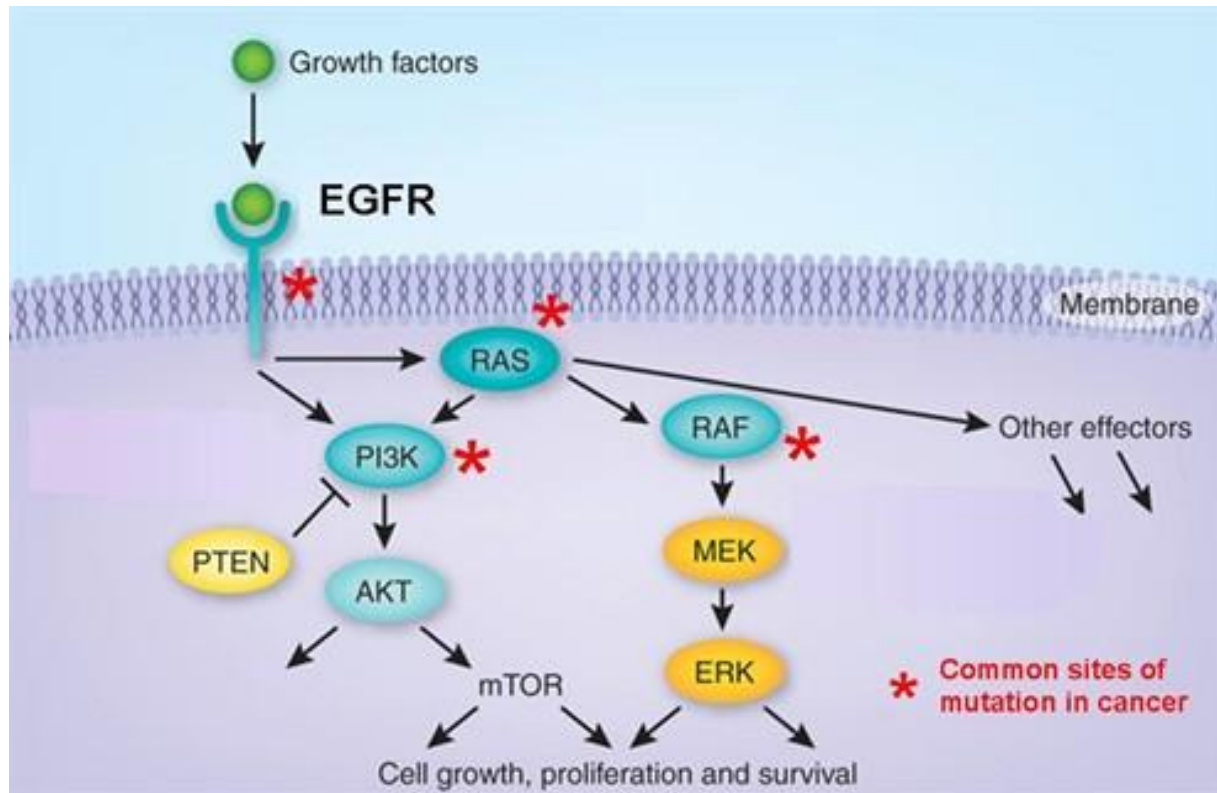
- Pas de prolifération : pas de réponse
- Résistance tumorale quasi inéluctable
- Formes métastatiques : guérison ?
 - Cancer du testicule/tumeurs germinales
 - Leucémie, lymphome B diffus



THERAPIES CIBLEES

Différence tumeur/tissu sain

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



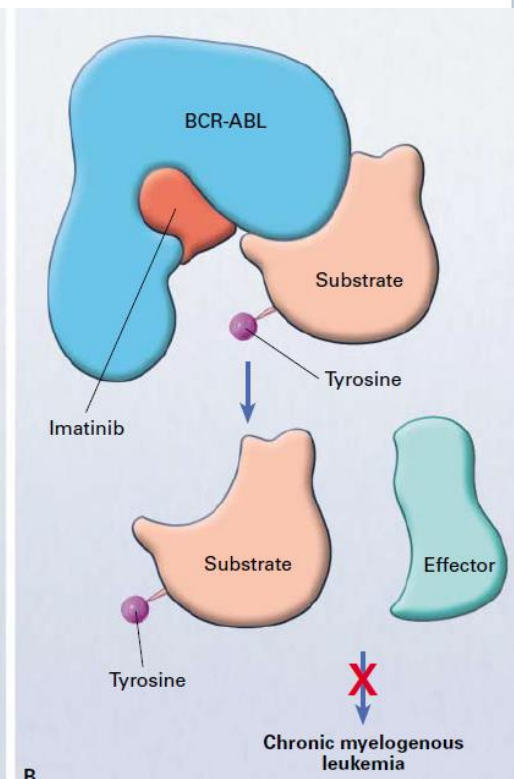
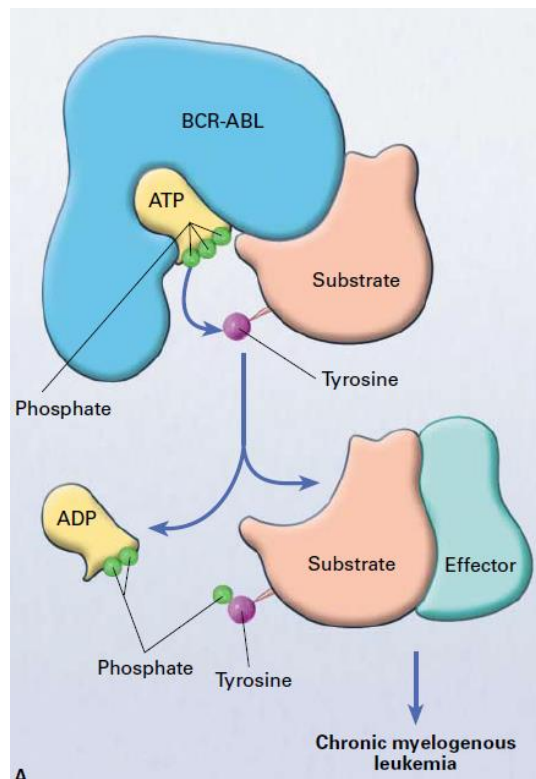
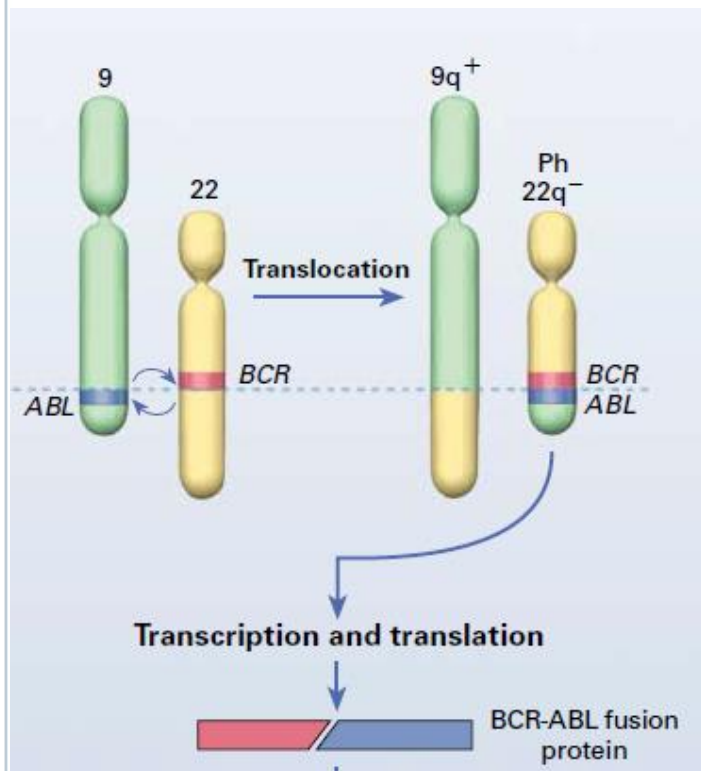
Différence tumeur/tissu sain

- 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^{ère} thérapie : Imatinib (Glivec*)

- **Leucémie myéloïde chronique**
 - 1^{ère} 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**

