

# Avancées des thérapies moléculaires ciblées

Early clinical trial unit



**Pr Jean-Charles Soria**

*Journées de la Société Française des Pharmaciens en Oncologie  
15 Octobre 2009*

# *Thérapies moléculaires ciblées*

- La terminologie “thérapies moléculaires ciblées” fait référence à des stratégies thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires supposées impliquées dans le processus de transformation néoplasique
- Il ne s’agit pas là d’un nouveau concept en cancérologie; les modulations hormonales réalisées pour le traitement de la phase métastatique ou adjuvante du cancer du sein, de la prostate ou de la thyroïde, ont démontré de longue date leur bénéfice thérapeutique



# The Economist

OCTOBER 16TH-22ND 2004 [www.economist.com](http://www.economist.com)

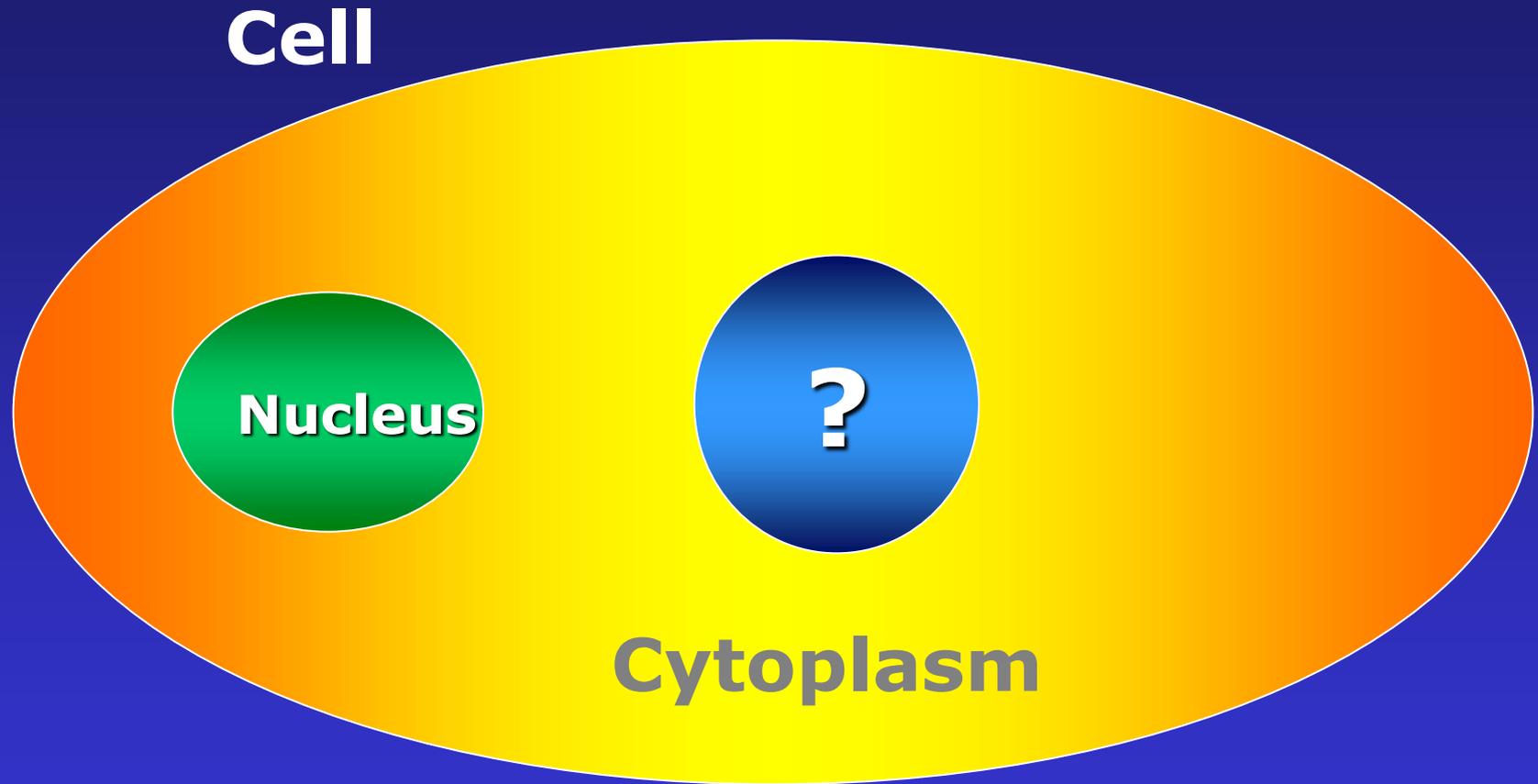
- PAGE 25  
**Afghanistan votes**  
PAGES 10 AND 55
- Reinventing McDonald's**  
PAGES 67-69
- SURVEY OF IRELAND**  
AFTER PAGE 52

# Beating cancer

The new frontier of molecular medicine

Outils pharmacologiques permettant le ciblage d'une anomalie moléculaire impliquée dans la progression tumorale.

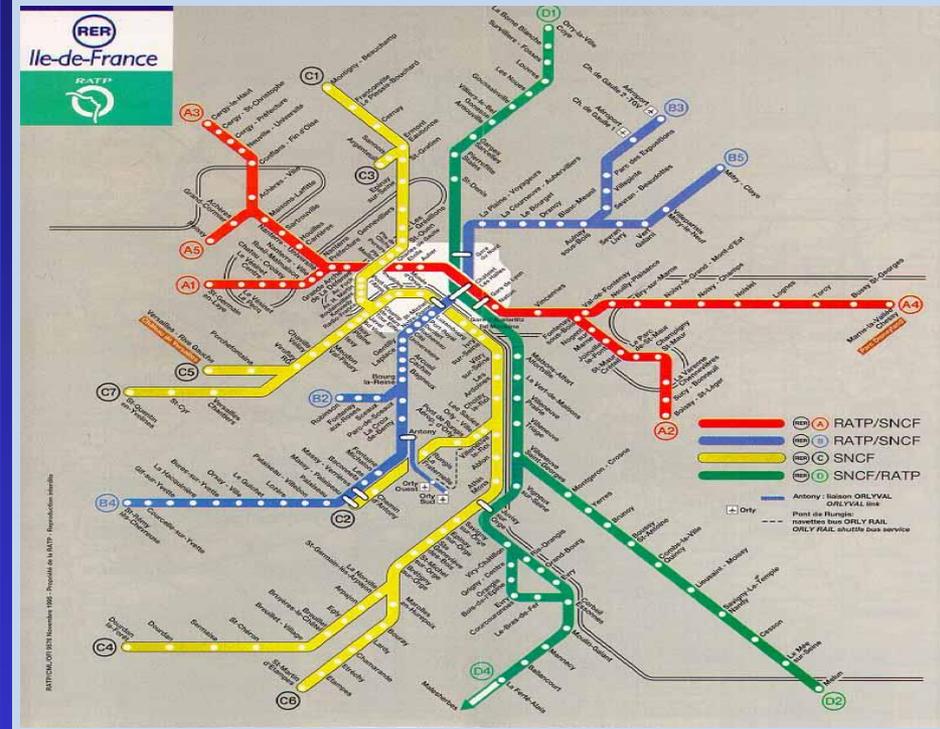
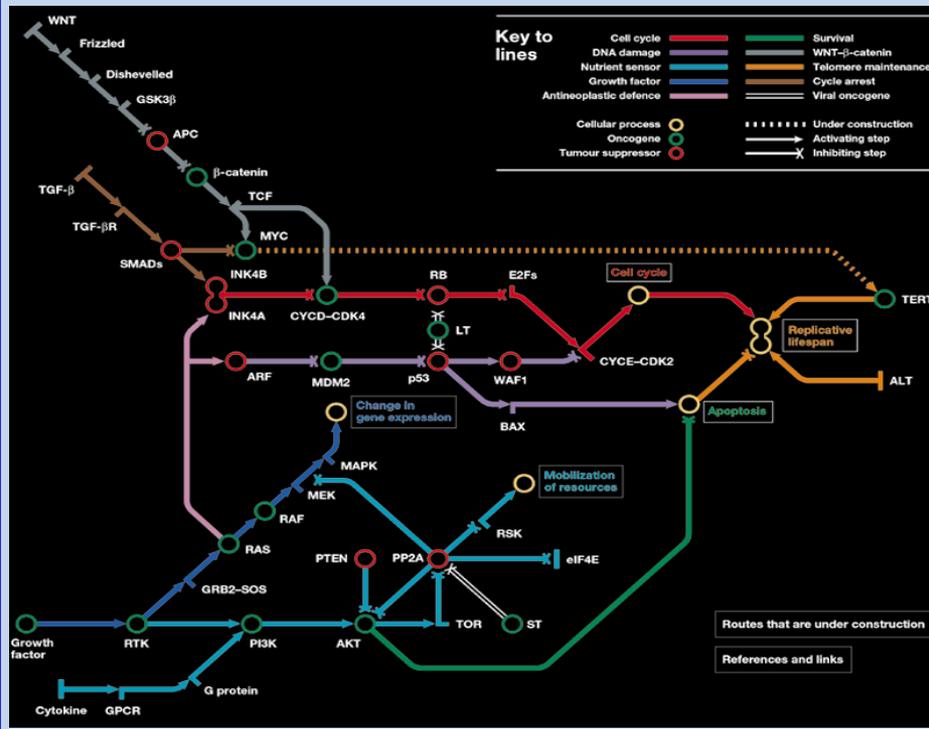
# *Biologie de la cellule en 1979*



# THE MOLECULAR CIRCUITRY OF..

## CANCER

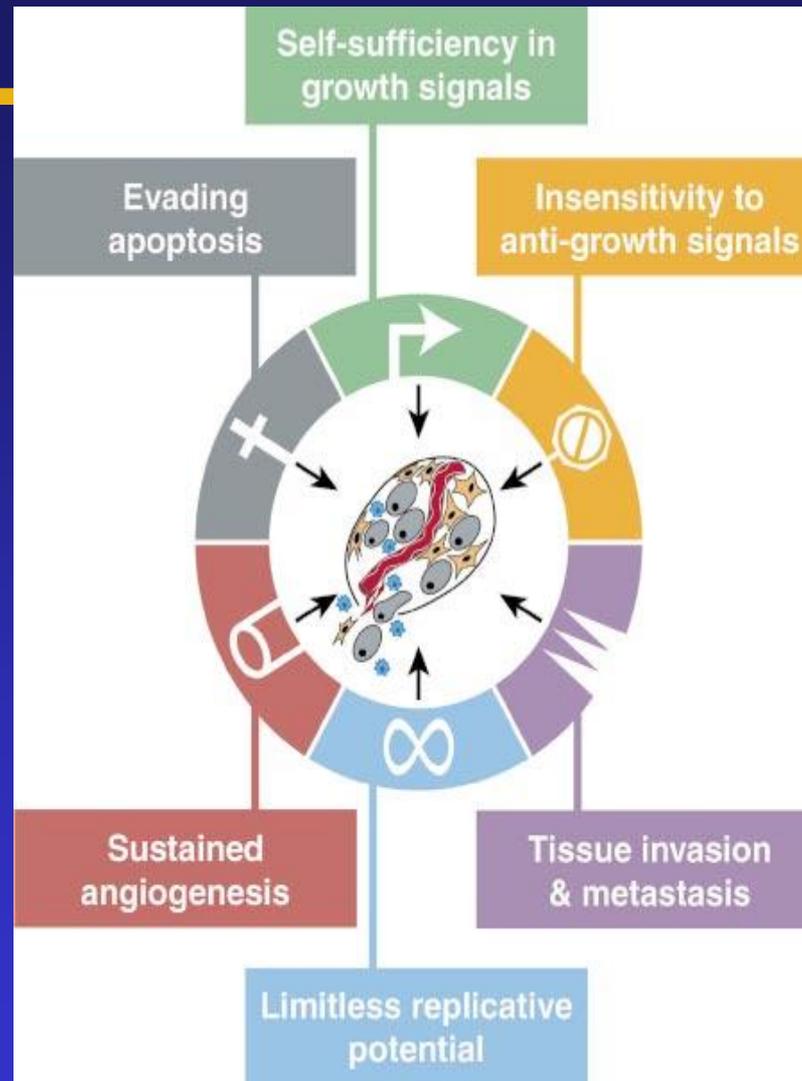
## PARIS



Hahn WC, Weinberg RA,  
Nature Reviews Cancer, 2002

RATP

Courtesy G Milano



*The hallmarks of cancer* Cell 2000; 100: 57-70.

## CELL CYCLE INHIBITORS

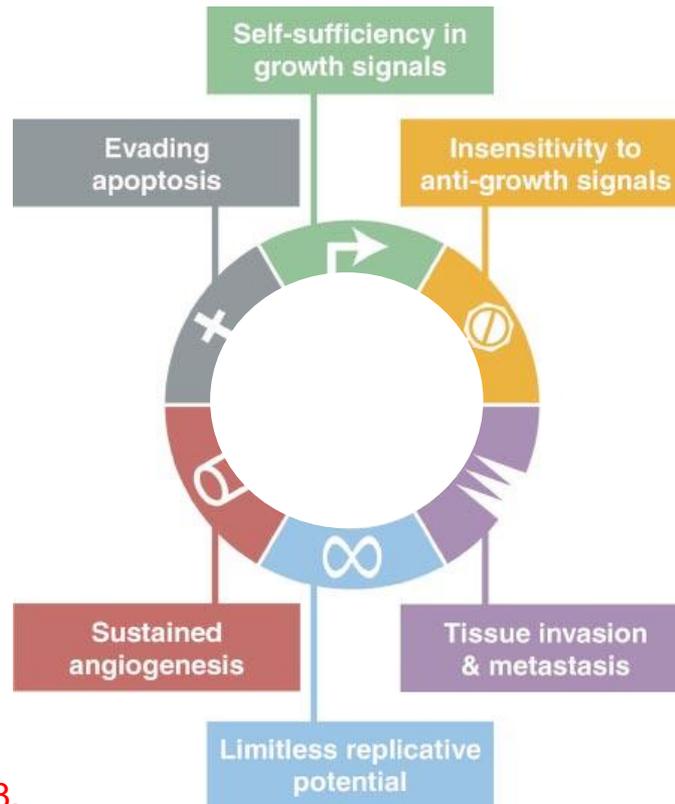
- Cyclin-dependent kinase inhibitors (flavopiridol, BMS387032, roscovitine...)

## APOPTOSIS MODULATORS

- anti-bcl2 (Genasens)
- ONYX-015
- Ad5CMV-p53
- Survivin antagonists
- TRAIL agonists

## ANTI-ANGIOGENIC

- VEGF targeting:
  - VEGF antibodies (**Avastin**)
  - Oral VEGFR inhibitors (AZD2171, PTK/ZK, **SU11248**, **BAY43-9006**, **AG013736**)
- Propagation targeting:  
Integrin antibodies (Vitaxine, EMD12974...)



- Anti-telomerase
- Telomere interacting agents

## SIGNAL TRANSDUCTION INHIBITORS

- HER Family:
  - Monoclonal antibodies (**Herceptin**, Erbitux)
  - Tyrosine kinase inhibitors (Gefitinib, **erlotinib**)
- PI3K pathway: mTOR inhibitors (CCI779, RAD001)
- PKC inhibitors (eg, ISIS3521)
- Farnesyl transferase inhibitors (SCH66336, R115777, BMS214662)
- PDGFR and c-kit inhibitors (Gleevec)

## ANTI-INVASIVE AGENTS

- MMP inhibitors (AG3340...)
- Modulators of chemokines and their receptors
- Src inhibitors (AZD0530...)

