

Quoi de neuf dans les traitements médicaux?

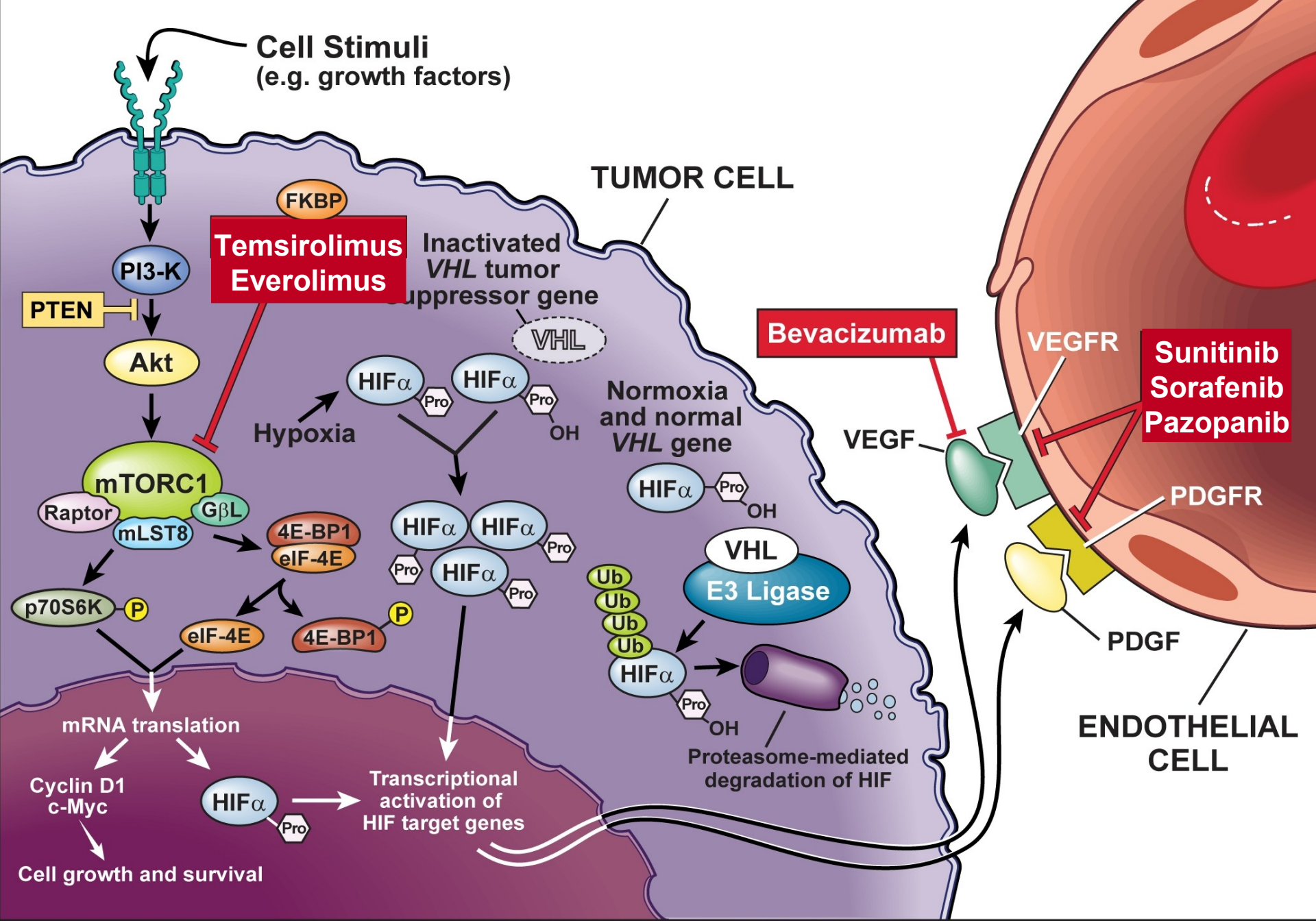
Bernard Escudier



Les médicaments approuvés

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

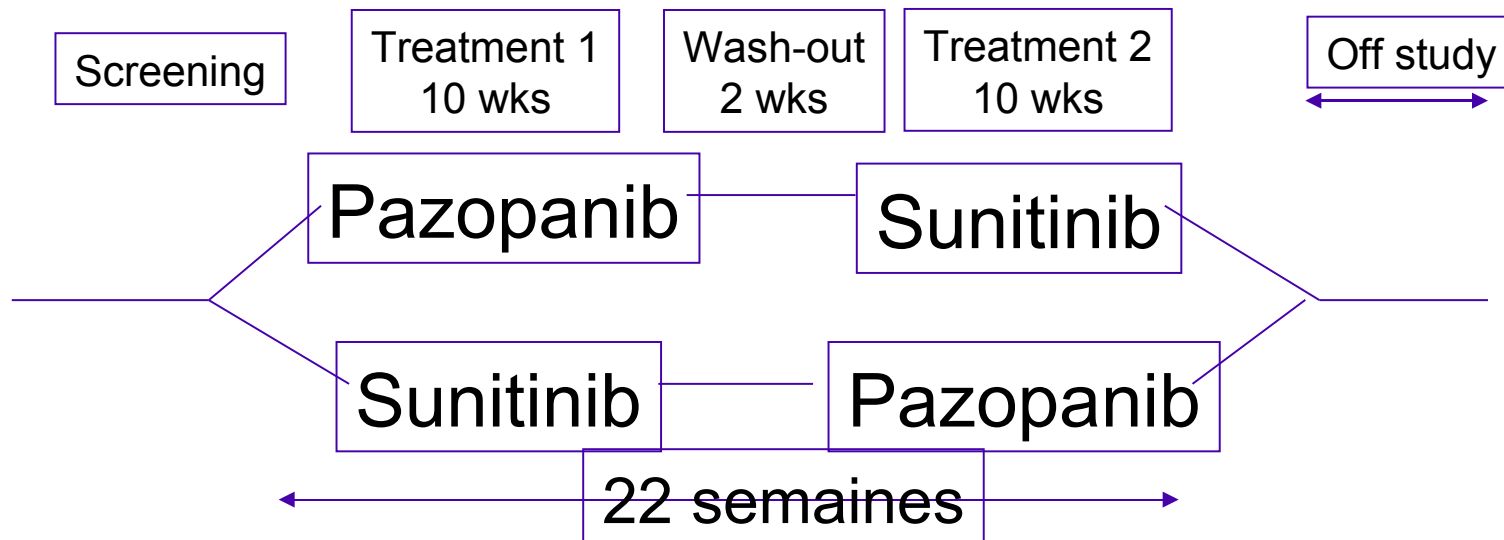
1. Interleukine 2 (PROLEUKIN 2)
2. Interferon (ROFERON, INTRON A)
3. Sorafenib (NEXAVAR)
4. Sunitinib (SUTENT)
5. Temsirolimus (TORISEL)
6. Bevacizumab (AVASTIN)
7. Everolimus (AFINITOR)



Le Pazopanib (Votrient)

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Approuvé par l'EMA
- Non approuvé par l'AFSSAPS (et donc non remboursé)
- En essai clinique actuellement en France:
 - Étude PISCES: préférence des patients



Objectif principal: la préférence du patient!

Comment démontre-t-on qu'un traitement est efficace?

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- On vérifie qu'il est administrable chez l'homme, et on détermine sa dose efficace (phase 1)
- On détermine ensuite son efficacité dans un groupe donné de patients: exemple Cancer du Rein, ou Cancer du Rein papillaire etc.... (phase 2)
- On vérifie qu'il est supérieur (ou au moins équivalent) au traitement utilisé dans une situation donnée (phase 3)

Comment choisir le comparateur?

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Il faut choisir un comparateur accepté par les autorités de santé.....
- La FDA est souvent l'agence clef, car près de 50% du marché des anticancéreux est aux USA!
- Les compagnies pharmaceutiques « négocient » avec la FDA (et parfois l'EMA) pour choisir le comparateur