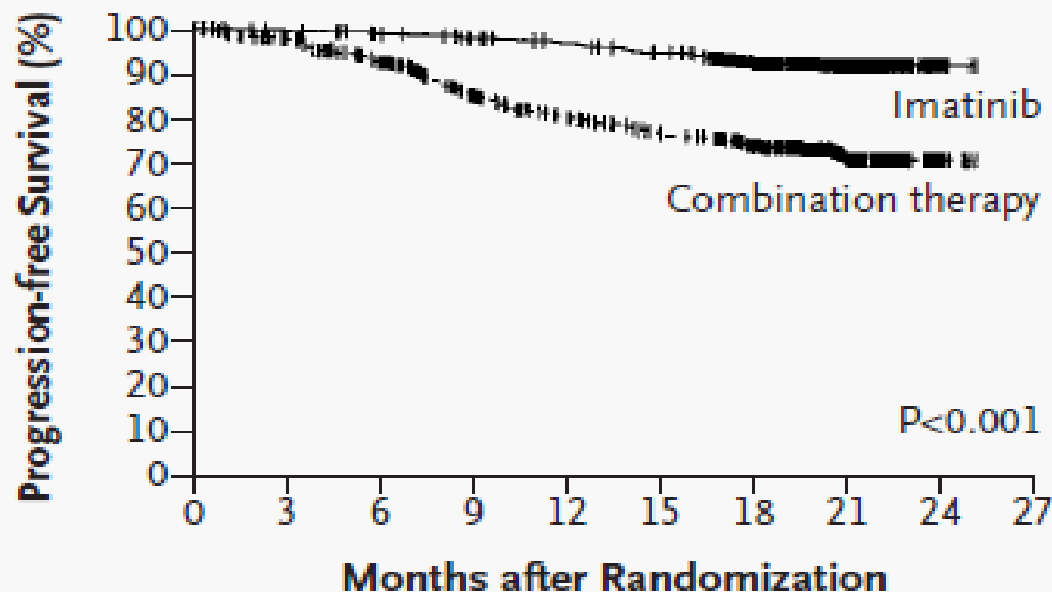
Imatinib : principe d'action



Imatinib : Efficacité

A

Plus efficace et
moins toxique
que IFN +
cytarabine



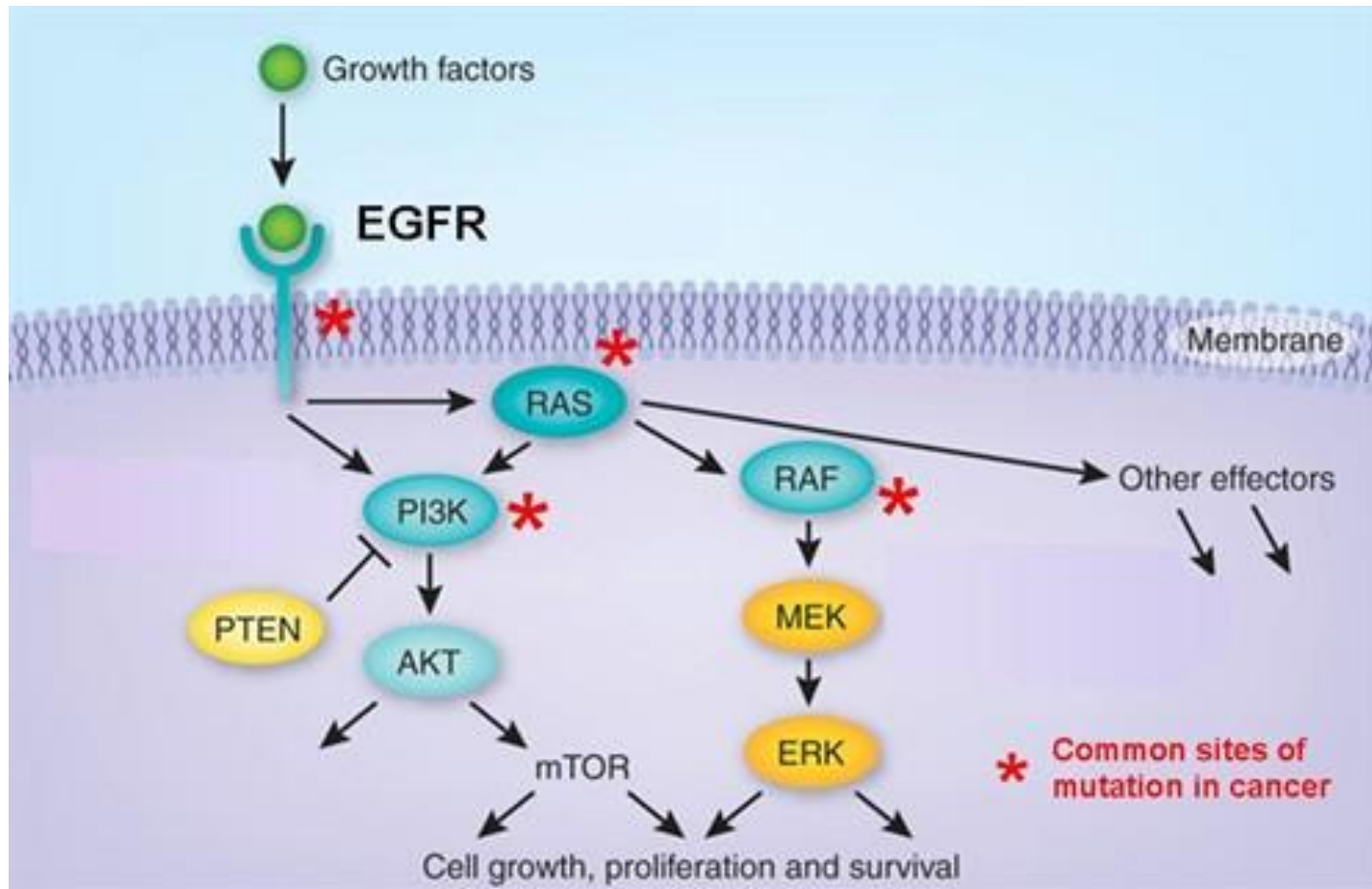
No. of Events

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

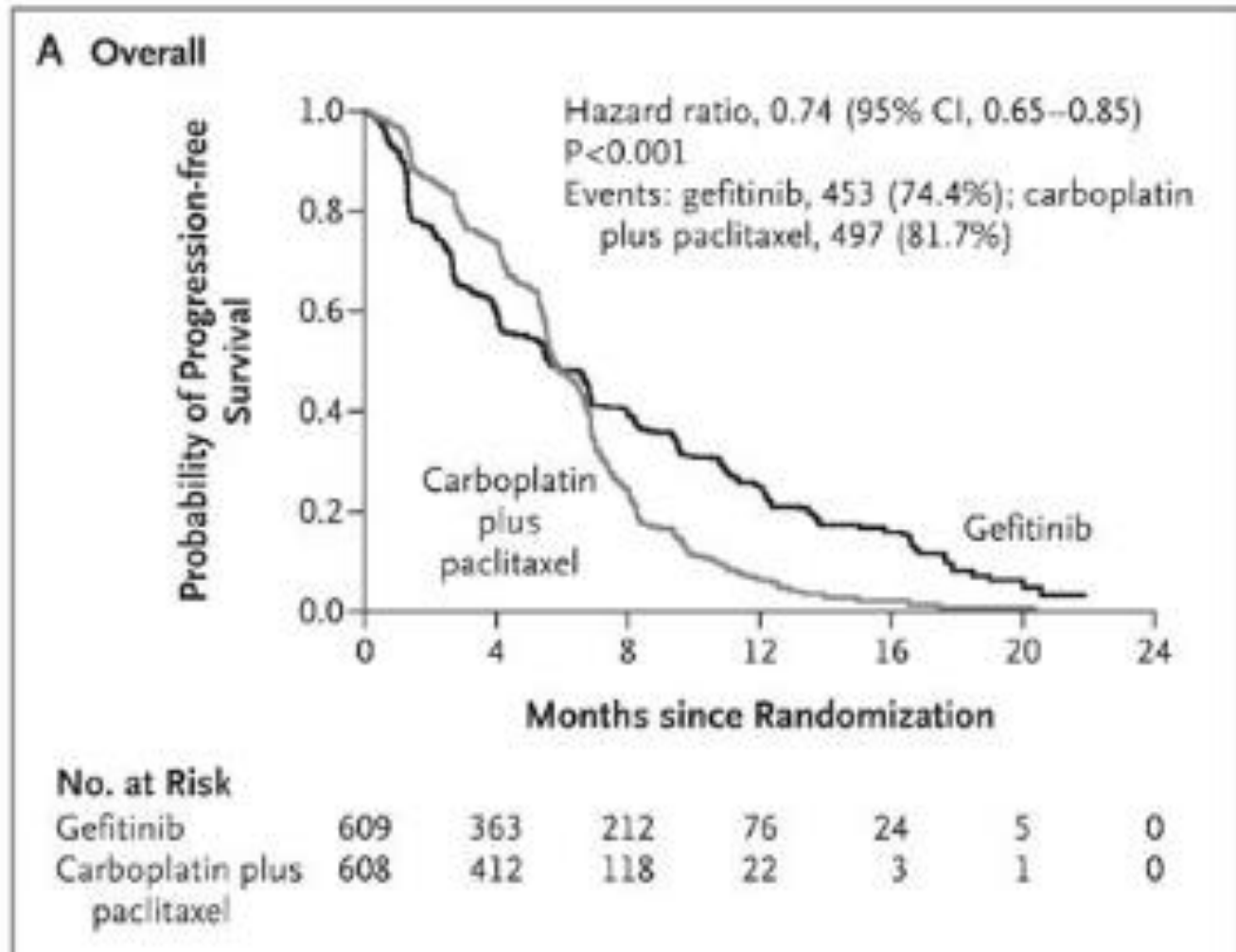
No. at Risk

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

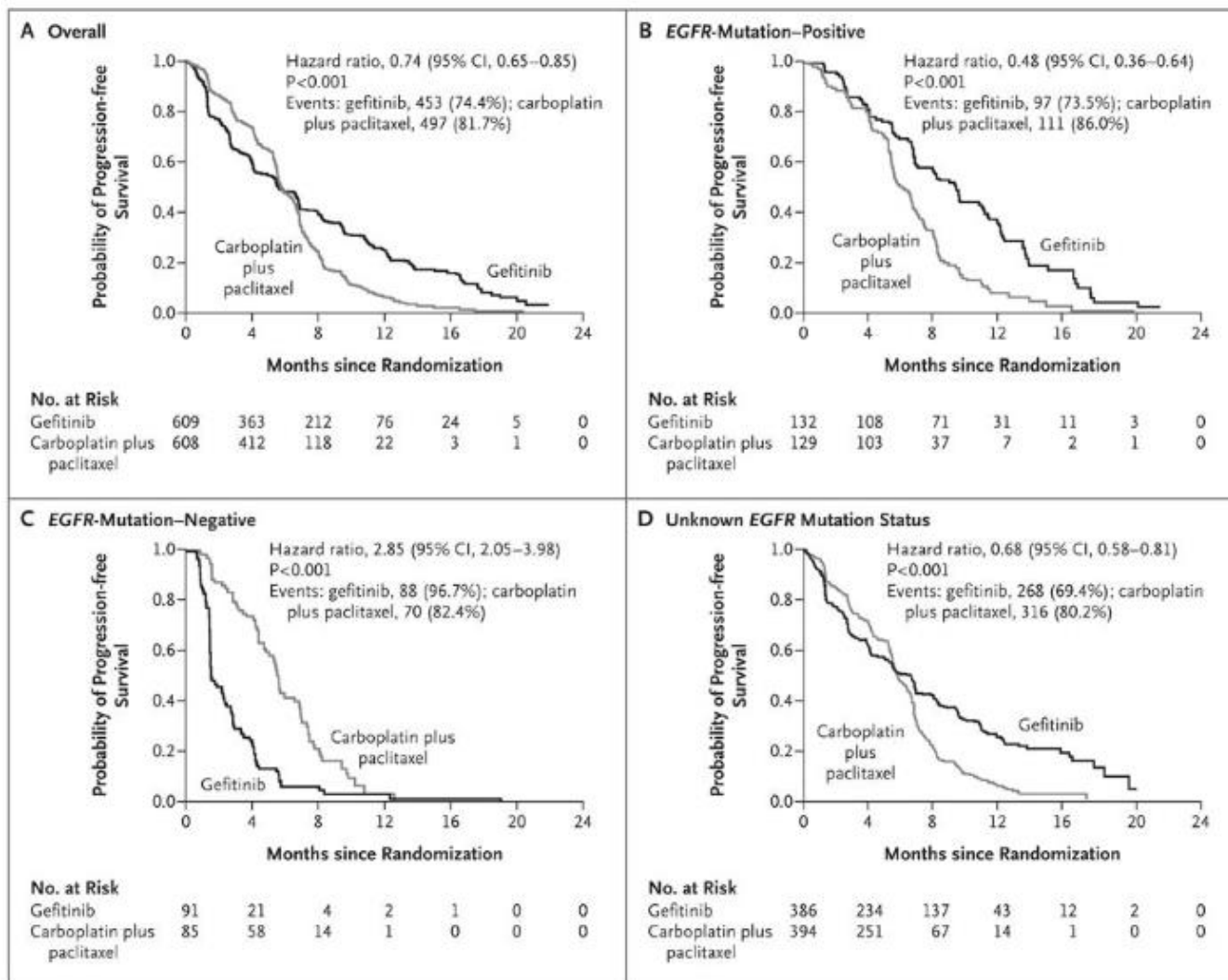
Cancer du poumon NPC : voie EGFR



