

# Thérapies Moléculaires Ciblées

Jean-Philippe SPANO

02 OCTOBRE 2008



Service d'Oncologie Médicale  
Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière

# Traitements en Oncologie

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie cytotoxique
- Hormonothérapie
- **Thérapies Moléculaires Ciblées**
- Soins de support (nutrition, douleurs, bisphosphates...)

# Thérapies moléculaires ciblées : Une nouvelle approche

- Avant :

développement pragmatique

*agent* → *activité* → *mécanisme d'action*

- Maintenant :

développement rationnel

*mécanisme d'action* → *agent* → *activité*

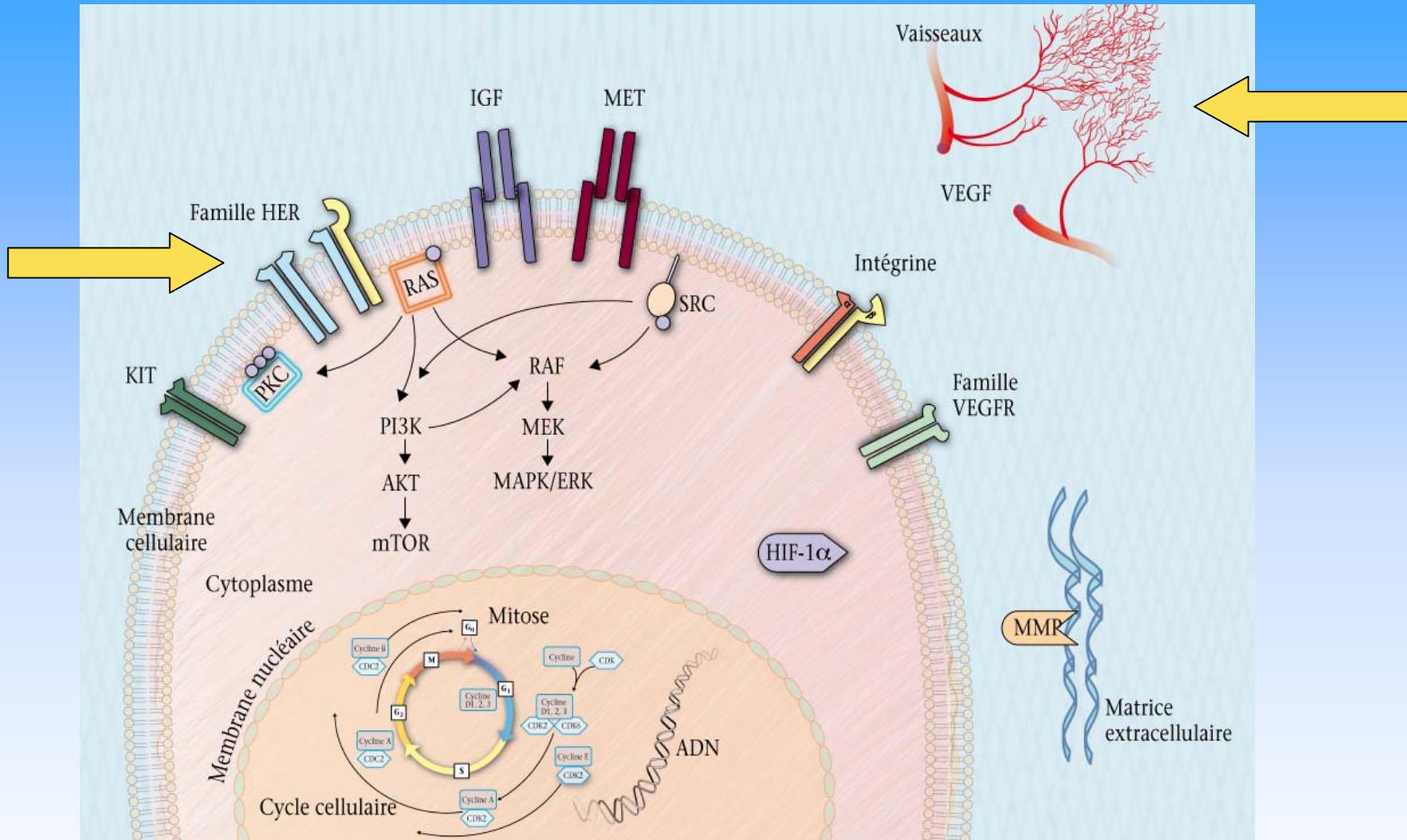
# Identifier la cible

- Meilleurs outils de biologie moléculaire
- Meilleure compréhension de l'oncogénèse

***Attention !***

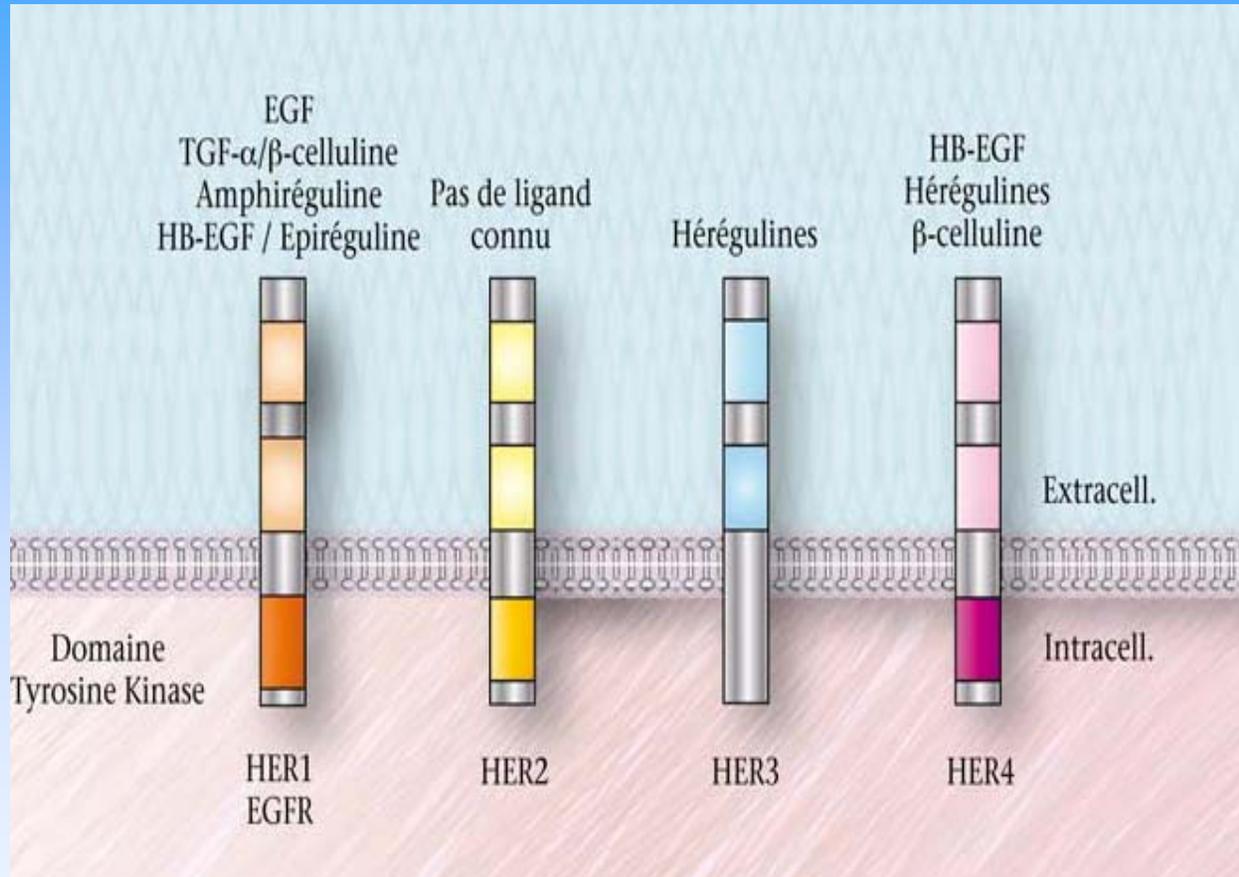
***La présence d'une molécule à propriété  
oncogénique n'en fait pas une cible***