Les choses évoluent avec le temps

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Le nexavar et l'everolimus ont été approuvés avec une étude contre placebo
- Le sutent et l'avastin ont été approuvés avec une étude contre l'interferon
- Le votrient (pazopanib) a été récusé en France à cause du placebo

Nouvelle molécule: TKI 258 ou dovitinib

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Cette molécule a montré une efficacité dans la maladie
- Questions:
 - Comment le démontrer?
 - Quel groupe de patients doit on traiter?
 - Quel doit être le comparateur?
 - Quel est l'objectif principal?

Comparateur?

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Lorsqu'un autre traitement est possible, il existe une forte recommandation de se comparer à ce traitement
- Dans les autres cas, un placebo est acceptable
- Chaque fois que possible, une étude « en double aveugle est souhaitable » (ni le médecin, ni le patient ne connaît le traitement reçu....)
- Il faut parfois un compromis: le TKI 258 sera comparé au nexavar

Objectif?

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Pour toute étude, il faut fixer:
 - Un objectif principal
 - Une hypothèse d'amélioration
- Cela signifie que l'objectif principal est bien choisi.... Est-ce que la durée de vie globale peut permettre de juger de l'efficacité d'UN traitement, lorsque de multiples traitements sont donnés? ET que les données sont connues.....
- Est-ce que le patient a son mot à dire?