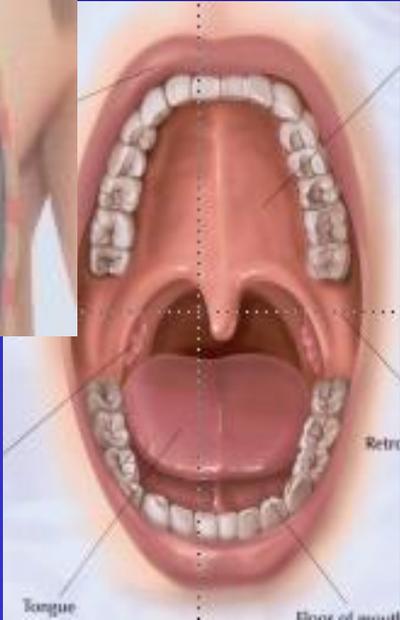
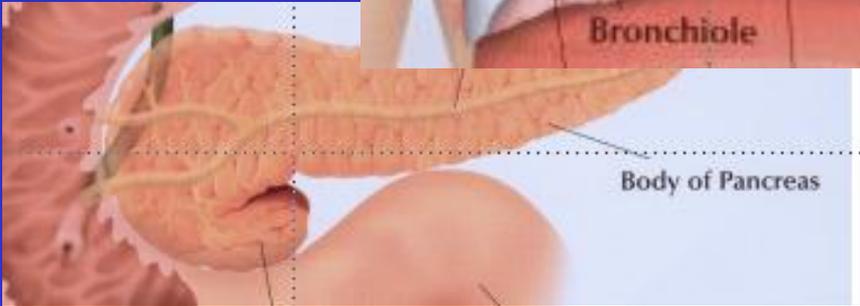
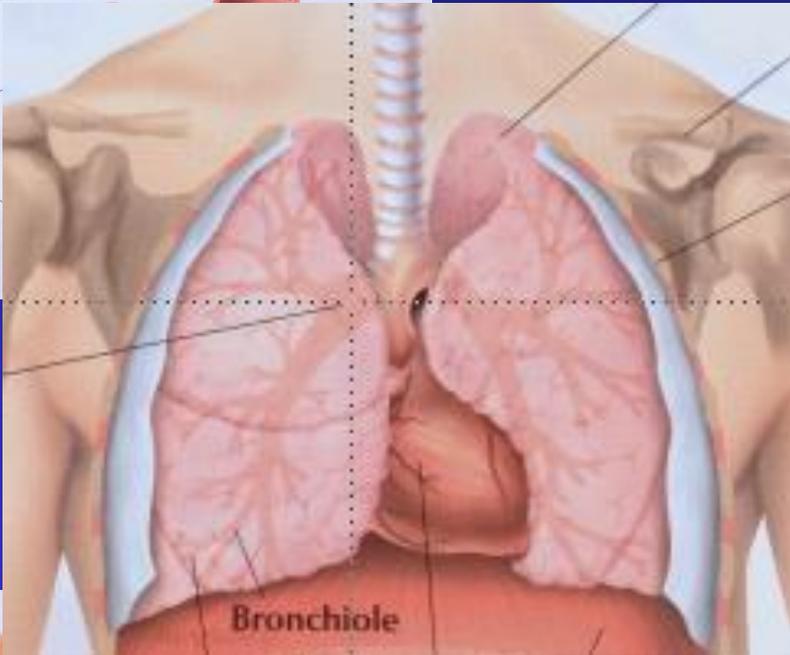
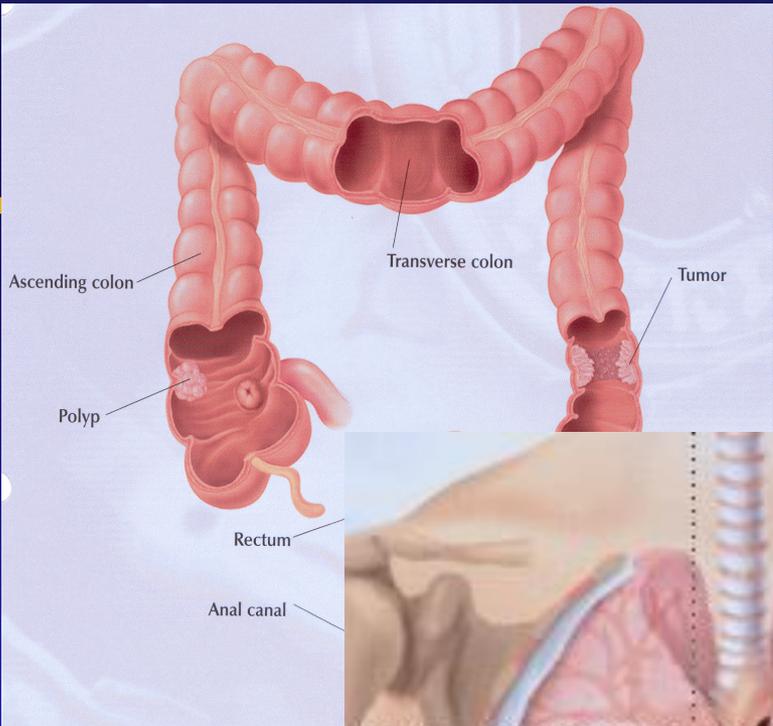
# *What kind of animals are antibodies and small molecules?*



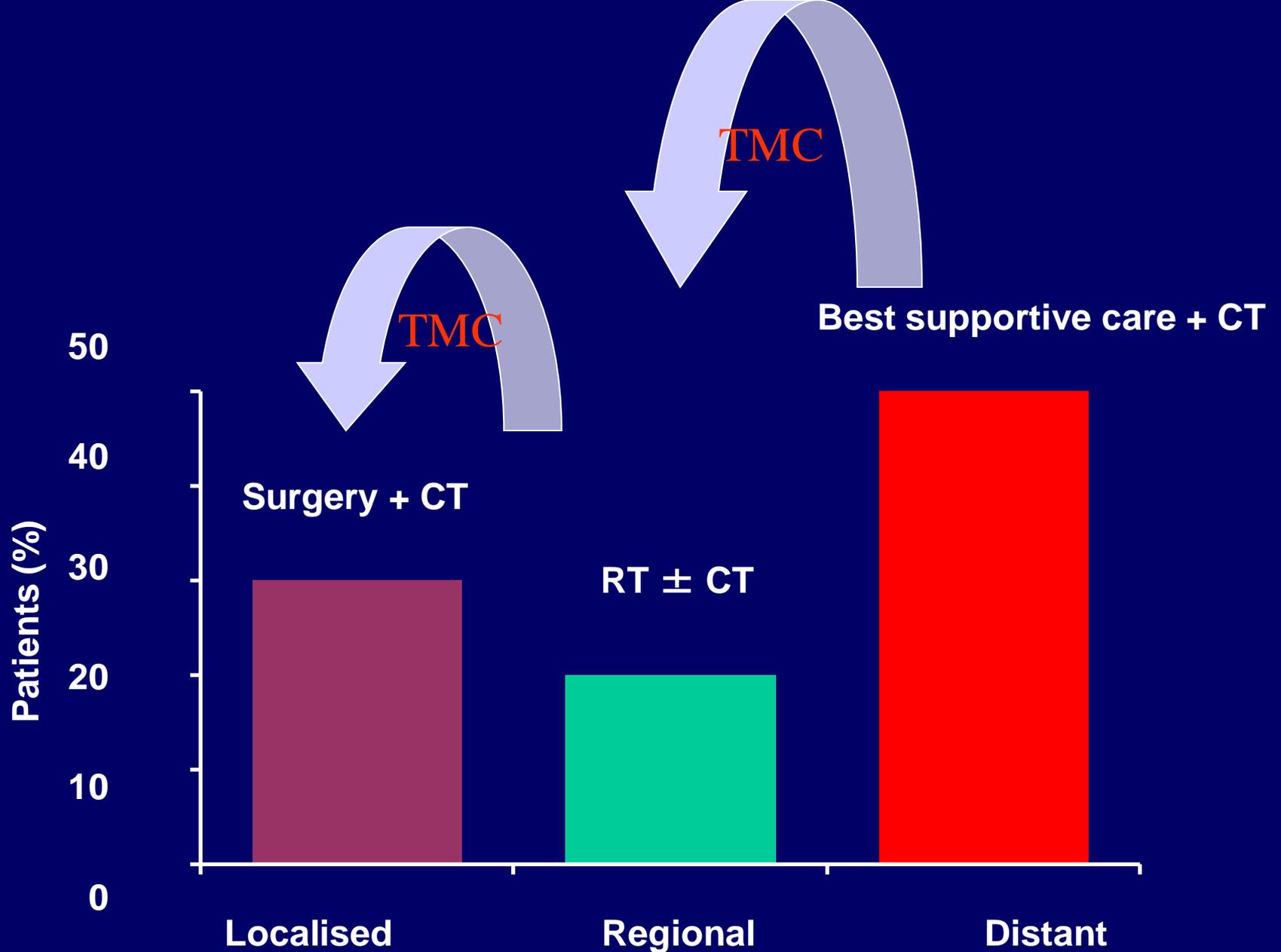
Courtesy JP Armand



# ACTIVITE TRANS-ORGANE DU CIBLAGE EGR



# Chemotherapy in NSCLC management



RT = radiotherapy  
CT = chemotherapy

# Les médicaments anti-cancéreux

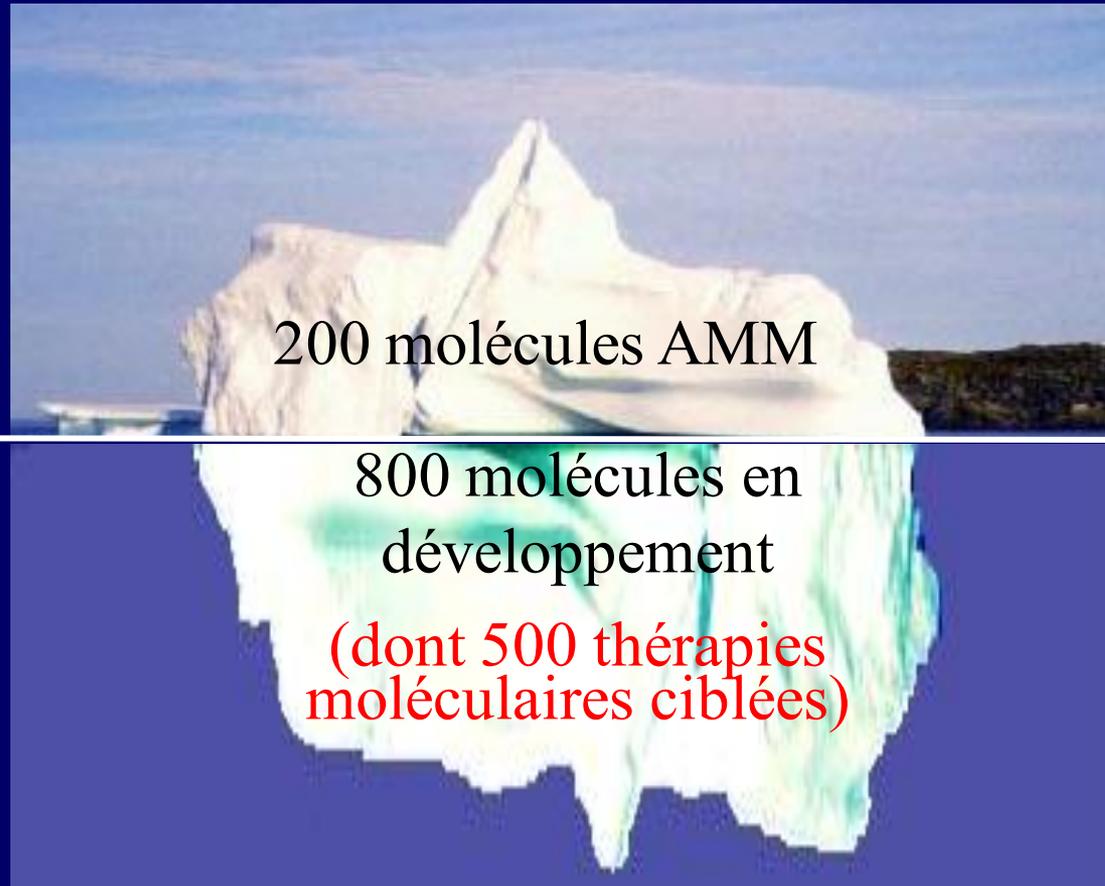
Disponible

200 molécules AMM

Recherche  
clinique  
uniquement

800 molécules en  
développement

(dont 500 thérapies  
moléculaires ciblées)

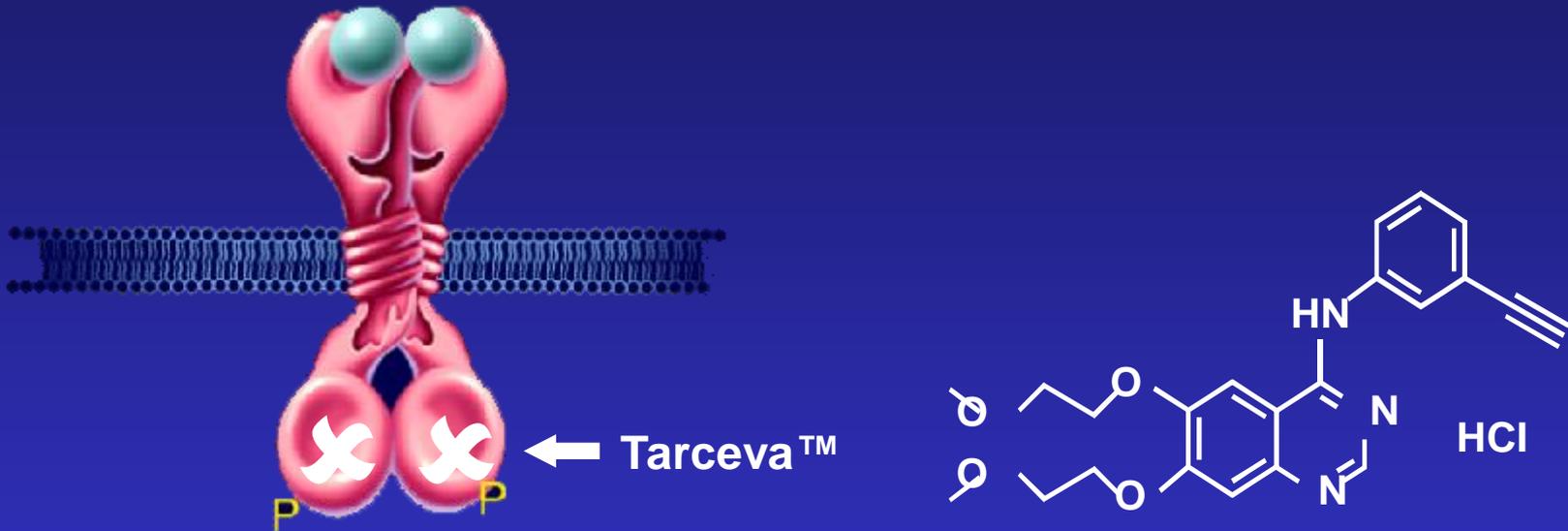


# ***MOLECULAR TARGETED THERAPIES***

- **Signal transduction inhibitors**
  - HER family
  - RAS MAPK pathway
  - PI3K pathway
  - Other pathways
- **Cell cycle inhibitors**
- **Immortality pathway**
- **Apoptosis modulators**
- **Anti-angiogenic and vasculo-toxic agents**
- **Anti-invasive agents**
- **Targeted agents at transversal mechanisms:**
  - HSP90
  - HDAC
  - proteasome, COX2