# Bases fondamentales de l'oncogénèse

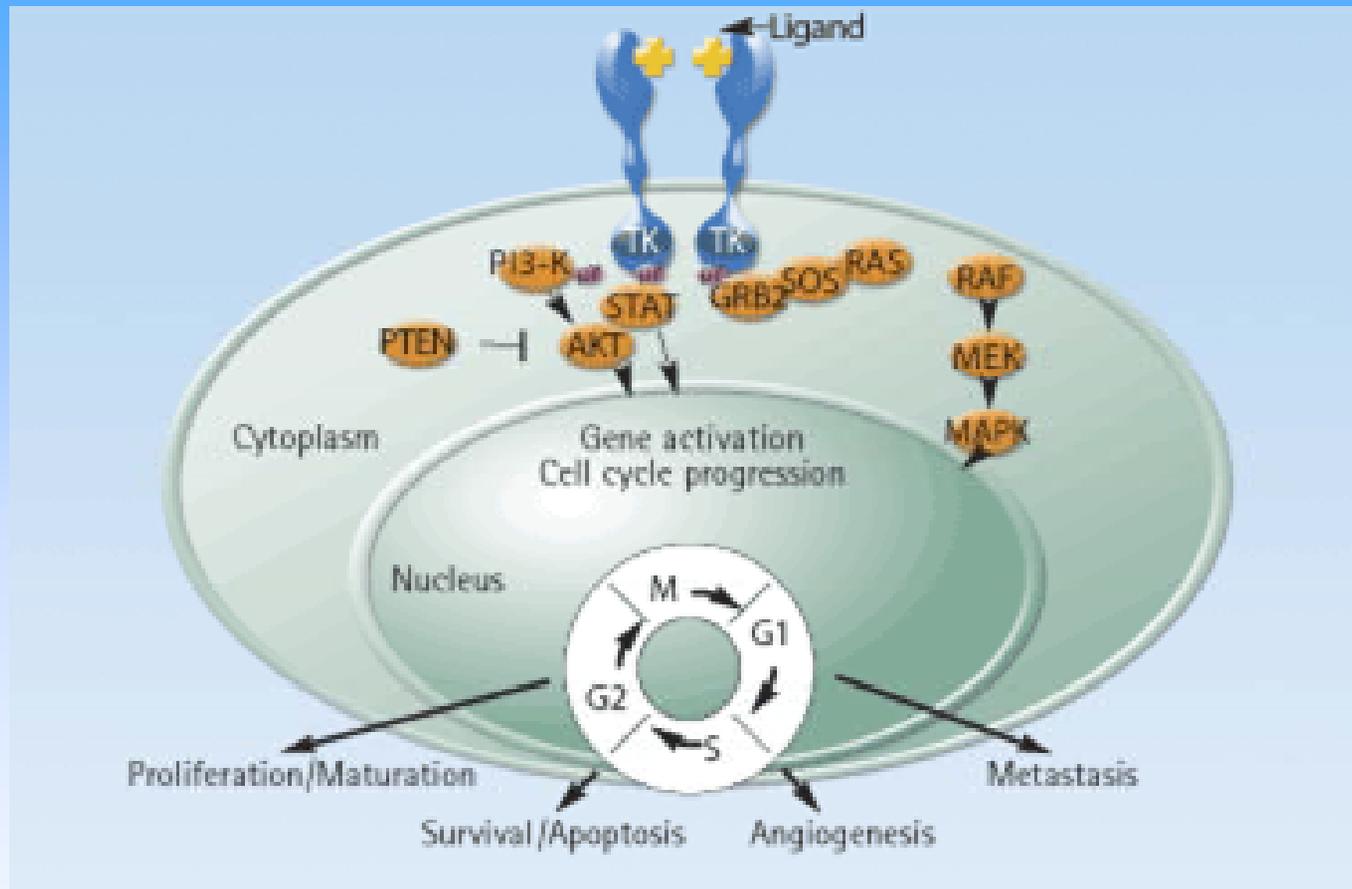


# Famille HER

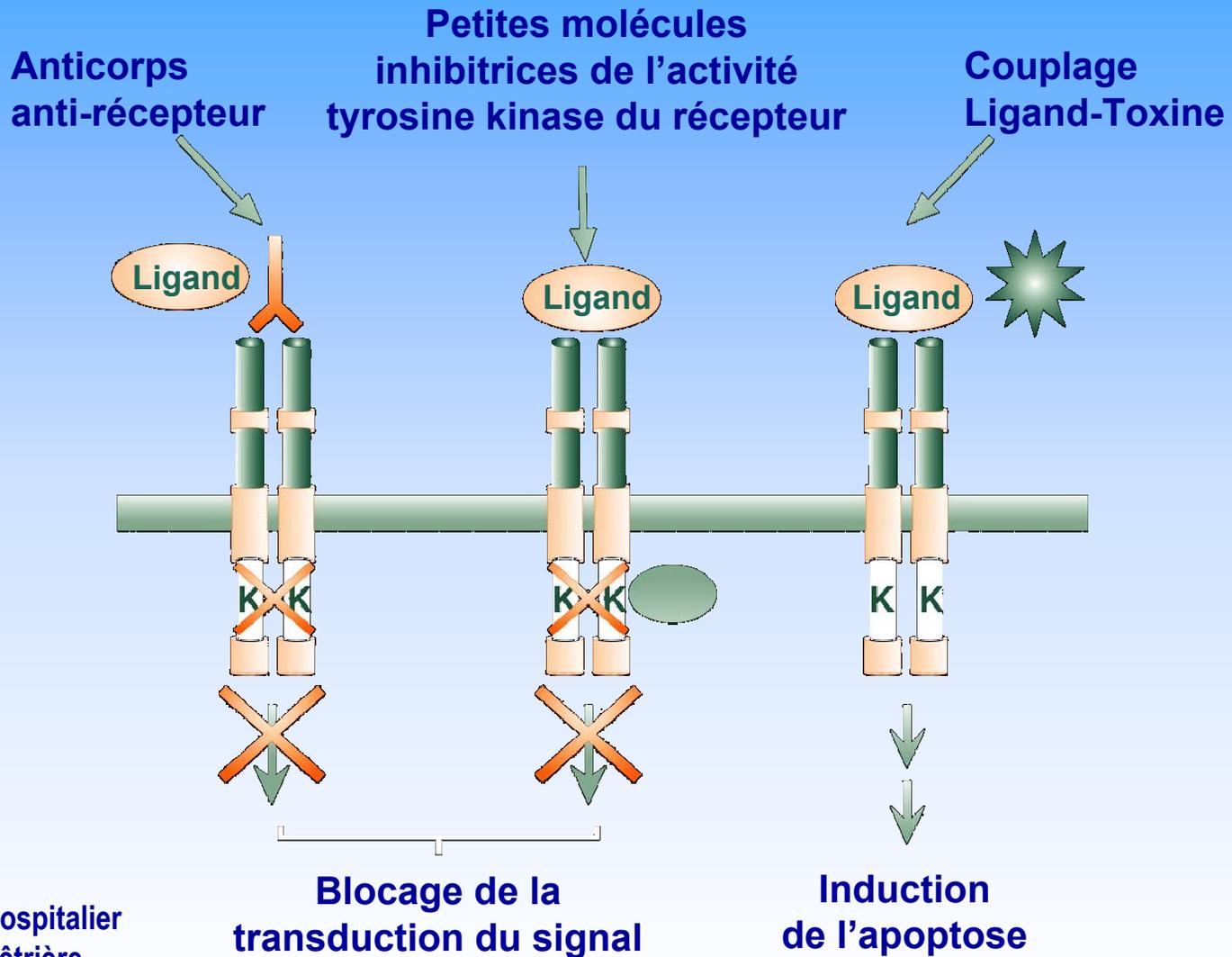
# Cibler les récepteurs HER



# Voies d'aval

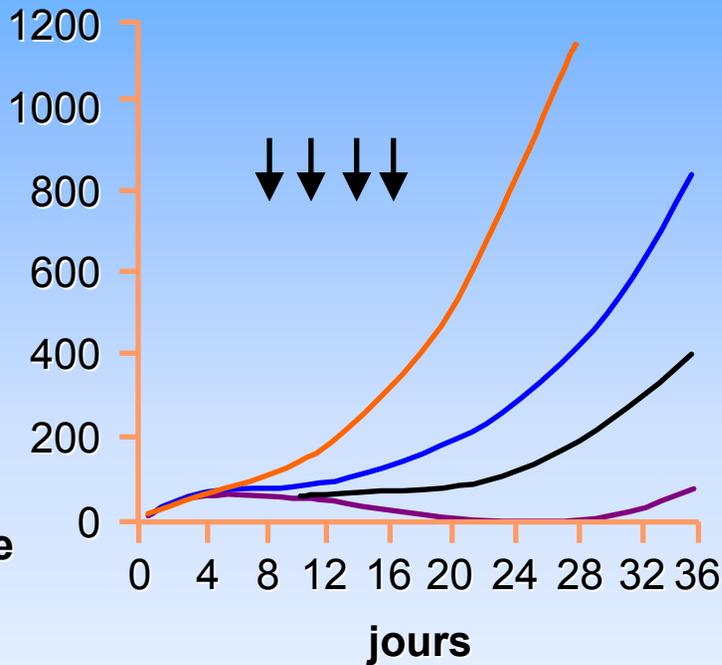


# Inhibition des récepteurs

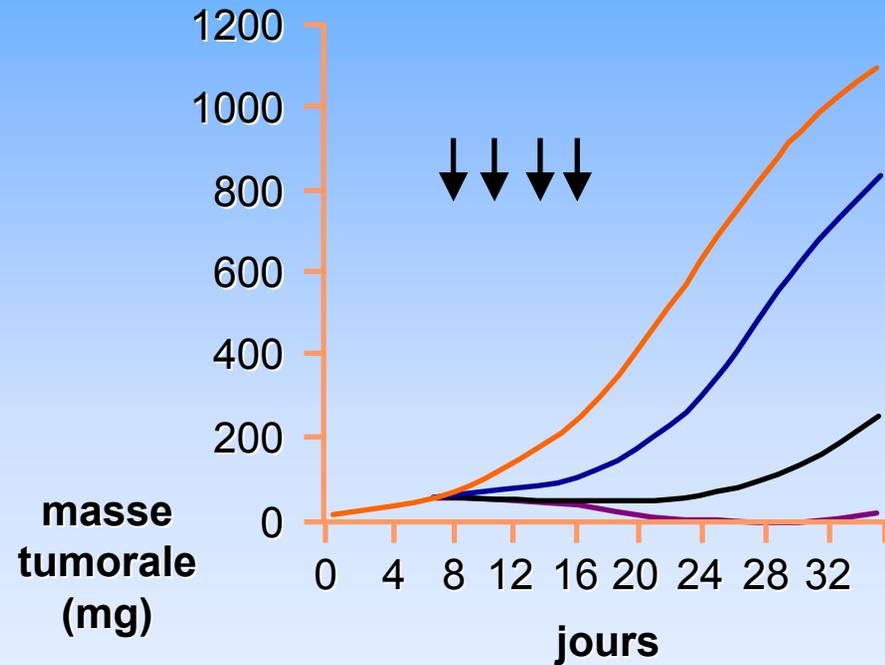


# Activité sur xénogreffes

## LX-1 Poumon



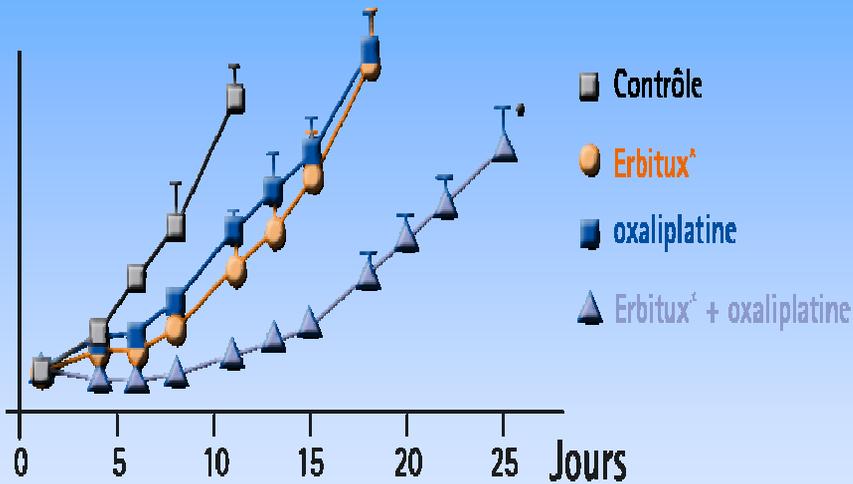
## PC-3 Prostate



— contrôle — ZD1839 — Paclitaxel — ZD1839 + paclitaxel

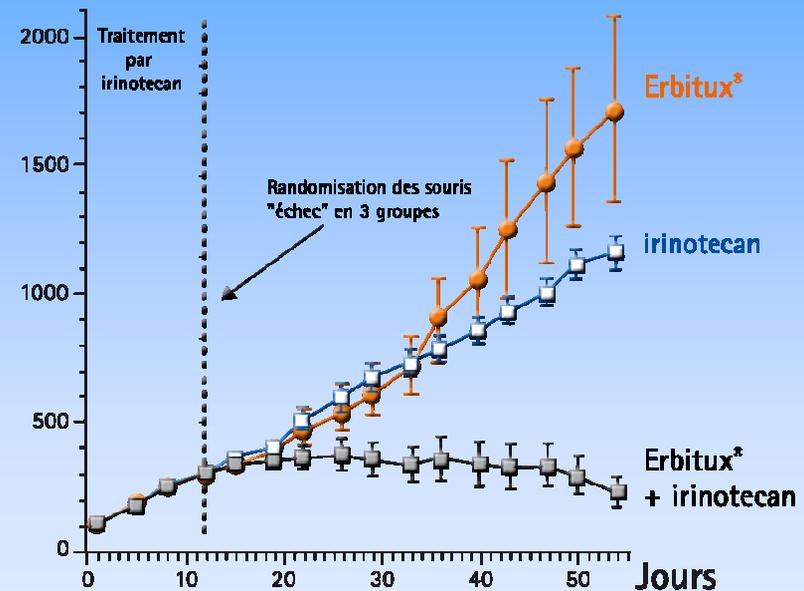
# Activité sur xénogreffes

- Synergie cetuximab + oxaliplatine  
(xénogreffes de carcinome colique humain HT29)



\*  $p < 0,0001$  par rapport à l'oxaliplatine seul

- Levée de la résistance à l'irinotecan  
(modèle de carcinome colique résistant à l'irinotecan)

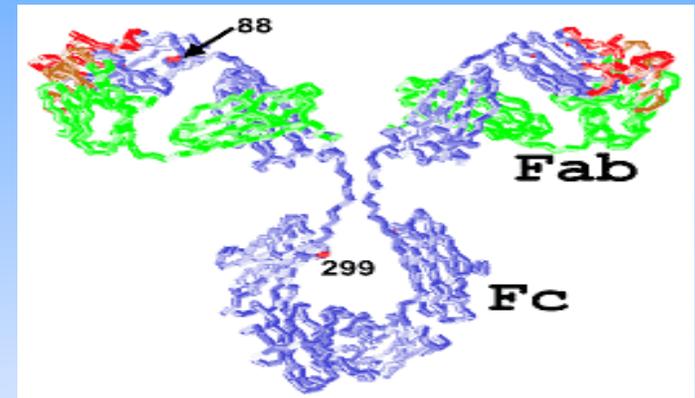


Balin-Gauthier D *et al.*  
*Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57:709-18.

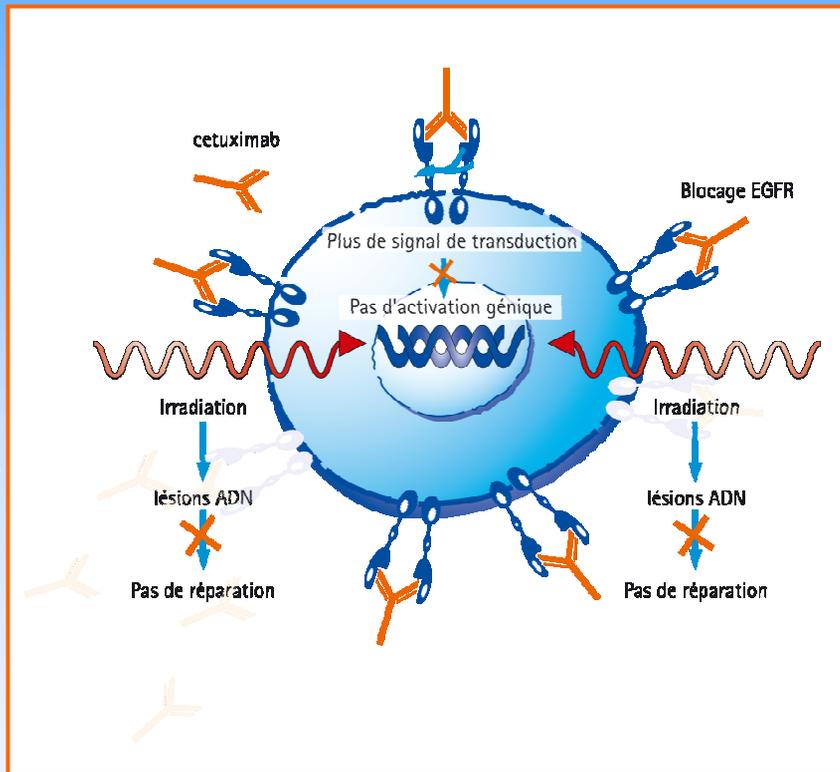
Prewett M *et al.* AACR 2005

# Cetuximab

- Anticorps monoclonal ciblant HER1
- Blocage de la liaison des ligands endogènes avec une affinité pour le récepteur 5 à 10 fois supérieure
- Induit l'internalisation de l'EGFR
- Administration hebdomadaire (toutes les 2 semaines)
- Traitement des cancers des CCRm, cancers ORL localement avancés (AMM)



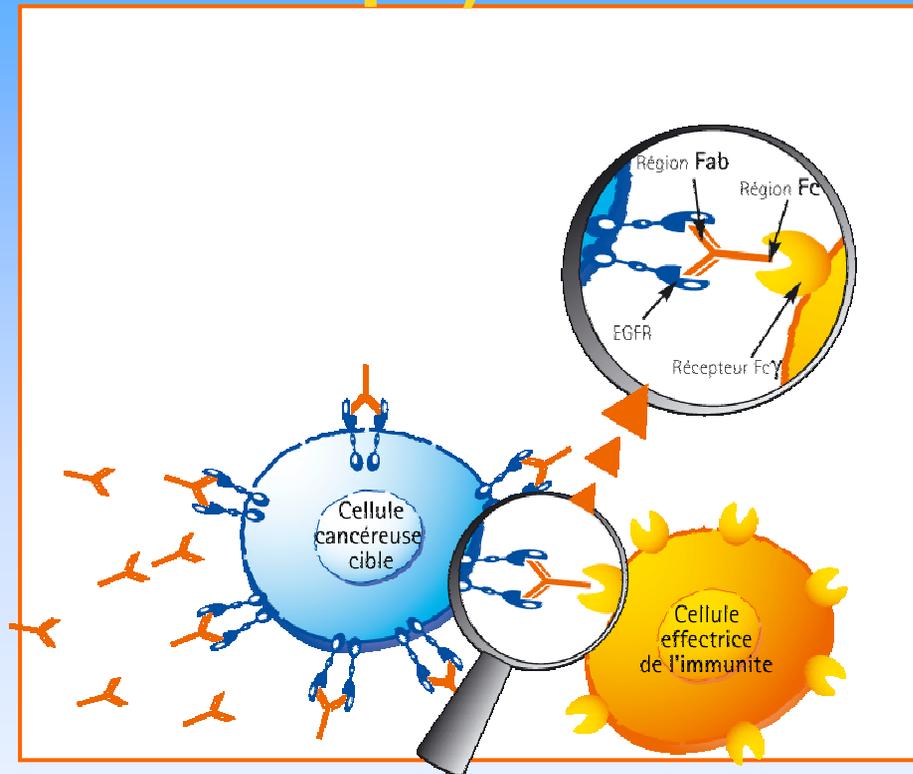
# Mécanisme d'action direct : inhibition de l'EGFR (1-4)



- Inhibition de la prolifération cellulaire
- Restauration de l'apoptose
- Inhibition de la dédifférenciation
- Inhibition de la production de facteurs angiogéniques
- Réduction de la néovascularisation tumorale
- Réduction des métastases
- Inhibition de la réparation des lésions ADN après irradiation

- 1) RCP Erbitux®
- 2) Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002;94(5):1593-611.
- 3) Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol* 2001;13(6):506-13
- 4) Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000;6(6):2166-74.