Par exemple...

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Est-il mieux de vivre 4 ans avec beaucoup d'effets secondaires, ou 3 ans sans effets secondaires?
- Certains effets secondaires sont-ils vécus de la même manière que d'autres?
 - En décidant d'une étude clinique, les médecins doivent décider d'un objectif et d'un % d'amélioration.....
 - D'où l'importance des CPP, voire des études de préférence des patients

Il faut aussi définir des objectifs validés...

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- La durée de vie est validée.....
- La « survie sans progression » est codifiée: période pendant laquelle la maladie n'augmente pas de plus de 20%.....
- La vascularisation tumorale est acceptée, mais pas encore validée.....

La majorité de nos molécules agissent en bloquant la vascularisation tumorale.....

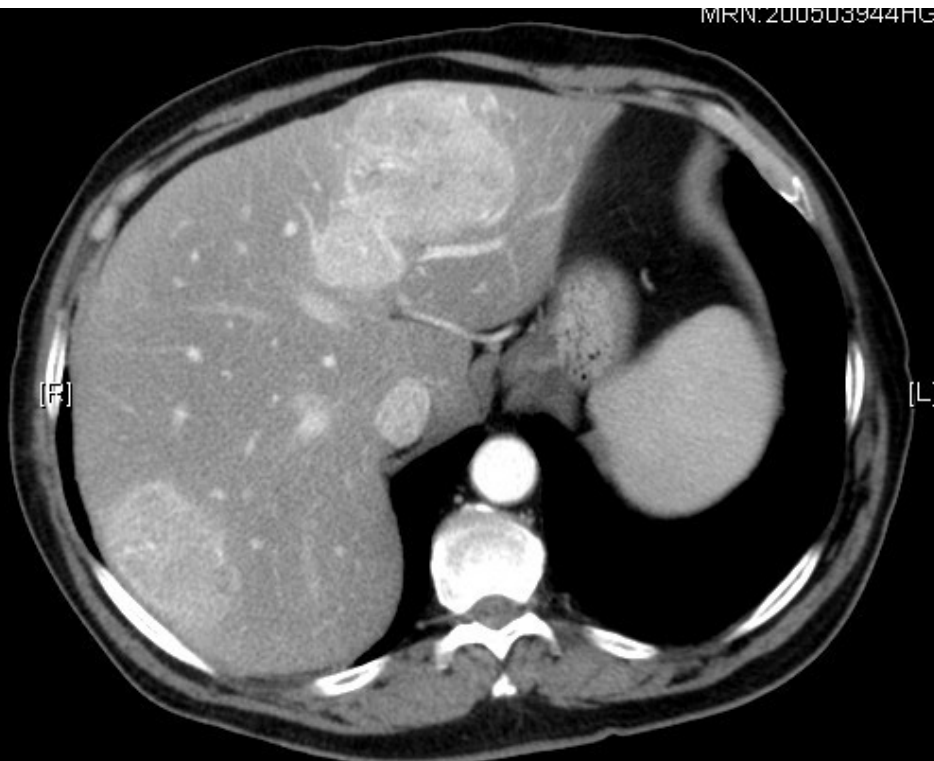
5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

1. Cela est visible sur les scanners
3. Cela peut se quantifier par différentes techniques d'imagerie

PIN: #1026

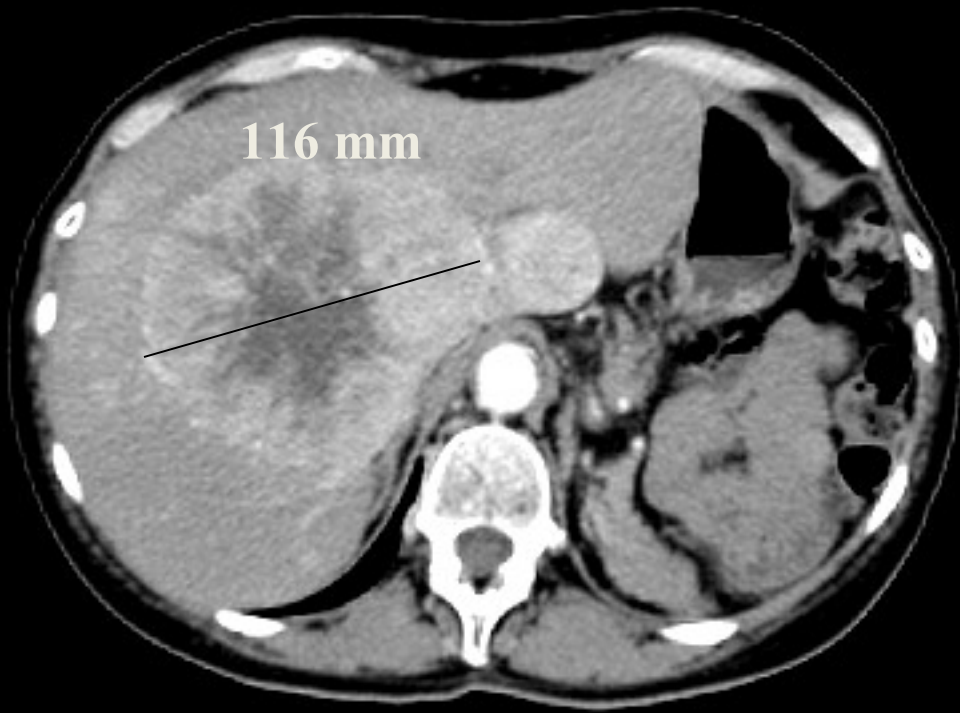
5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