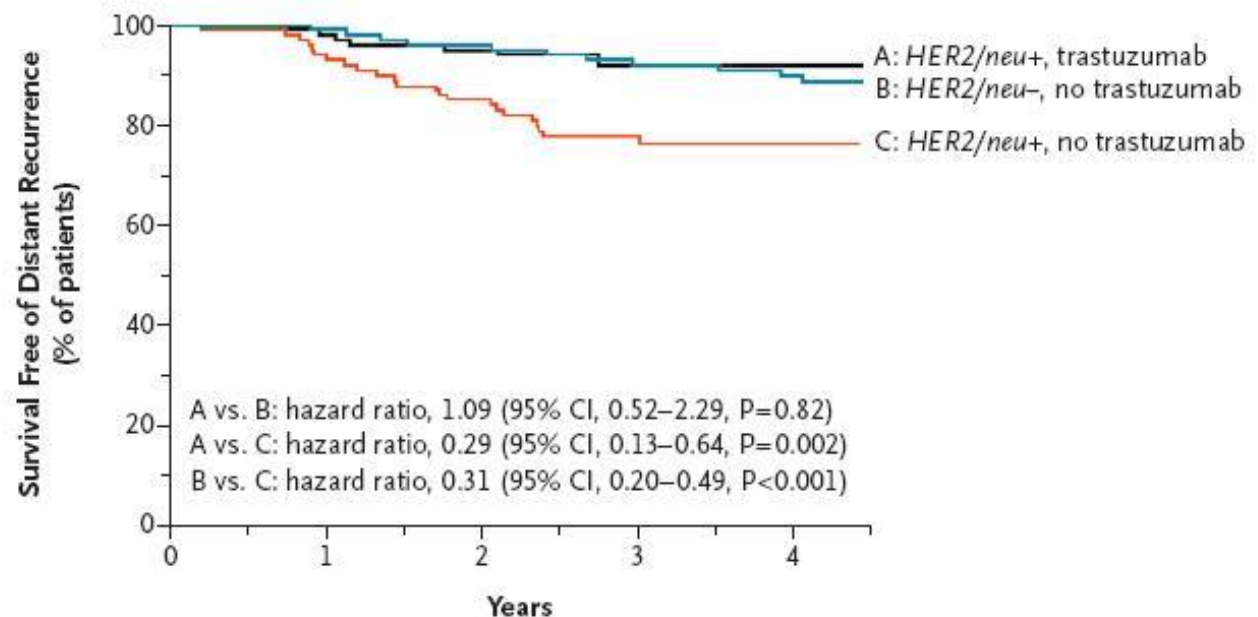
Efficacité du géfitinib ?



Cancer du poumon NPC



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



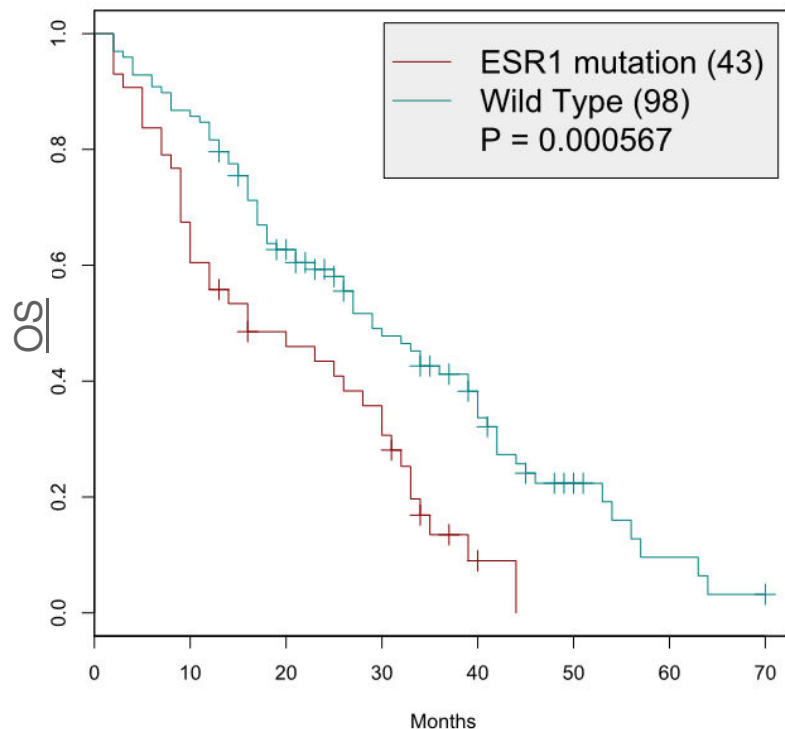
No. at Risk

<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

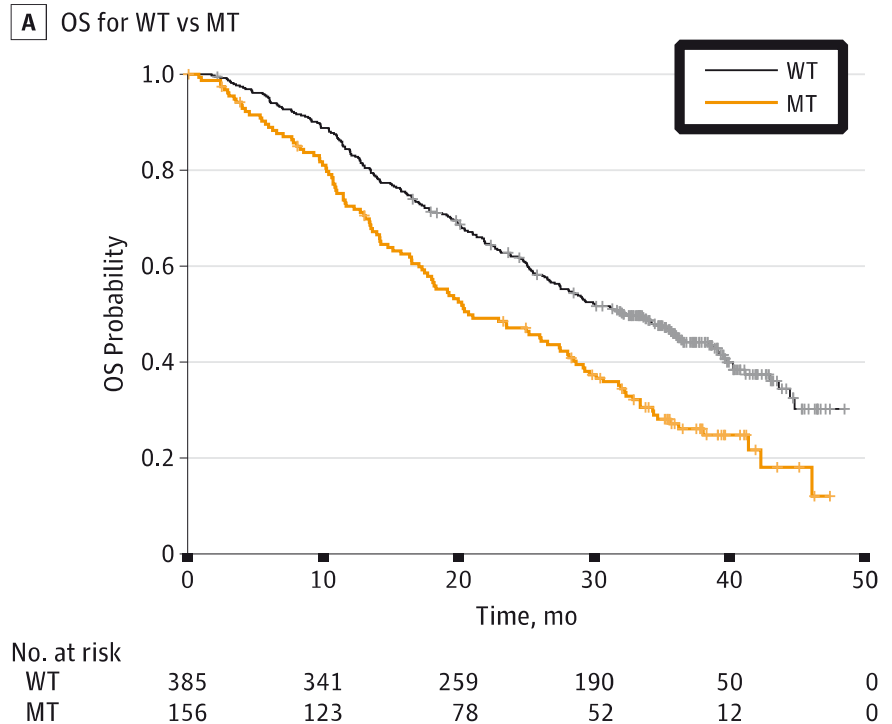
Figure 3. Effect of *HER2/neu* Amplification and Trastuzumab on the Kaplan–Meier Estimates of Survival Free of a First Distant Recurrence of Breast Cancer.