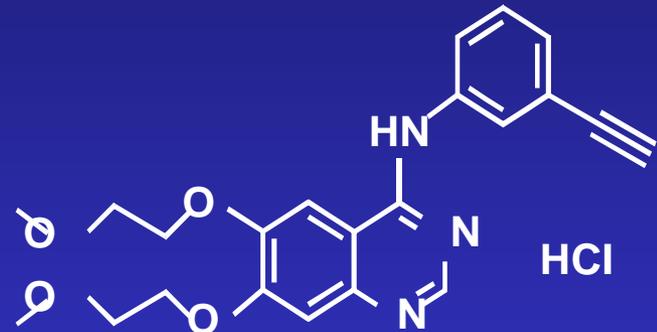
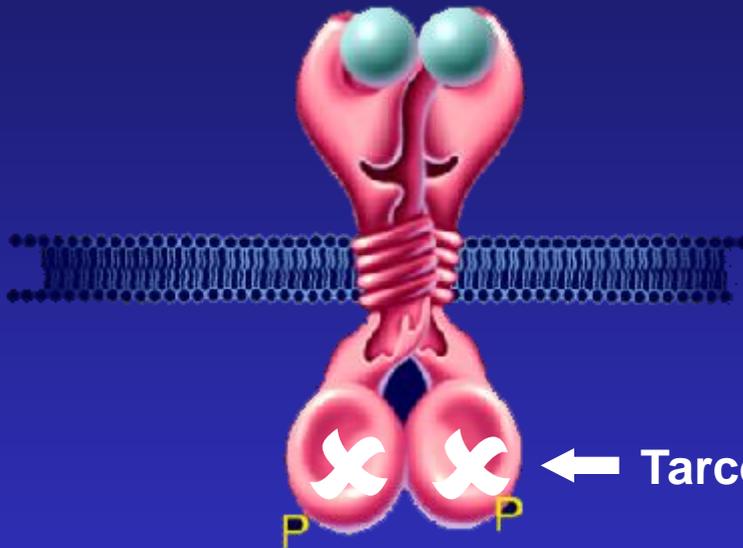
# Tarceva™ (erlotinib HCl)



- AMM dans le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie



# Tarceva™ (erlotinib HCl)



- AMM dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique en association avec la gemcitabine



## **Tarceva<sup>TM</sup> (erlotinib HCl)**

- **150 mg/jour en continu à distance des repas (1H avant ou 2H après le petit déjeuner)**
- **Prescription systématique**
  - Crèmes émoliantes (eg Dexeryl)
  - Traitement topique local (eg erythrogel, dermocuivre)
  - loperamide en cas de diarrhée
- **Surveillance: dyspnée, diarrhée**

# *Facial erythema*





**INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY**  
CONSULTATIONS EXTERNES

**CONVENTIONNE**

39, RUE CAMILLE DESMOULINS  
94805 VILLEJUIF

94 0 16001 3

10 11 06 10

TAR CONV ZISD ZIK

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)

Villejuif, le 12 janvier 2007

1) **DEXERYL** - tube 250 g

1 application sur le corps x 1/j

2) **ERYTHROGEL** - tube 30 g

1 application par jour sur les zones pustuleuses sur peau sèche et nettoyée au savon

QSP :  mois

PRESCRIPTION SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

**INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY**

CONSULTATIONS EXTERNES

**CONVENTIONNE**

39, RUE CAMILLE DESMOULINS

94805 VILLEJUIF

**94 0 16001 3**|10| |1| |06| |0|

TAR CONV ZISD ZIK

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)

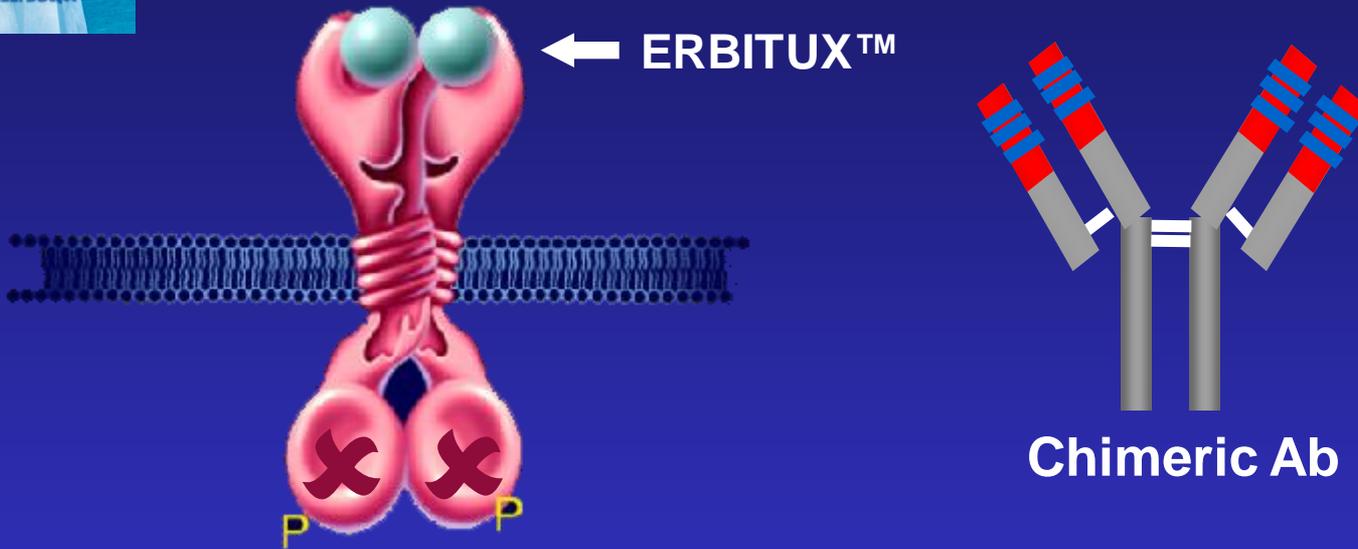
Villejuif, le 12 janvier 2007

**MYNOCINE 100 mg**1 comprimé par jour pendant **15** jours1 comprimé tous les **2 jours** pendant **15** jours  
puis arrêt

PRESCRIPTION SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)



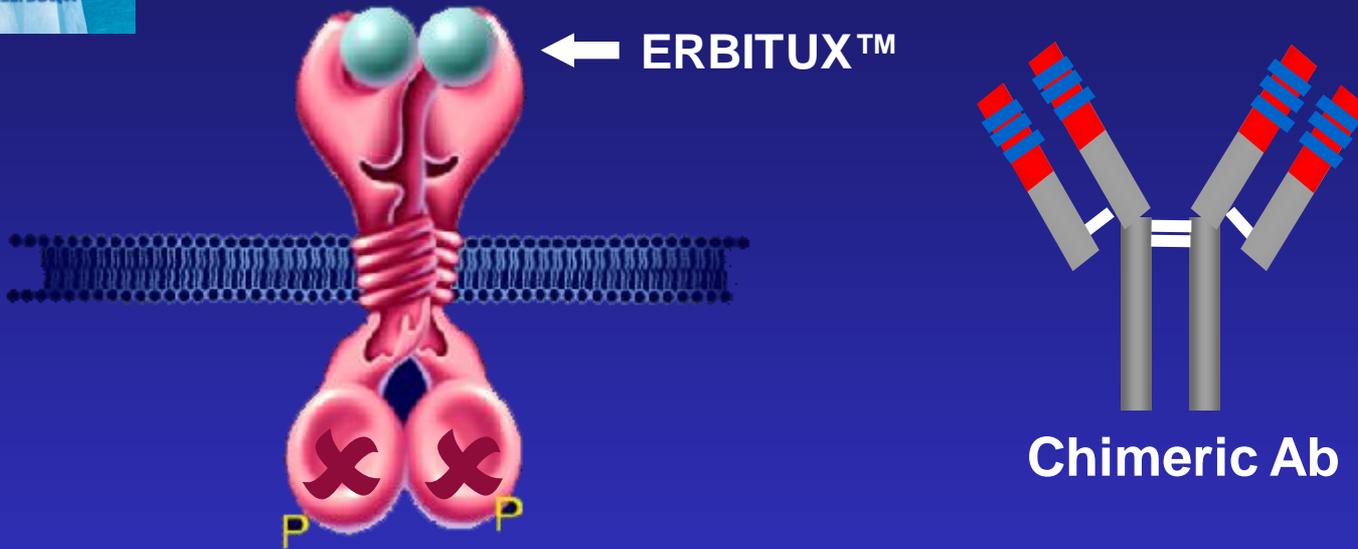
# Cetuximab (Erbix<sup>TM</sup>)



- AMM dans le cancer colorectal métastatique après échec d'une chimiothérapie par irinotecan en association avec l'irinotecan, chez des patients exprimant EGFR et non mutés RAS



# Cetuximab (Erbitux™)



- AMM en association avec la radiothérapie dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde avancé de la tête et du cou

# *Recommandations de l'AMM*

- **Ce médicament doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapies cytotoxiques.**
- **Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion.**
- **La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative.**
- **Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures.**
- **Pour toutes les indications, ce médicament est administré une fois par semaine. La dose initiale est de 400 mg de cetuximab par m<sup>2</sup> de surface corporelle. Les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg/m<sup>2</sup> chacune.**

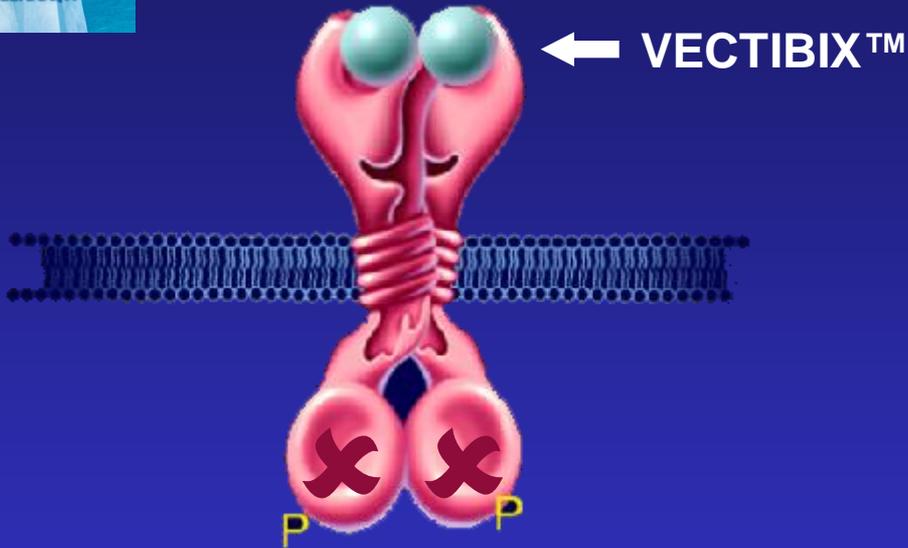


# Cetuximab (Erbitux™)

- 400mg/m<sup>2</sup> pour la 1ere perfusion en 120 ‘, puis 250mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire en 60’ en association ou seul
- **Prescription systématique**
  - Prémédication par anti-histaminique
  - Surveillance au minimum jusqu’à une heure après fin injection
  - Traitement topique local (eg erythrogele)
- **Surveillance: anaphylaxie, rash**



# Panitumumab



Anticorps  
humanisé Ig  
G2

- Administration 6 mg/kg tous les 15 jours sur 60'



## *Panitumumab*

- **AMM européenne: cancer colorectal ayant progressé sous fluoropyrimidines, oxaliplatine et irinotecan et ayant une tumeur RAS sauvage et EGFR positive**
- **Surveillance de la calcémie et magnésémie**

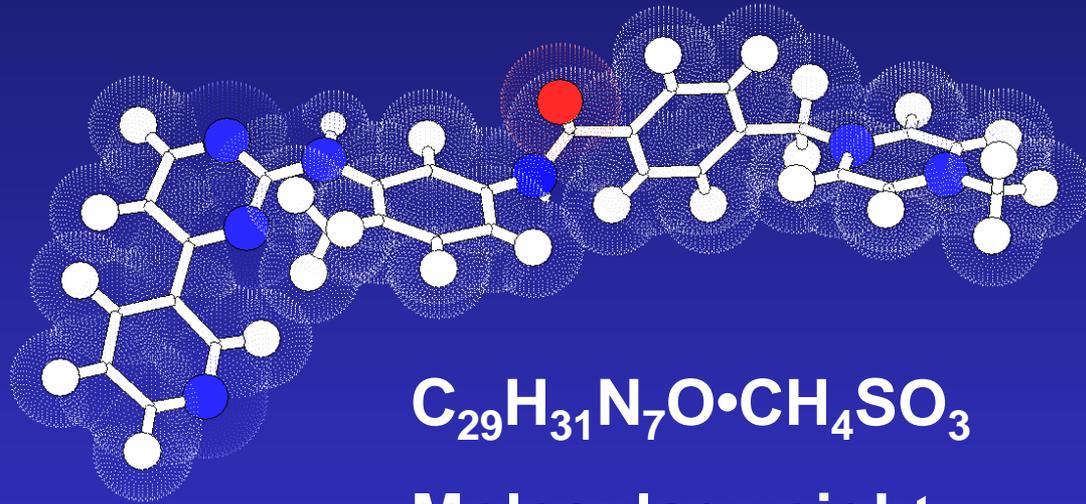


# Imatinib Mesylate (Glivec™)

- A selective tyrosine kinase inhibitor of

- ▶ KIT
- ▶ Bcr-Abl
- ▶ PDGFR-A/B

- First used in Ph+ CML

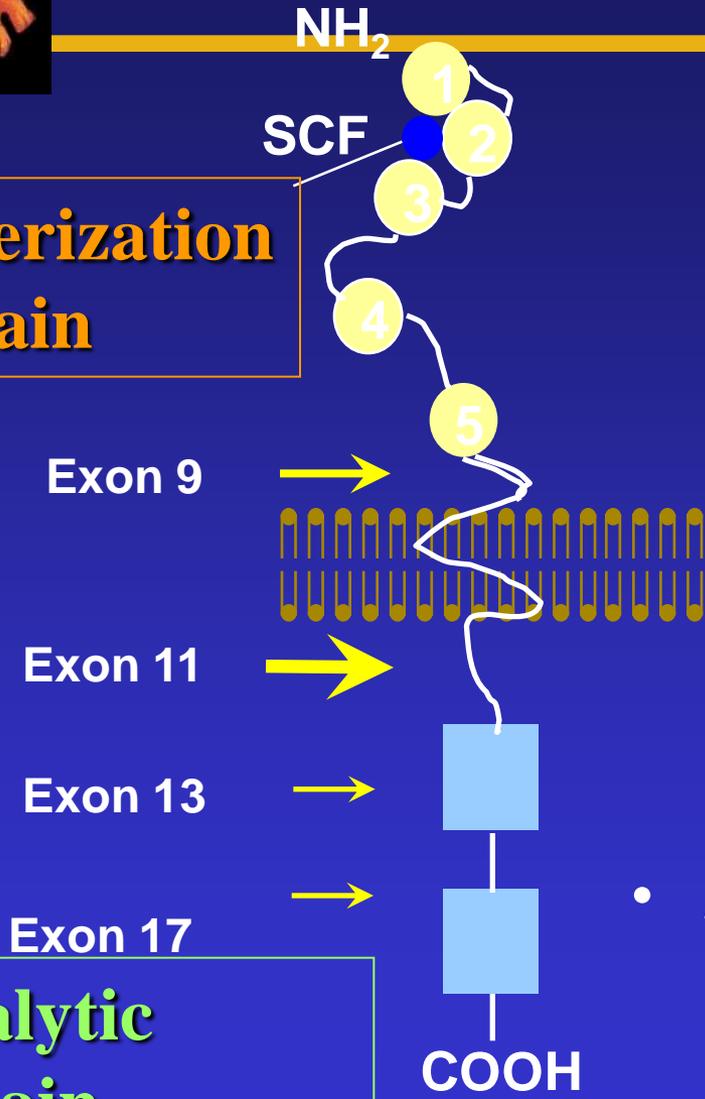


Molecular weight  
589.7

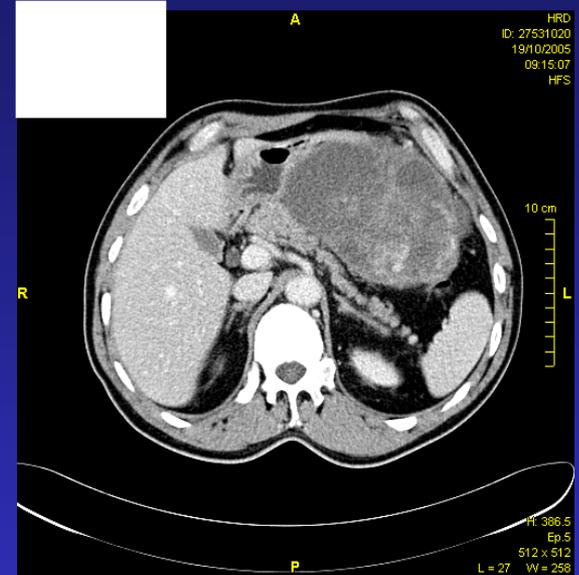


# Imatinib Mesylate (Glivec™)

**Dimerization domain**



**Catalytic domain**



- AMM dans les GISTs localement avancés ou métastatiques et dans les LMC Ph +

# **Autres AMM du Glivec**

- **Ce médicament est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphia (bcr-abl) positif (LAL Ph+) réfractaire ou en rechute en monothérapie.**
- **Ce médicament est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.**
- **Ce médicament est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).**
- **Ce médicament est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR alfa.**



