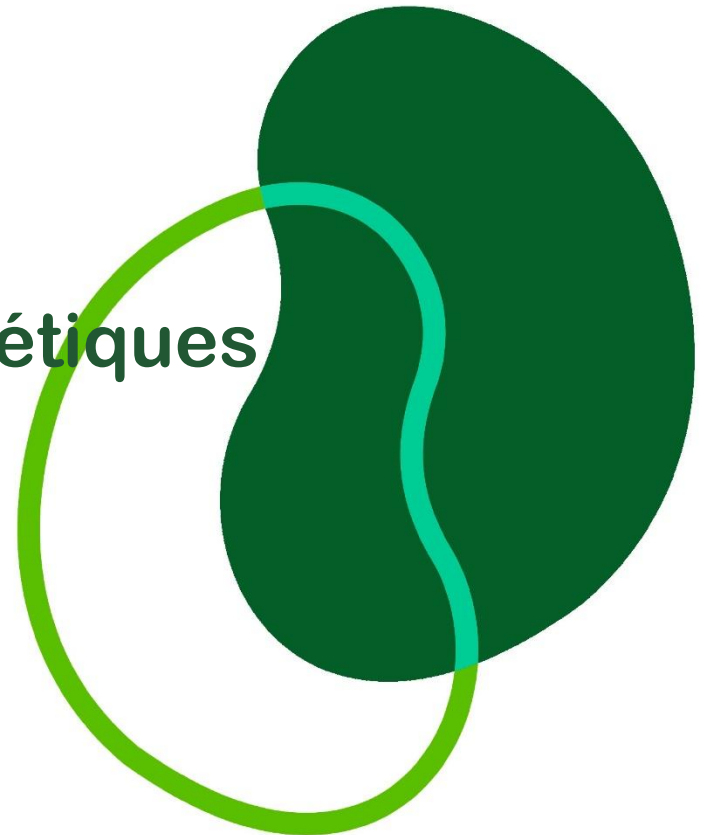


# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Vendredi 28 avril 2017  
à l'Institut des Maladies Génétiques  
IMAGINE





# Point sur les recherches en cours

Laurence Albiges

Gustave Roussy

## Point sur les recherches en cours

- La Recherche: De quoi parlons nous?
- Quelles sont les questions actuelles et comment y répondre?
  - Des patients
  - Des medecins

# La recherche en cancérologie

- Quelles types de recherche?
  - Recherche clinique
  - Recherche translationnelle
  - Recherche fondamentale

## Recherche clinique

- Objectif: Tester un nouveau médicament



## Quel est le meilleur moyen de « tester » un nouveau médicament?

- Des **essais cliniques**- Quatre phases:
  1. **La phase I**: recherche de la bonne « dose », et découverte des toxicités
  2. **La phase II**: évaluation de l'efficacité dans un groupe homogène de patients (par exemple, des cancers du rein à cellules claires, après échec d'un traitement classique)
  3. **La phase III**: évaluation de l'efficacité d'un traitement par rapport au traitement conventionnel dans la situation donnée
  4. **La phase IV**: Post commercialisation: enregistrement des données d'un grand nombre de patients pour détecter des effets secondaires imprévus

## Les problèmes pour les patients

### 1. Phase I:

- Souvent les patients sont prêts à tout essayer quand les traitements classiques ne fonctionnent plus, mais critères d'inclusion souvent stricts
- Souvent plus contraignant (hospitalisation, prise de sang...)
- Parfois autre centre/autre équipe
- Parfois délais attente

### 2. Phase II: la nécessité de groupes homogènes exclut certains patients

### 3. Phase III: quand il n'y a pas de traitement de référence, le contrôle peut être un « PLACEBO »

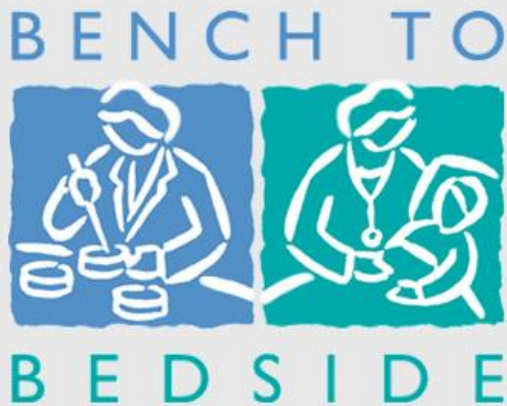
*Lettre d'information et formulaire de consentement à destination des patients: document officiel qui explique l'essai clinique*



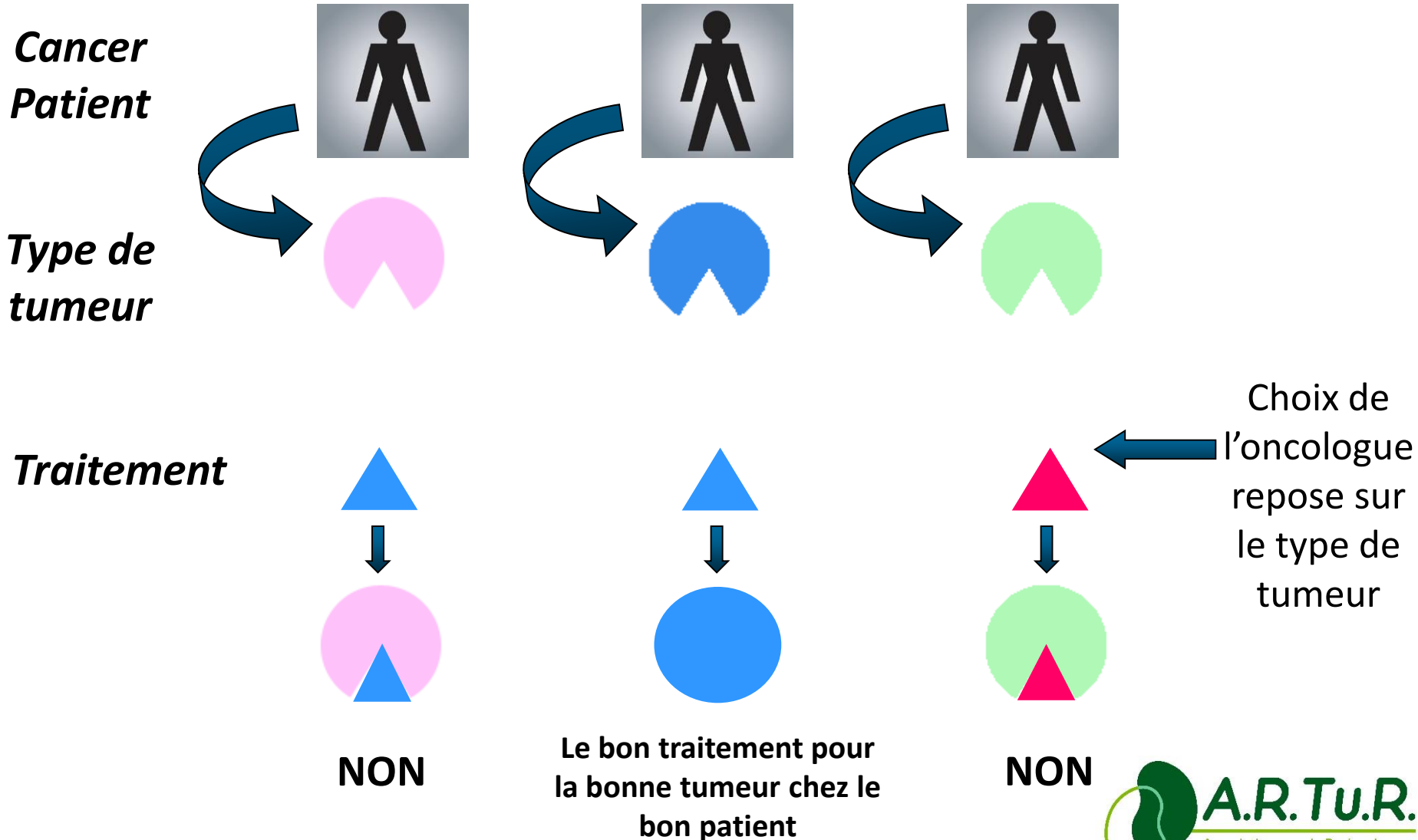
## Recherche Translationnelle

- A la frontière soin & recherche
  - Pour comprendre la biologie (patient-> laboratoire)
  - Pour guider un traitement (labo->patient)
  - Principe de la médecine de précision

BENCH TO  
BEDSIDE



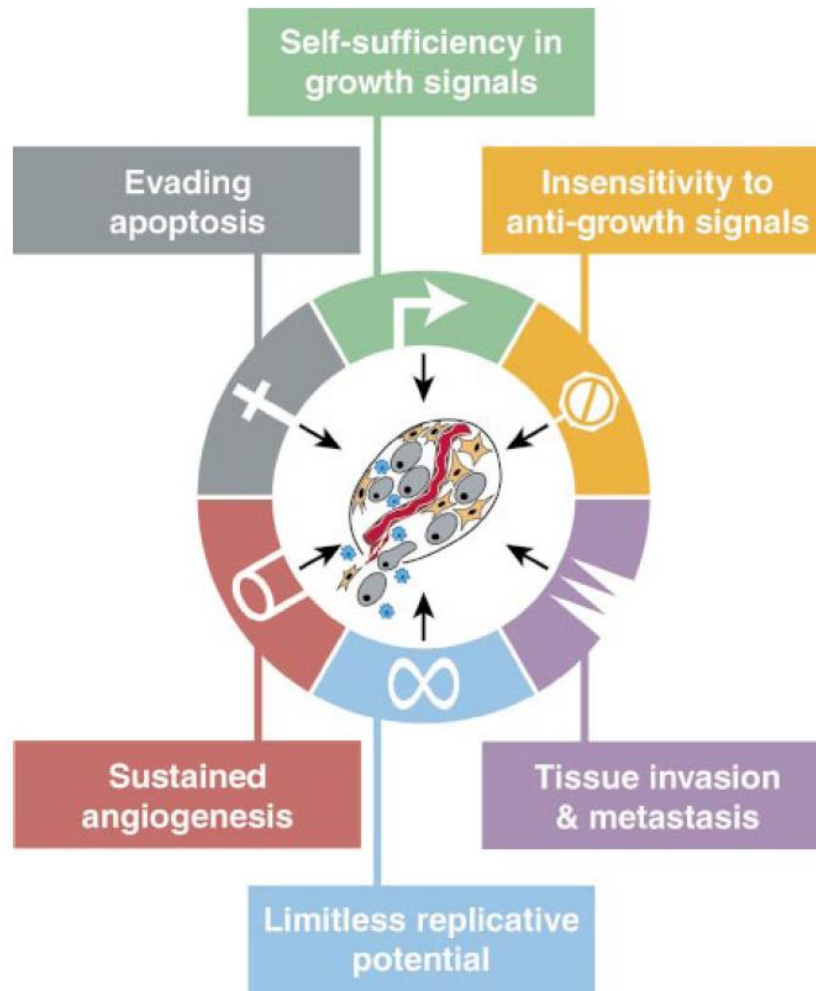
## Selectionner le bon traitement?



## Recherche Fondamentale

- **Objectif: compréhension des phénomènes biologiques**
  - **Au laboratoire**
  - **Chercheurs “fondamentaux”, souvent non medecins**
  - **Primordiale pour les découvertes “fondamentales”: grandes avancées**
    - Chimiothérapie
    - Therapies ciblées
    - Anti angiogéniques
    - Immunothérapie

## La compréhension de la cellule cancéreuse



*The Hallmarks of Cancer*  
*Cell, Vol. 100, Jan 7, 2000*

## Point sur les recherches en cours

- De quoi parlons nous?
  - Recherche clinique
  - Recherche translationnelle
  - Recherche fondamentale
- Quelles sont les questions actuelles et comment y répondre?