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

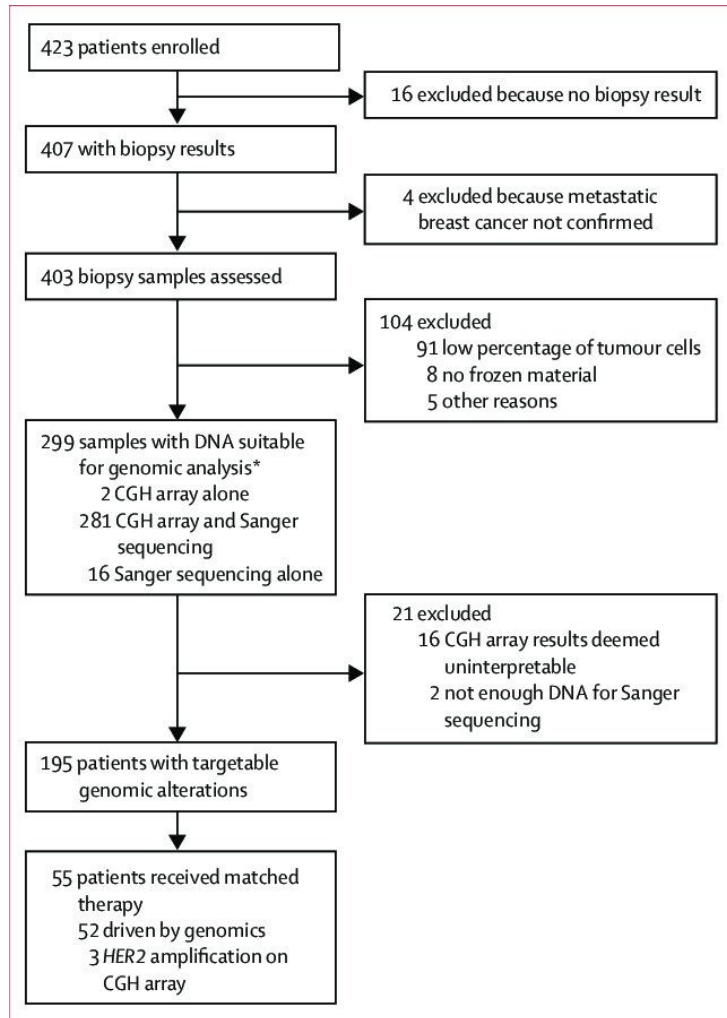


Clatot Oncotarget 2016; Chandarlapaty Jama Oncol 2016

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%

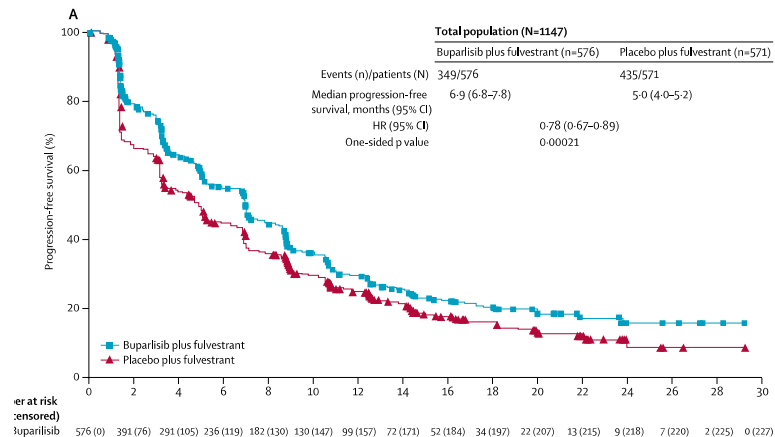
Bénéfice clinique patients inclus : 3%

Problème

■ Ratio efficacité /toxicité des thérapies ciblées

K sein RH+ : Voie PI3K altérée

Buparlisib : Efficace mais toxique

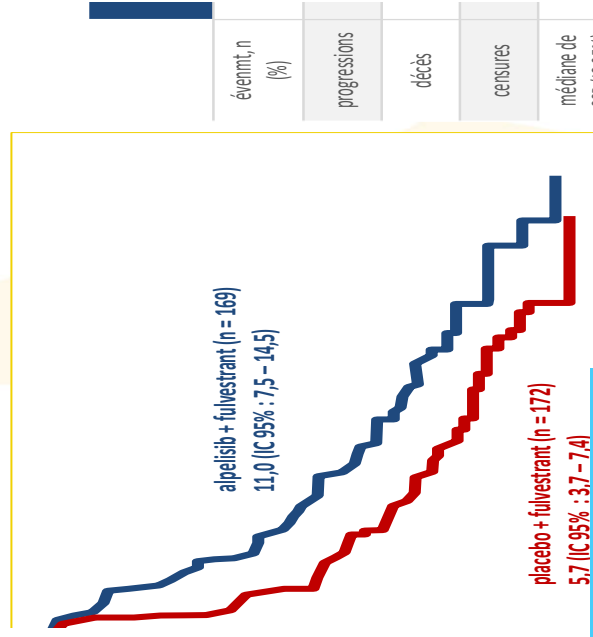


	Buparlisib plus fulvestrant (n=573)			Placebo plus fulvestrant (n=570)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Hyperglycaemia	159 (28%)	87 (15%)	1 (<1%)	43 (8%)	1 (<1%)	0
Increased ALT	84 (15%)	107 (19%)	39 (7%)	33 (6%)	6 (1%)	0
Nausea	212 (37%)	10 (2%)	0	124 (22%)	8 (1%)	0
Increased AST	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