# ***Trastuzumab<sup>®</sup>: Anticorps humanisé anti-HER 2***



**Cibles de l'oncoprotéine  
HER 2**

**Haute affinité et spécificité**

**Composition: 95% humaine,  
5% murine**

# Les cancers du sein Her2 +++ sont ils différents ?

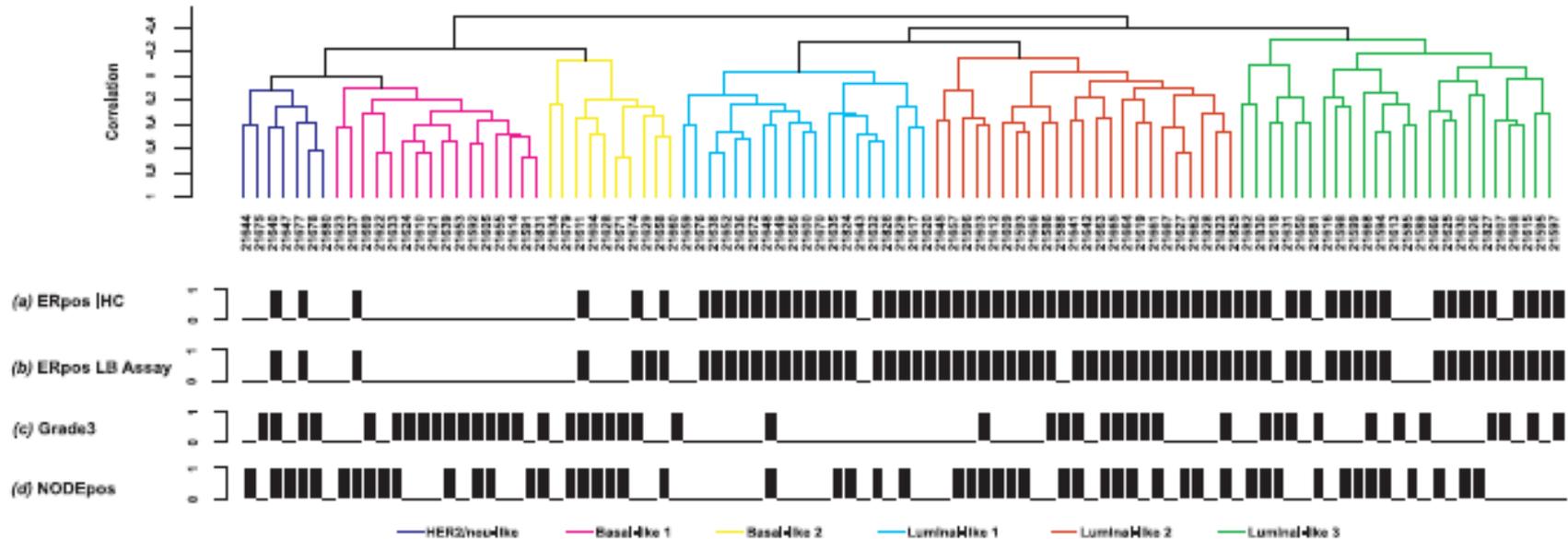
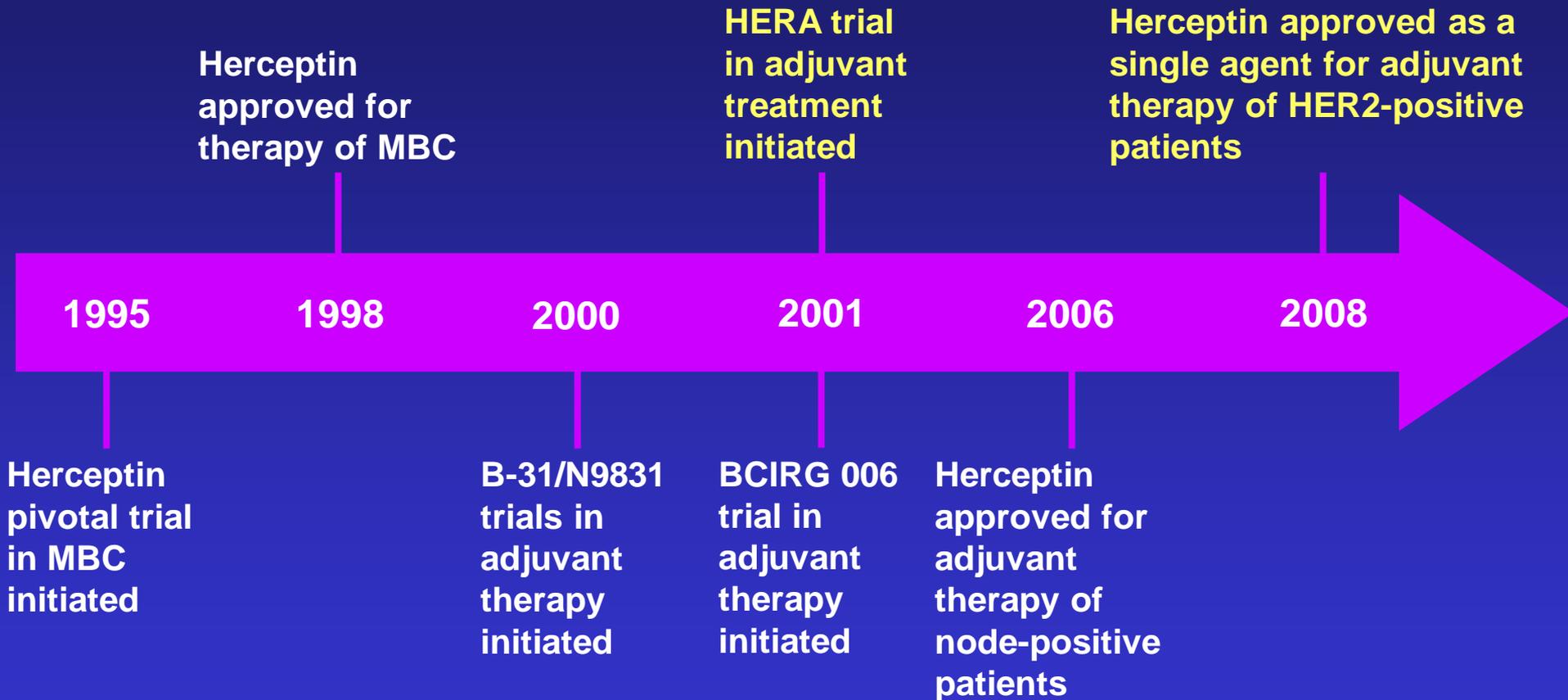


Fig. 1. Dendrogram of 99 breast cancer specimens analyzed by hierarchical clustering analysis using 706 probe elements selected for the high variability across all tumors (see *Materials and Methods*). The tumors were separated into two main groups mainly associated with ER status as determined by the ligand-binding (LB) assay and confirmed by immunohistochemistry (IHC). The dendrogram further branched into smaller subgroups within the ER+ and ER- classes based on their basal and luminal characteristics: Her-2/neu subgroup, dark blue; basa-like 1 subgroup, pink; basa-like 2 subgroup, yellow; luminal-like 1 subgroup, light blue; luminal-like 2 subgroup, red; and luminal-like 3 subgroup, green. Black bars represent ER+ tumors assessed by IHC (a), ER+ tumors assessed by LB assay (b), grade 3 (c), and node-positive tumors (d).

Les cancers du sein Her2 +++ ont un profil d'expression génique différent des cancers du sein luminaux et basaloides

# Impact of Herceptin® (Trastuzumab) on HER2-positive Breast Cancer



T = Taxotere; C = carboplatin; H = Herceptin.  
<http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/herceptin/timeline.jsp>.  
Development timeline. Accessed October 17, 2007.



# ***Trastuzumab<sup>®</sup>: Anticorps humanisé anti-HER 2***

**Phase induction: hebdomadaire**

**puis : 6 mg/kg/3sem**

**jusqu 'à progression**

**en cas de progression:**

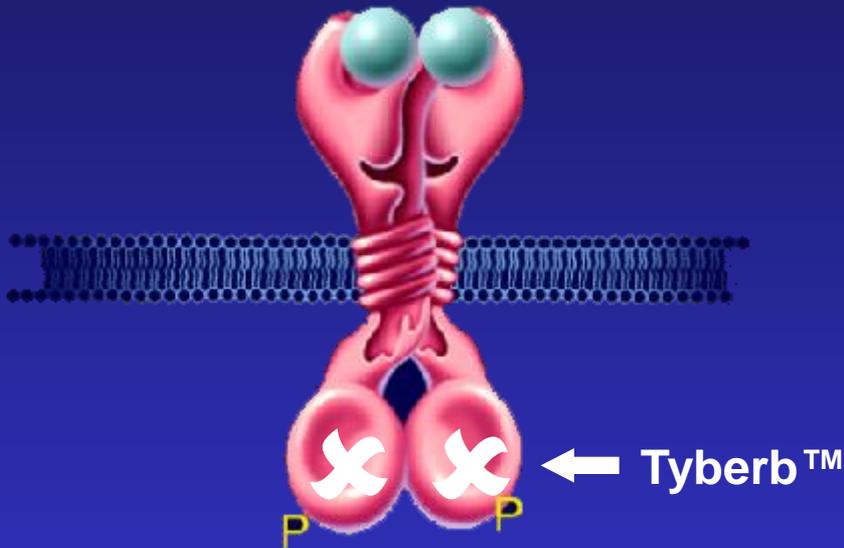
**poursuite trastuzumab est possible, changer de chimio  
inclusion essais inhibiteurs panHer recommandée**

**surveillance TDM cérébrales est recommandée**

**Surveillance cardiaque**



# Tykerb™ (lapatinib)



Inhibition EGFR and HER2

- AMM dans le cancer du sein métastatique après progression sous tratsuzumab



## **Tykerb<sup>TM</sup> (lapatinib)**

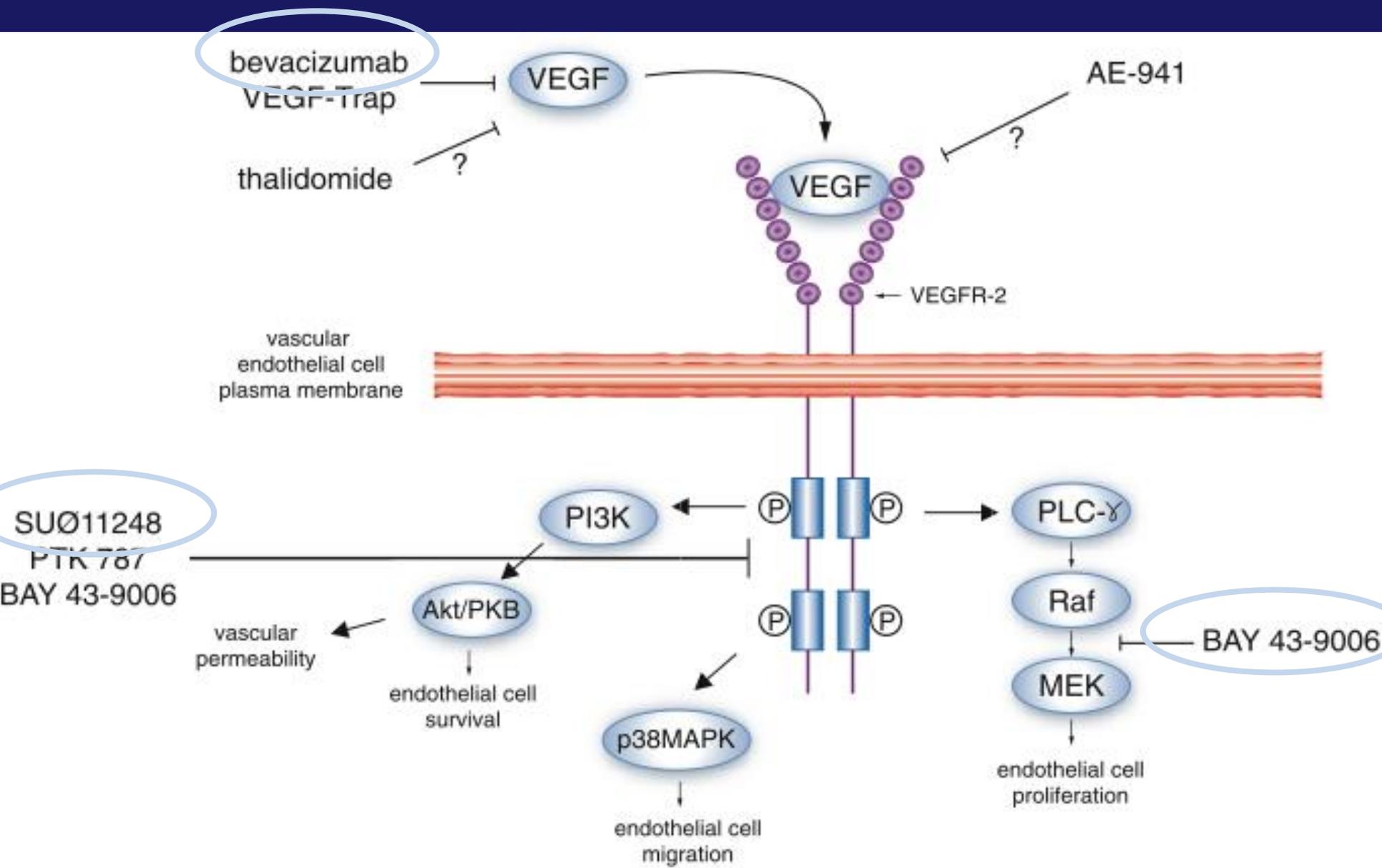
---

- **1500 mg/jour (5 cp) en continu à distance des repas (1H avant ou 2H après le petit déjeuner)**
- **Prescription systématique**
  - loperamide en cas de diarrhée
  - rash
- **Surveillance: diarrhée, cardiaque**