# Mécanismes d'action indirects : ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps)<sup>(1-3)</sup>

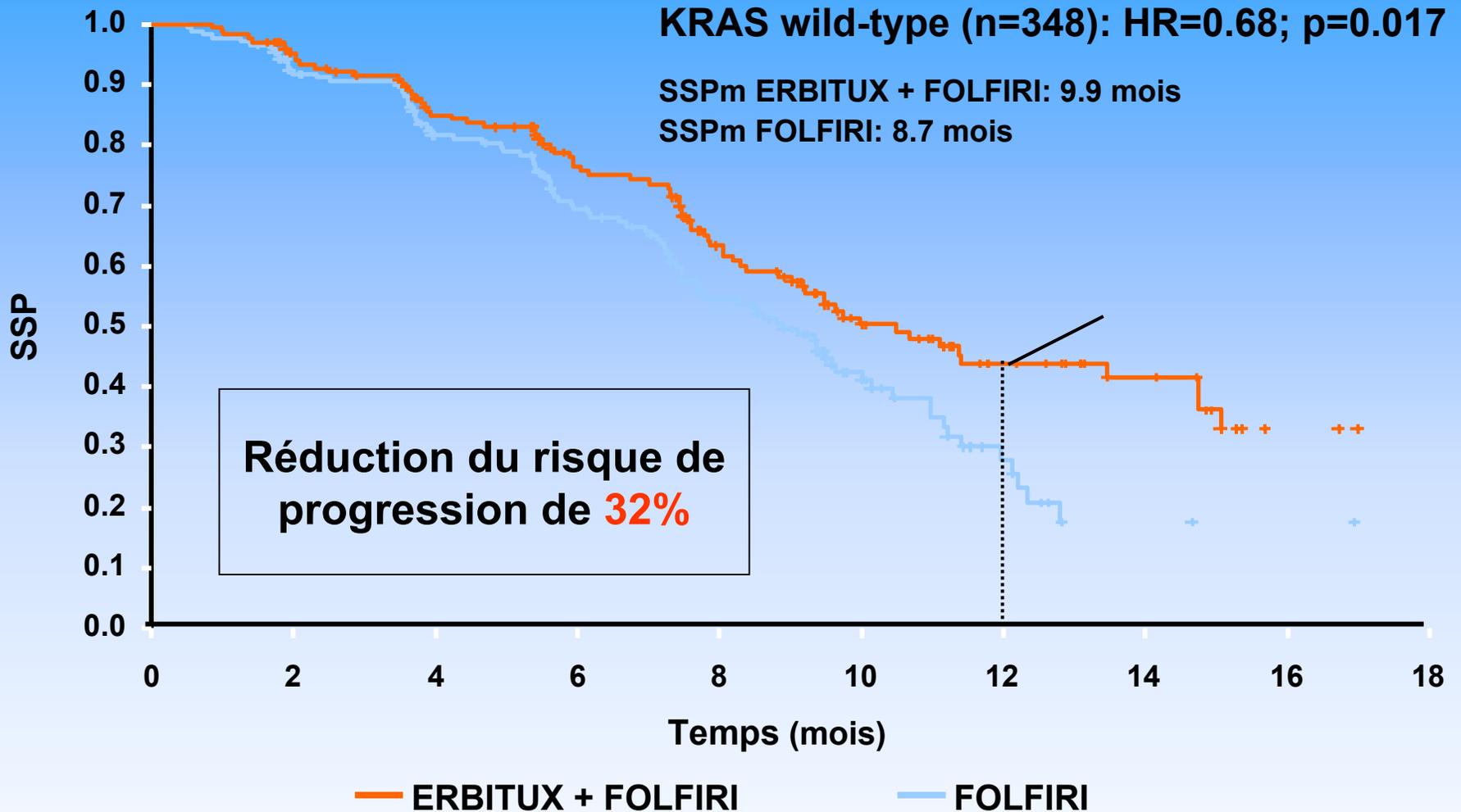


- Liaison et interaction des cellules effectrices de l'immunité (monocytes, macrophages, cellules NK ...) grâce à leurs récepteurs Fc $\gamma$  présents à leur surface
- Déclenchement de l'ADCC, spécifique aux IgG1 et IgG3
- Lyse cellulaire, phagocytose

- 1) Iannello A, Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer Metastasis Rev* 2005;24(4):487-99.
- 2) Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat Rev Cancer* 2001;1(2):118-29.
- 3) Teillaud JL-Unité INSERM 255-Revue vivante n°1-Les anticorps thérapeutiques-2005-site internet : [http://www.vivantinfo.com/uploads/media/Anticorps\\_therapeutiques\\_01.pdf](http://www.vivantinfo.com/uploads/media/Anticorps_therapeutiques_01.pdf)

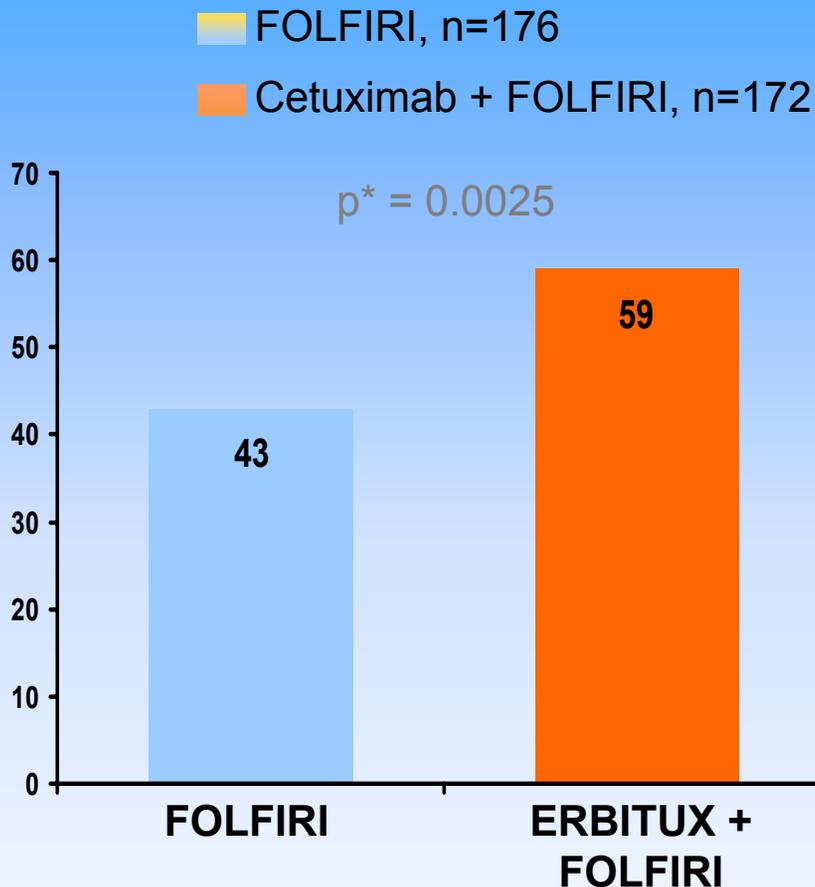
# Cétuximab et CCRm (AMM)

1<sup>ère</sup> ligne métastatique, étude CRYSTAL



# Cétuximab et CCRm (AMM)

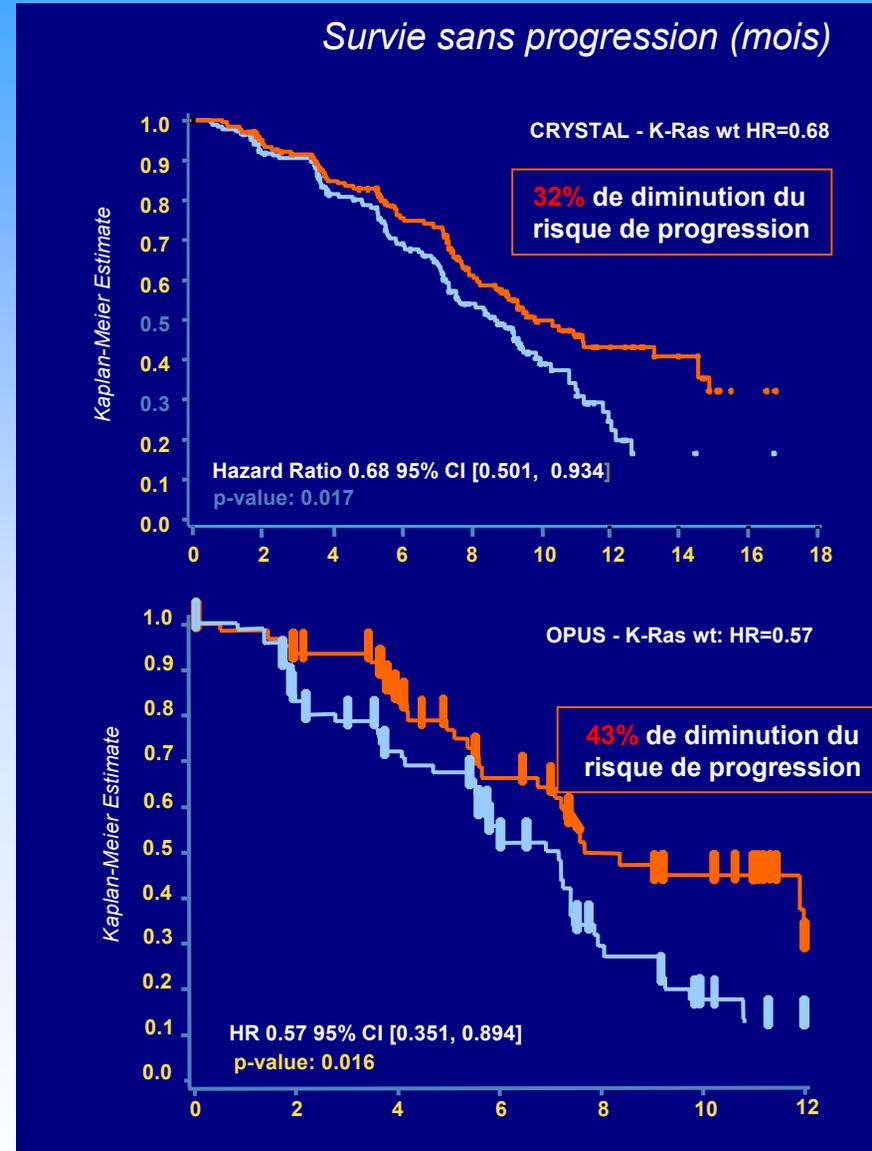
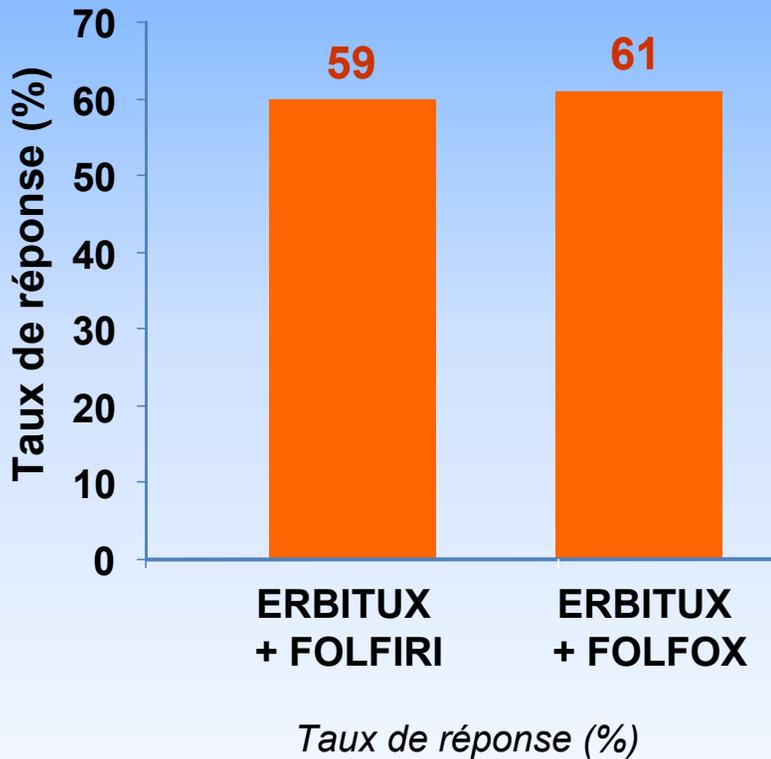
## 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, étude CRYSTAL



	FOLFIRI %	Cetuximab + FOLFIRI %
CR	0	1.2
PR	43.2	58.1
SD	43.8	30.8
PD	9.1	5.2
<b>ORR</b>	<b>43.2</b>	<b>59.3</b>
95%CI	[35.8 – 50.9]	[51.6 – 66.7]
<b>DCR**</b>	<b>87.0</b>	<b>90.1</b>

# Cétuximab et CCRm (AMM)

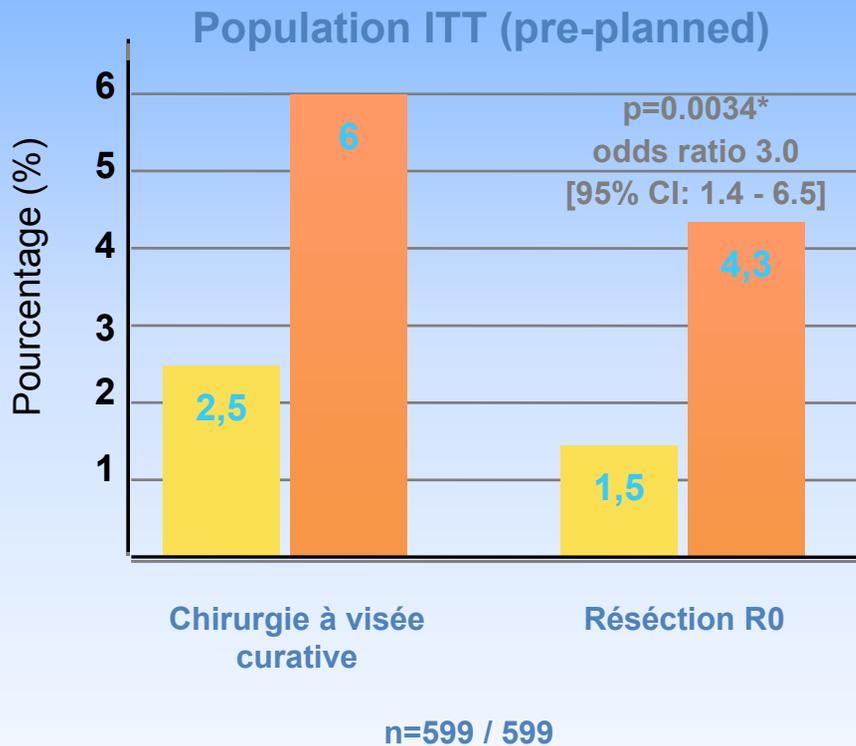
1<sup>ère</sup> ligne métastatique, études  
CRYSTAL et OPUS



# Cétuximab et CCRm (AMM)

1<sup>ère</sup> ligne métastatique, étude CRYSTAL : Résécabilité secondaire sur population globale