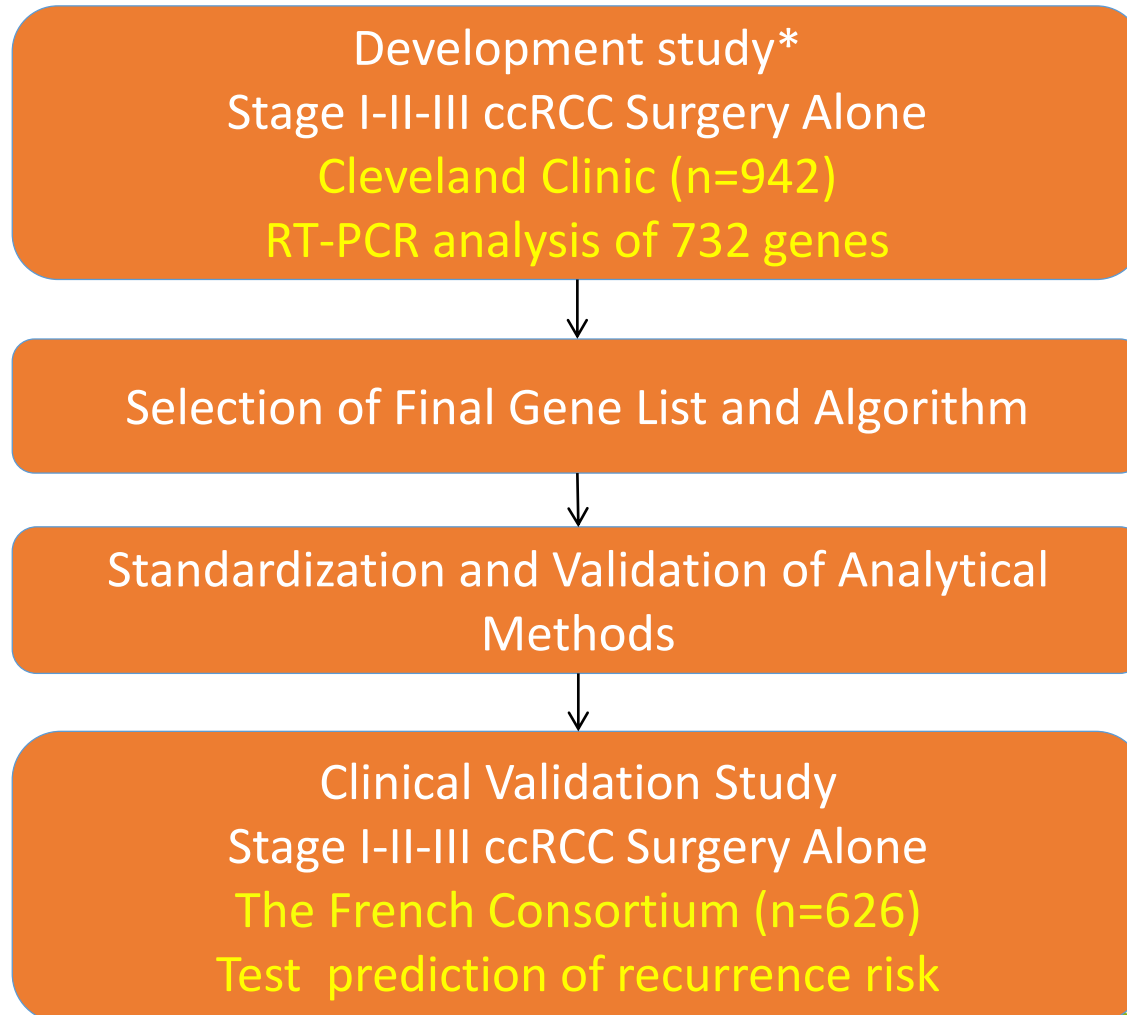
## Les questions des patients? (1)

- *Pourquoi j'ai ce cancer?*
  - Analyse des **facteurs de risque: EPIDEMIOLOGIE**
  - Essais de **prévention: INTERVENTION**
- *Aurais t-on pu le dépister plus tôt?*
  - Intérêt du dépistage **radiologique?**
  - Manque d'un **marqueur** (biomarqueur) dans le sang ou les urines

## Les questions des patients? (2)

- *La maladie va –t'elle recidiver/ revenir apres la chirurgie?*
  - Analyse des **facteurs de risque de rechute**:
    - Analyse de la tumeur
    - Developpement de **biomarqueurs de risque de rechute** en comparant les patients qui ont rechuté et ceux qui n'ont pas rechuté

## Travail français récent: détermination d'une signature génétique de risque de rechute





## Score de rechute déterminé par l'analyse de certains gènes

### Vascular

*APOLD1*  
*EDNRB*  
*NOS3*  
*PPAP2B*

### Immune Response

*CEACAM1*  
*CX3CL1*  
*CCL5*

### Cell

#### Growth/Division

*EIF4EBP1*  
*TUBB*  
*LMNB1*

#### Inflammation

*IL6*

### Reference Genes

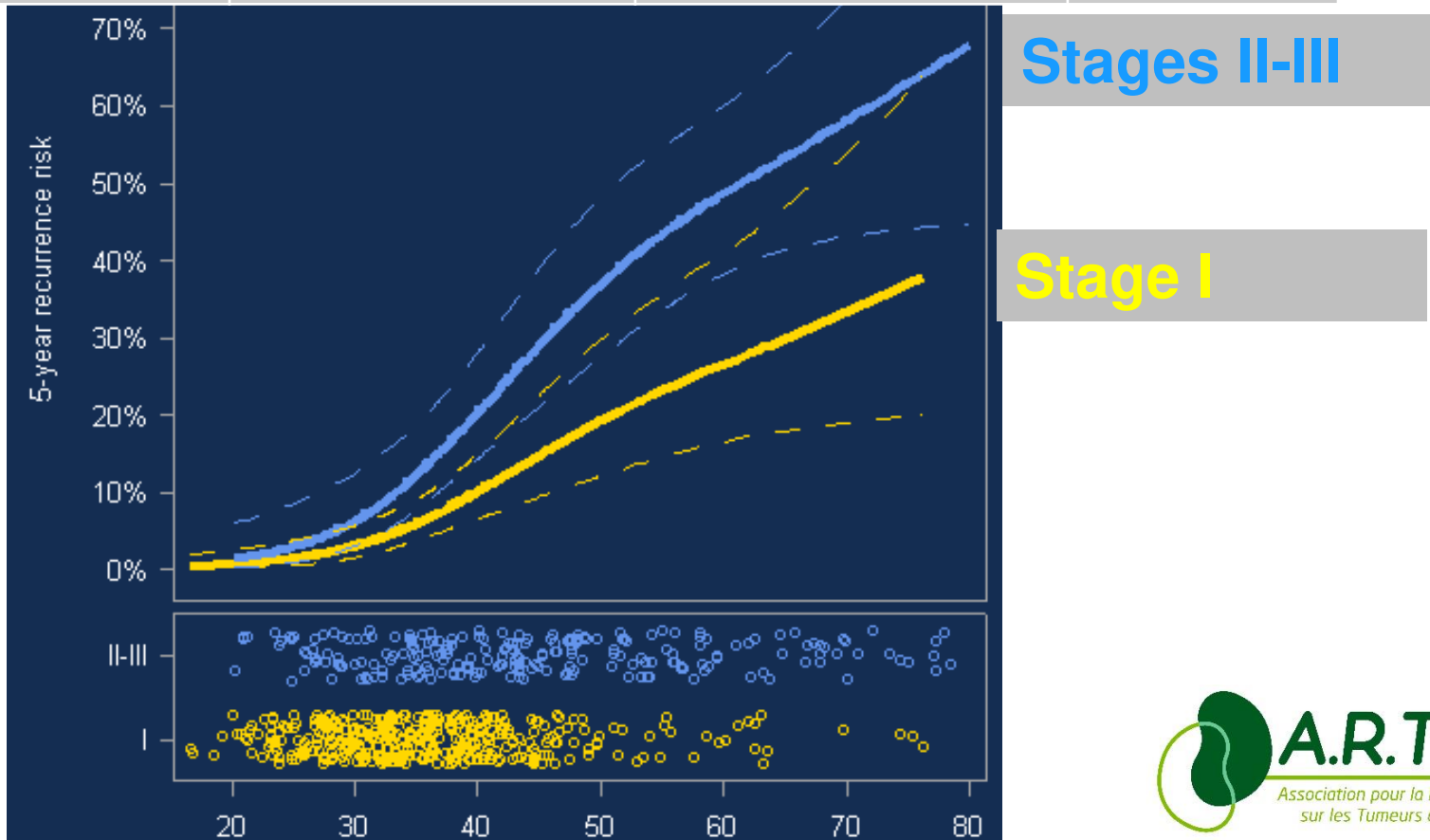
*AAMP*   *GPX1*  
*ARF1*   *RPLP1*  
*ATP5E*

Recurrence Score = - 0.45 x Vascular Group Score – 0.31 x Immune Response Score + 0.27 x Cell Growth/ Division Score + 0.04 x Inflammation

Scaled to 0-100

## Ce score permet de prédire très bien le risque

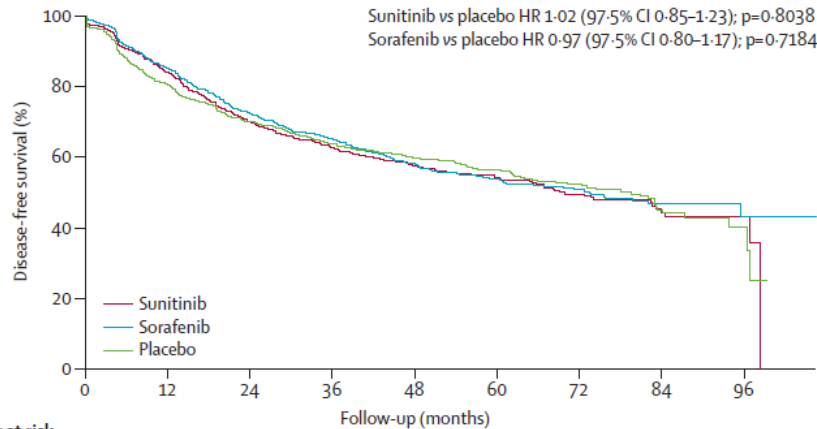
Variable	Value	HR (95% CI)	p-value
RS	per 25 units	3.9 (2.6, 5.8)	<.001



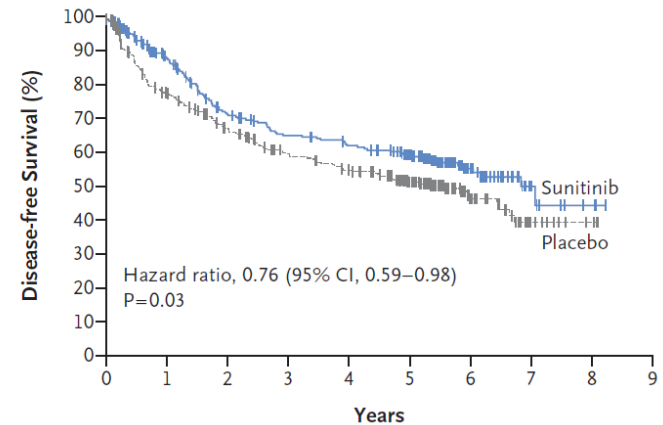
## Les questions des patients? (2)

- *La maladie va –t-elle recidiver/ revenir apres la chirurgie?*
  - Analyse des **facteurs de risque de rechute**:
    - Analyse de la tumeur
    - Developpement de **biomarqueurs de risque de rechute** en comparant les patients qui ont rechuté et ceux qui n'ont pas rechuté
  - Faut il prendre un traitement complementaire: **role des traitement adjuvant?**

## Adjuvant: sommes nous capables de prévenir les rechutes?



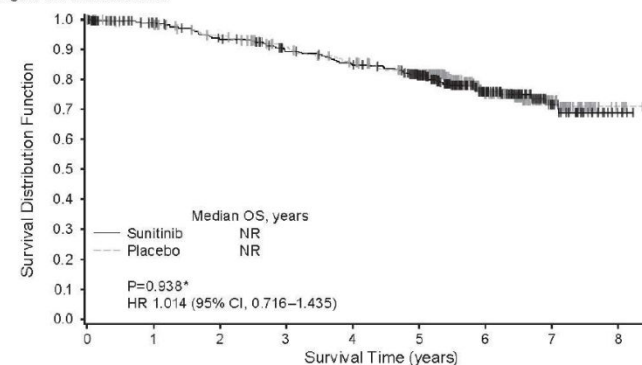
Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Sunitinib	647	500	397	338	279	194	102	42	7
Sorafenib	649	517	423	357	297	199	114	48	11
Placebo	647	499	414	360	312	200	111	48	7



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sunitinib	309	225	173	153	144	119	53	10	3	0
Placebo	306	220	181	150	135	102	37	10	2	0

Ce que nous ciblons c'est la guérison!