# MOLECULAR TARGETED THERAPIES

- **Signal transduction inhibitors**
  - HER family
  - RAS MAPK pathway
  - PI3K pathway
  - Other pathways
- **Cell cycle inhibitors**
- **Immortality pathway**
- **Apoptosis modulators**
- **Anti-angiogenic and vasculo-toxic agents**
- **Anti-invasive agents**
- **Targeted agents at transversal mechanisms:**
  - HSP90
  - HDAC
  - proteasome, COX2

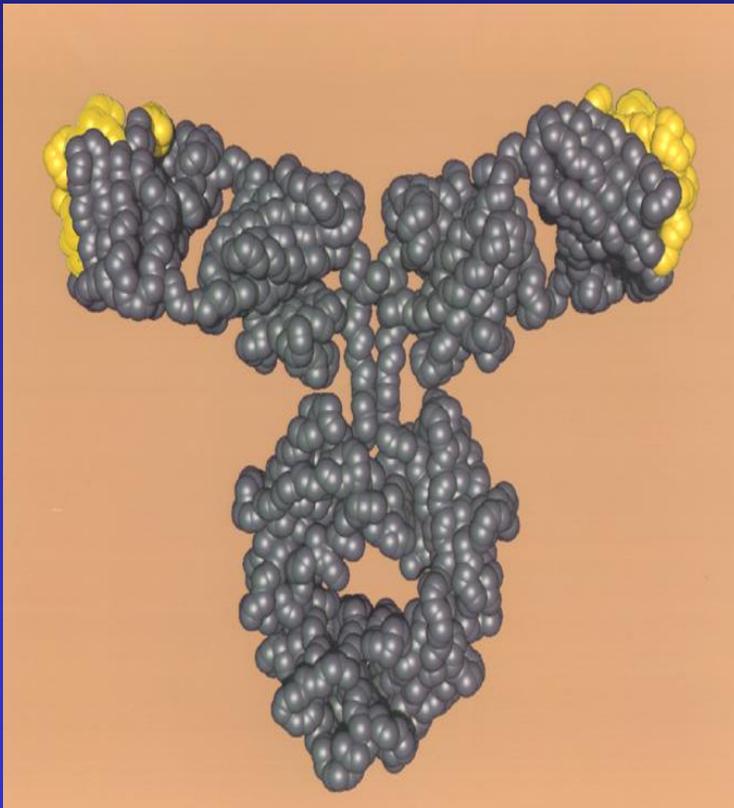




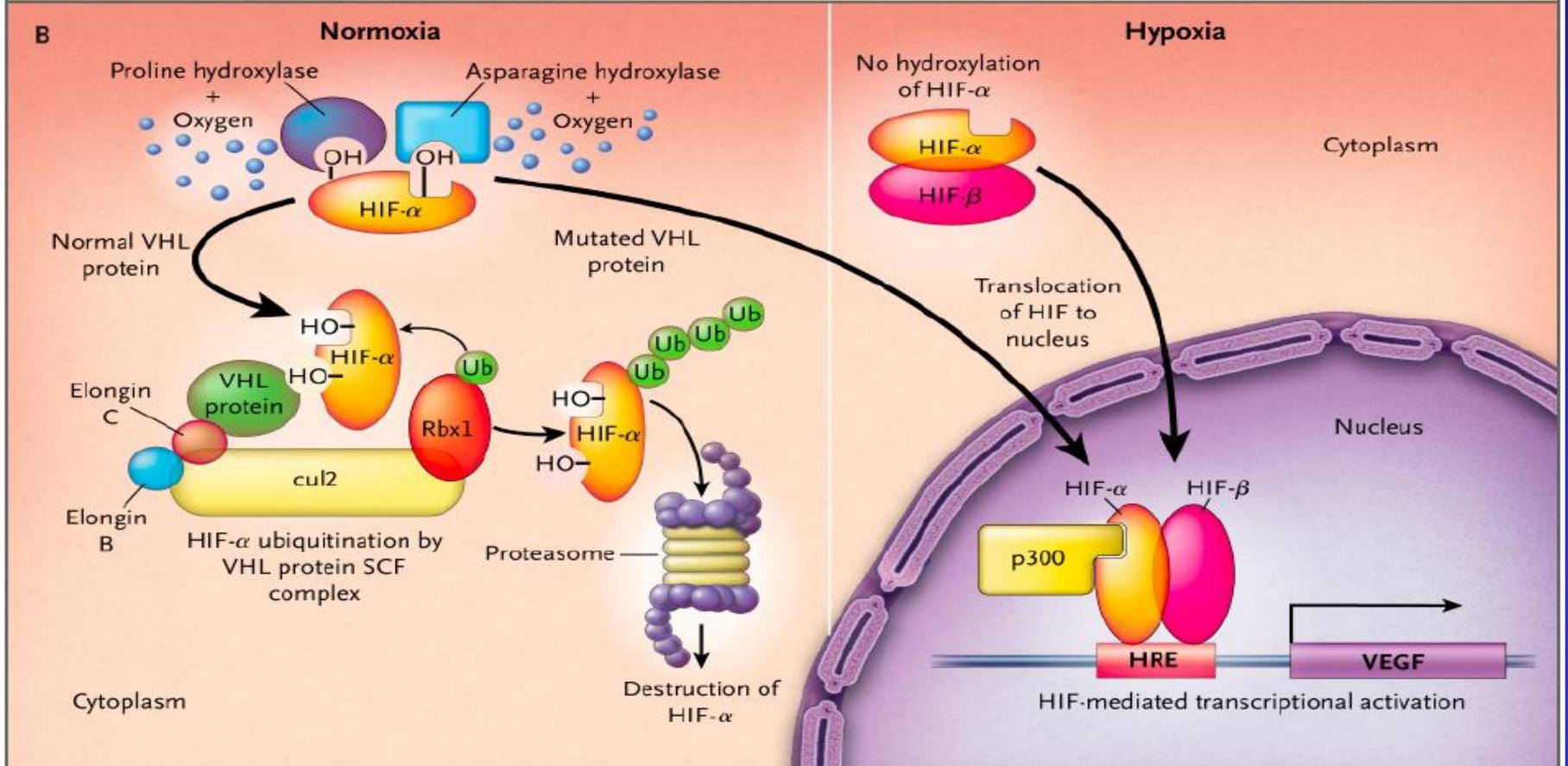
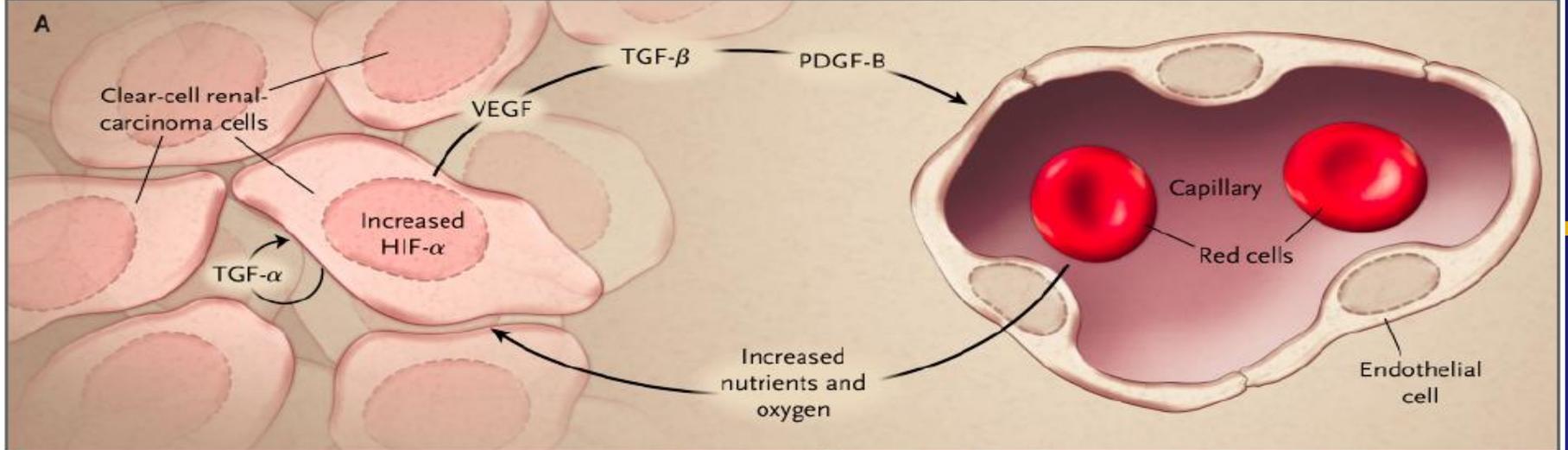


# Bevacizumab (Avastin™)

## rhuMAb VEGF (Recombinant Humanized Monoclonal Antibody to VEGF)



- Humanized to avoid immunogenicity (93% human, 7% murine).
- Recognises all isoforms of vascular endothelial growth factor,  $K_d = 8 \times 10^{-10} \text{M}$
- Terminal half life 17-21 days





# ***Bevacizumab (Avastin™)***

- **Ce médicament est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile / acide folinique avec ou sans irinotécan.**
- **Le bevacizumab a obtenu un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour l'indication : FOLFOX + bevacizumab 5 mg/kg comme chimiothérapie de 2ème ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique et n'ayant pas reçu de bevacizumab antérieurement.**



# *Bevacizumab (Avastin™)*

- **Prescription:**
  - 5mg/kg toutes les 2 semaines en 90min puis en 60 et 30 min
  - 4 semaines après une chirurgie majeure
  - Demi-vie de 20 jours
- **Comédications:**
  - prémédication
  - HTA: monothérapie (IEC, IC, diurétiques) ou bithérapie
- **Surveillance:**
  - TA, protéinurie (BU), thrombose, hémorragies, perforations intestinales (attention douleurs abdominales)

# *Avastin dans le CBNPC*

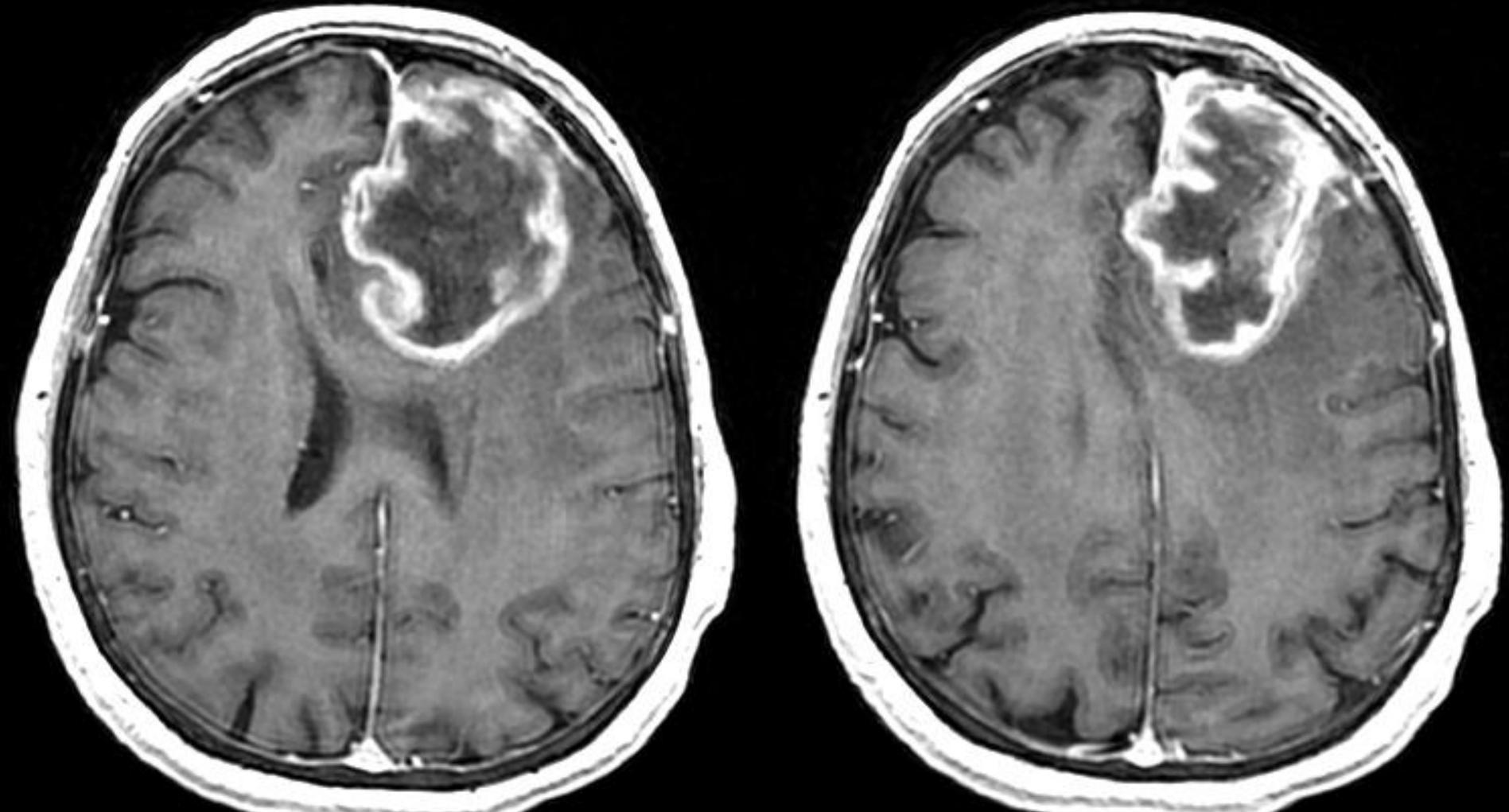
Filed with ECOG4599 and BO17704 data

CHMP granted a positive opinion by July 19, 2007 – Commission Decision was positive on August 21st – for the following indication and dosing

recommendation:

- **Indication:**
  - AVASTIN, in addition to platinum-based chemotherapy, is indicated for first-line treatment of patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology
- **Dosing recommendation:**
  - AVASTIN is administered in addition to platinum-based chemotherapy for up to 6 cycles of treatment followed by Avastin as a single agent until disease progression
  - The recommended dose of Avastin is 7.5 mg/kg or 15 mg/k of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion

# **Grade IV OMS Glioblastomes**



**Médiane de survie: 12 mois**

**Survie à 2 ans: 10%**

**Standard de traitement: RT-TMZ (Stupp)**

## Phase II Trial of Bevacizumab and Irinotecan in Recurrent Malignant Glioma

James J. Vredenburgh,<sup>1,2,3</sup> Annick Desjardins,<sup>1,2,3</sup> James E. Herndon II,<sup>4</sup> Jeannette M. Dowell,<sup>4</sup> David A. Reardon,<sup>1,2,5</sup> Jennifer A. Quinn,<sup>1,2,3</sup> Jeremy N. Rich,<sup>1,2,3,6</sup> Sith Sathornsumetee,<sup>1,2,3</sup> Sridharan Gururangan,<sup>1,2,5</sup> Melissa Wagner,<sup>1,2</sup> Darell D. Bigner,<sup>1,2,7</sup> Allan H. Friedman,<sup>1,2</sup> and Henry S. Friedman<sup>1,2,3,5</sup>