- FOLFIRI seul
- Cetuximab + FOLFIRI

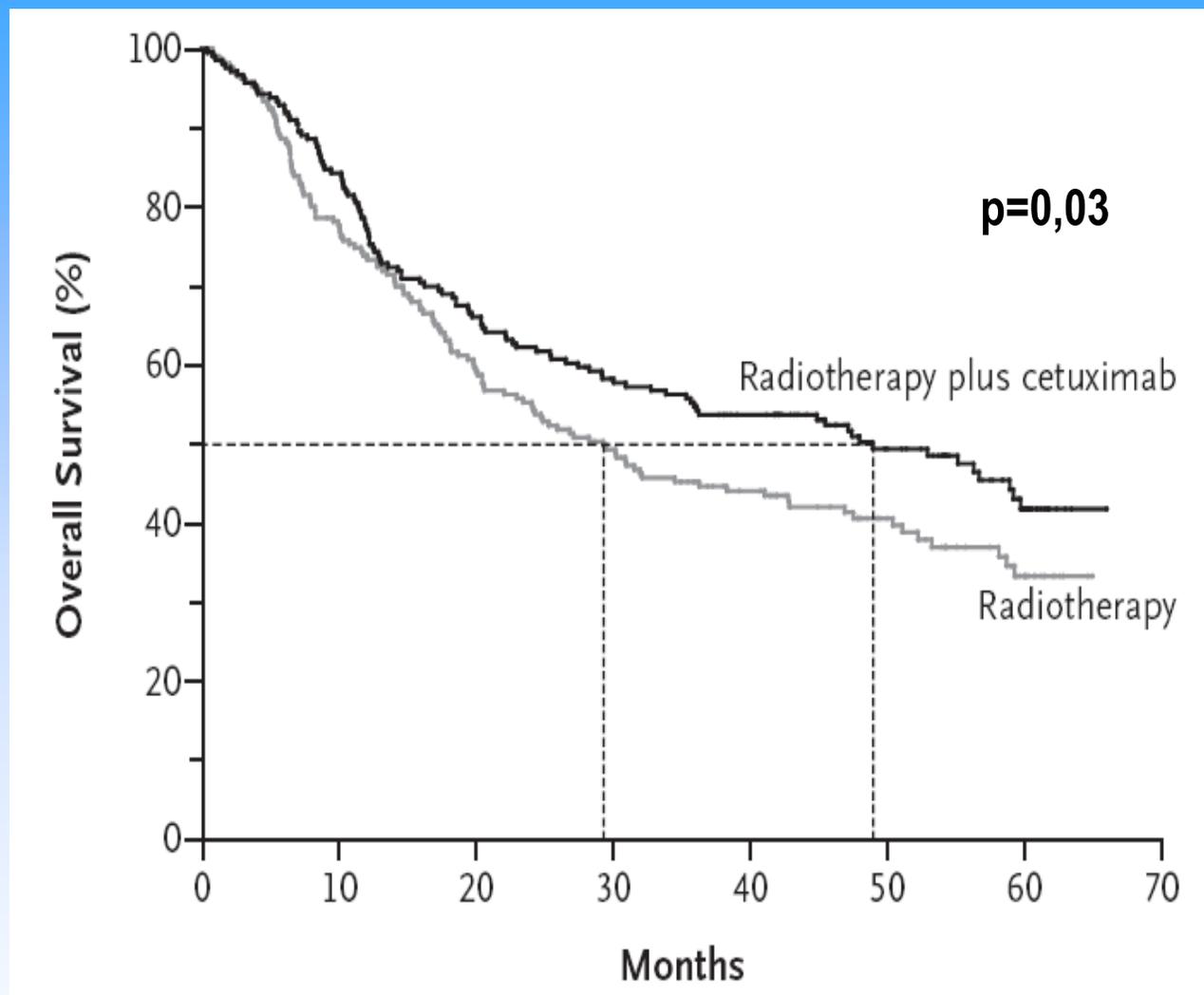


Population avec métastases hépatiques isolées (exploratoire)



# Cétuximab et cancers VADS LA (AMM)

n=424

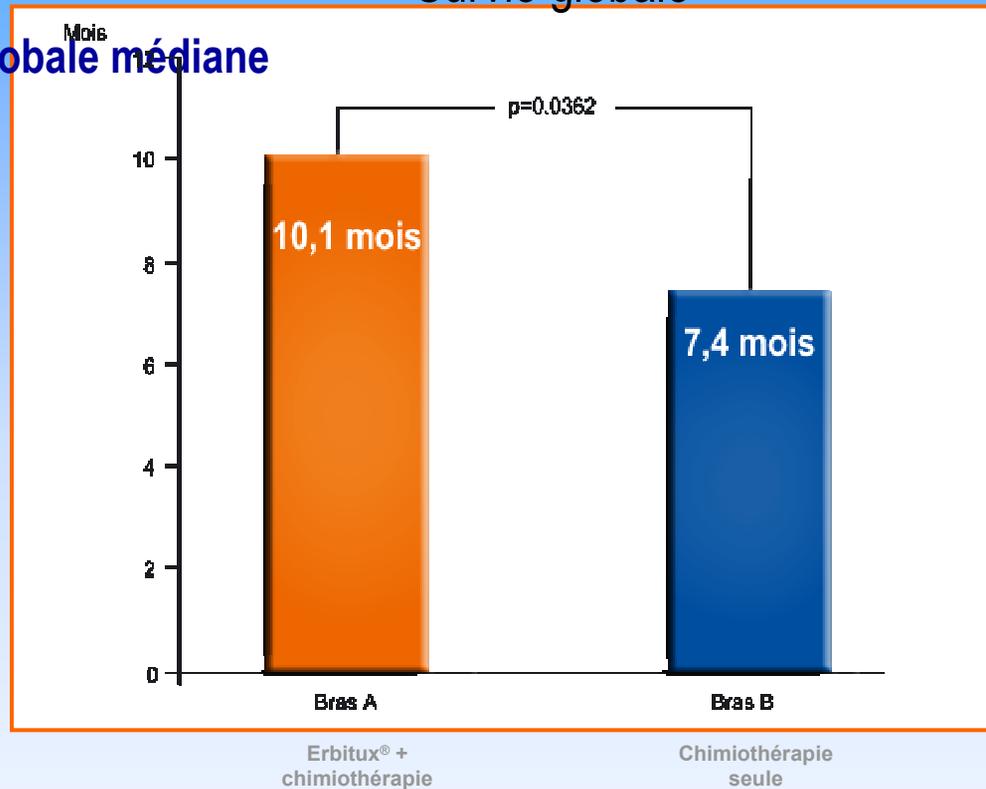


# Cétuximab et cancers VADSm (AMM en cours)

1<sup>ère</sup> ligne métastatique, étude EXTREME

Survie globale

○ Survie globale médiane

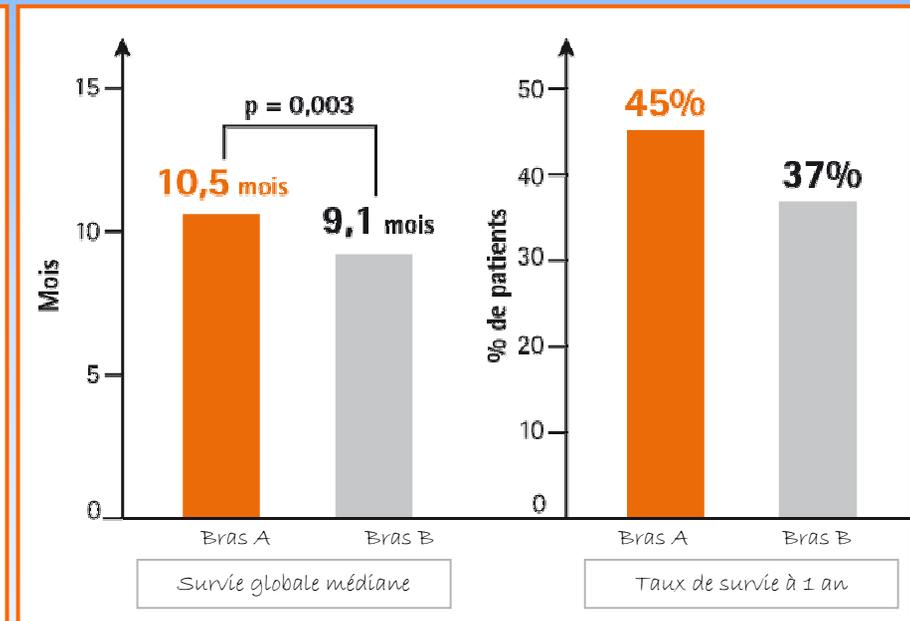
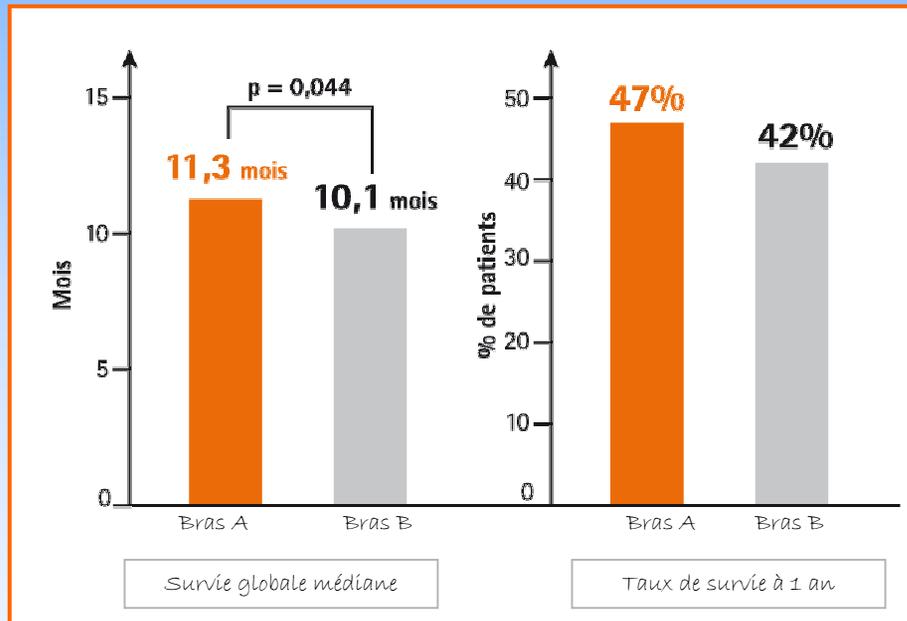


# Cétuximab et cancers CBNPCm (AMM en cours)

## 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, étude FLEX

○ Chez l'ensemble des patients

○ Chez les patients d'origine caucasienne



**ERBITUX**

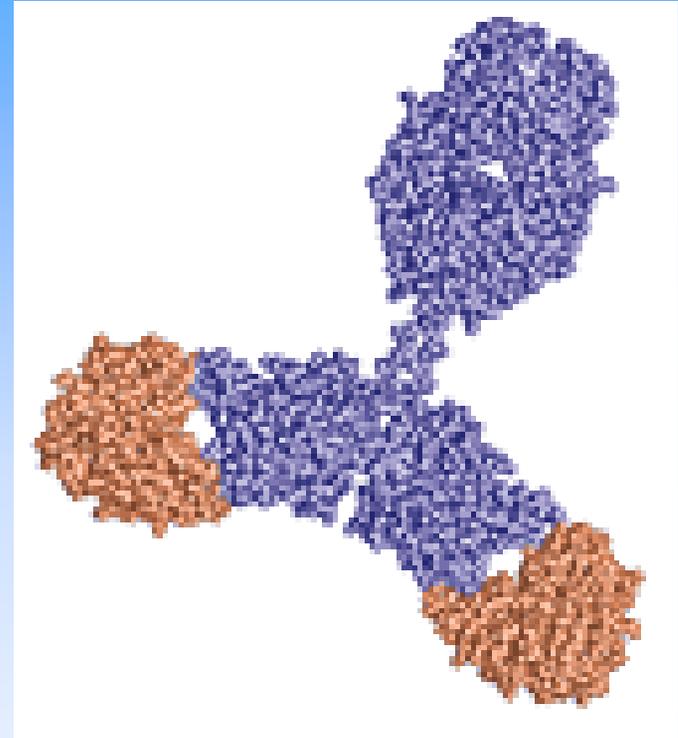


Groupe Hospitalier  
Pitié Salpêtrière

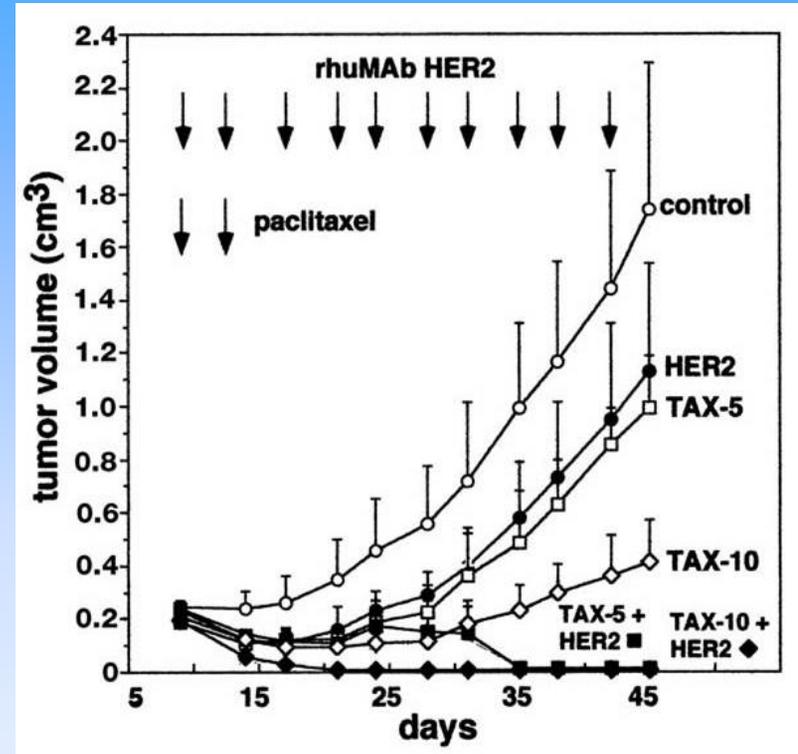
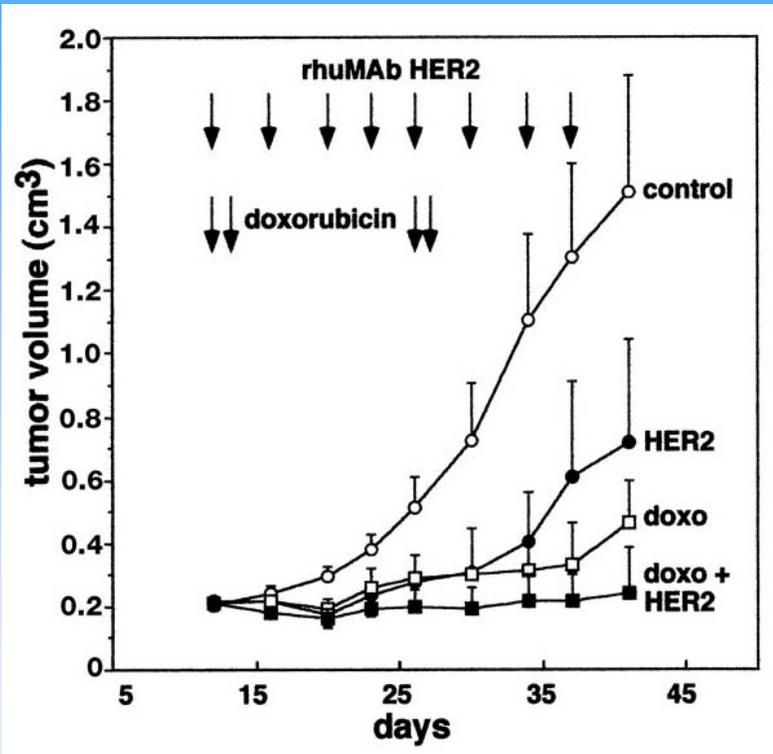
Pirker ASCO 2008