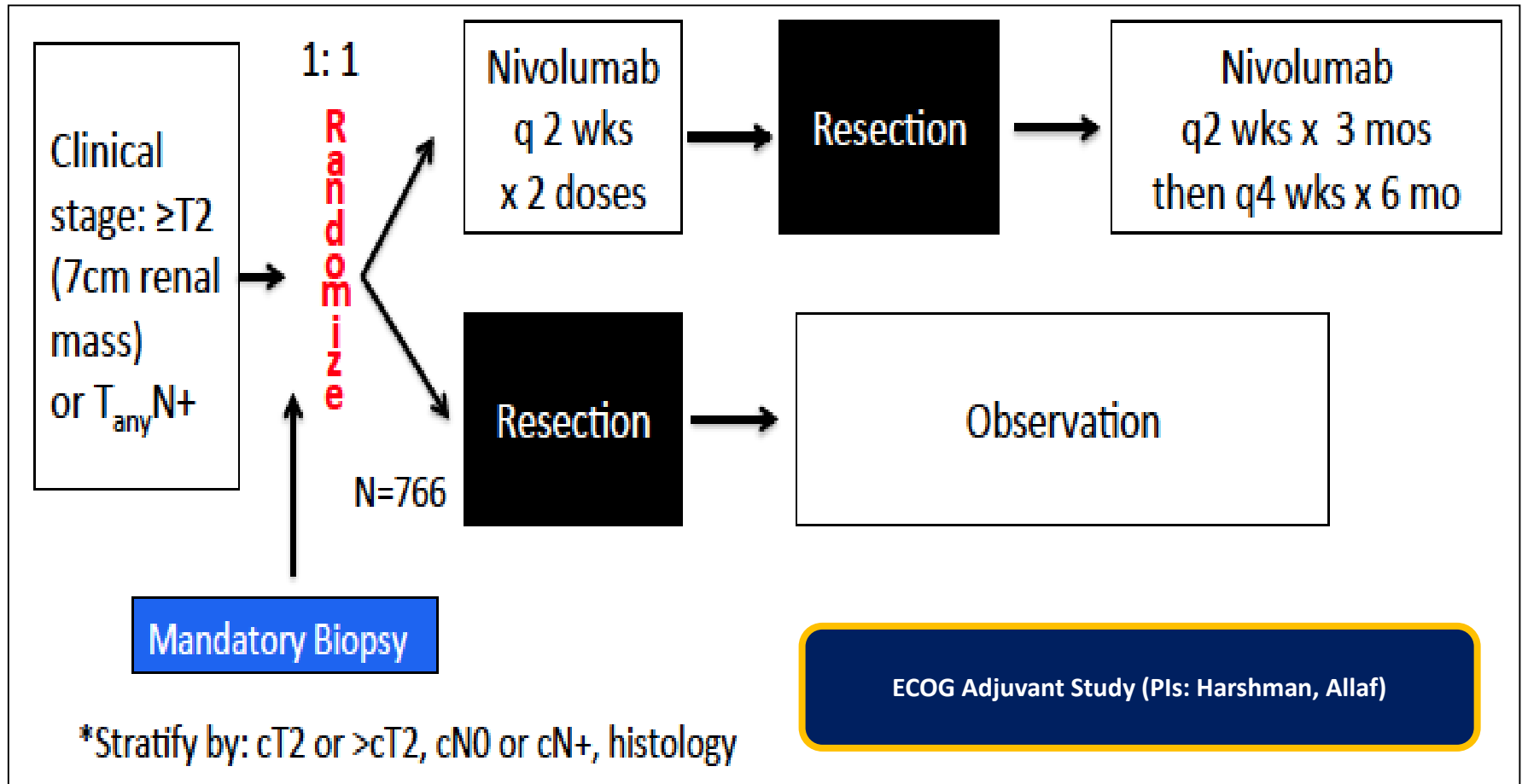
Figure S1. Overall survival



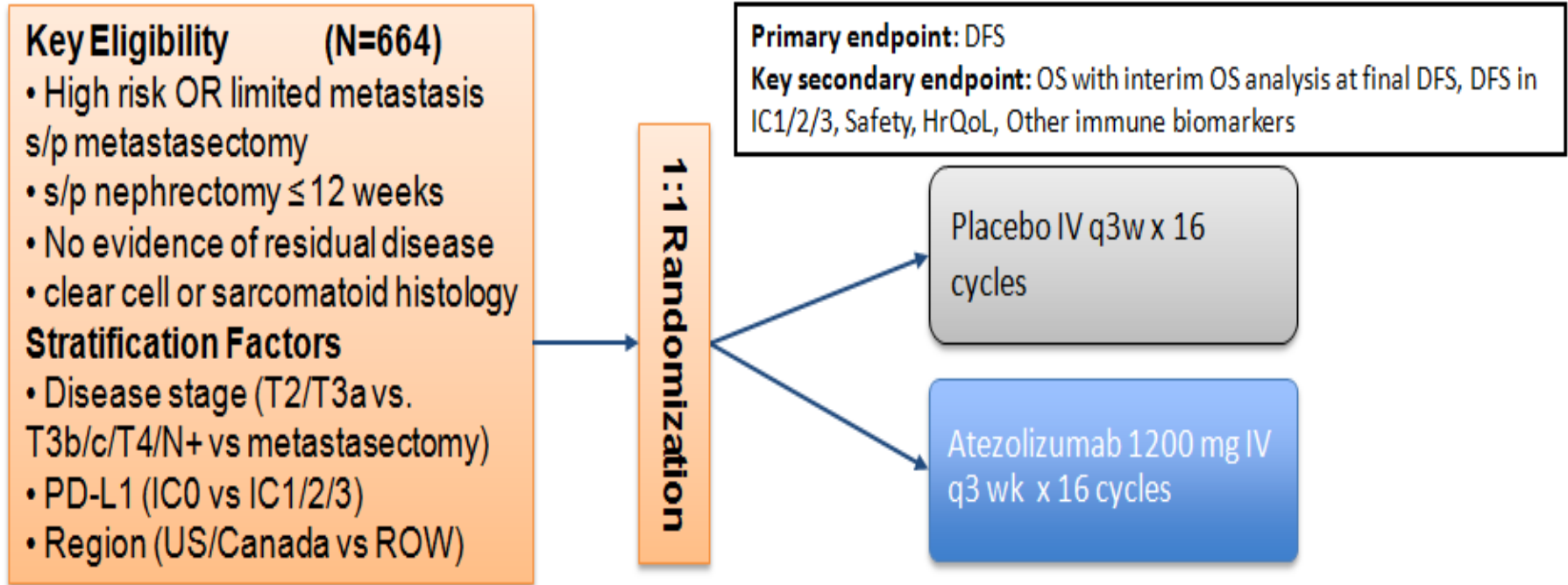
No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sunitinib	309	278	258	236	222	196	98	31	4	0
Placebo	306	289	269	250	231	197	96	40	4	0

# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

## The Horizon: Adjuvant Immunotherapy



## The Horizon: Adjuvant Immunotherapy



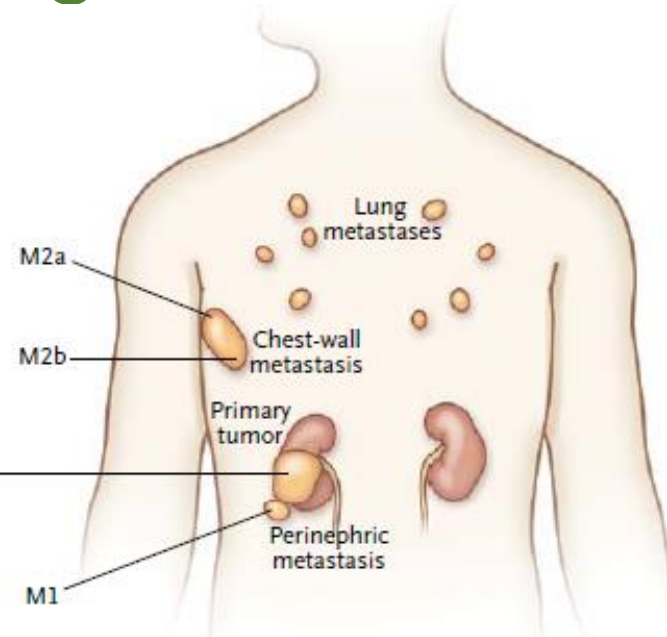
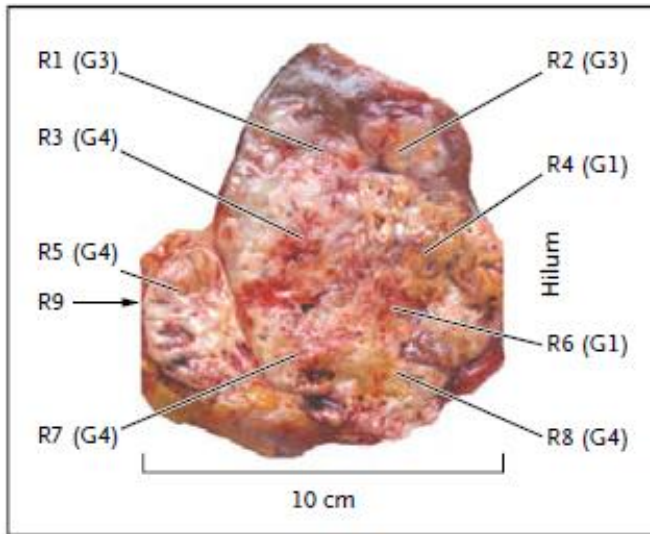
Enrolling now in Europe; needs your support!

## Les questions des patients? (3)

- *Ce traitement va-t'il marcher?*
  - **Facteur PREDICTIF** de réponse
    - Echec pour les cytokines, les anti angiogénique et actuellement en cours d'etude pour l'immunothérapie
  - Pourquoi l'anlyse des biomarqueur est si difficile?
    - Chaque tumeur est différente
    - Chaque patient est different (Absorption du medicament, systeme immunitaire, flore intestinale...)
    - Chaque métastase est différente
    - Evolutif dans le temps

## Cancer du rein : le problème de l'hétérogénéité

A Biopsy Sites



B Regional Distribution of Mutations





## Les questions des patients? (4)

- *Dois-je modifier mon mode de vie?*
  - Pour améliorer la **tolerance** (effets secondaires) des traitements
  - Pour améliorer l'**efficacité** des traitements
  - **Impacter l'évolution du Cancer?** Empêcher les rechutes

**PROJETS A CONSTRUIRE ENSEMBLE**

## Les questions des medecins (1)

- **Pouvons nous améliorer les resultats de nos traitement?**
  - En **COMBINANT** les traitements
  - En **SELECTIONNANT** : le bon traitement pour le bon patient

# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

## Checkmate214 - NCT02231749: Combination PD-1 + CTLA-4 inhibition

### Eligibility:

- Locally advanced or mRCC
- Previously untreated with any systemic therapy
- Karnofsky PS  $\geq 70$

RANDOMISATION

Phase III  
N=1070

### Nivolumab + Ipilimumab

3mg/kg IV + 1mg/kg IV  
every 3 weeks X4  
then Nivolumab 3mg/kg IV every 2 weeks

### Sunitinib

50 mg/day 4/2

- Co-Primary endpoint: PFS, OS

## IMmotion151 - NCT02420821: Combination PD-L1 + VEGF inhibition

### Eligibility:

- Locally advanced or mRCC with clear-cell and/or sarcomatoid component
- Previously untreated with any systemic therapy
- Karnofsky PS  $\geq 70$

RANDOMISATION

Phase III  
N=830

### MPDL3280A + Bevacizumab

1200 mg IV +  
15 mg/kg IV every 3 weeks

### Sunitinib

50 mg/day 4/2

- Co-Primary endpoint: PFS, OS

## Javelin Renal 101 - NCT02684006: Combination PD-L1 + VEGFR TKI

### Eligibility:

- Locally advanced or mRCC with clear cell component
- Previously untreated with any systemic therapy
- Karnofsky PS  $\geq 70$