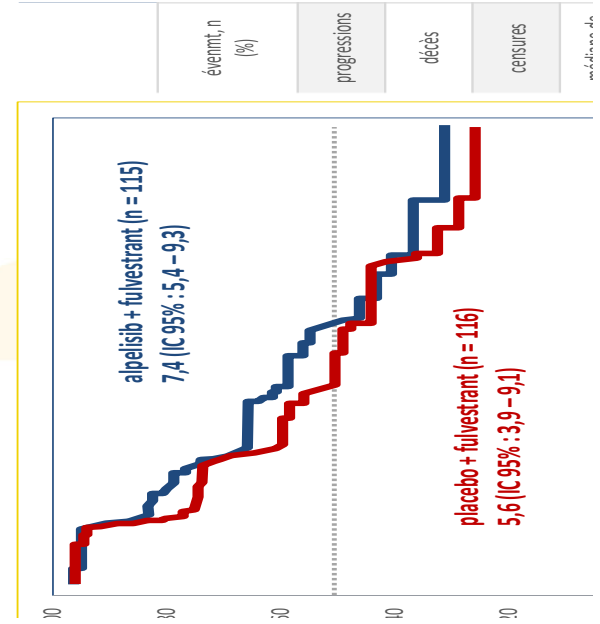


Cancer du sein : anti-PI3KCA et mutations

de jugement principal :
aluvée localement chez les PIK3CA – muté



ouve du concept :
P 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

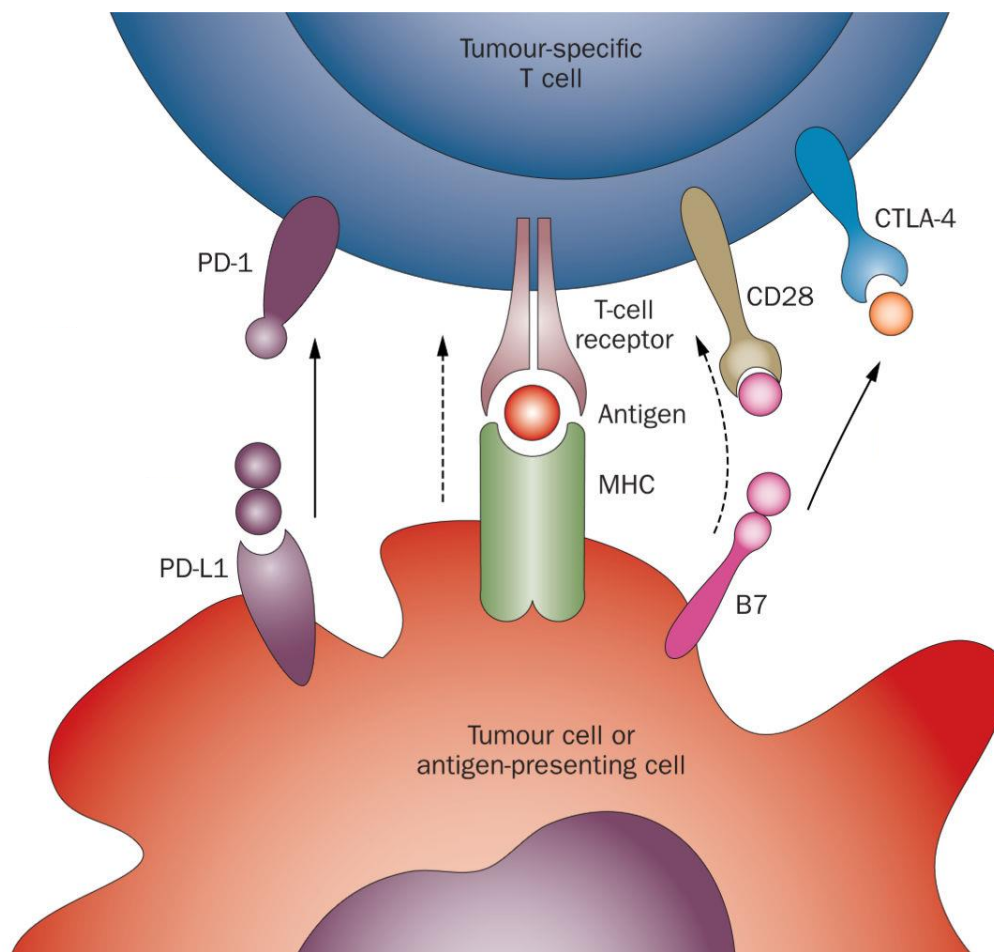
- **Cancer du sein**
 - **Amplification HER2 (Herceptine, Perjeta, TDM-1)**
 - **Mutations BRCA (Talazoparib)**
- **Cancer du poumon**
 - **Mutations EGFR (Gefitinib/Erlotinib)**
 - **Réarrangements ALK/ROS/RET**
- **Cancer du colon**
 - **Mutation KRAS et anti-EGFR (Erbixux)**
 - **Avastin**
- **Cancer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