# Trastuzumab

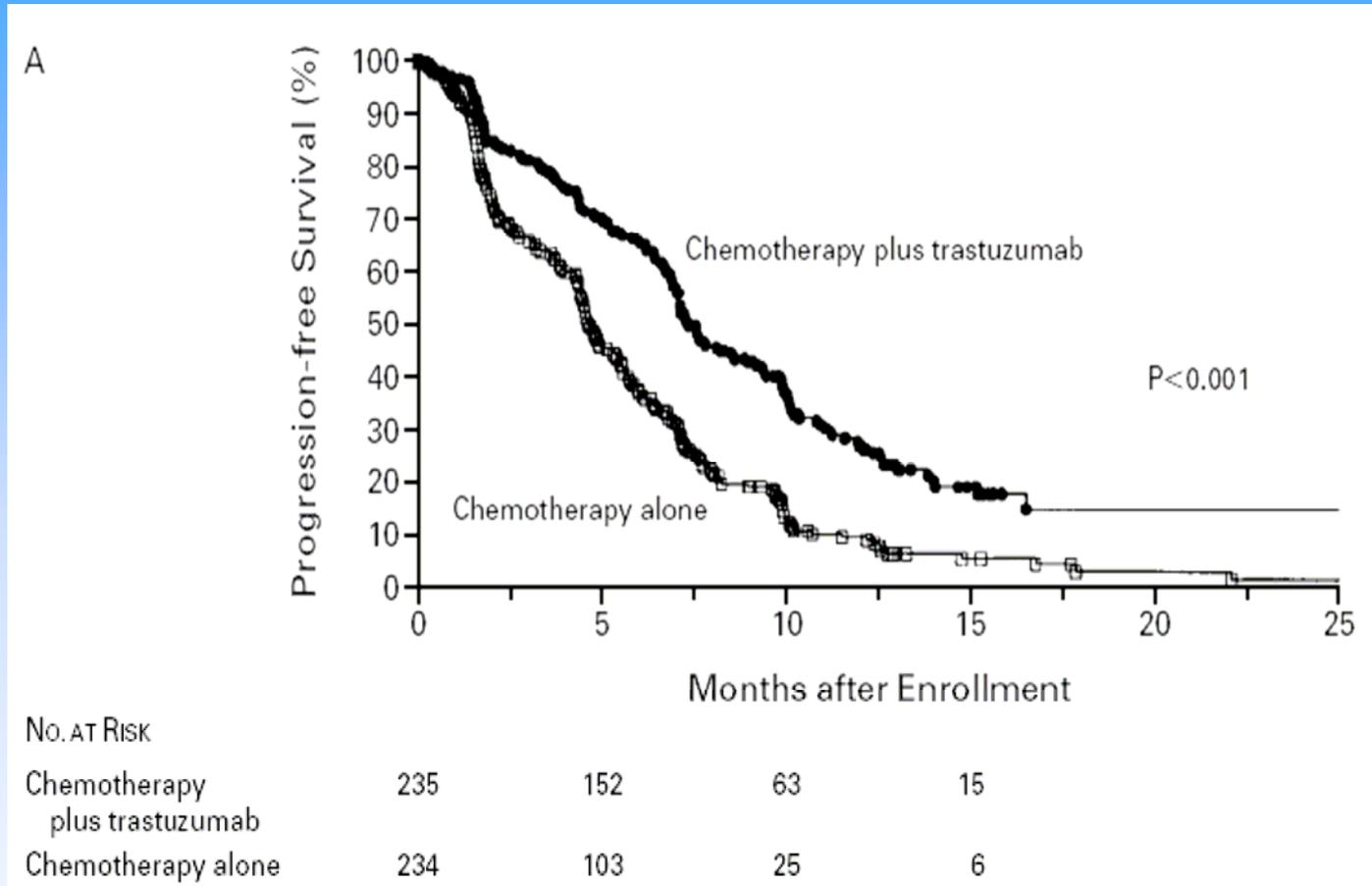
- Anticorps monoclonal ciblant HER2
- Injections IV toutes les 3 semaines
- Traitement des cancers du sein surexprimant **HER2**



# Développement préclinique



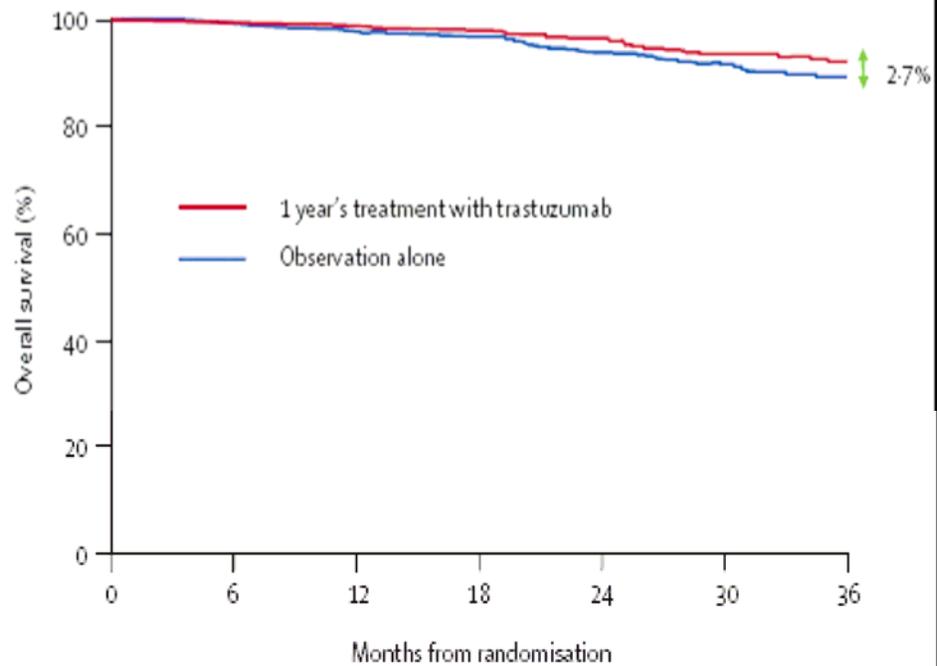
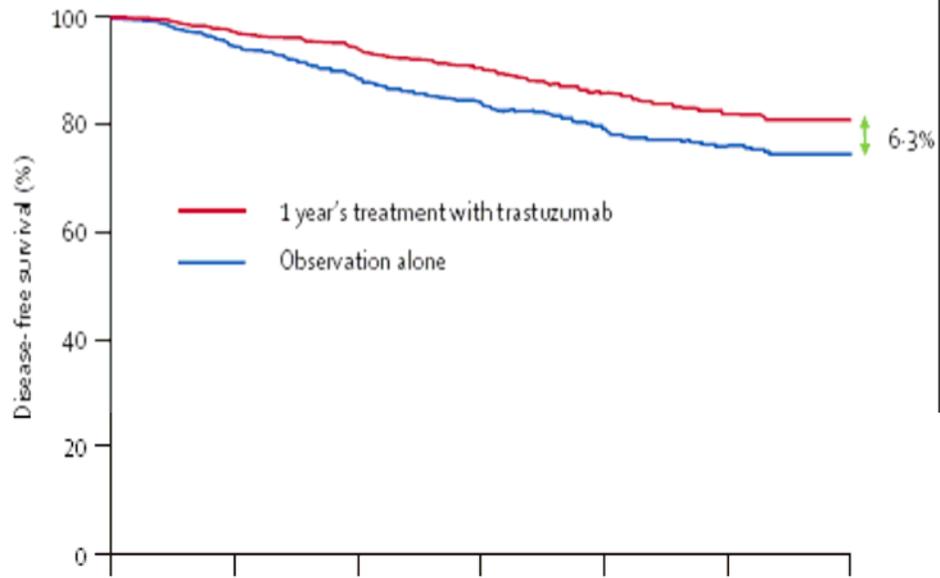
# Développement en situation métastatique



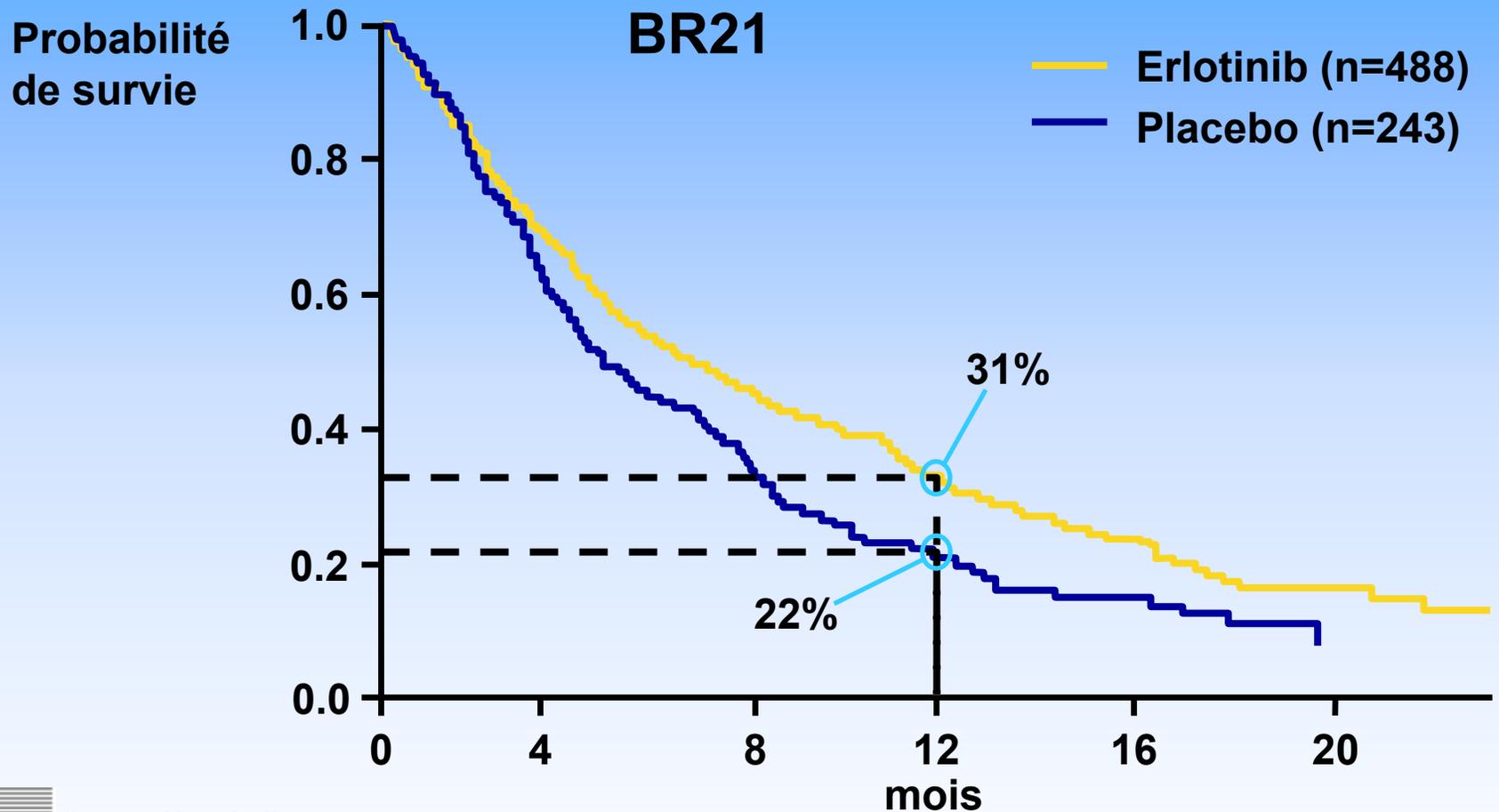
# Études adjuvantes

- Quatre grands essais ont montré une réduction du risque de rechute avec trastuzumab 1 an :
  - HERA : HR = 0.54
  - NSABP / NCCTG : HR = 0.48
  - BCIRG 06 : HR = 0.49
- Un essai de plus petite taille a montré un bénéfice équivalent avec trastuzumab 9 semaines
  - FinHer : HR = 0.42





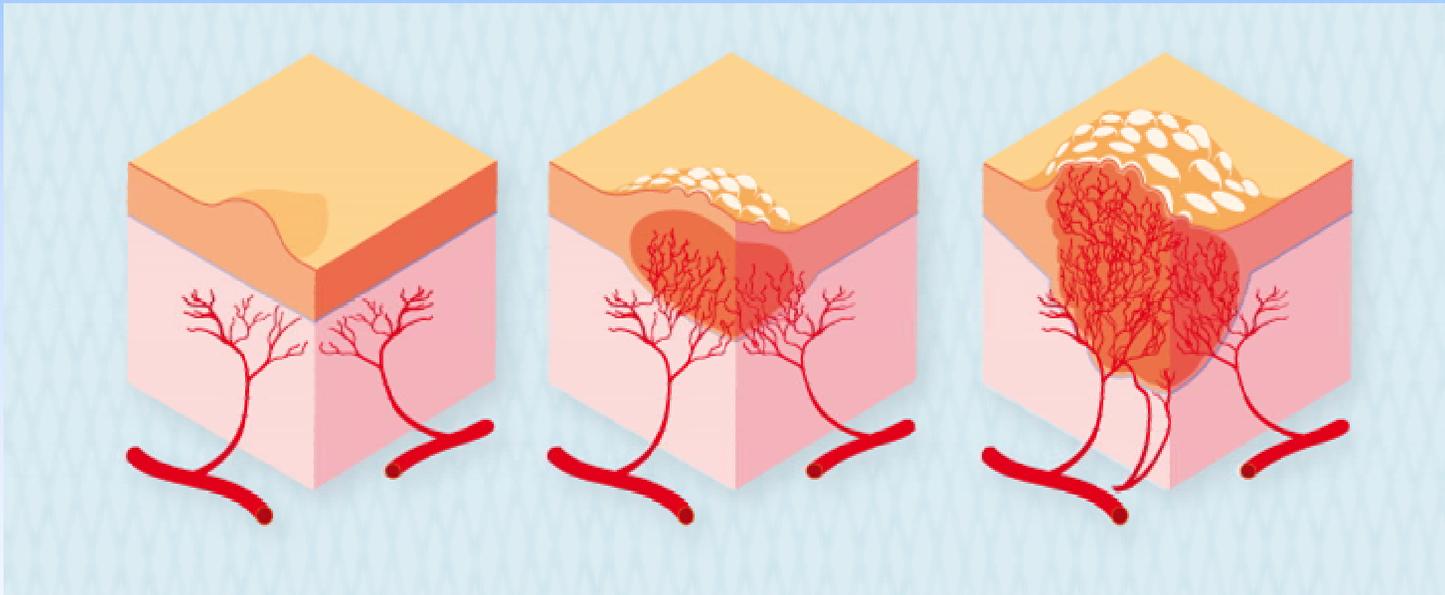
# Erlotinib vs placebo dans le CBNPC 2 ou 3ème ligne