RANDOMISATION

Phase III  
N=583

### Avelumab + Axitinib

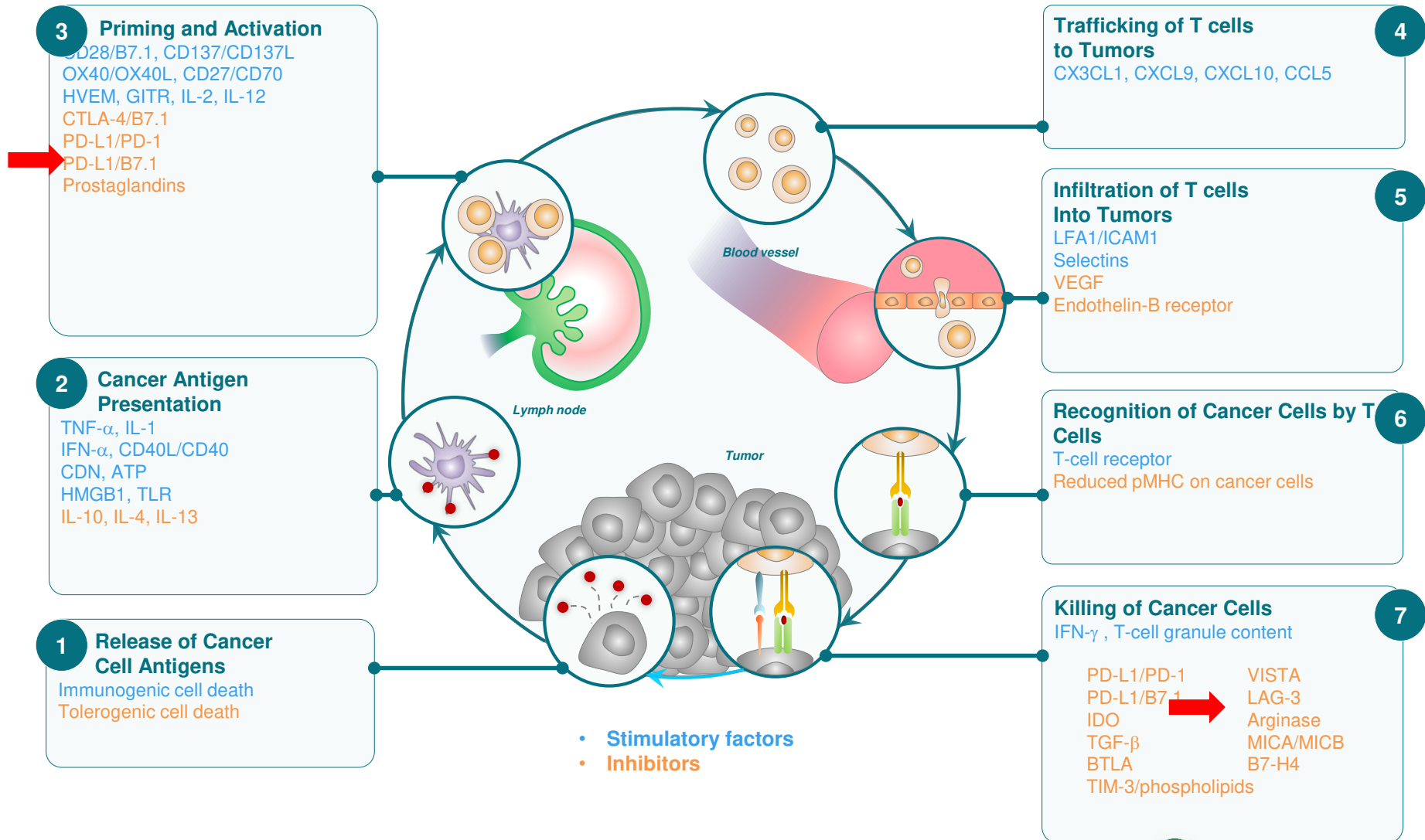
10mg/kg IV every 2 weeks  
+ 5mg PO BD

### Sunitinib

50 mg/day 4/2

- Primary endpoint: PFS

# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R. En ASSOCIANT DES IMMUNOTHERAPIES?



CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; PD-1, programmed death-1; PD-L1, PD ligand-1.

1. Chen DS, Mellman I. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.

## Les questions des medecins (2)

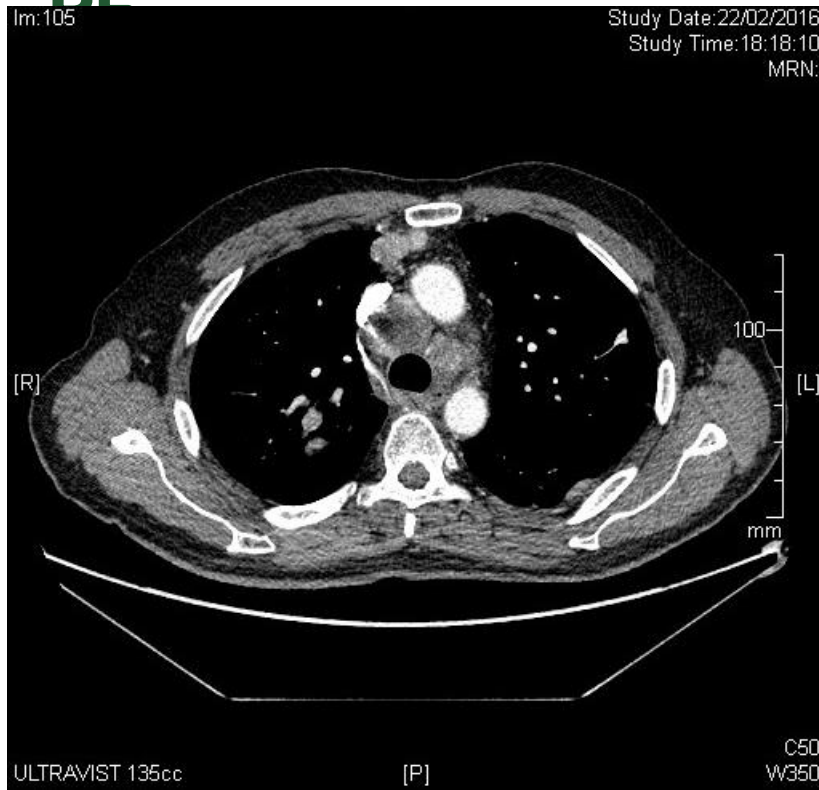
- **Pouvons nous comprendre les mécanismes de resistance au traitement?**
  - En analysant les réponses aux traitement
  - Pour comprendre pourquoi certaines metastases disparaissent et d'autres apparaissent
  - Necessite des biopsies répétées... donc lourd pour les patients

## Présentation clinique

- **Nephrectomie pour masse rénale: ccRCC  
01/09/2011**
- **Evolution tumorale sur les ganglions et le  
poumon**
- **Sunitinib 10/2012 (dont pause) -10/2014**
- **Axitinib 10/2014-01/2016**
- **Fev 2016 NIVOREN ( Nivolumab)**

# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

BI

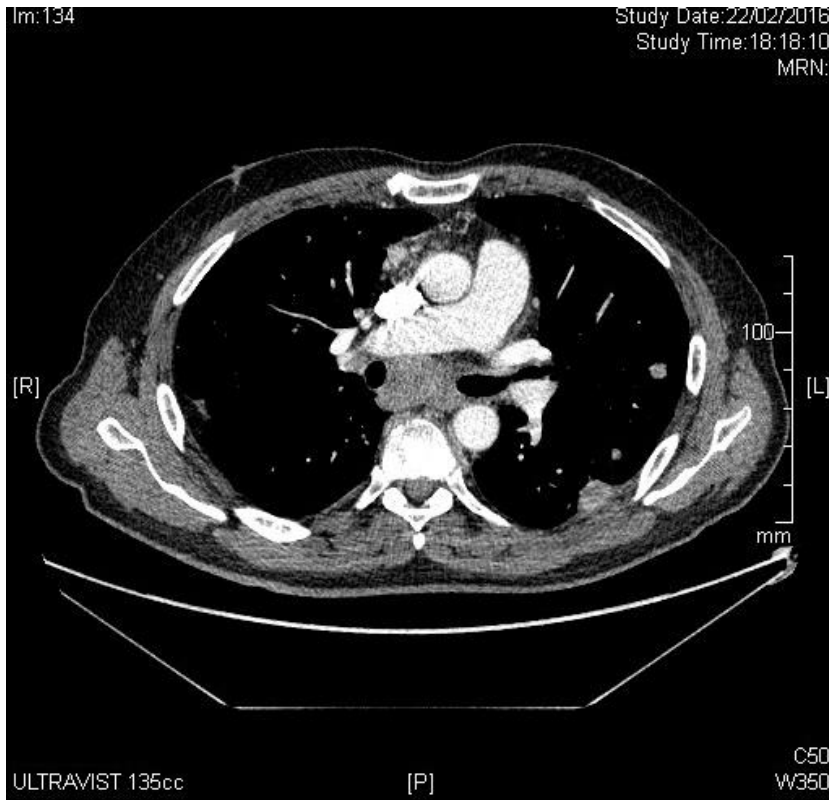


8Wk



# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

**BL**



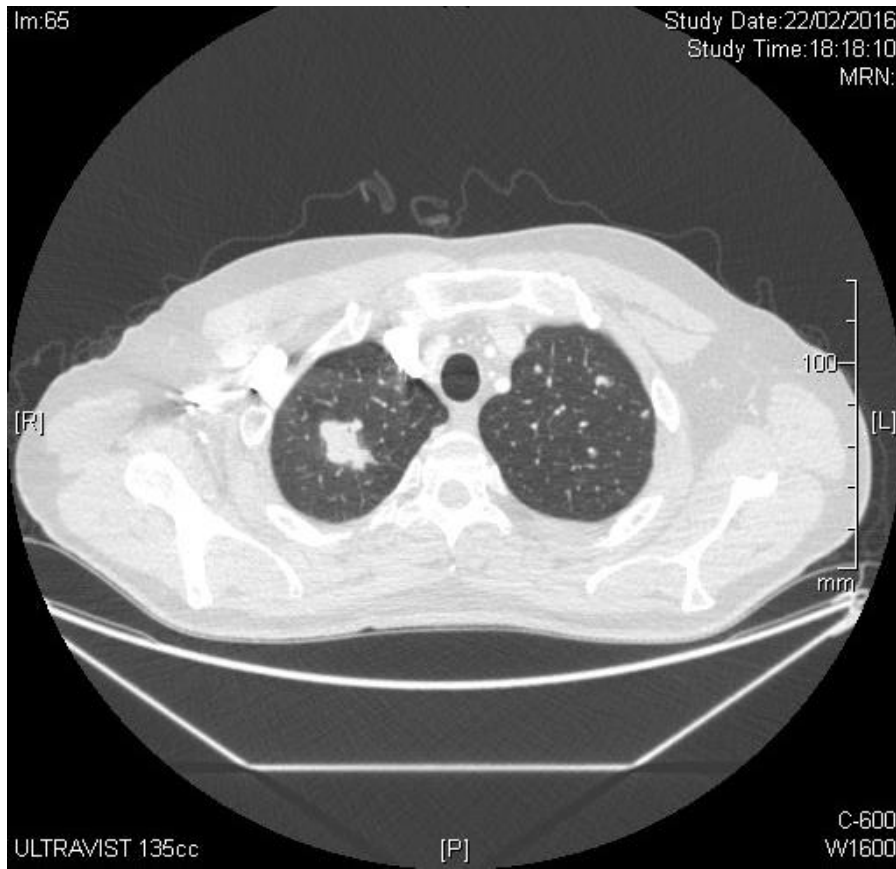
**8Wk**



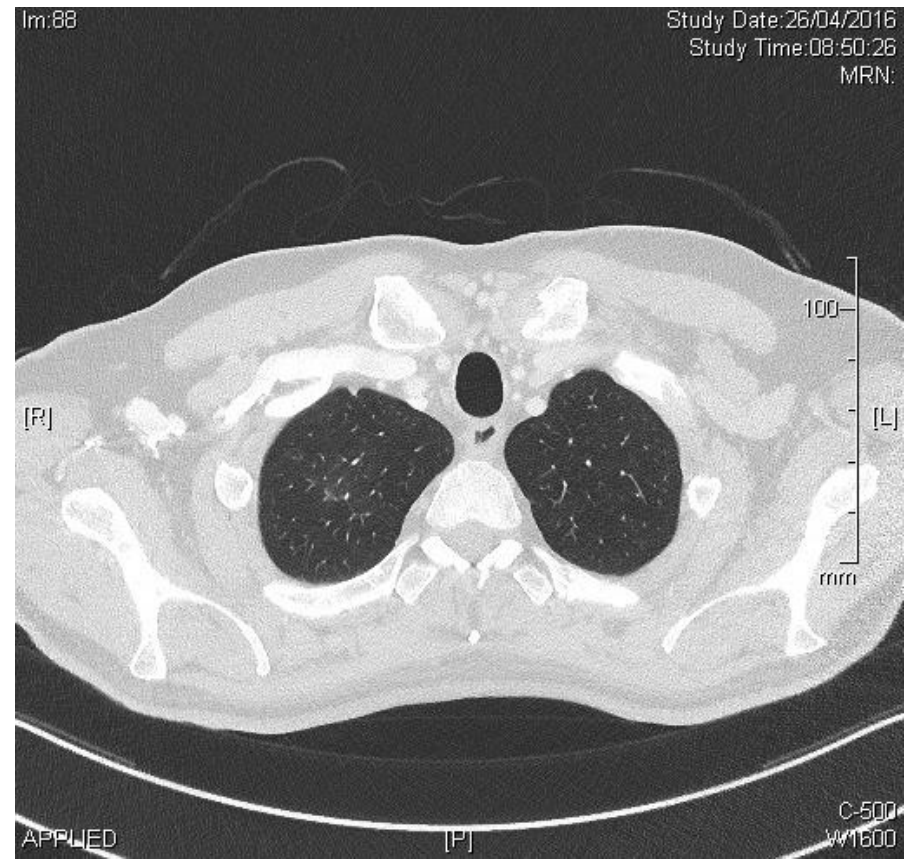


# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

**BL**

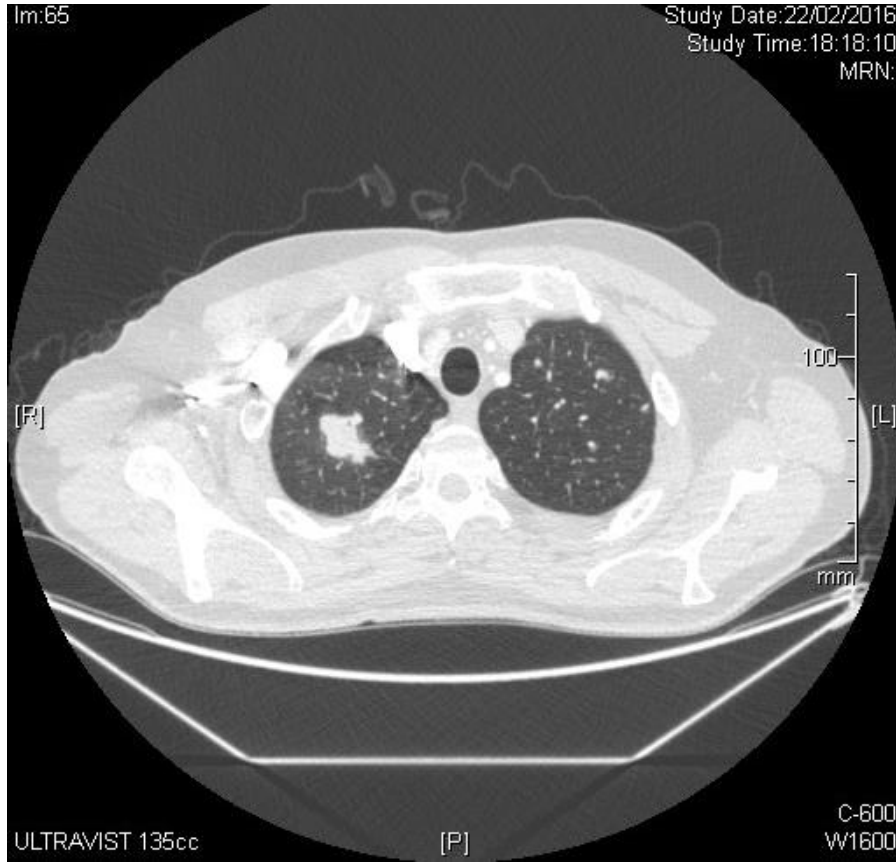


**8Wk**

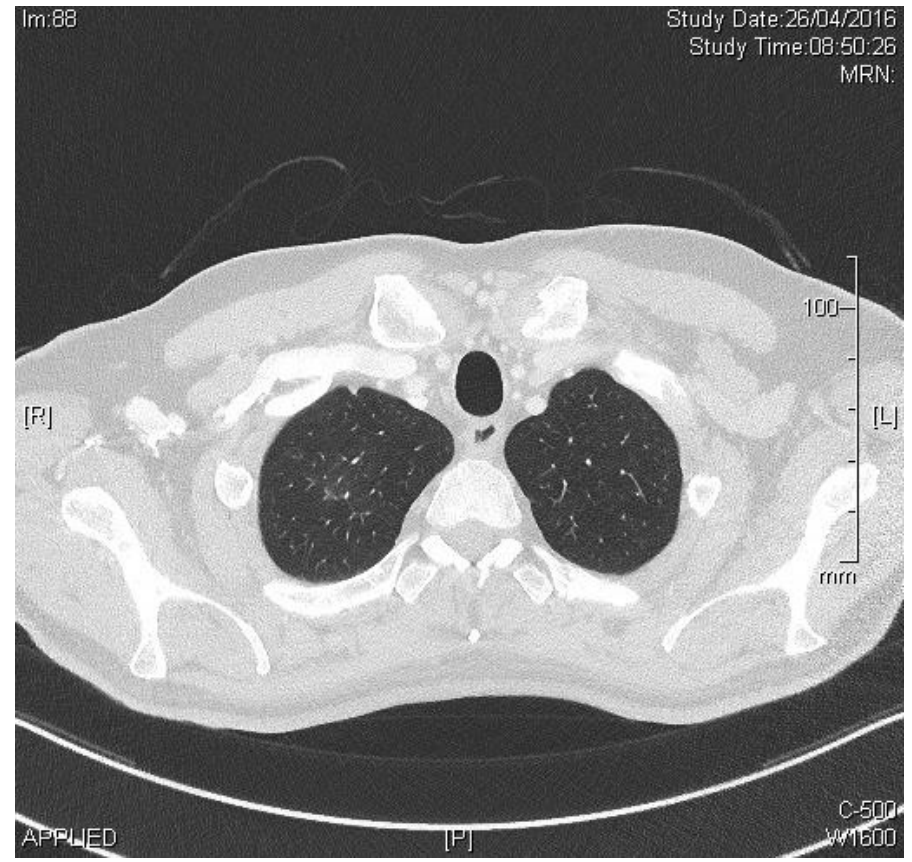


# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