10 Nov 05



9 Dec 05

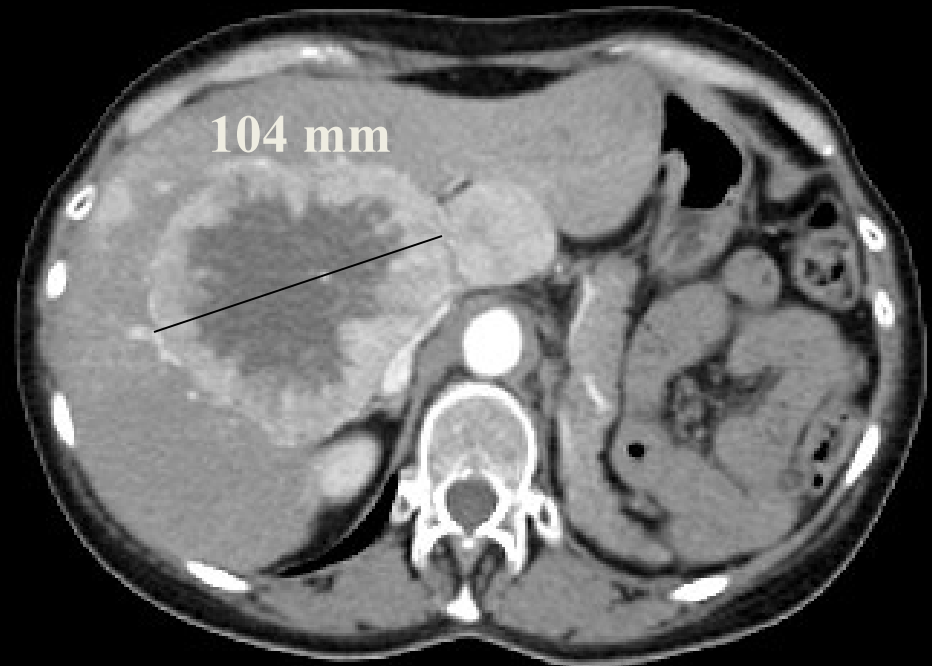




Baseline

Pt 251 005

Week 6



Quantification du flux vasculaire intra tumoral

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



Et comment faire ensuite?

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Lorsqu'un traitement est « efficace », le temps pour l'avoir disponible est parfois long, voire très long
- Exemples:
 - TKI 258: efficace, mais ensuite pour les patients
 - Axitinib: efficace et maintenant?

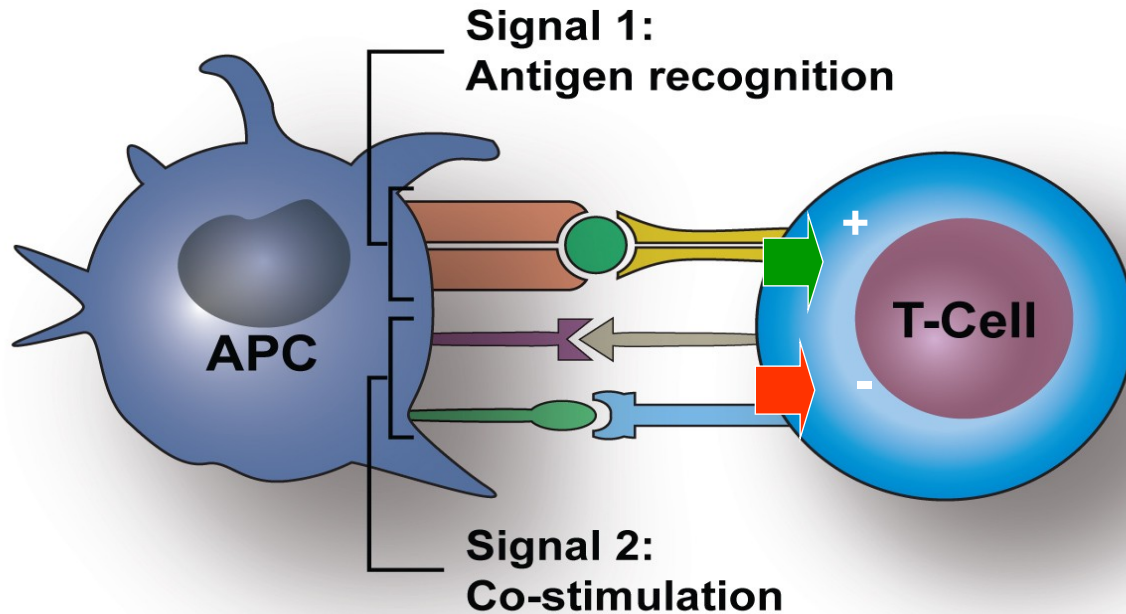
Quelques mots sur demain.....