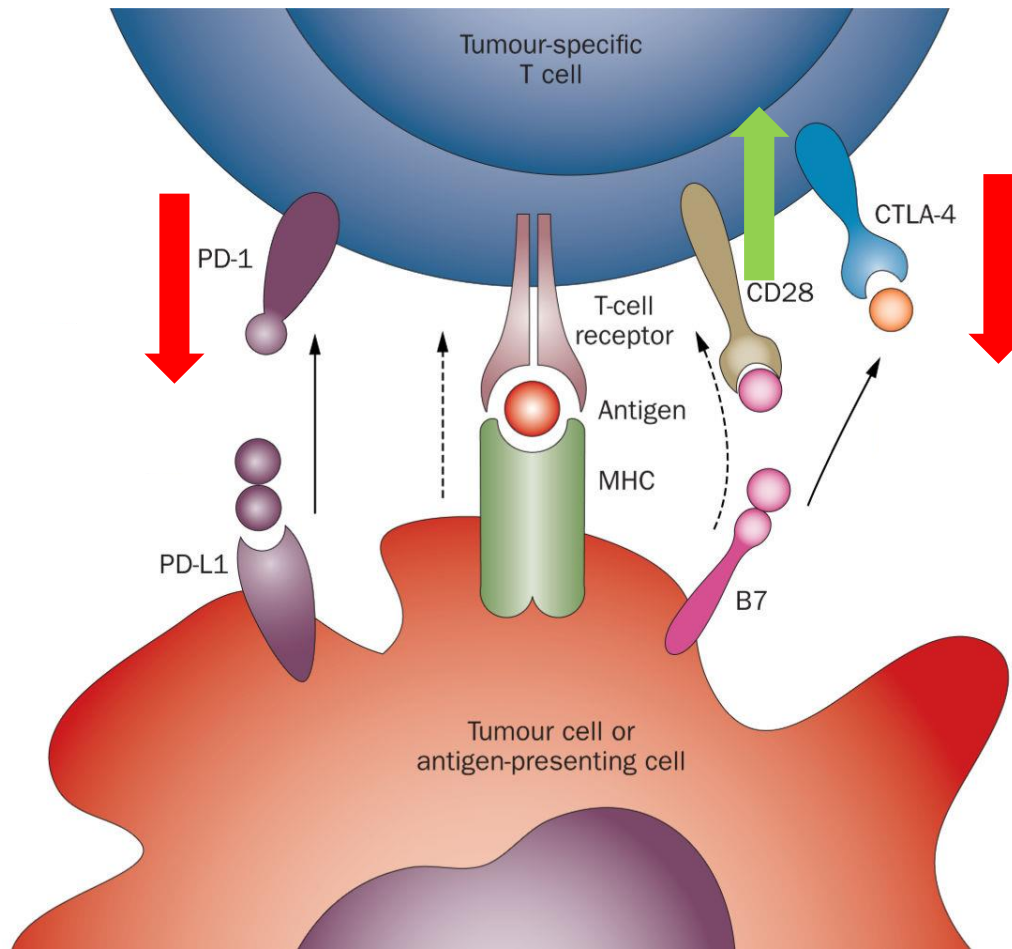
www.shutterstock.com • 208336891

IMMUNOTHERAPIES

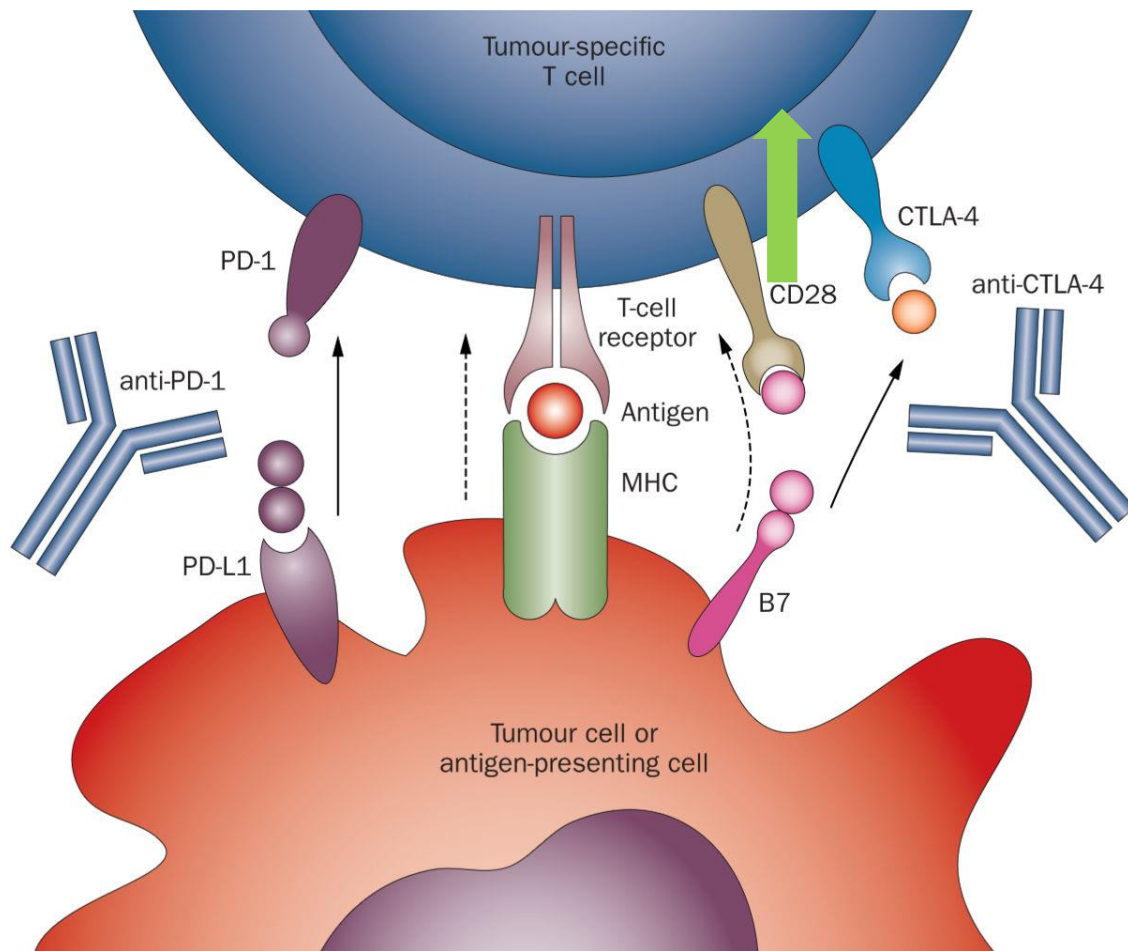
Principes



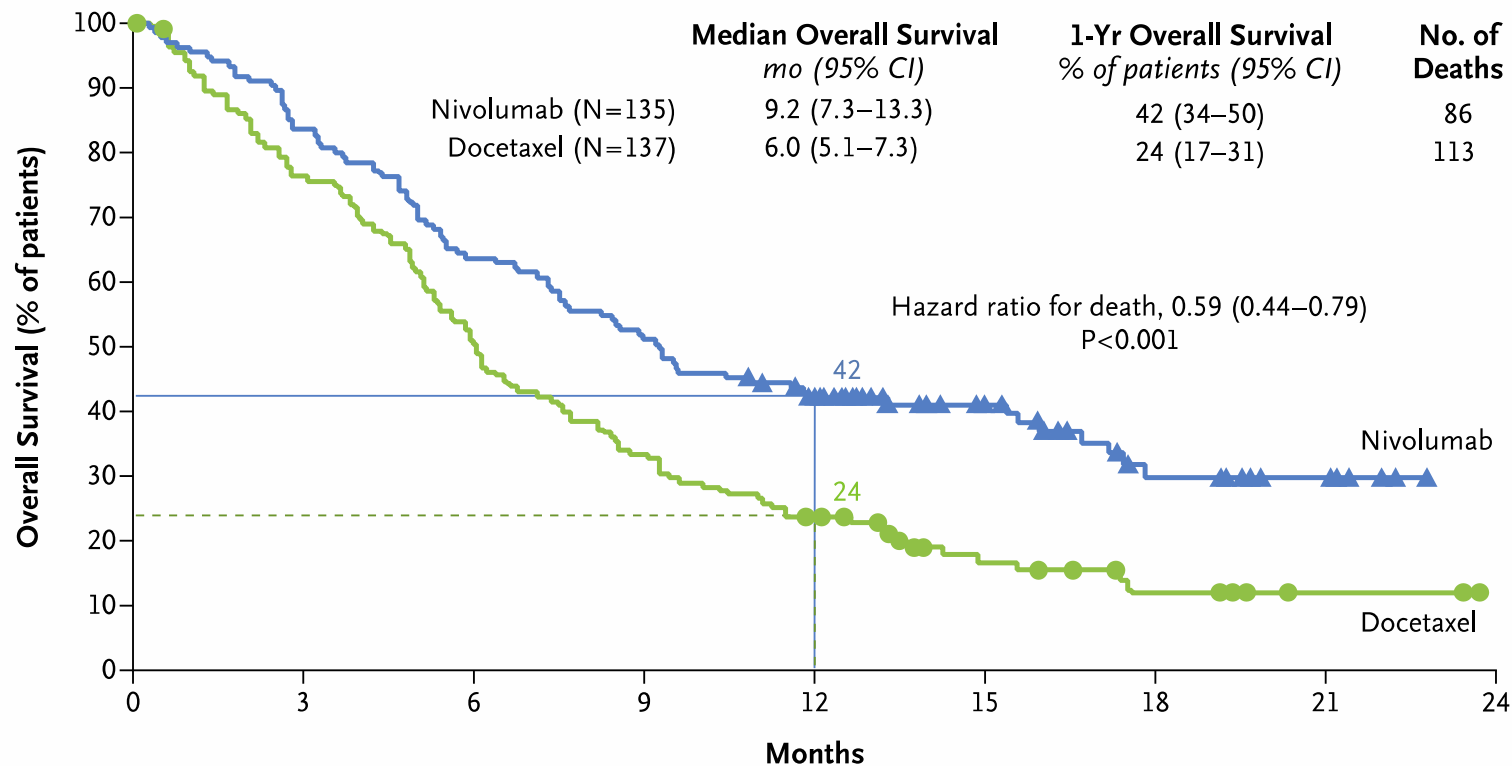
Principles



Principes



Immunothérapie cancer du poumon (CE)



No. at Risk

Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0



Centre Henri-Becquerel

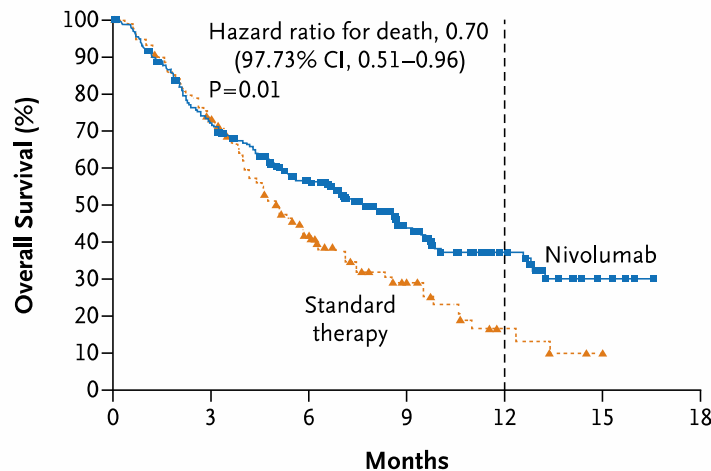
Immunothérapie en 2nde ligne ORL M+

■ Ferris (n=361)

- Phase III, 2^{de} 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)
Nivolumab	240	133	36.0 (28.5–43.4)	7.5 (5.5–9.1)
Standard Therapy	121	85	16.6 (8.6–26.8)	5.1 (4.0–6.0)

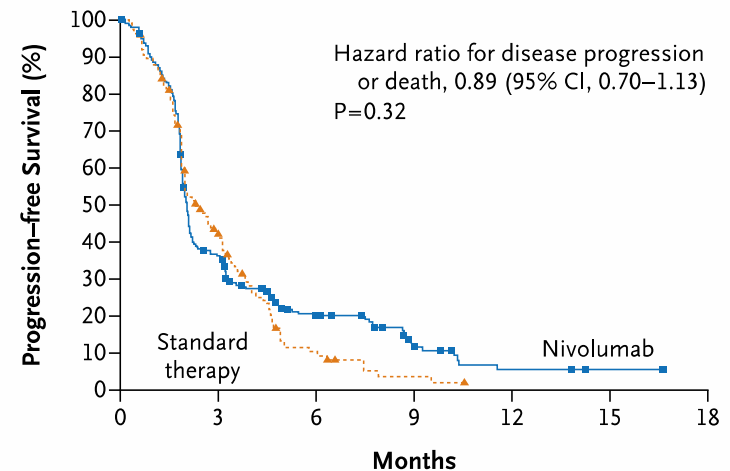


No. at Risk

	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

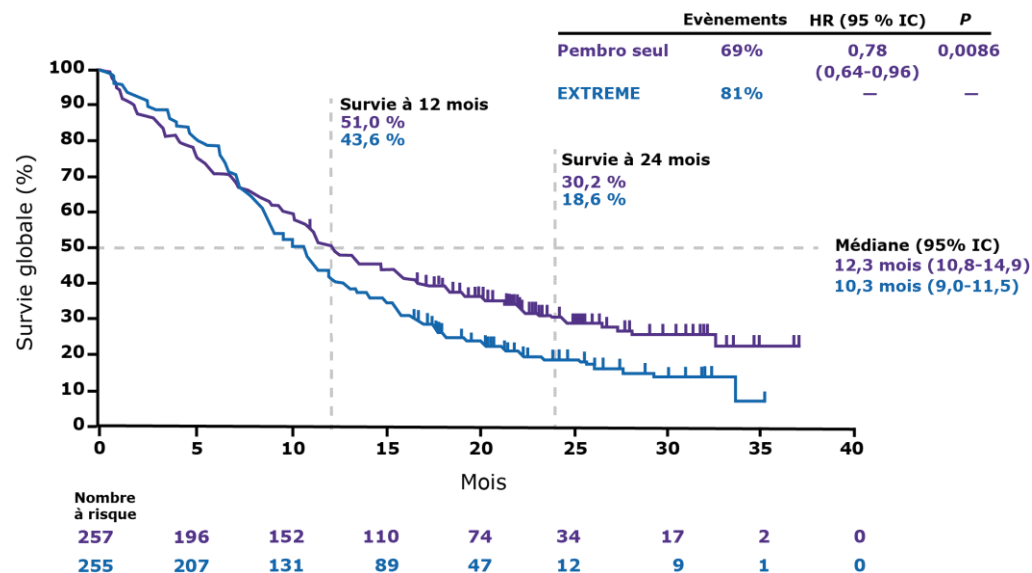
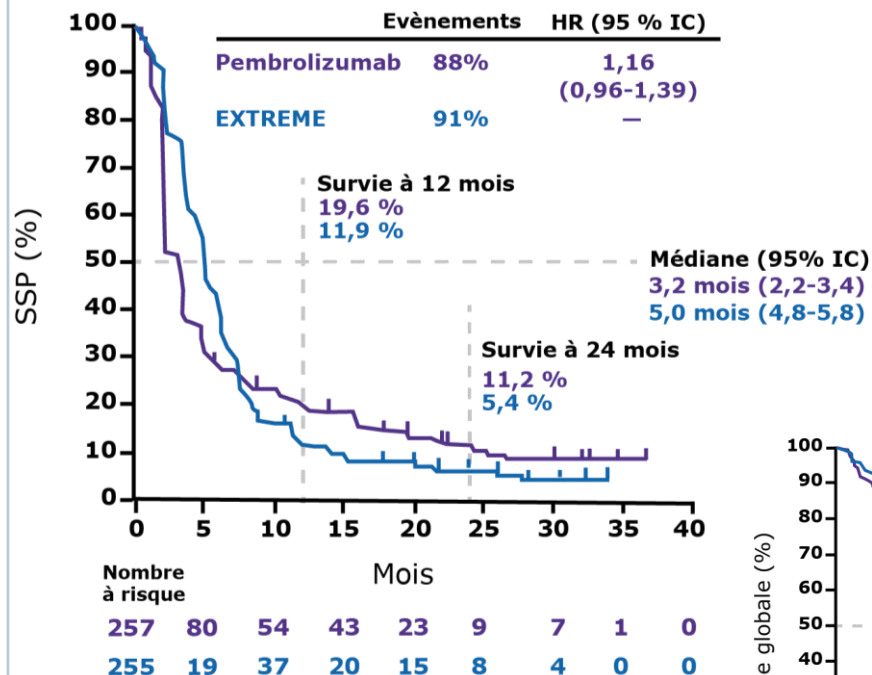
	No. of Patients	No. of Events	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
Nivolumab	240	190	2.0 (1.9–2.1)
Standard Therapy	121	103	2.3 (1.9–3.1)