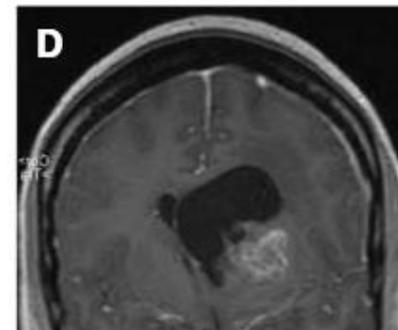
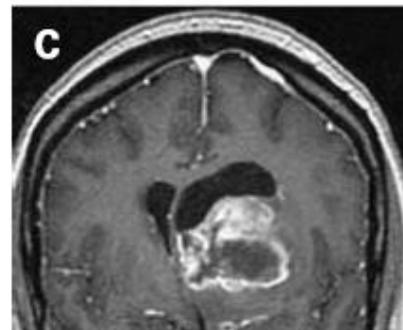
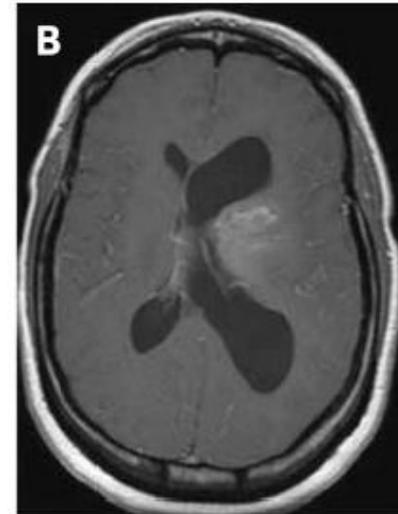
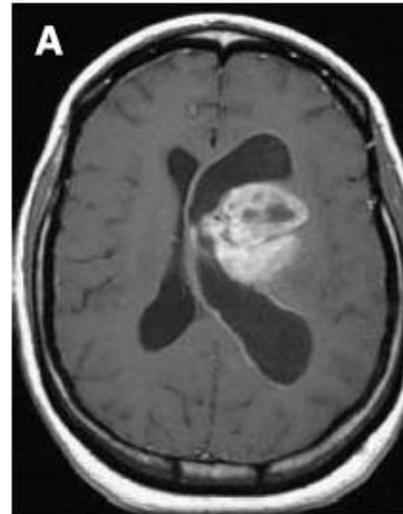
**Phase II, irinotecan et Bevacizumab**

**22 pts**

**63% de réponse radiologique**

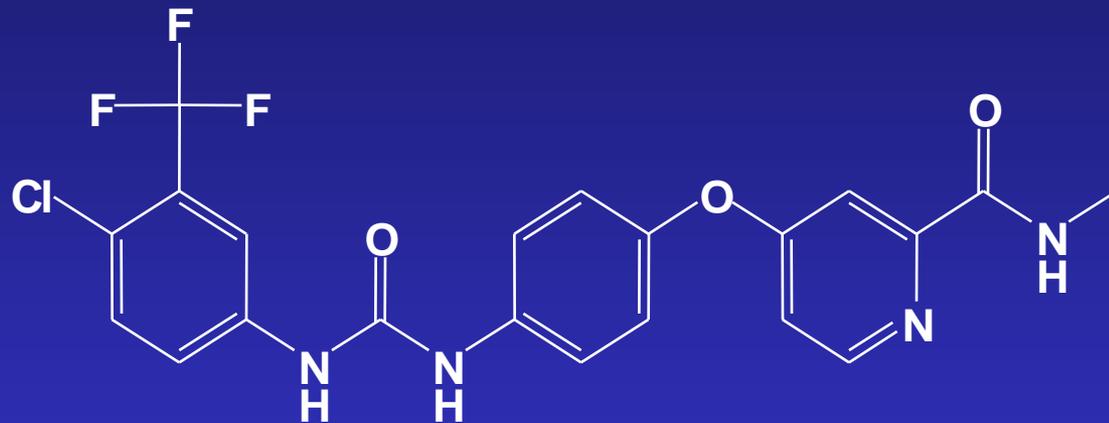
**PFS 6mois=38%, OS 1y=72%**

**Pas hémorragié cérébrale**





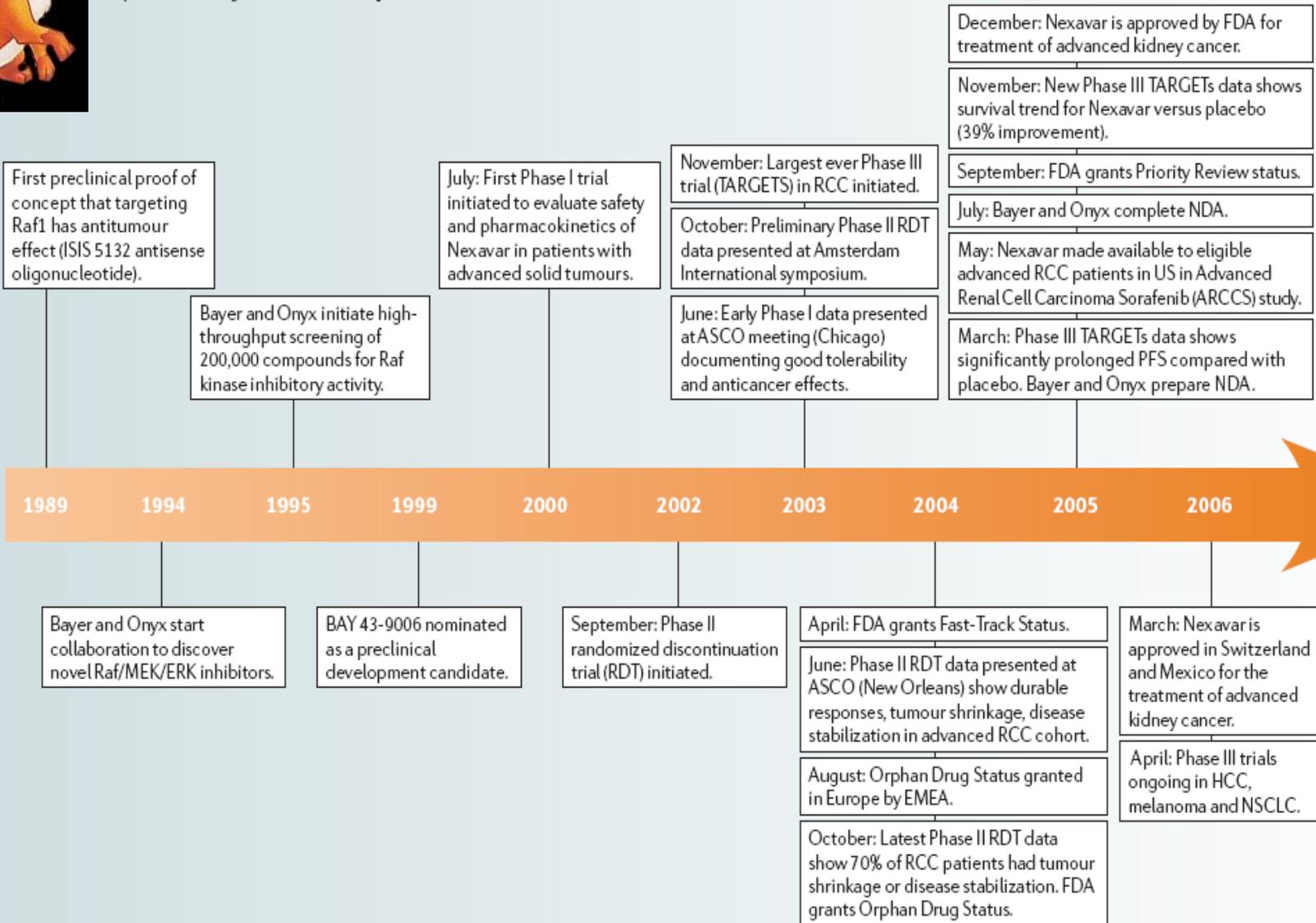
# Sorafenib ou BAY 43-9006 (Nexavar™)



- AMM dans les cancers du rein métastatiques et/ou avancés après échec d'un traitement par cytokines
- AMM dans les hépatocarcinomes



## Timeline | Discovery and development for sorafenib





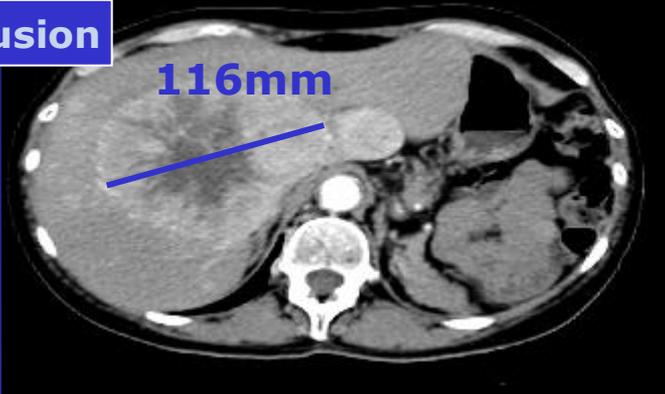
## ***Sorafenib (Nexavar™)***

- **400 mg x 2jour en continu à distance des repas (1H avant ou 2H après le petit déjeuner)**
- **Prescription:**
  - **Crèmes émoliantes (eg Dexeryl) et traitement pédicure si syndrome main-pieds**
  - **loperamide ou autres en cas de diarrhée (mécanisme peu clair)**
- **Surveillance: TA, syndrome main-pied, amylase-lipase, encéphalopathie**

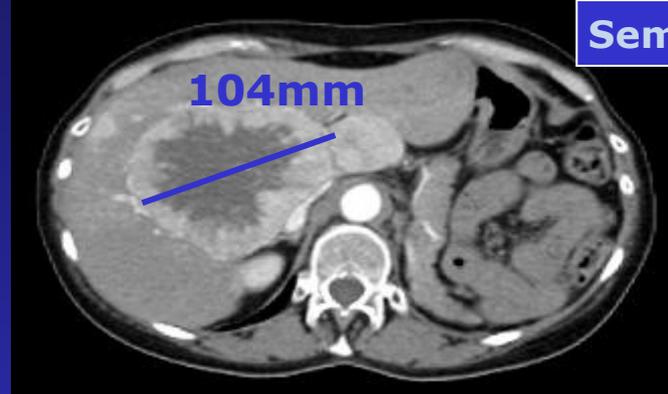
# Réponses tumorales au traitement par sorafénib

Patient 251-005

inclusion

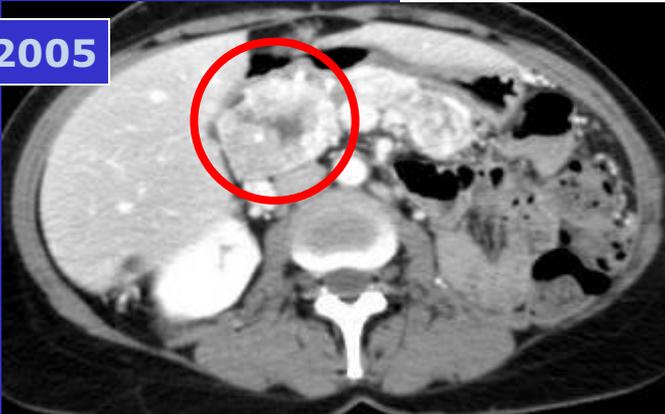


Semaine 6

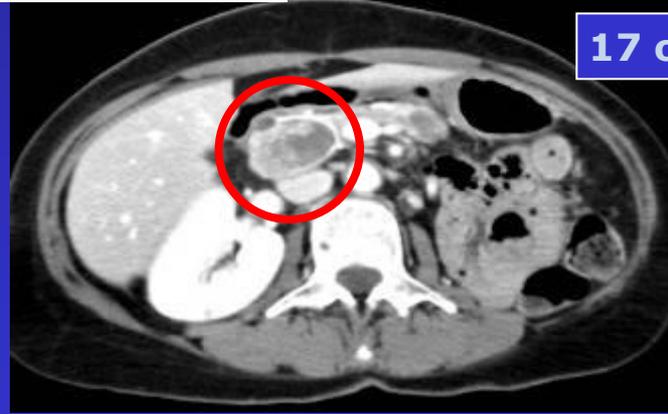


Patient 251-050

21 juin 2005



17 octobre 2005

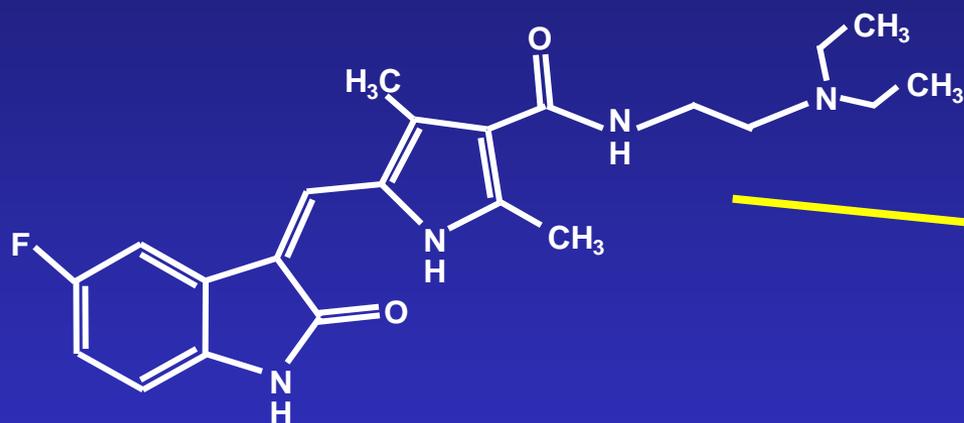


# Hand-foot skin reaction with sorafenib

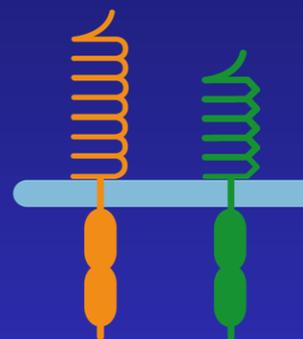




# Sunitinib: an Multitargeted TKi



Inhibits multiple signals

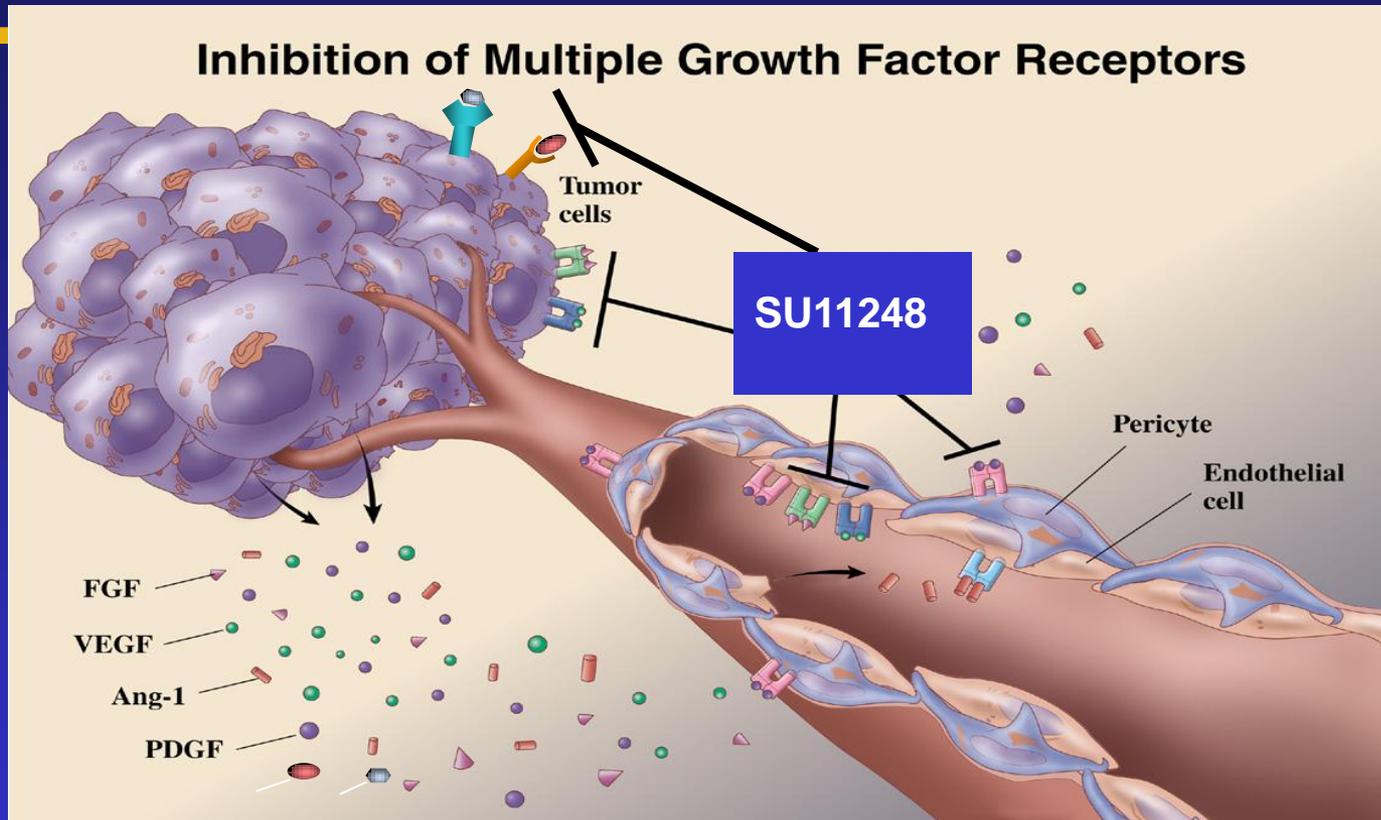


VEGFR-1	PDGFR- $\alpha$
VEGFR-2	PDGFR- $\beta$
VEGFR-3	RET
	KIT
	FLT-3

- Orally bioavailable small molecule
- Selective multitargeted inhibition
- Targets neovascular endothelium and pericytes as well as tumor cells
- Approved in the US for advanced RCC and imatinib-refractory GIST