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Les médicaments que l'on attend.....
 - Pazopanib
 - Axitinib
 - TKI 258
 - Tivozanib
- Quelques espoirs supplémentaires: les nouvelles immunothérapies!

Co-stimulation 2010

tion A.R.Tu.R.

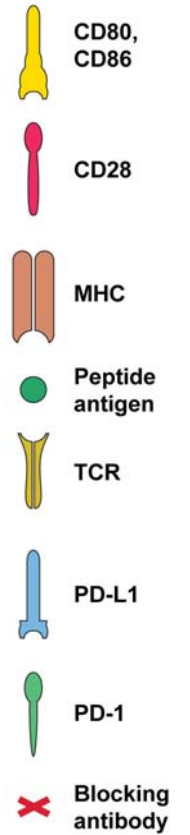
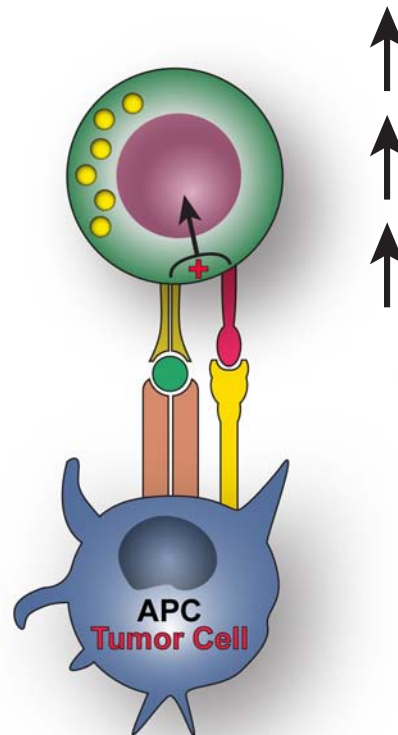


- There are positive and negative second signals
- Many of the negative second signals promote tolerance
- Co-stimulation regulates naive and activated T cells

PD-1 Checkpoint Pathway

Recherches de l'Association A.R.Tu.R.