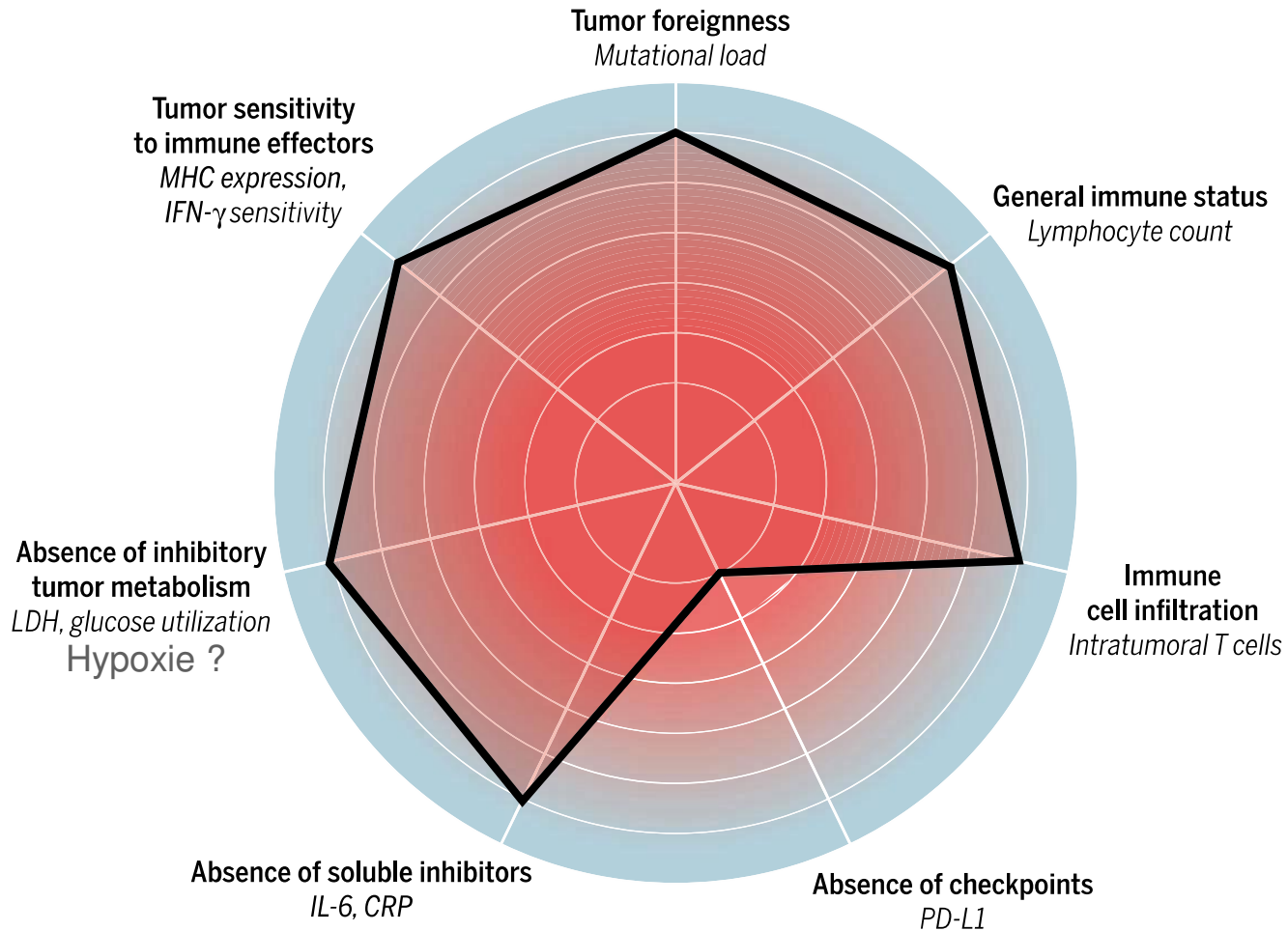
No. at Risk

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

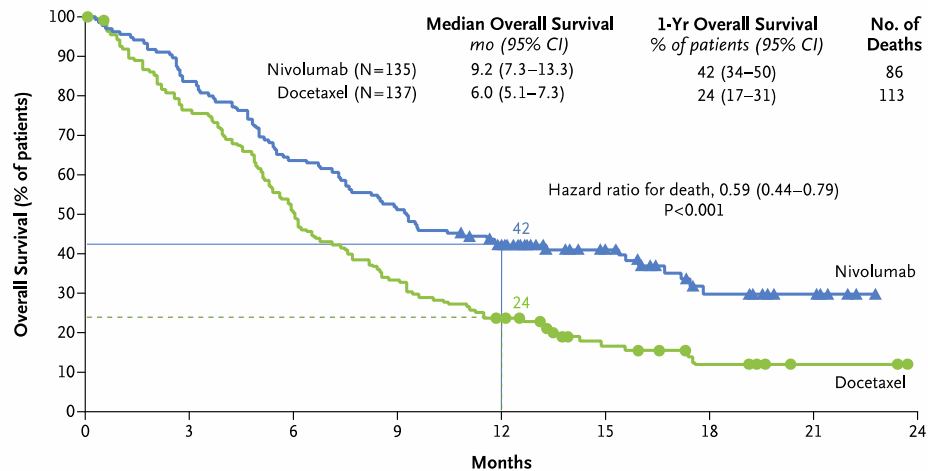
Limites : sélection des patients



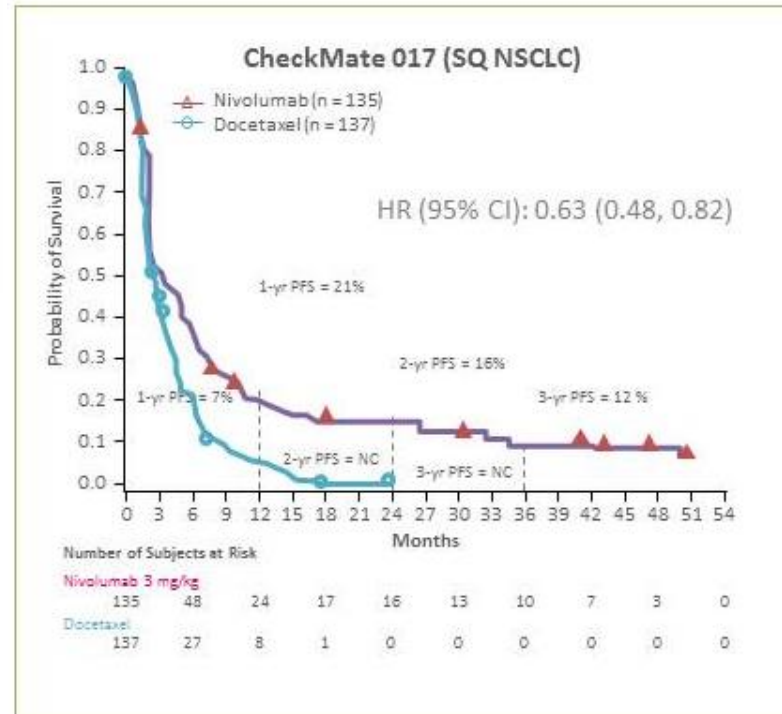
The cancer immunogram



Limites : longs répondeurs

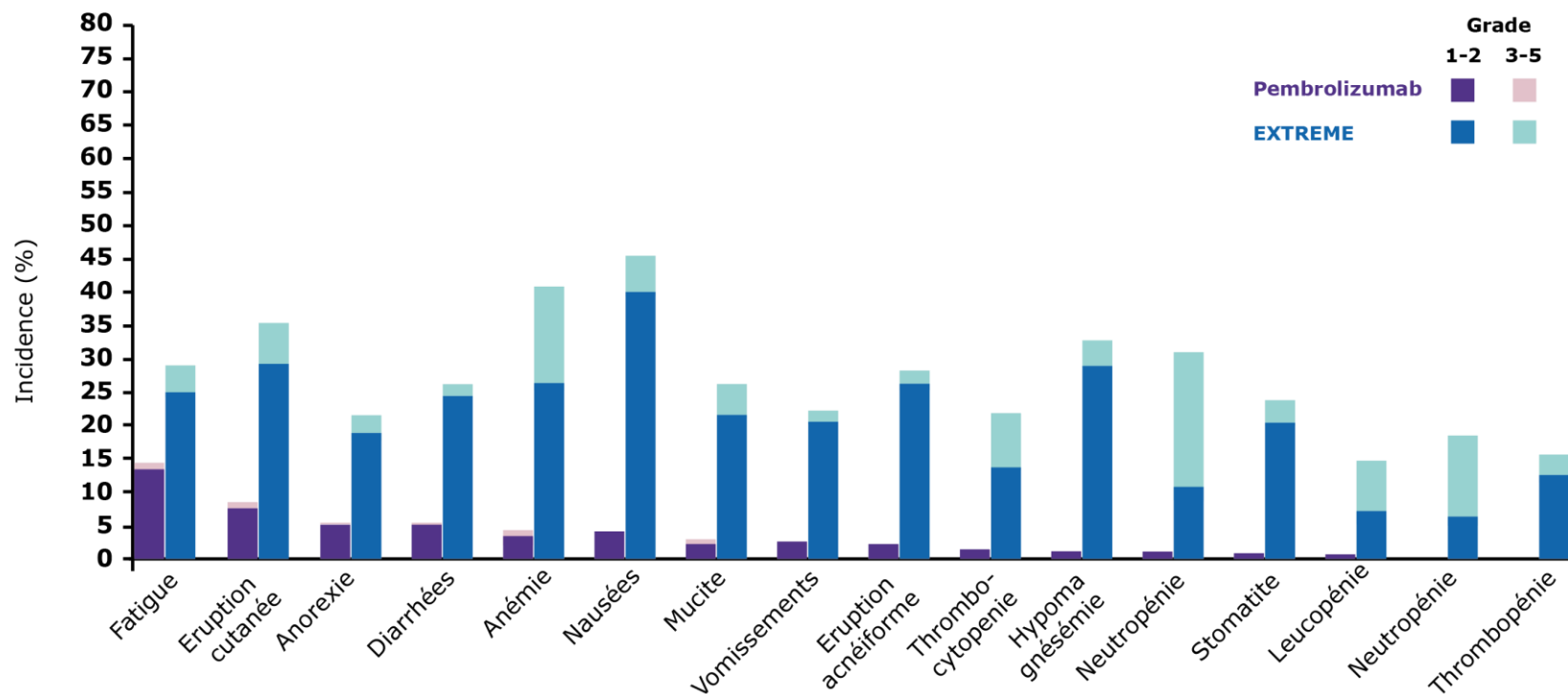