# Sunitinib (Sutent™)



- AMM dans les GISTs métastatiques ou non résistants au Glivec et dans les cancers du rein métastatiques et/ou avancés



# **Sunitinib (Sutent™)**

- **Prescription: 50mg/j en continu 4 semaines sur 6 (à distance des repas)**
- **Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués**
- **La dose journalière ne devra pas excéder 87,5 mg ni être inférieure à 37,5 mg.**
- **L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4(rifampicine) ou inhibiteurs puissants (ketoconazole) devra être évitée**



# ***Sunitinib (Sutent™)***

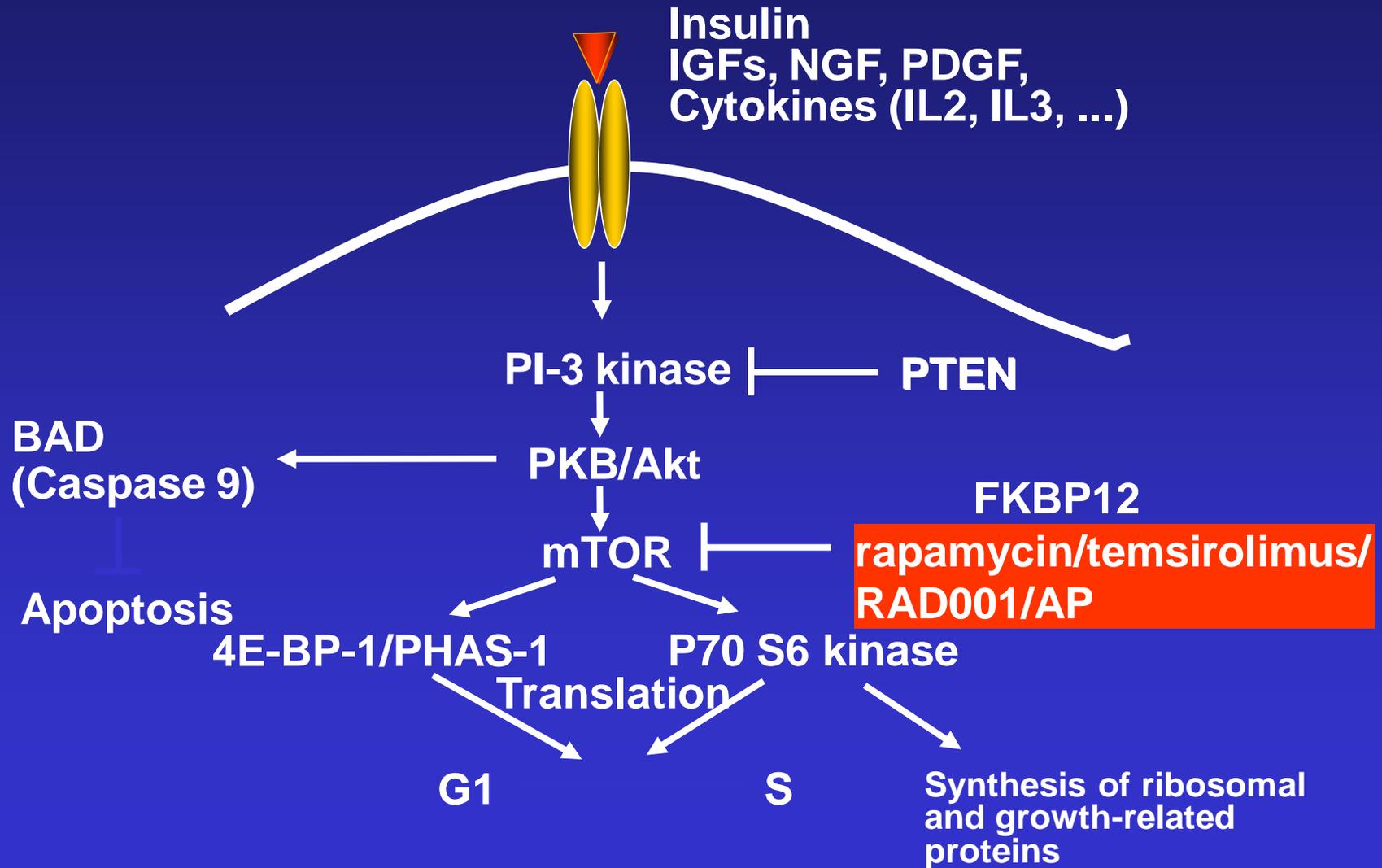
- **Prudence si IDM récent, AVC, hypothyroïdie**
- **Bilan cardiovasculaire avant et pendant traitement**
- **Monitoring de la TA**
  
- **Surveillance**
  - **Asthénie**
  - **HTA**
  - **Toxicités hématologiques (NFS)**
  - **Hémorragies et thrombose**

# ***MOLECULAR TARGETED THERAPIES***

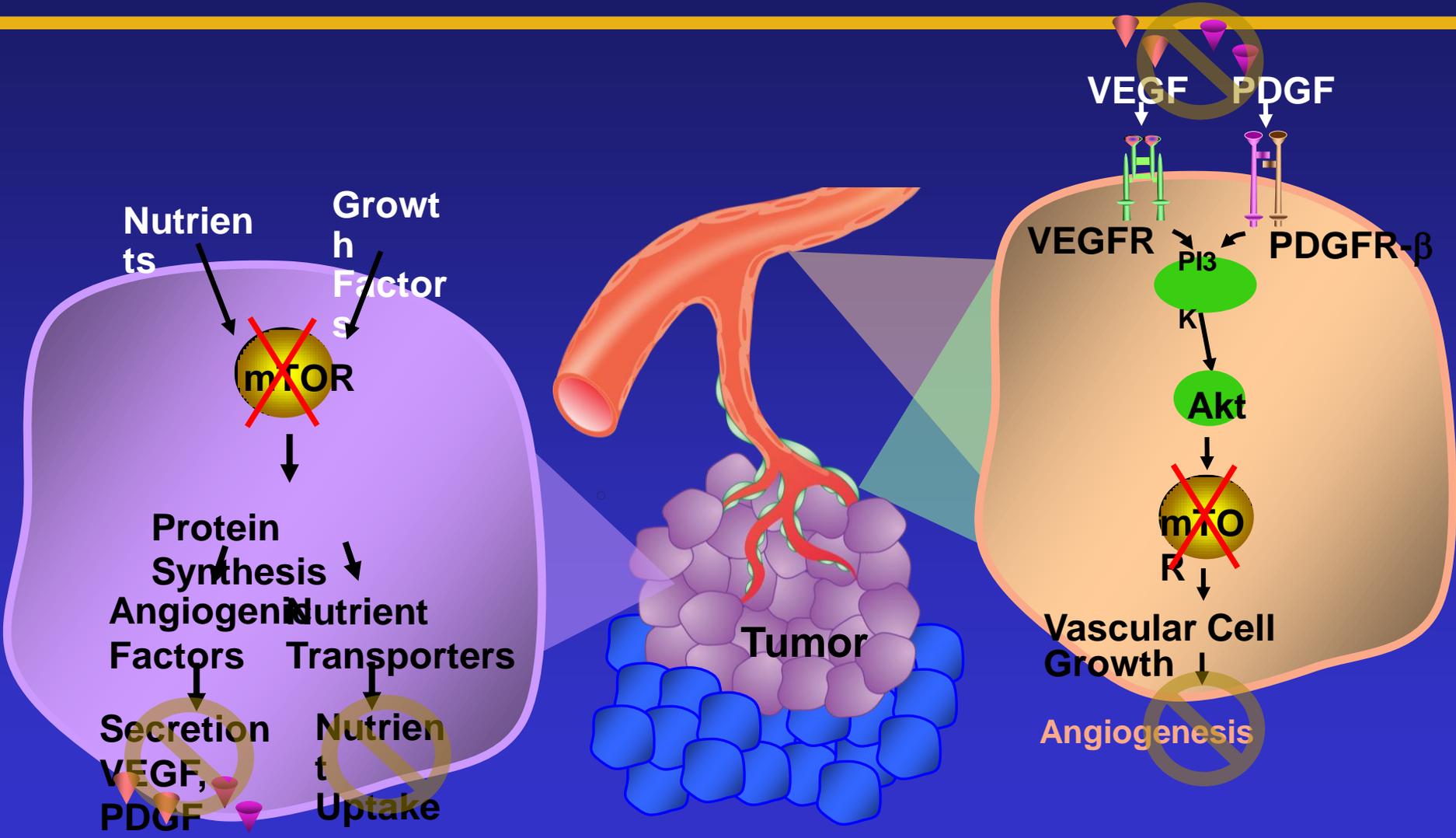
---

- **Signal transduction inhibitors**
  - HER family
  - RAS MAPK pathway
  - PI3K pathway
  - Other pathways
- **Cell cycle inhibitors**
- **Immortality pathway**
- **Apoptosis modulators**
- **Anti-angiogenic and vasculo-toxic agents**
- **Anti-invasive agents**
- **Targeted agents at transversal mechanisms:**
  - HSP90
  - HDAC
  - proteasome, COX2

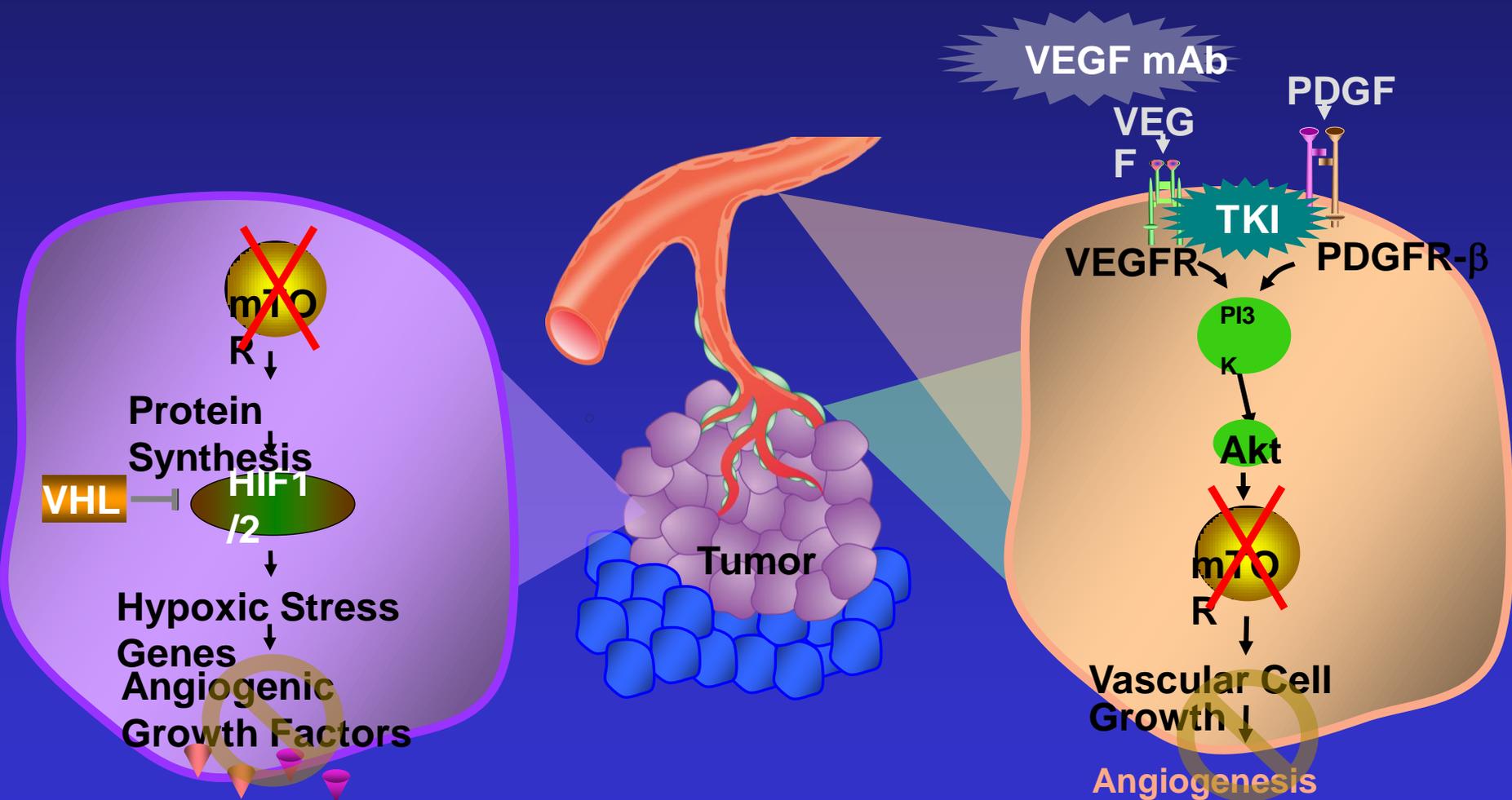
# Ciblage de la voie PI3K



# L'inhibition de mTOR va reduire l'usage des nutriments et diminuer le signal prolifératif



# L'inhibition de mTOR va diminuer l'angiogénèse





# ***Temsirolimus (Torisel™) and Everolimus (Afinitor™)***

- **Inhibiteurs de mTOR (action mixte antiproliférative et anti-angiogénique)**

## **TEMSIROLIMUS**

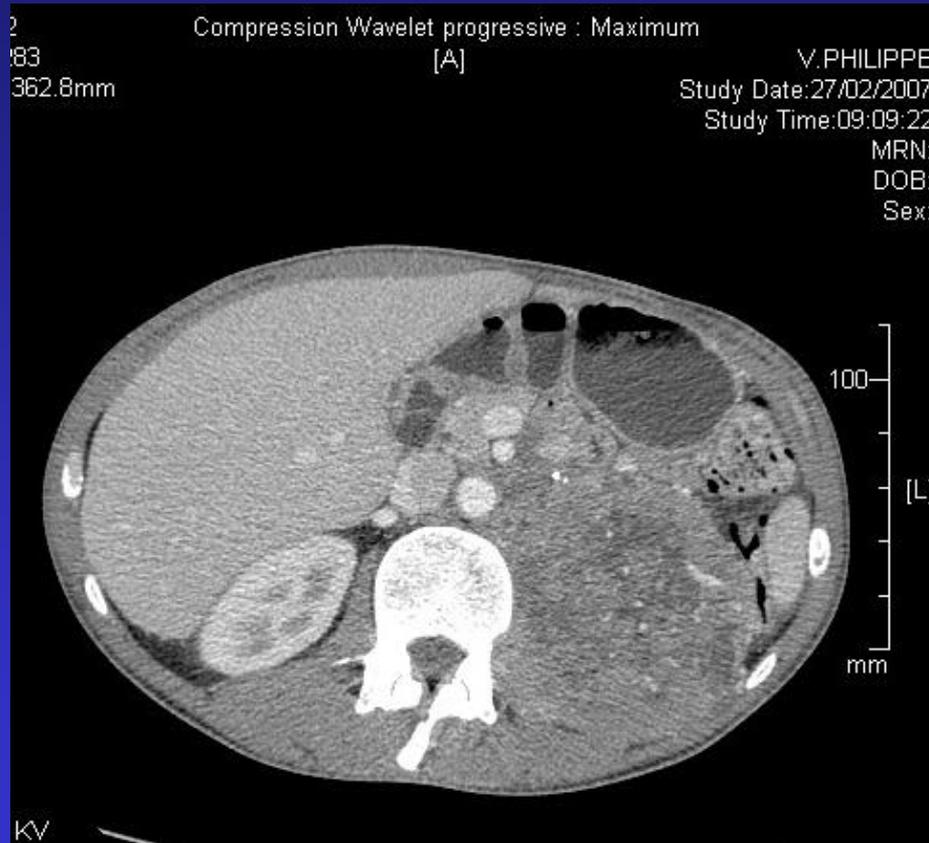
- **AMM: en 1ère ligne du cancer du rein avancé de mauvais pronostic (Torisel)**
- **Administration intraveineuse 25 mg en 30 minutes une fois par semaine associé à un anti-histaminique**
- **AMM lymphome du manteau**