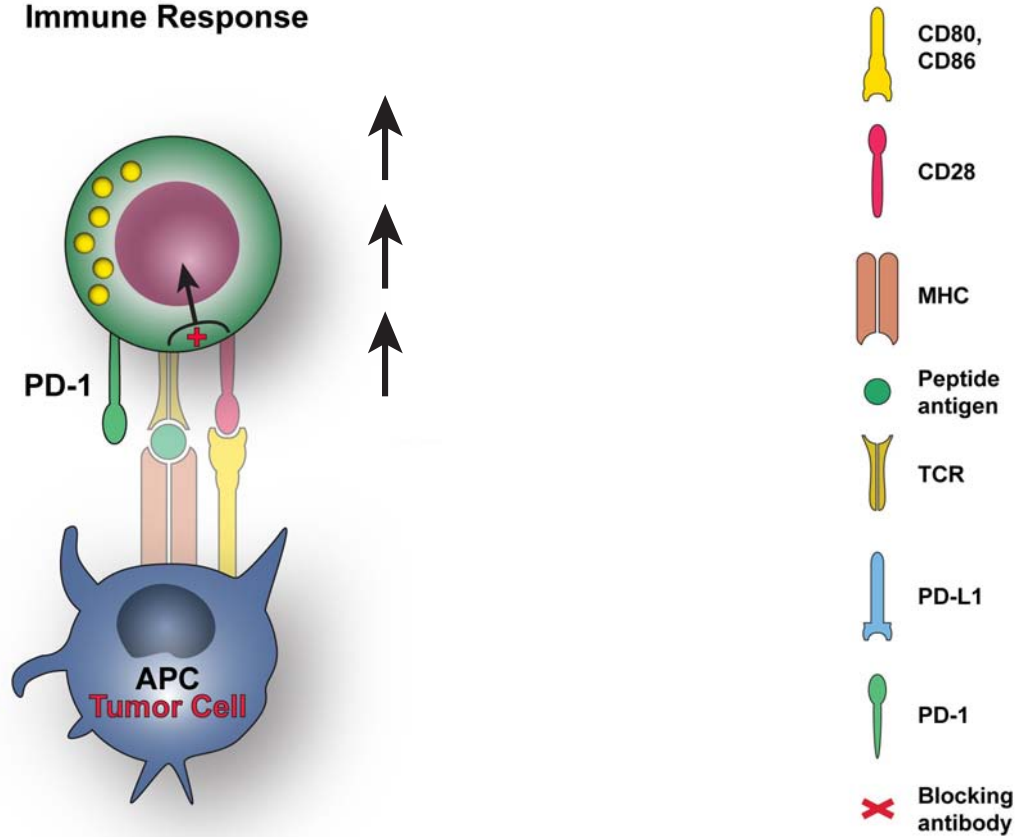
Activated T cell
Immune Response



PD-1 Checkpoint Pathway

ents de l'Association A.R.Tu.R.

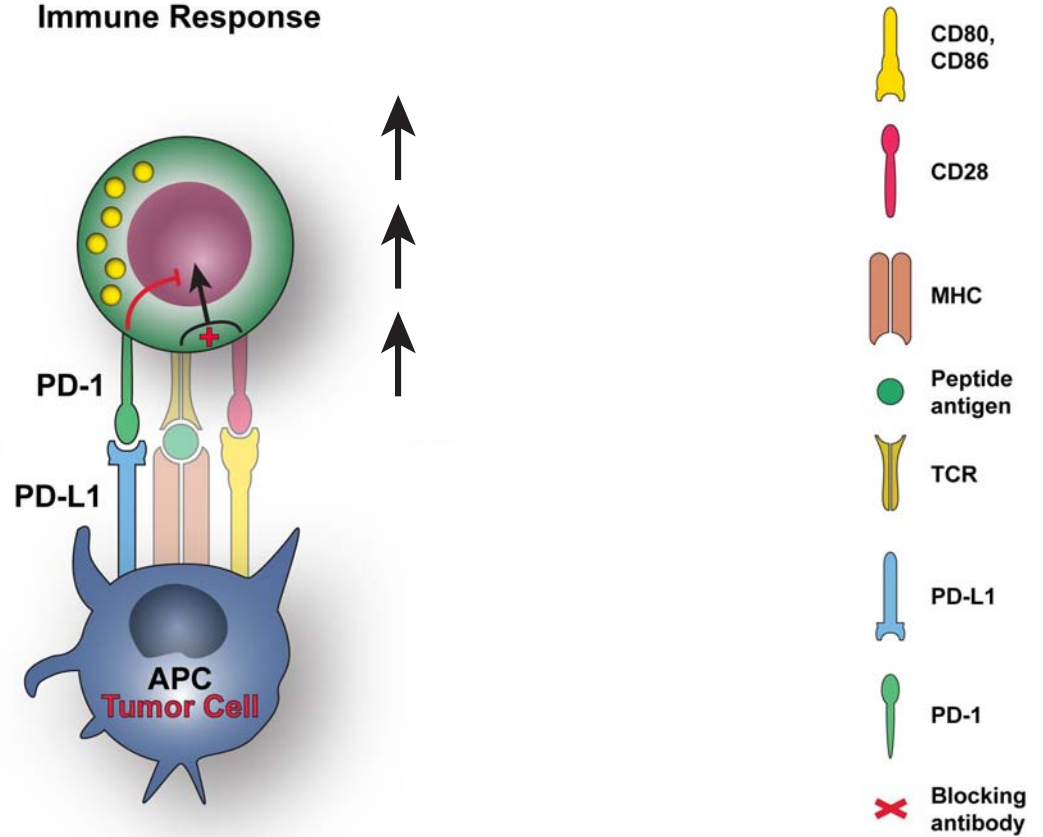
Activated T cell
Immune Response



PD-1 Checkpoint Pathway

ents de l'Association A.R.Tu.R.