# Angiogenèse

# Angiogenèse

**Principe de base : la formation de nouveaux vaisseaux est indispensable à la croissance tumorale**



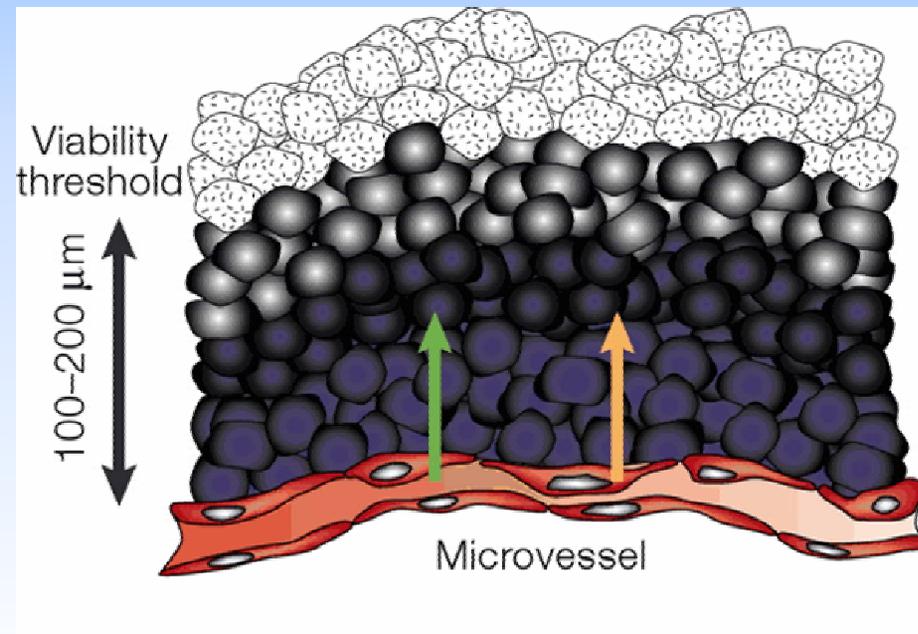
# Cibler l'angiogenèse

- piste thérapeutique en plein développement
- traitement ciblée sur les cellules endothéliales supposées stables sur le plan génétique
- idée : diminuer l'oxygénation tumorale

# Une cible ancienne

1945 : Algire

Les tumeurs ont besoin de générer leur propre réseau vasculaire afin d'obtenir l'oxygène et les nutriments indispensables à leur croissance



# Une cible ancienne



## 1971 : Folkman

« le développement des tumeurs solides est dépendant de l'angiogenèse. Chaque augmentation de la population cellulaire tumorale doit être précédée par une augmentation de néocapillaires »

## 1972 : Folkman

« une stratégie anti-angiogénique pourrait devenir une nouvelle arme thérapeutique dans le traitement du cancer »

# rhuMAb VEGF : bévacizumab



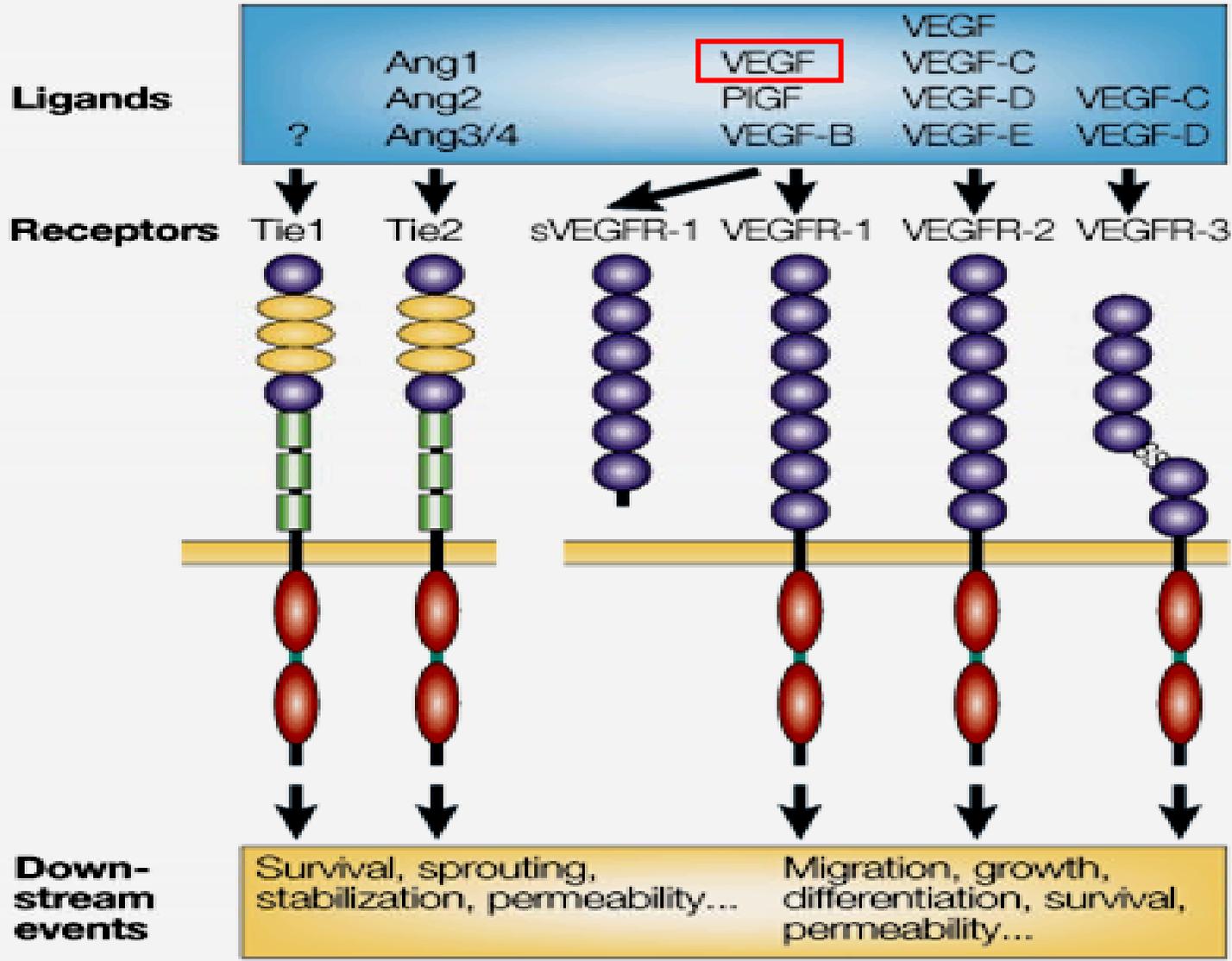
**anticorps humanisé**

**demi-vie : 17 à 21 jours**

**spécificité : VEGF-A**

# ... une cible discutée

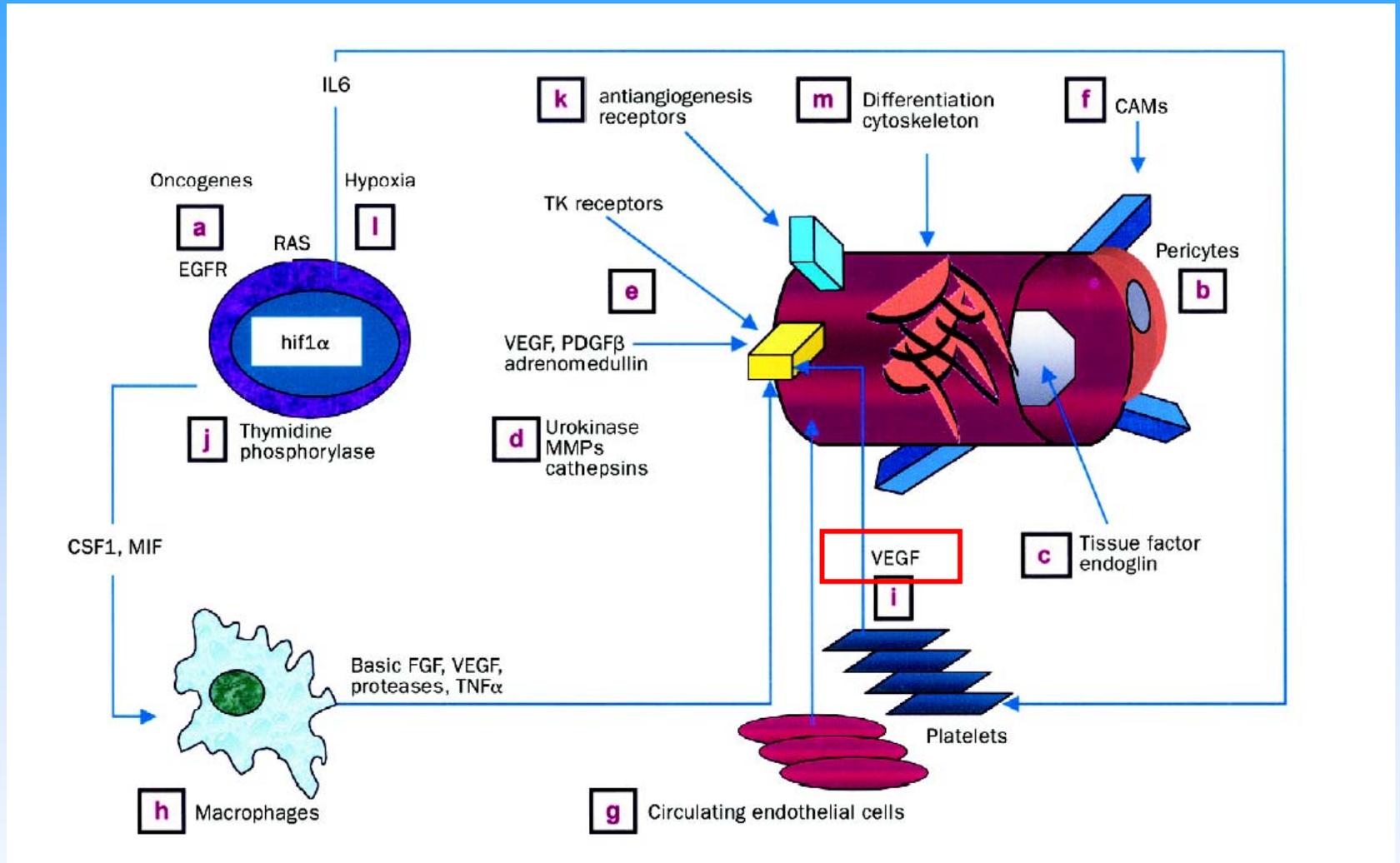
- **quelles toxicités ?**
  - hémorragies
  - accidents vasculaires
  - cicatrisation
  - cycle
  
- **multiplicité des voies liées à l'angiogenèse**



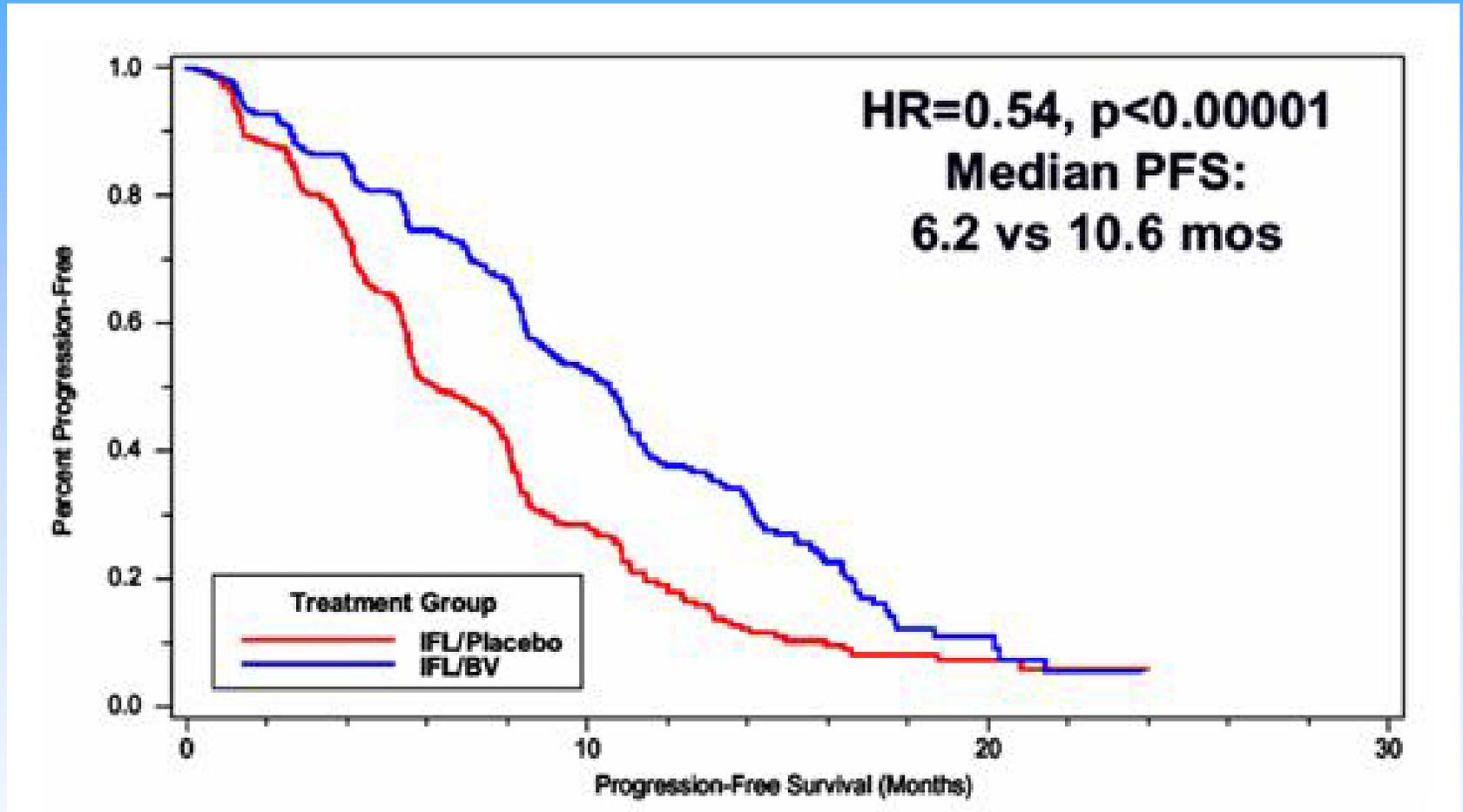
 Ig-like	 Fibronectin III
 EGF-like	 Intracellular