**BL**

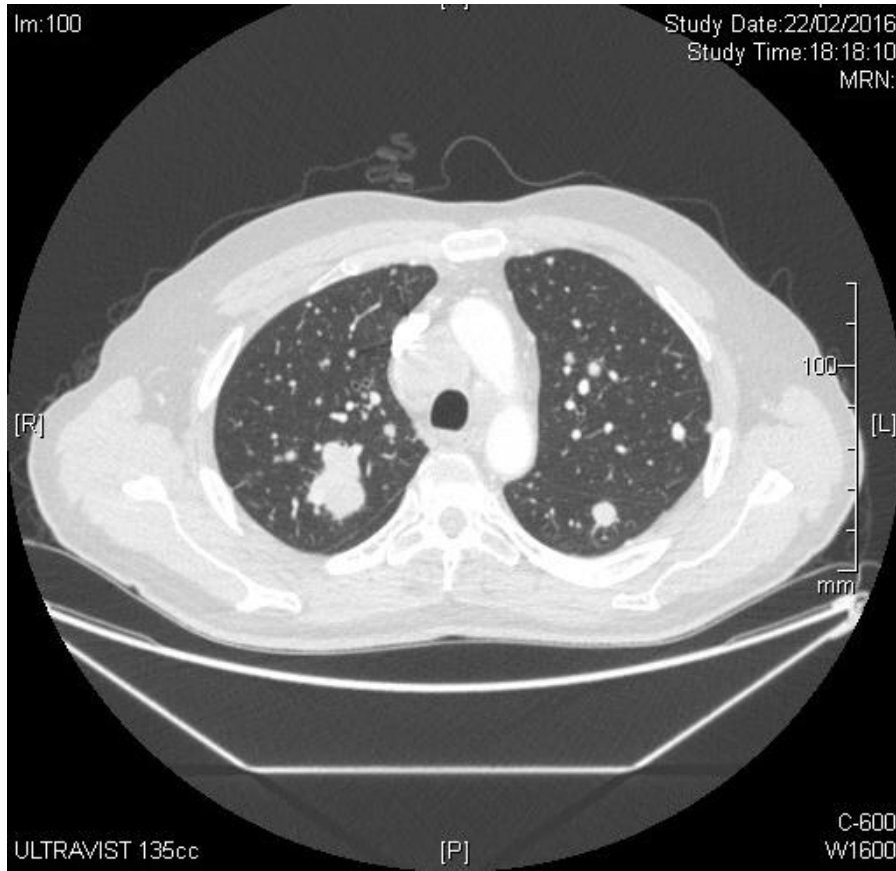


**8Wk**

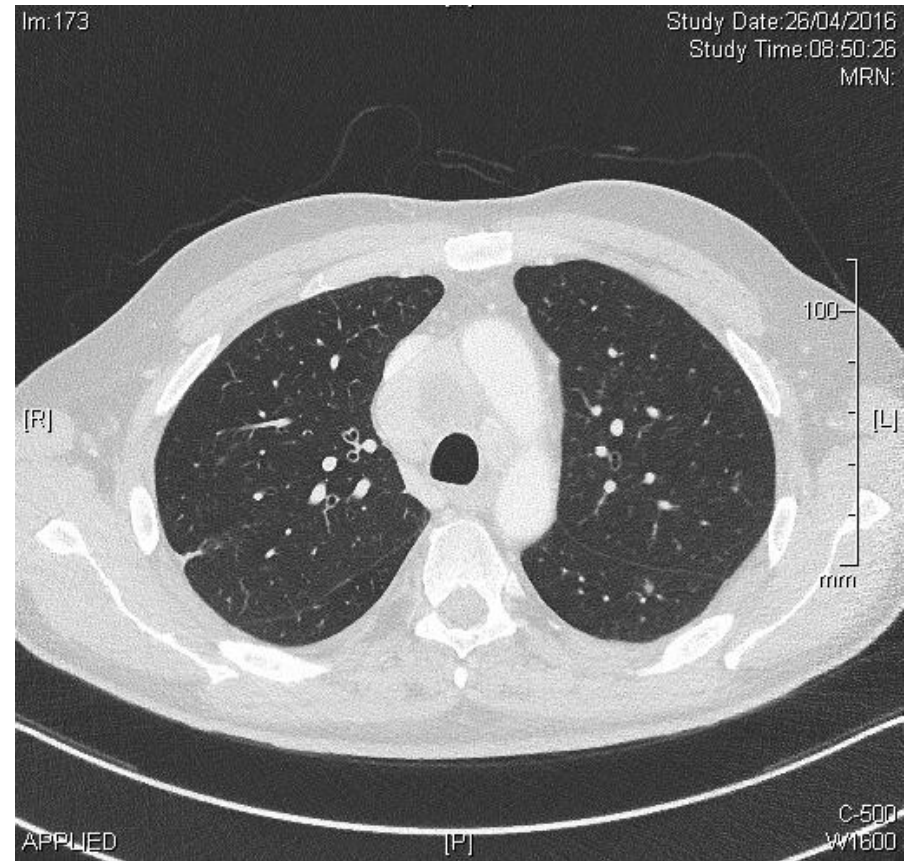


# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

**BL**

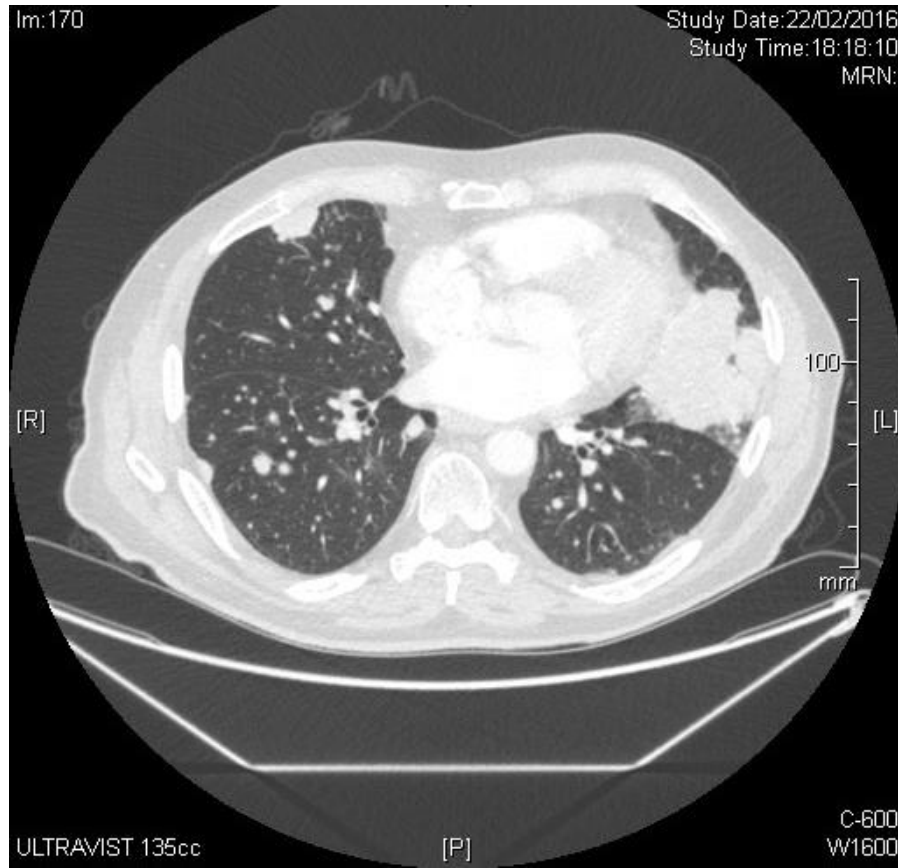


**8Wk**

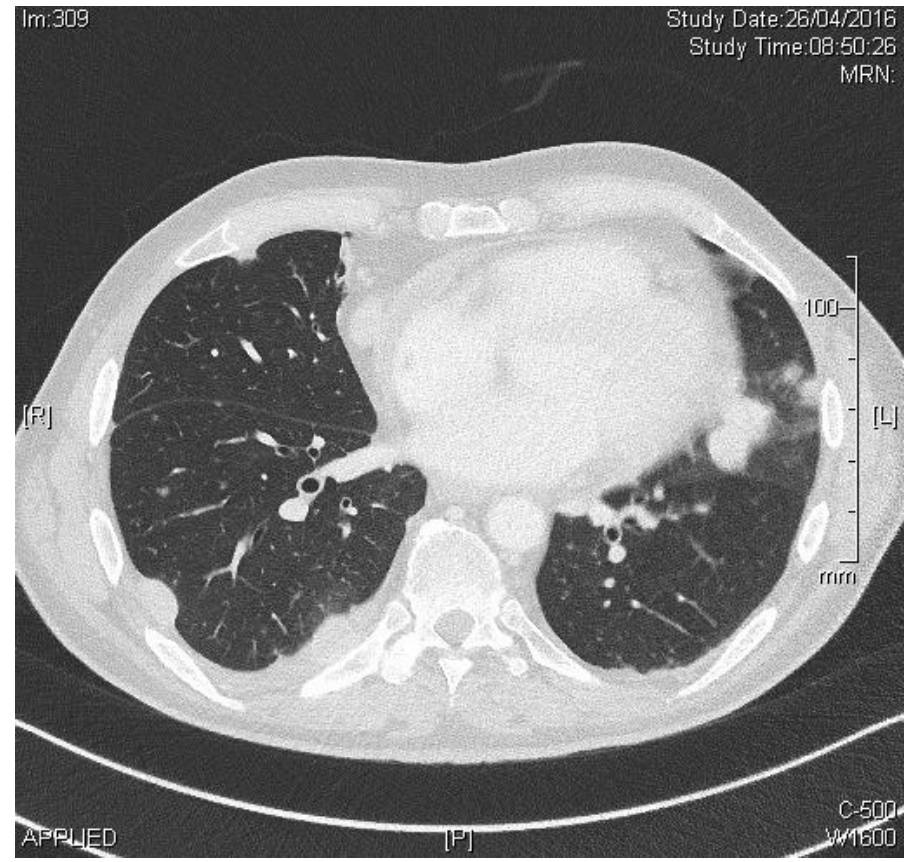


# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

**BL**

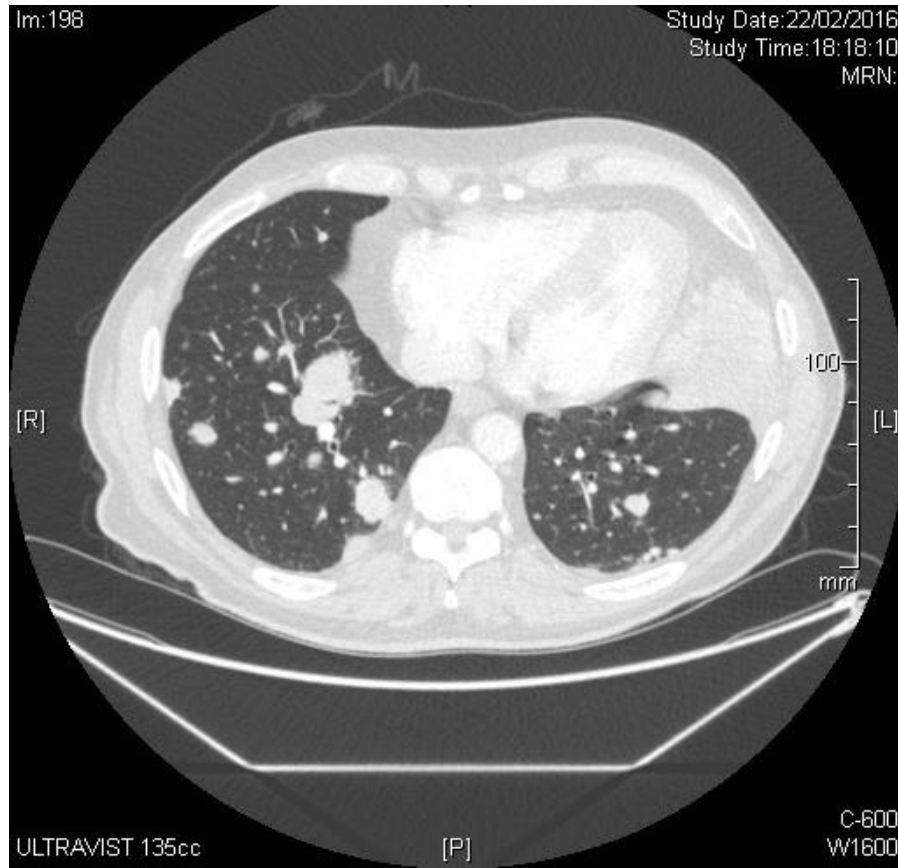


**8Wk**

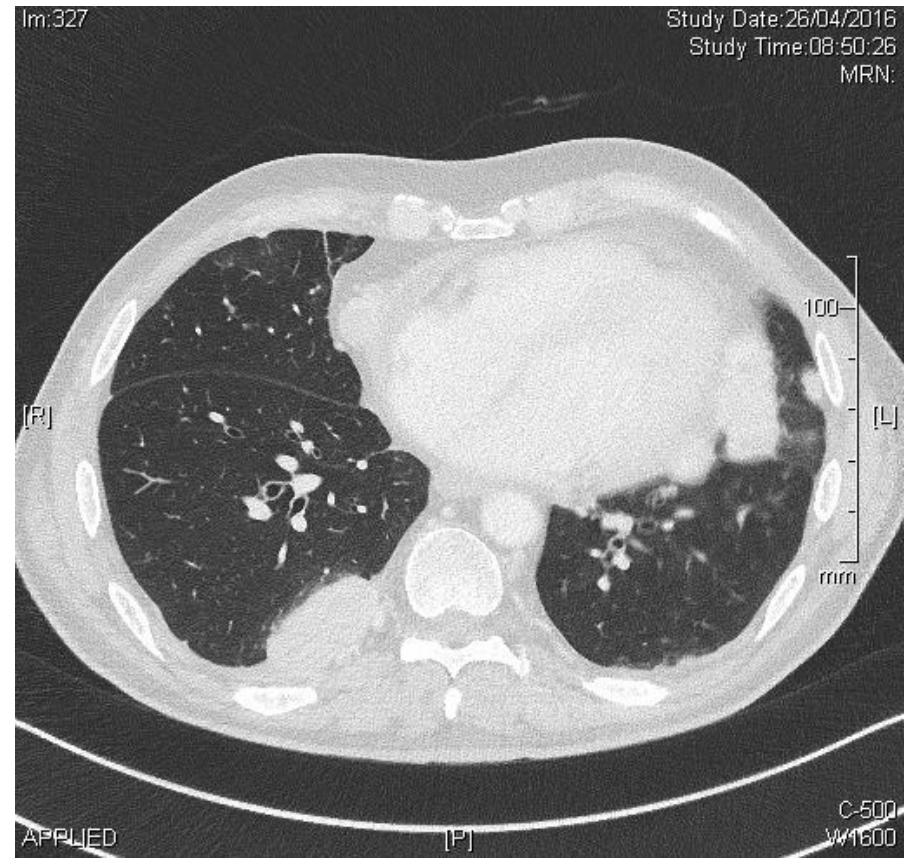


# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

**BL**

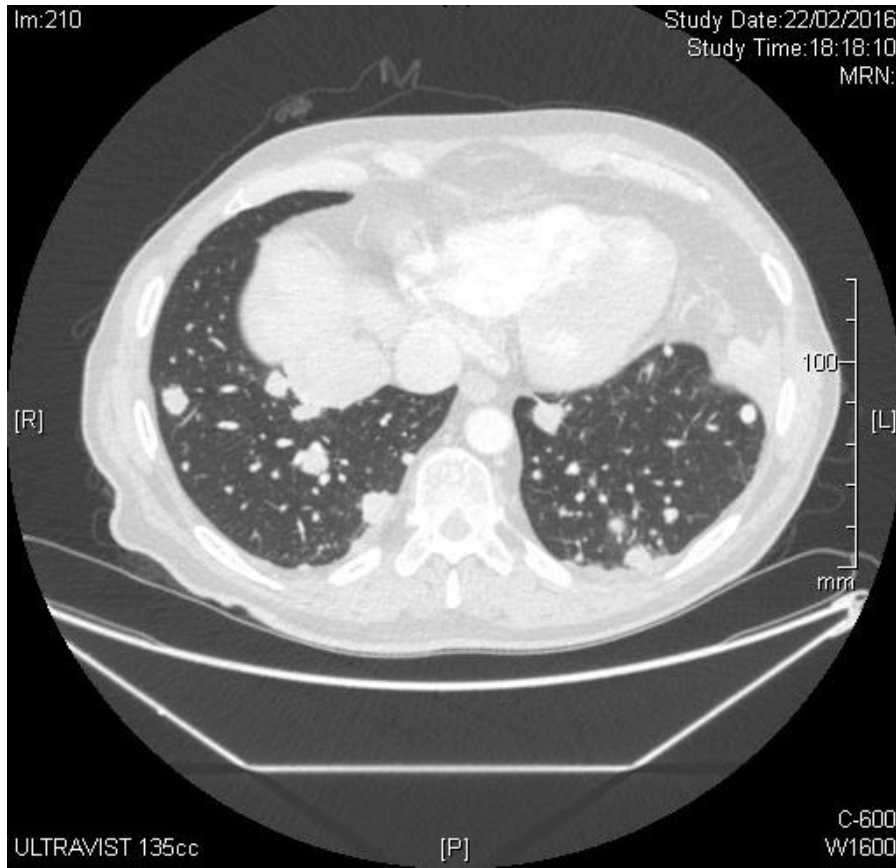