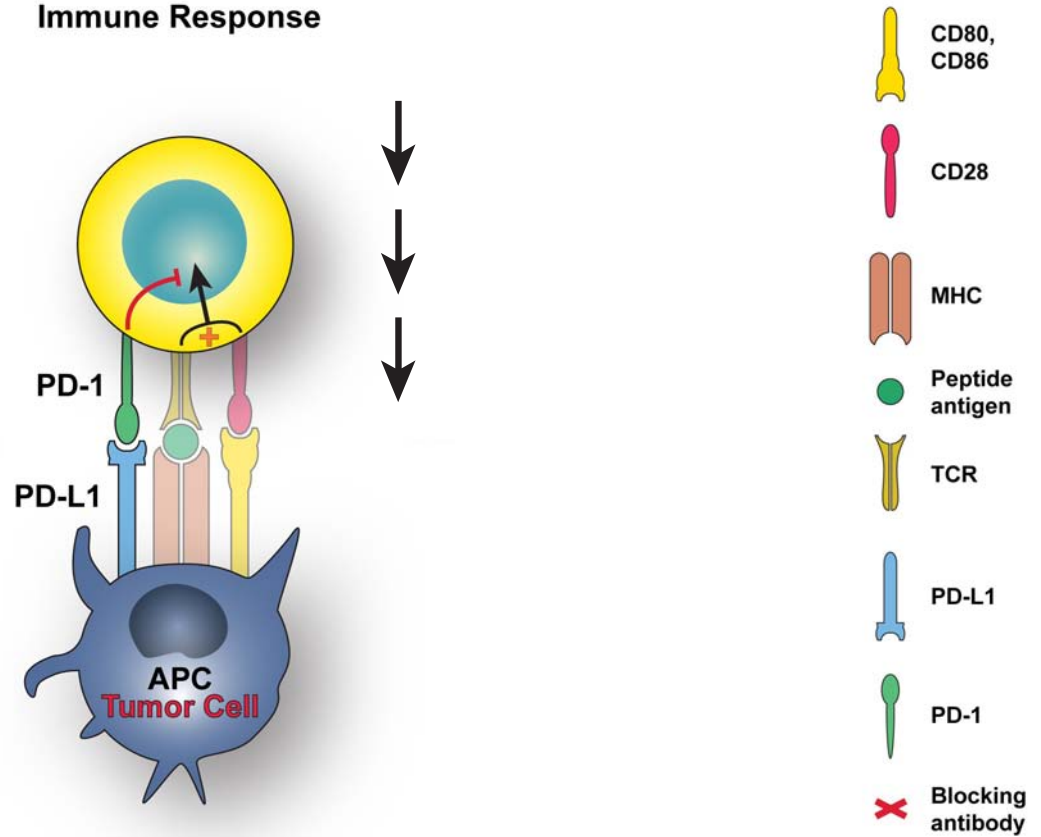
Activated T cell
Immune Response



PD-1 Checkpoint Pathway

ents de l'Association A.R.Tu.R.