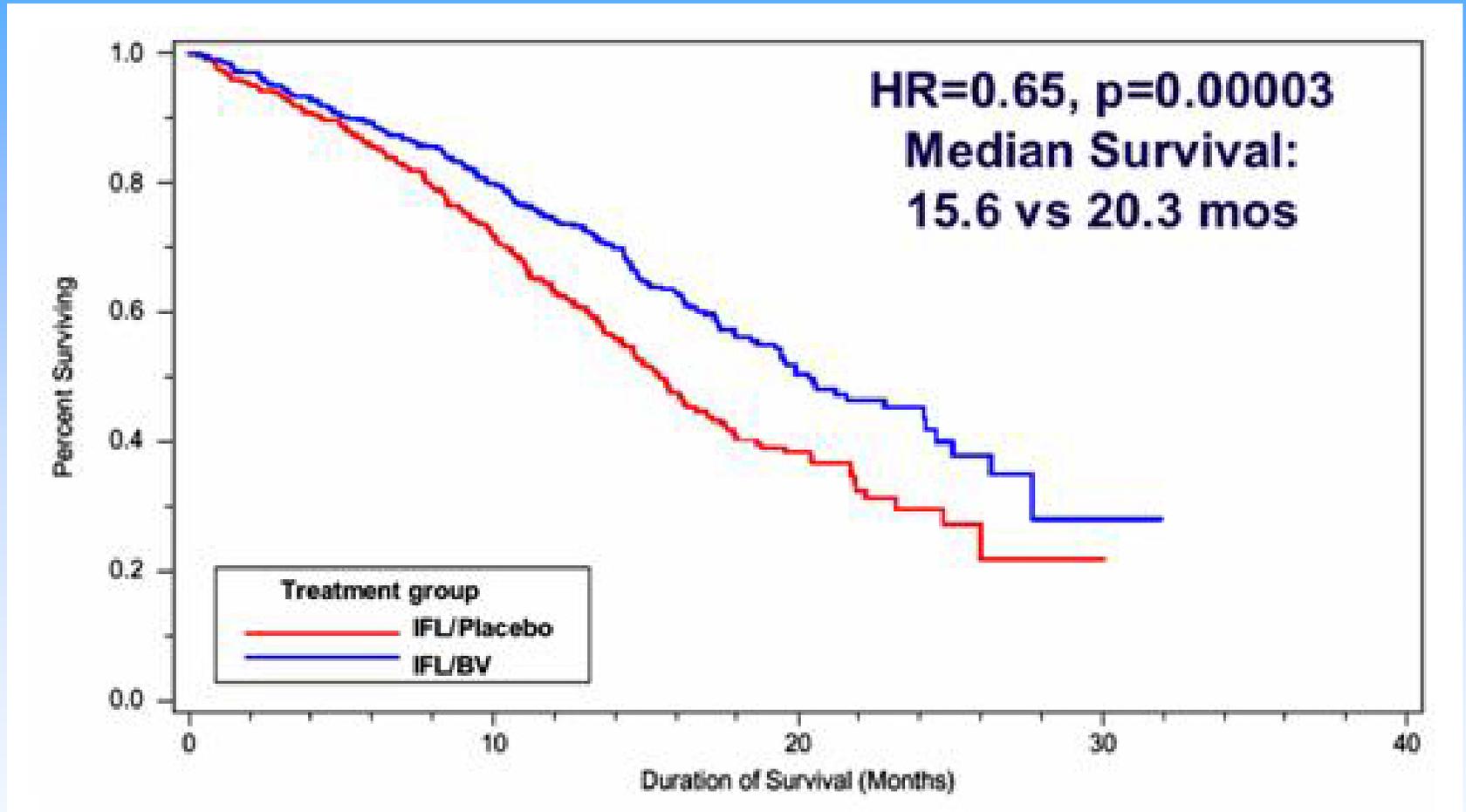
etc...



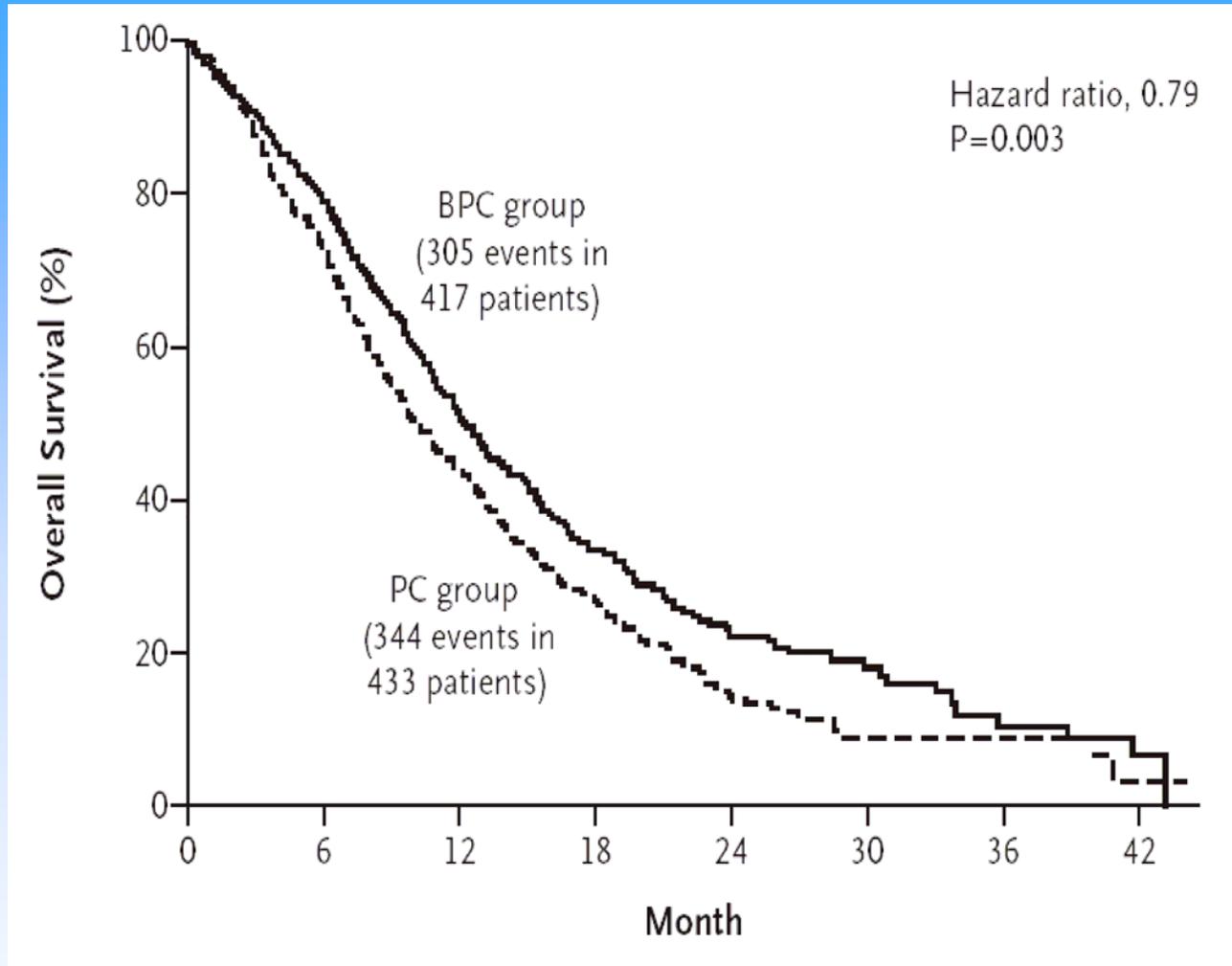
# Bévacizumab : phase II, cancer colo-rectal métastatique



# Bévacizumab : phase II, cancer colo-rectal métastatique

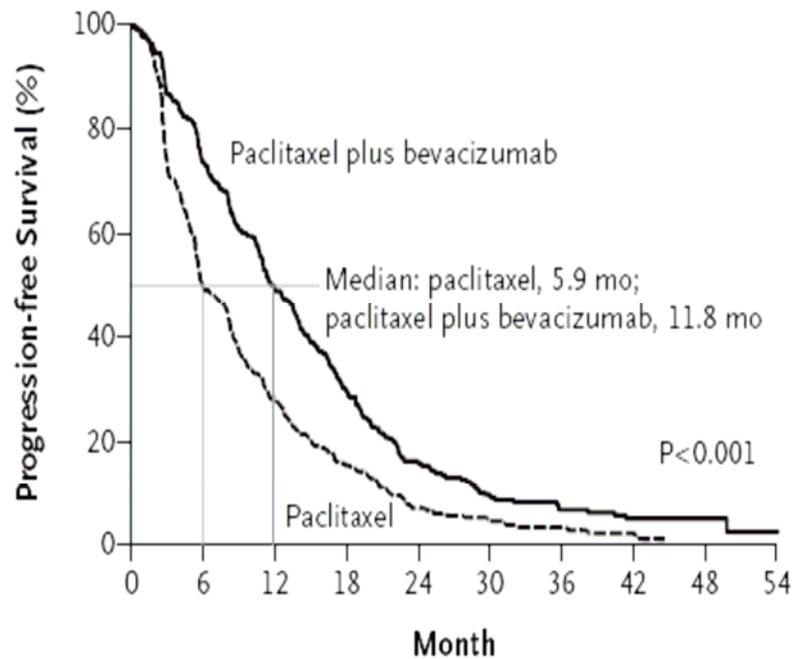


# CBNPC non épidermoïdes



# Cancer du sein

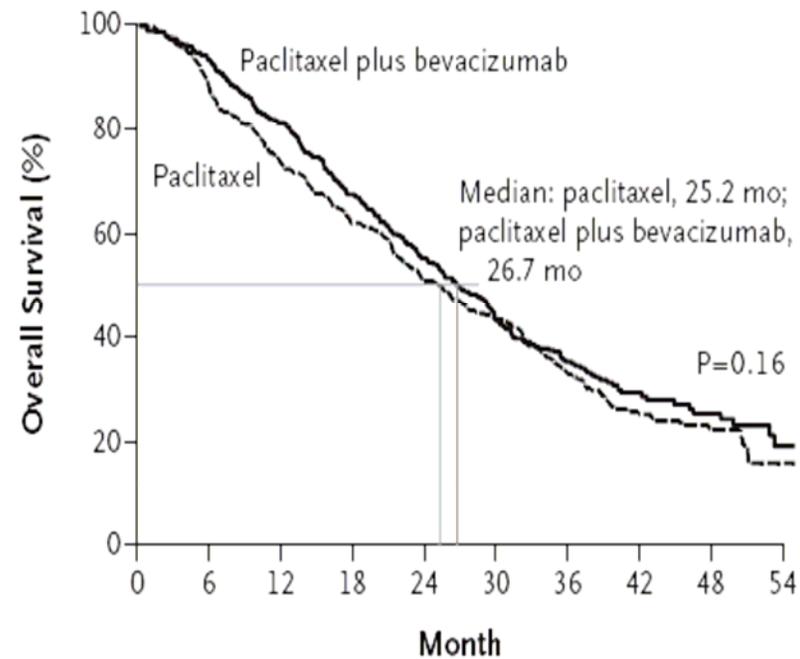
A



No. at Risk

Paclitaxel plus bevacizumab	347	323	167	100	53	25	14	7	2	1
Paclitaxel	326	159	89	47	20	12	6	2	0	0

B



No. at Risk

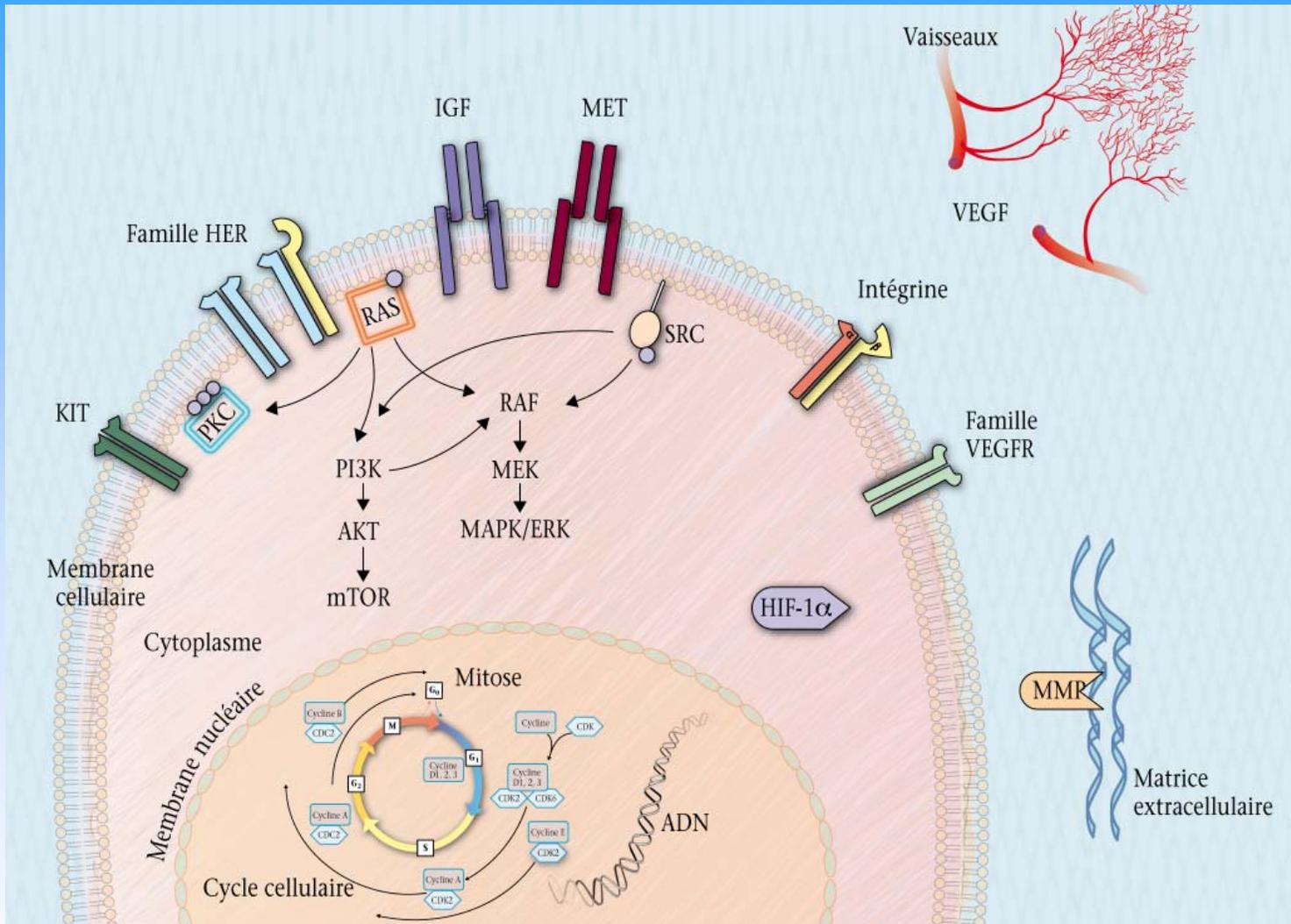
Paclitaxel plus bevacizumab	347	323	280	232	190	147	88	46	24	7
Paclitaxel	326	284	236	199	162	138	88	47	23	5