No. at Risk									
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

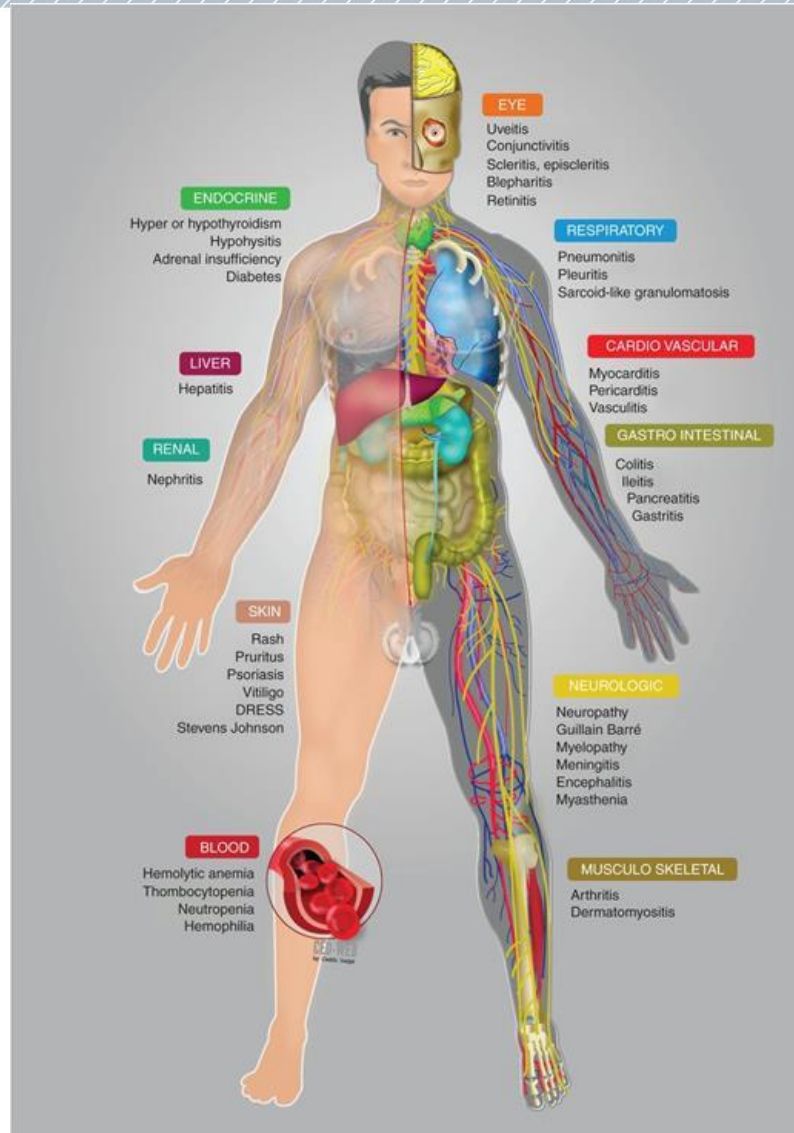


Toxicité quelle fréquence ?

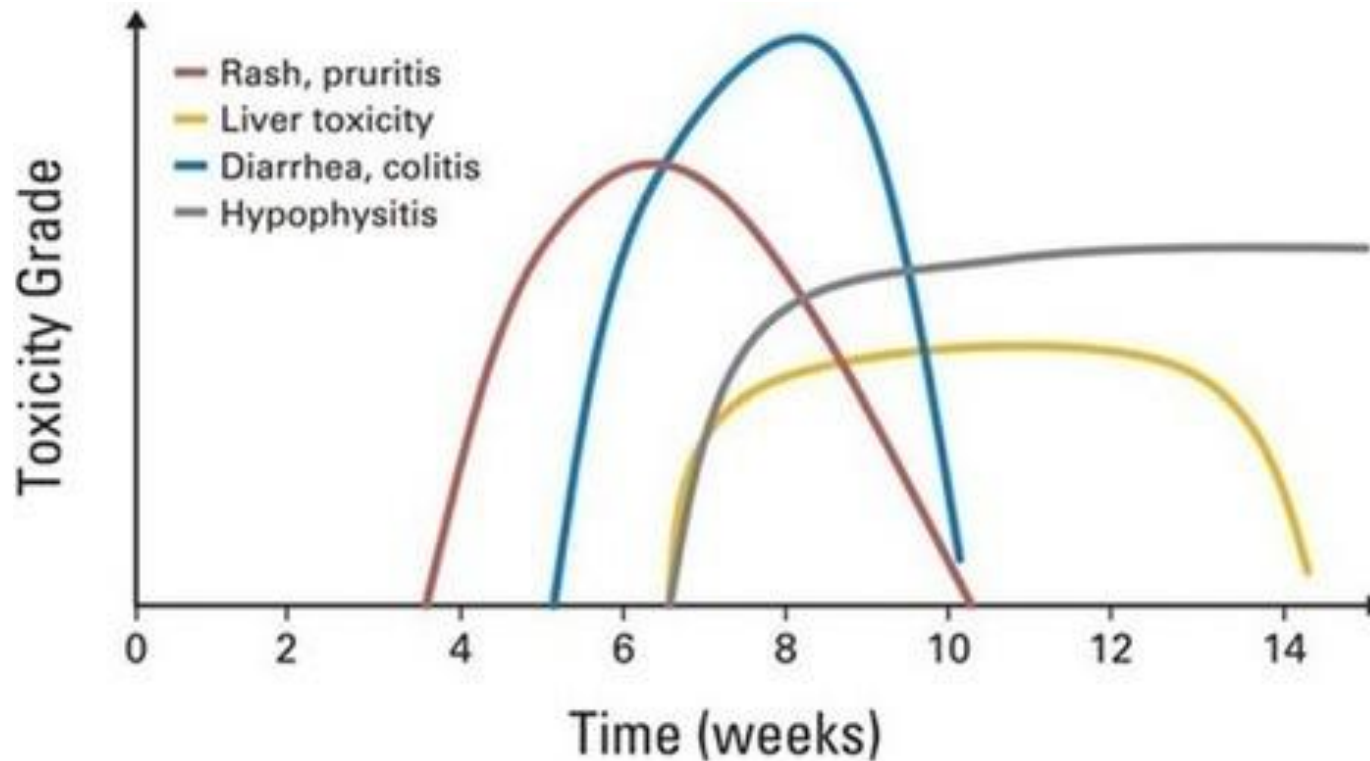
EI liés au traitement d'incidence $\geq 15\%$ pour l'ensemble de la population, P vs E



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