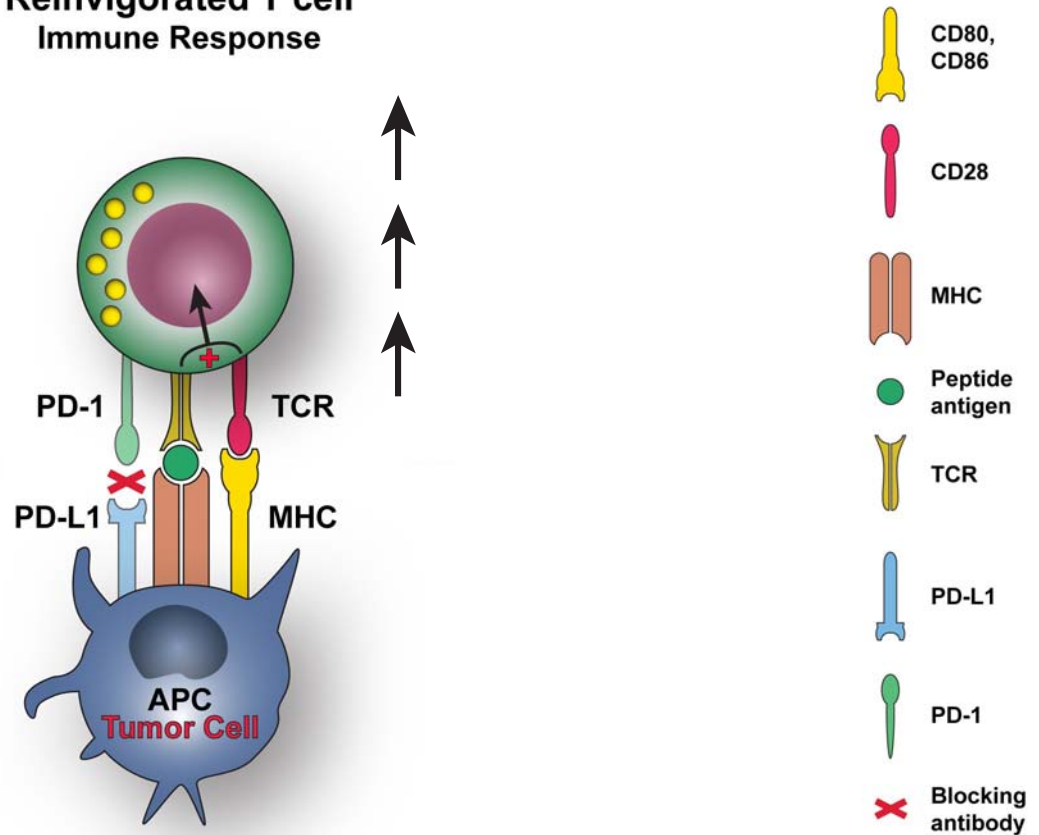
Exhausted T cell
Immune Response



Immune Checkpoint Inhibitors: Mechanism of Action

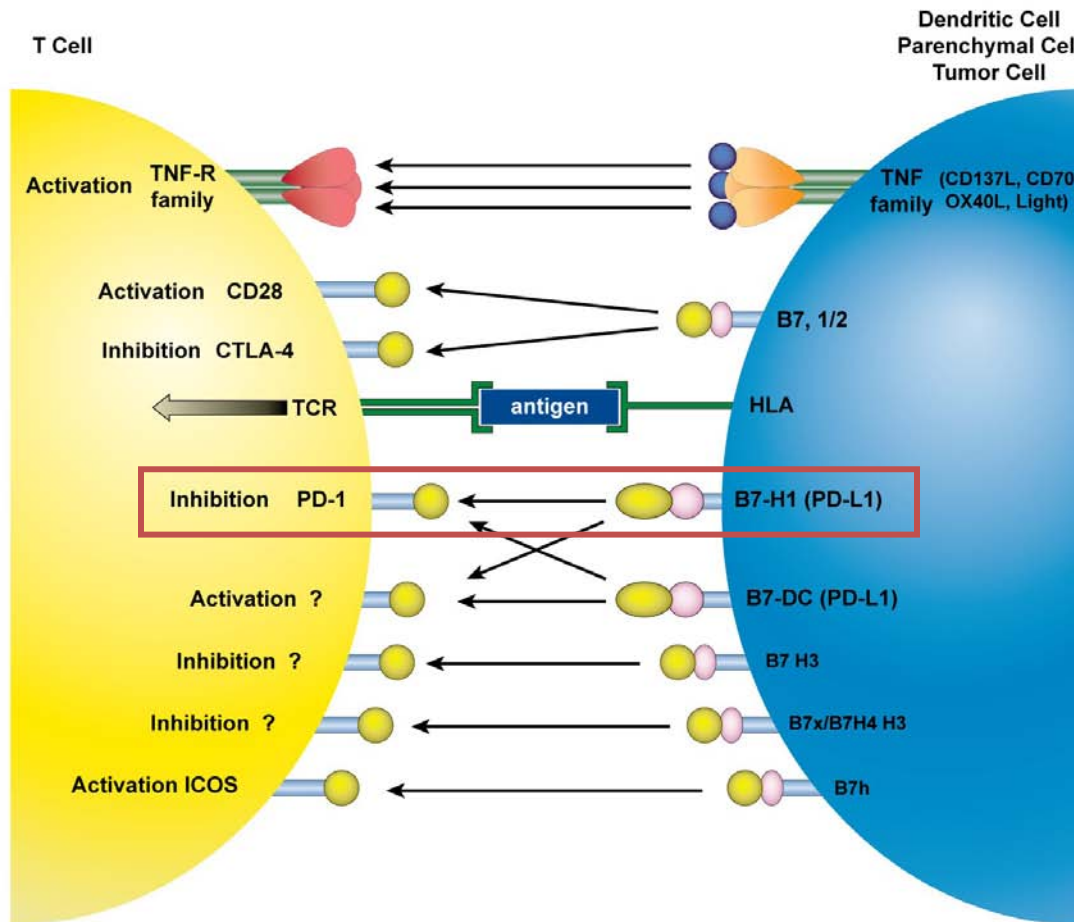
Présents de l'Association A.R.Tu.R.

Reinvigorated T cell
Immune Response



Enhancing Tumor Responsiveness

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



PD1 Ab (MDX1106)
Phase I, single dose,
Tolerable, responses in
Colon, Lung, MM, RCC
Brahmer, ASCO 2008

PDL1 Ab
Phase I trial ongoing

PD1 Ab Phase 1,
multi dose, tolerable,
PRs in RCC, MM and
Lung, Sznol, ASCO 2010

Durable PR of mRCC following 3 doses of anti-PD-1 (10 mg/kg)

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



Prior therapies

Conclusions

5^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Les progrès continuent
- Des nouveaux médicaments arrivent
- Mais la marche est encore longue.....