# Autres molécules anti-angiogéniques

<b>sunitinib</b>	<b>IP</b>	<b>rein</b>
<b>sorafénib</b>	<b>IP</b>	<b>rein, hépatocarcinome</b>
<b>axitinib</b>	<b>IP</b>	
<b>PTK/ZK</b>	<b>IP</b>	
<b>VEGF-Trap</b>	<b>Ac</b>	

# Bases fondamentales de l'oncogénèse



<b>Molécules</b>	<b>Cibles</b>	<b>Indications</b>
<b>Azacytidine</b>	<b>DNA</b>	<b>syndromes myélo-dysplasiques</b>
<b>Bévacizumab</b>	<b>méthyltransférase VEGF-A</b>	<b>cancers colorectaux cancers du sein CBNPC (non épidermoïdes)</b>
<b>Cétuximab</b>	<b>EGFR</b>	<b>cancers colorectaux cancers des voies aérodigestives supérieures</b>
<b>Dasatinib Erlotinib</b>	<b>SFK, Abl, KIT, PDGFR EGFR</b>	<b>leucémies myéloïdes chroniques CBNPC cancers du pancréas</b>
<b>Géfitinib Imatinib</b>	<b>EGFR KIT, PDGFR, BCR-Abl</b>	<b>CBNPC (dans certains pays) leucémies myéloïdes chroniques tumeurs stromales digestives</b>
<b>Lapatinib Sorafénib</b>	<b>EGFR et HER2 VEGFR-2 VEGFR-3, PDGFR, RAF</b>	<b>cancers du sein cancers du rein hépatocarcinomes</b>
<b>Sunitinib</b>	<b>VEGFR-1 à 3, BCR- Abl, KIT, PDGFR, FLT3, CSF-1, RET</b>	<b>cancers du rein tumeurs stromales digestives</b>
<b>Temsirolimus Trastuzumab Vorinostat</b>	<b>mTOR HER2 Histone Déacétylase</b>	<b>cancers du rein cancers du sein lymphomes T cutanés</b>



# Toxicités des inhibiteurs de EGFR

- pas de toxicité hématologique
- toxicité cutanée +++
- diarrhée
- réactions allergiques avec le cétuximab

# Prochaines étapes

- **Détermination de facteurs prédictifs de réponse**
- **Evaluation de la réponse (biomarqueurs et imagerie)**
- **Combinaisons**
  - avec des cytotoxiques conventionnels
  - avec d'autres thérapies moléculaires ciblées

Table 3  
Potential predictive markers of response to anti-EGFR-targeted therapy in metastatic colorectal cancer

Marker	Number of patients (therapy)	Technique	Results	Reference
Activated EGF	23 (cetuximab)	IHC	High score correlated with high disease control rate	Personeni et al. [37]
EGFR amplification	30 (cetuximab or panitumumab)	FISH	High number of copies correlated with high response	Moroni et al. [36]
	30 (cetuximab-based therapy)	Chromogenic <i>in situ</i> hybridization		Lievre et al. [39]
KRAS	60 (cetuximab)	FISH	KRAS mutations correlated with absence of response	Personeni et al. [40]
	30 (cetuximab-based therapy)	Direct sequencing		Lievre et al. [39]
	27 (cetuximab-based therapy)	Direct sequencing		Ramagnani et al. [38]
PTEN	27 (cetuximab-based therapy)	IHC	Loss of PTEN correlated with absence of response	Ramagnani et al. [38]
VEGF	39 (cetuximab)	PCR	Low gene expression correlated with high response	Vallböhmer et al. [50]
p21	31 (gefitinib plus chemotherapy)	IHC	Loss of p21 correlated with high response	Ogino et al. [23]

Abbreviations: EGFR: epidermal growth factor receptor; IHC: immunohistochemistry; FISH: fluorescence in situ hybridization; PCR: polymerase chain reaction; PTEN: phosphatase and tensin homolog; VEGF: vascular epidermal growth factor.

# KRAS: principales séries rétrospectives

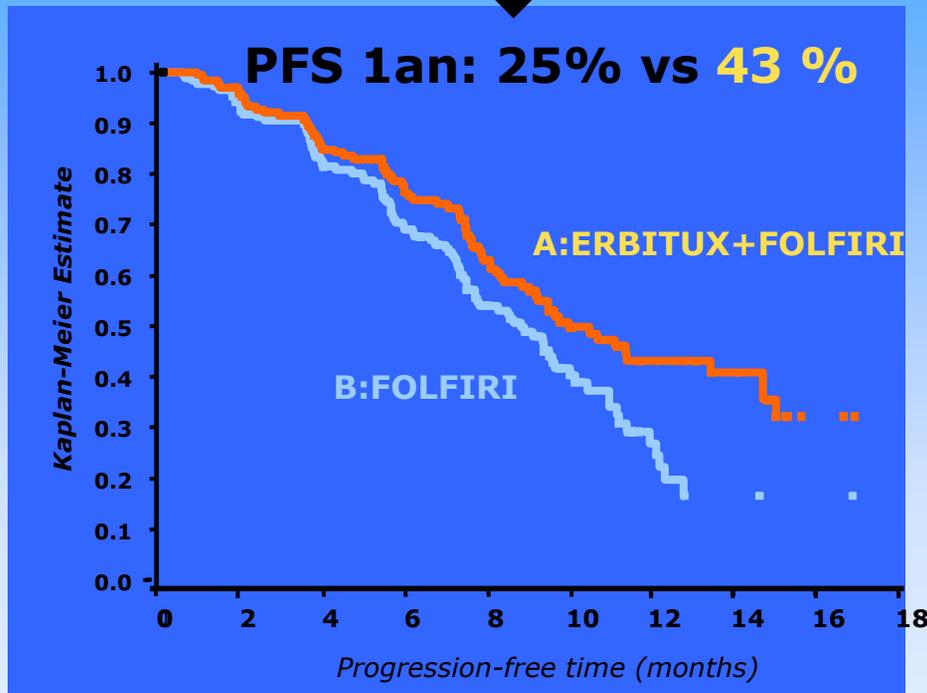
- ▶ Un faisceau d'arguments existait déjà pour la prescription au delà de la première ligne confirmée par l'étude di Fiore

Auteur	Traitement	Nbre de patients Wild/muté	Réponse objective N(%)	
			Wild	Muté
A Lievre et al JCO 2008	Cetuximab+/- campto	114(78/36)	34(44)	0(0)
Benvenuti et al Cancer Res W DeRoock, van Cutsem Ann Oncol 2008	Panitumumab ou Cetux ou Cetux+campto	48(32/16)	10(31)	1(6)
D Finocchiaro et al ASCO 2007	Cetux+/-campto	113(67-46)	27(41)	0(0)
F Di Fiore et al BJC 2007	Cetuximab+/-campto	81(49-32)	13(26)	2(6)
S Khambata et al JCO 2007	cetuximab	59(43-16)	12(28)	0(0)
RG Amado JCO 2008	panitumumab	80(50-30)	5(10)	0(0)
DI FIORE et al ASCO 2008	Cetuximab+ Campto	208(124/84)	21(17)	0(0)
		282 (182/99)	77(42)	0(0)

# L'étude CRYSTAL CCRM 1<sup>ère</sup> ligne

## Influence du Status KRAS sur PFS

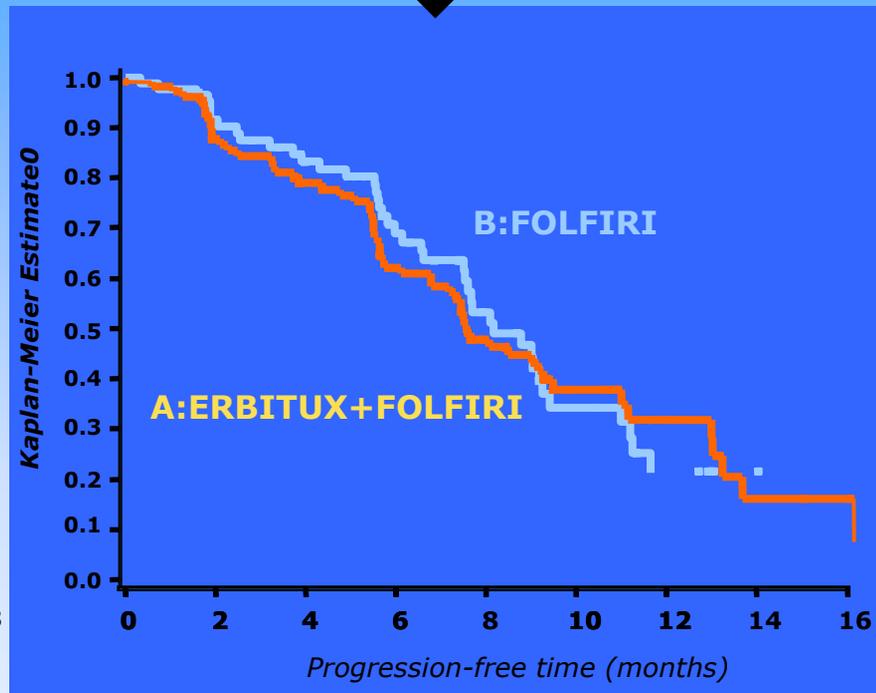
KRAS WT



Log Rank p :0.017

KRAS wt HR=0.68  
mPFS Erbitux+Folfiri: 9.9 mo  
mPFS Folfiri: 8.7 mo

KRAS muté



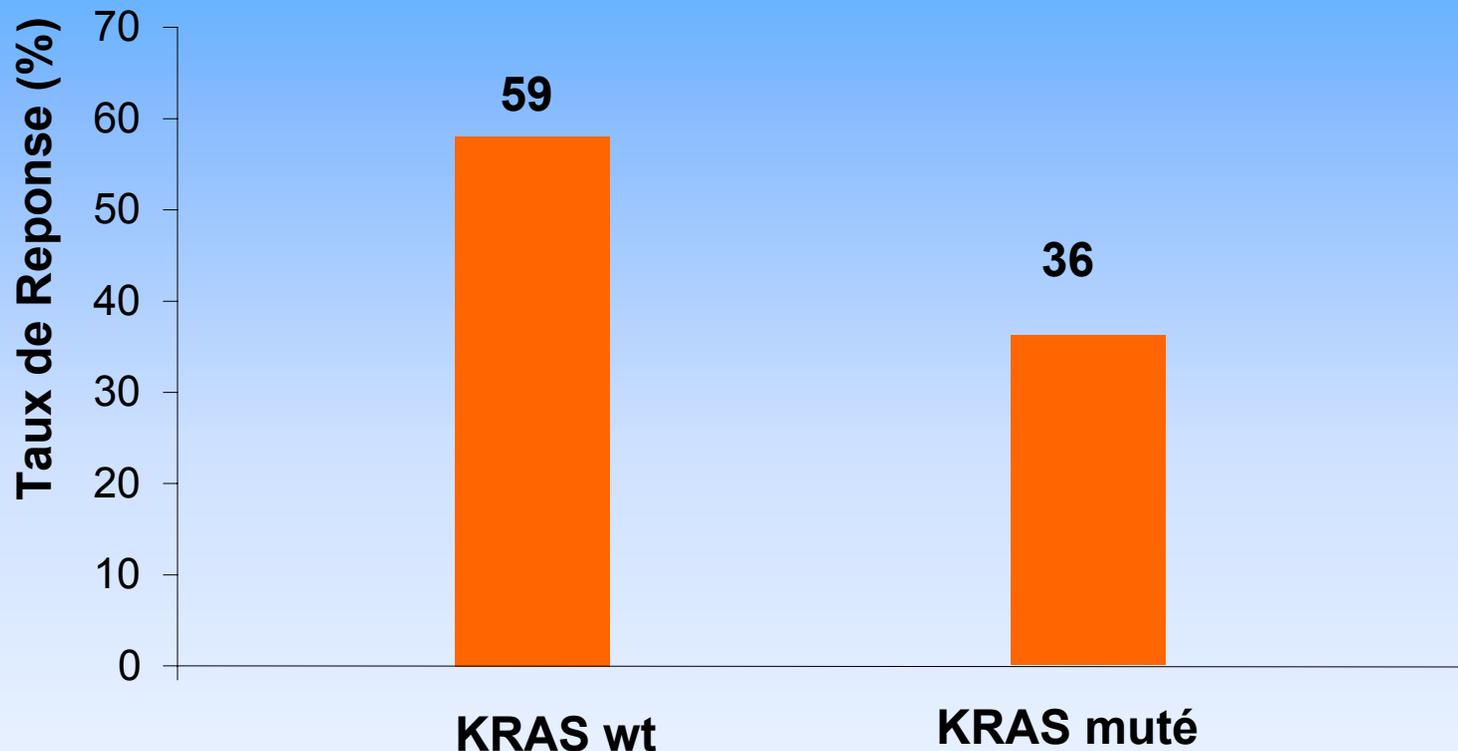
Log Rank p :0.47

KRAS mt HR=1.07  
mPFS Erbitux+Folfiri: 7.6 mo  
mPFS Folfiri: 8.1 mo



# L'étude CRYSTAL CCRM 1<sup>ère</sup> ligne

## Influence du Status KRAS sur Tx de réponse



# extension AMM du cetuximab

---

**Erbix est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRas de type sauvage, exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR):**

- en association avec une chimiothérapie**
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan**

***EMA juillet 2008***