**8Wk**

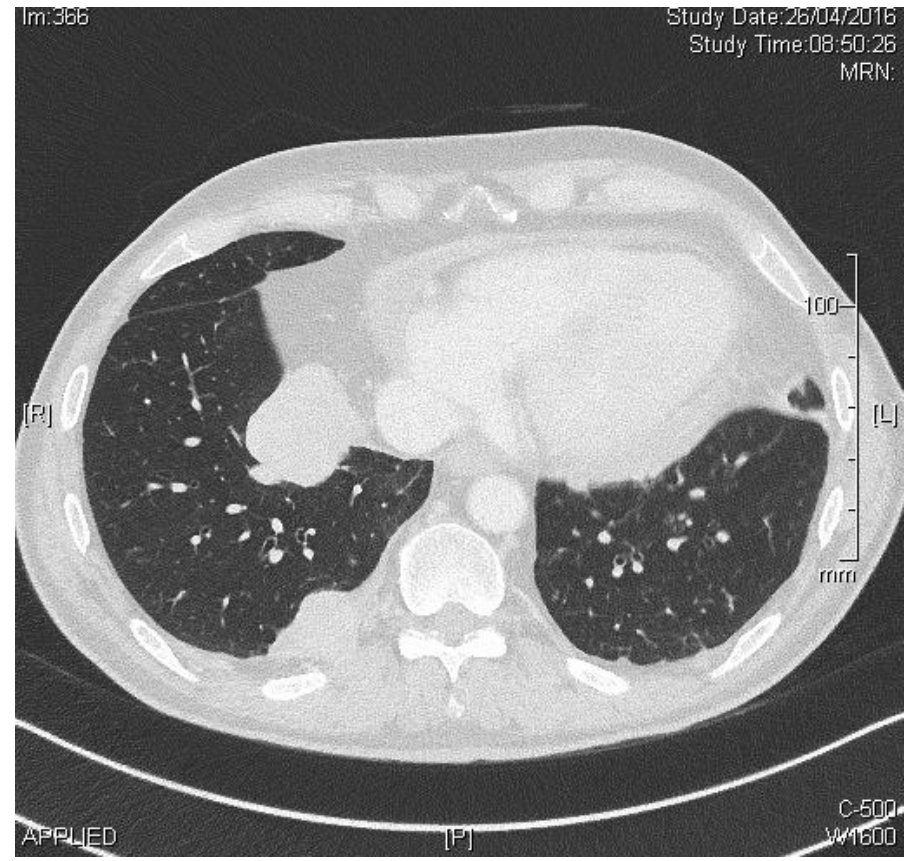


# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

**BL**



**8Wk**



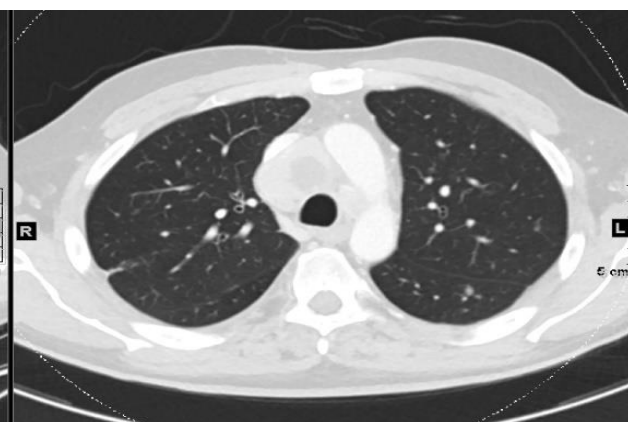
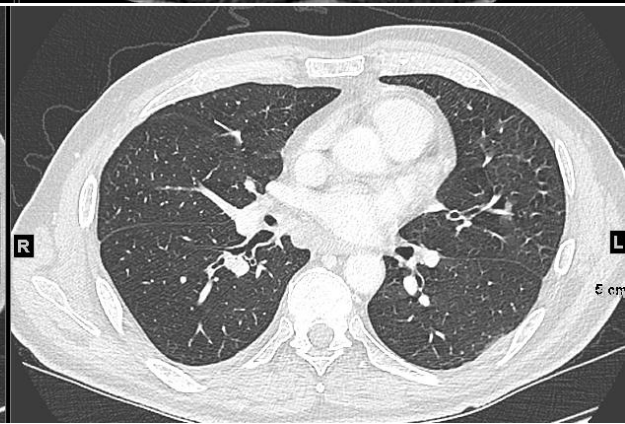
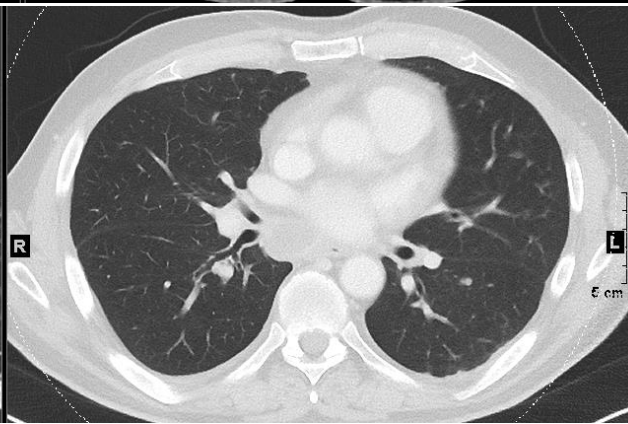
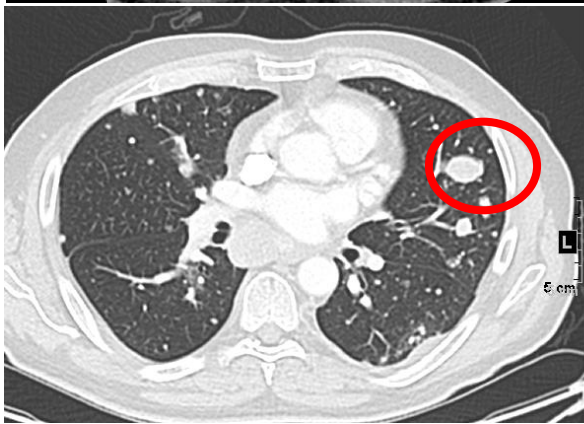
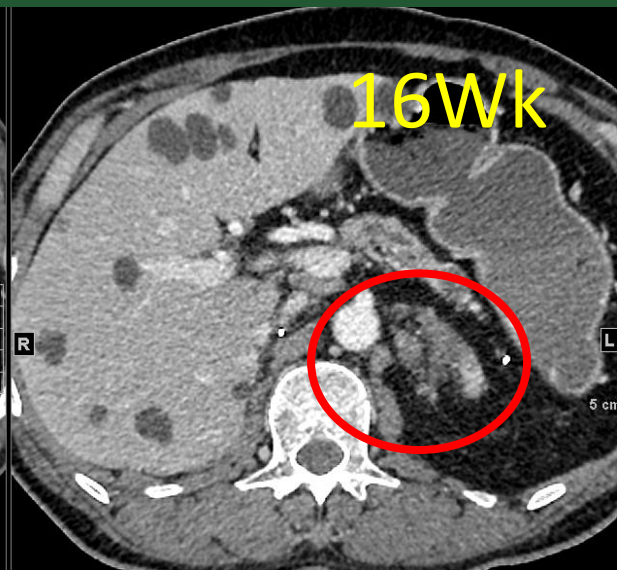
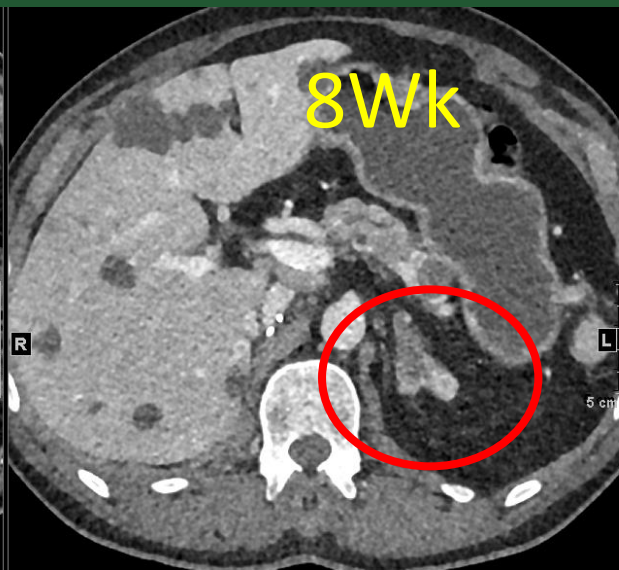
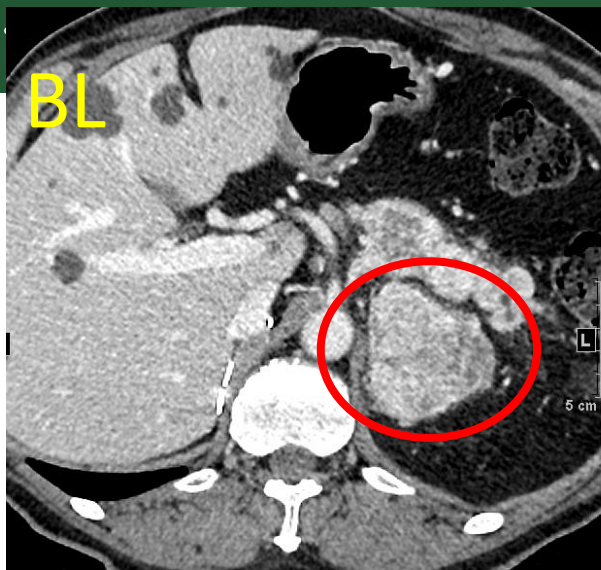
# 11<sup>ème</sup> Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

## BL

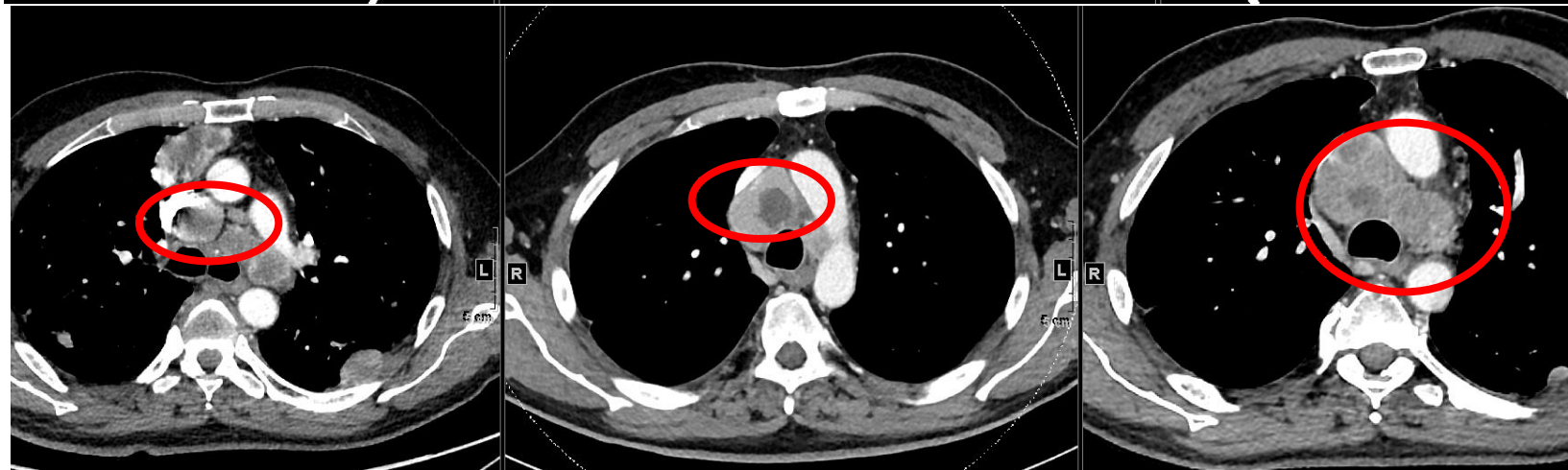


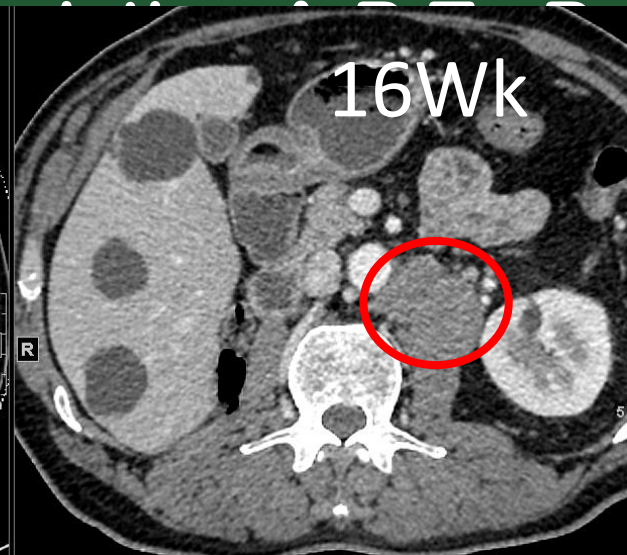
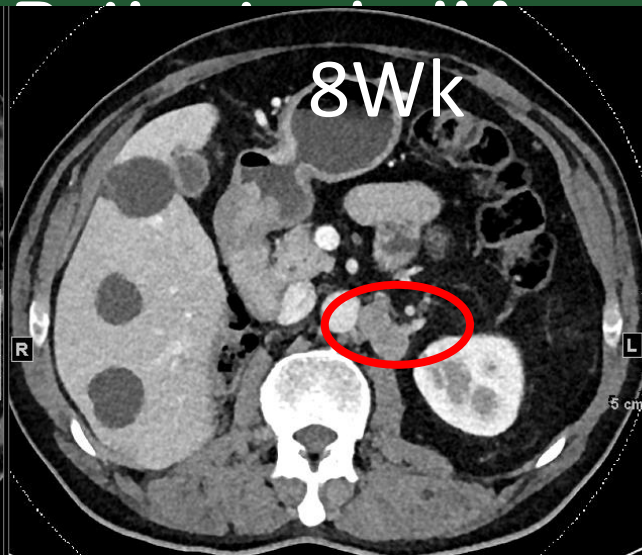
## 8Wk



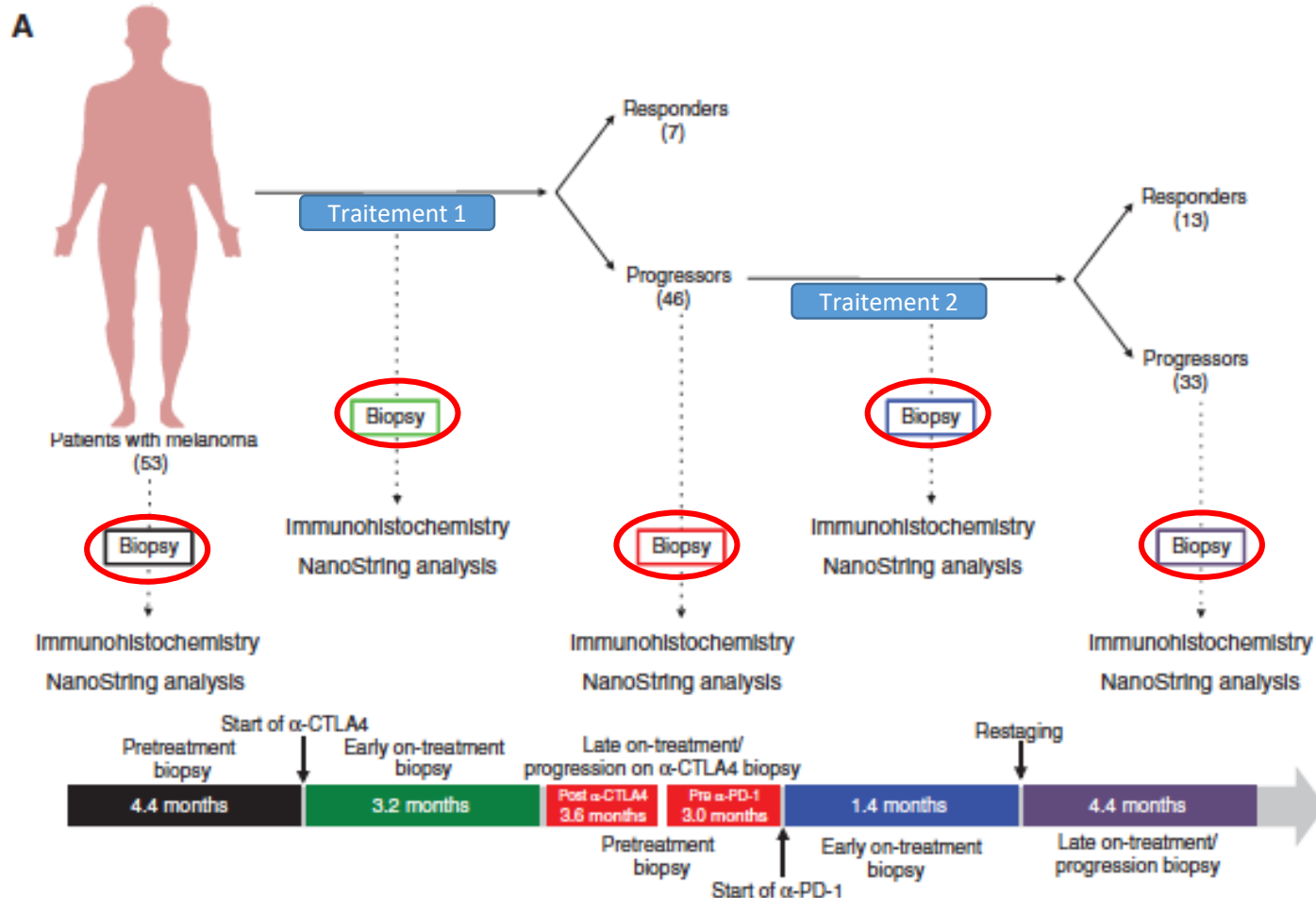






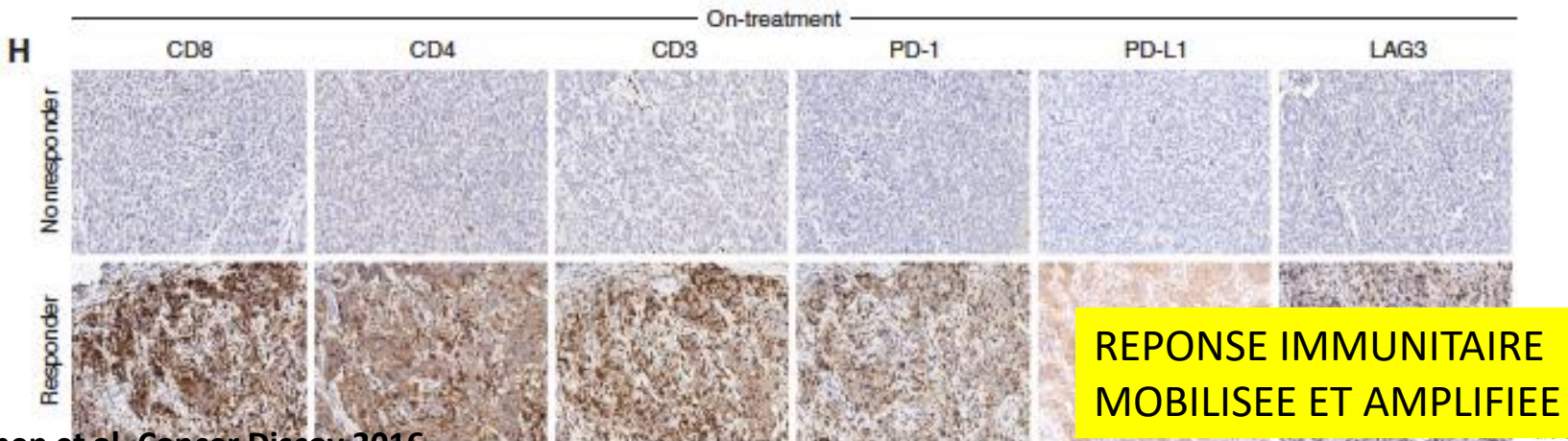
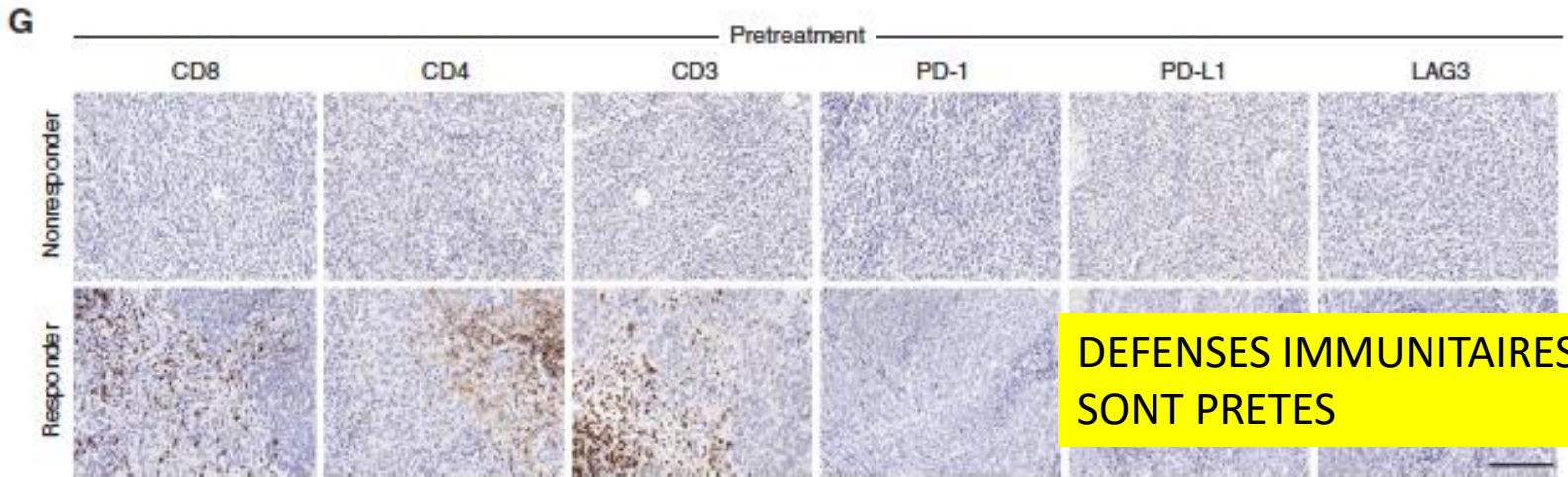


## Essai clinique pour comprendre les mécanismes de sensibilité / résistance



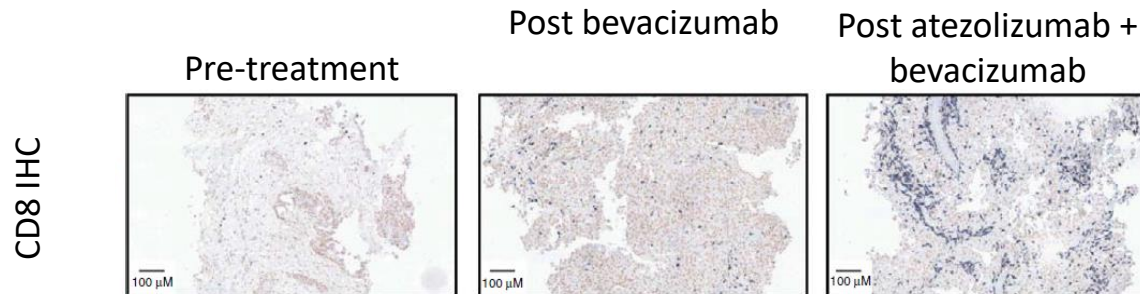
## Mieux comprendre pour mieux traiter

anti-PD-1 therapy



## Comment induire /permettre reponse immunitaire?

- Sommes nous capable de declencher
  - Strategie vaccinale?
  - Strategie de **sequence** de traitement



RECRUTER LES  
DEFENSES  
IMMUNITAIRES

Figures reprinted from Wallin JJ, et al. *Nat Commun.* 2016;7:12624.

## Synthèse

- La Recherche repose sur de multiples acteurs
- Se dessine autour du patient et avec les patients
- Nécessite l'investissement de tous