## **EVEROLIMUS**

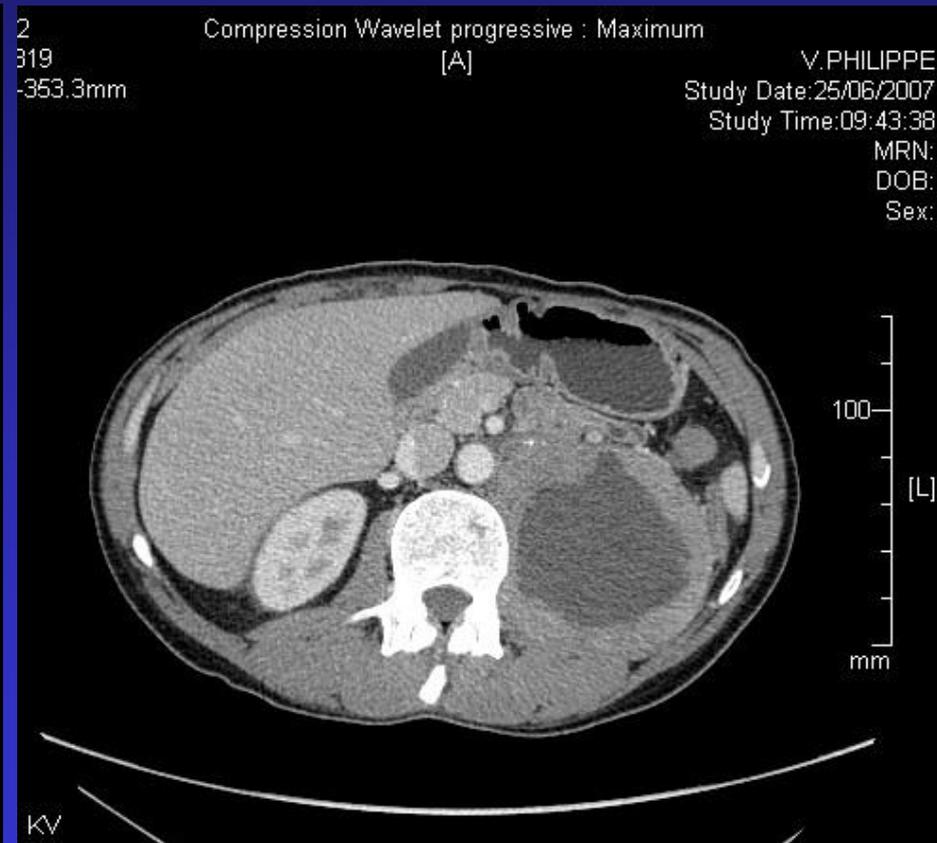
- **AMM après échec des TKI (sunitinib/sorafénib) pour Affinitor**
- **PO, 10 mg/jour en continu**

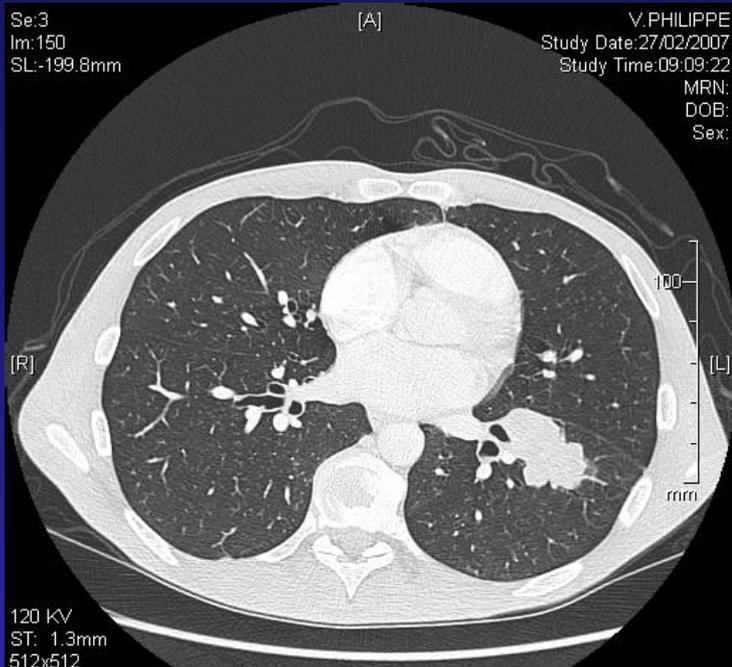
# Etude RAD 001 débuté le 01/03/2007

27/02/2007

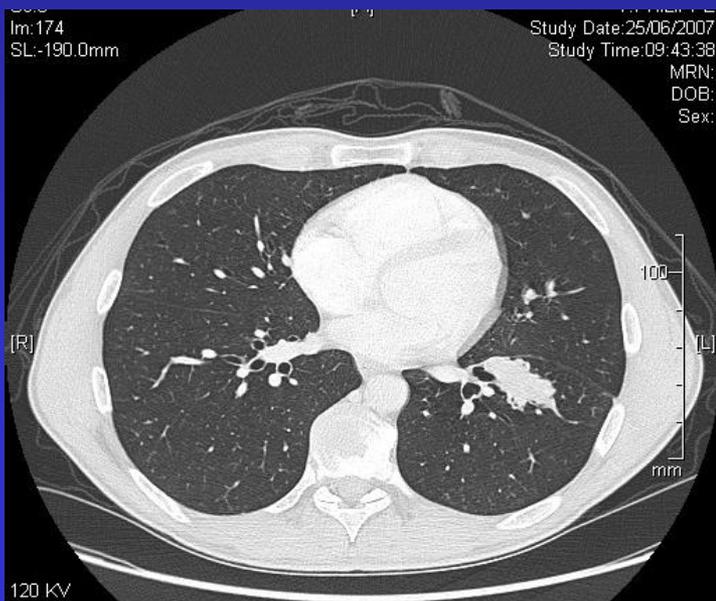
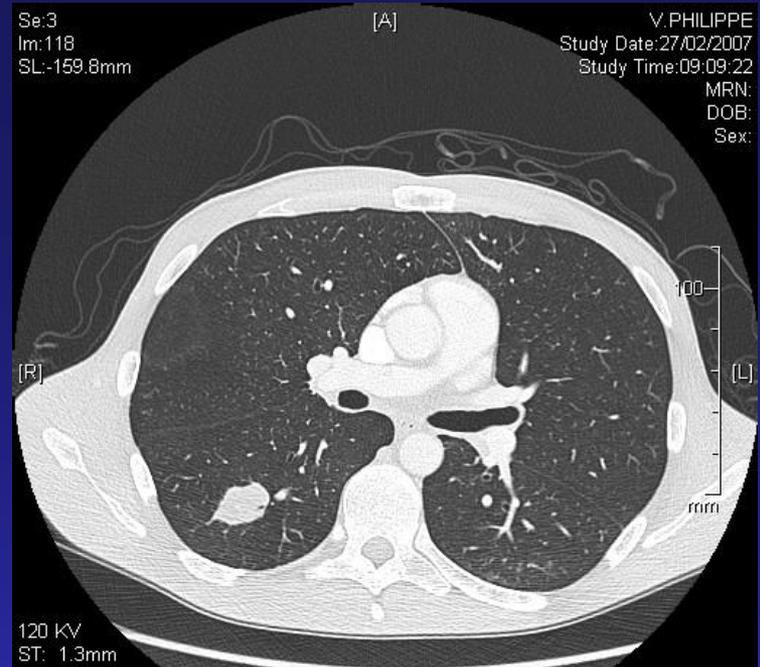


25/06/2007

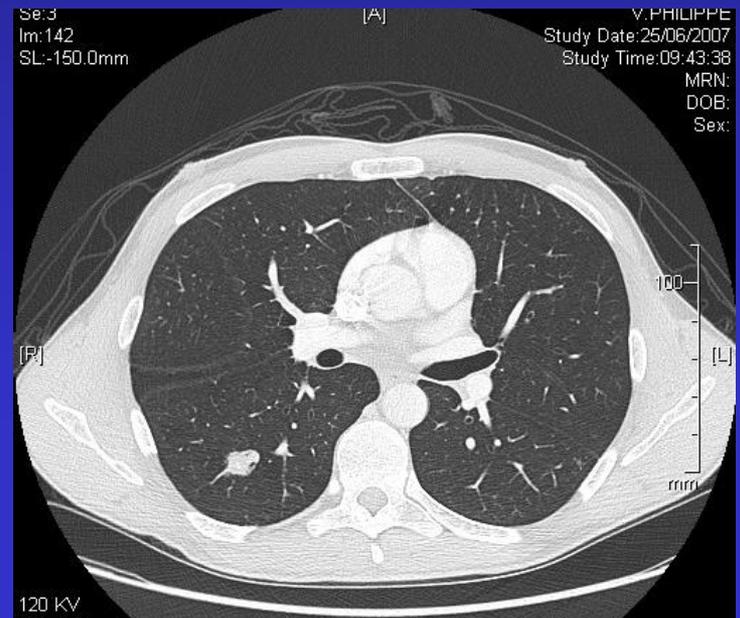




**27/02/2007**



**25/06/2007**



# Cas clinique: RAD001 et RCC



18/9/07



15/10/07

# Rash



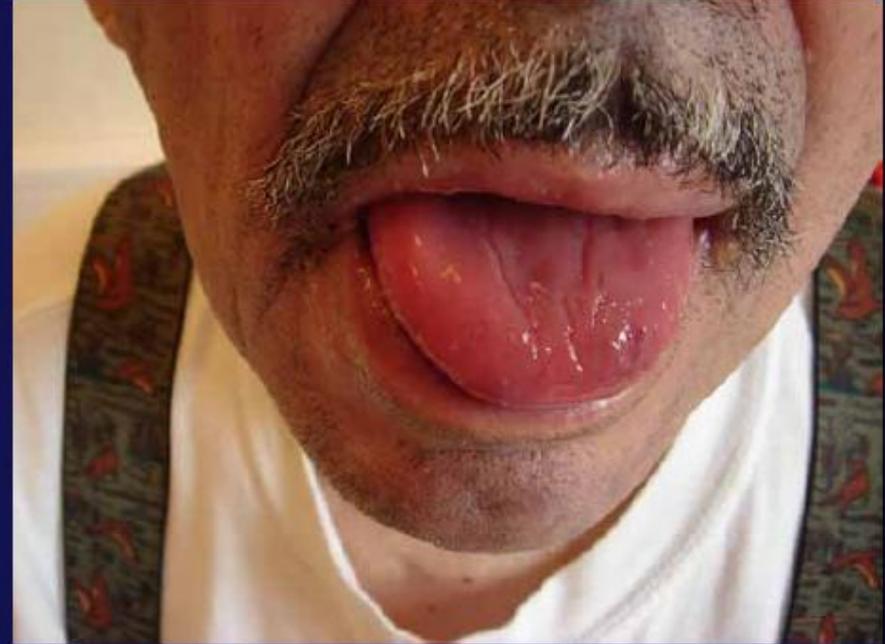
# Parfois plus sévère.....



# Aphtes



# Mucite





# ***Temsirolimus (Torisel™) and Everolimus (Afinitor™)***

- **Surveillance**
  - Asthénie
  - Anémie, neutropénie
  - Nausées
  - Rash
  - Gonflements
  - Mucites
- **Biologie**
  - Glycémie
  - TG/cholestérol

# *Le futur: plus de 500 composés en essais...*

- **VEGF/VEGFR inhibition**
  - Axitinib
  - GW786034 (Pazopanib)
  - AMG706
  - VEGF trap
  - IMC-1121B
- **Autres inhibiteurs de angiogénèse**
  - AMG386 (inhibition Ang1 et ANg2)
- **mTOR inhibition**
  - RAD001
- **Integrin inhibition**
  - M200 (volociximab)
  - cilengitide
- **AKT/MAP Kinase inhibition**
- **C-Met inhibition**
  - ARQ 197

Strategy and targets	Clinical trials	Cancer
<i>Maximize inhibition of a target</i>		
EGFR Ab + EGFR TKI	Cetuximab + Erlotinib	Colon, lung
	Cetuximab + Gefitinib <sup>61</sup>	Colon, lung
VEGF + VEGFR	Bevacizumab + Sorafenib	Kidney
<i>Maximize inhibition of pathway</i>		
EGFR + mTOR	Erlotinib + Temsirolimus	Lung, glioma
	Gefitinib + Everolimus <sup>62</sup>	Lung, glioma
	Gefitinib + Sirolimus <sup>63</sup>	Lung, glioma
EGFR + FTI	Erlotinib + Tipifarnib	Phase I
HER2 + mTOR	Trastuzumab + Everolimus	Breast
HER2 + CDK	Trastuzumab + Flavopiridol	Breast
<i>Inhibition of parallel pathways</i>		
HER2 + EGFR	Trastuzumab + Gefitinib <sup>28</sup>	Breast
	Trastuzumab + Erlotinib <sup>64</sup>	Breast
VEGF + PDGFR/c-KIT	Bevacizumab + Imatinib	Melanoma, kidney
<i>Inhibit multiple tumour processes</i>		
VEGR + EGFR	Bevacizumab + Cetuximab <sup>27</sup>	Colon, pancreas, lung, head and neck
	Bevacizumab + Erlotinib <sup>29,30</sup>	Breast, head and neck, kidney, lung, pancreas, ovary, liver
VEGF + mTOR	Bevacizumab + Temsirolimus	Kidney, melanoma
EGFR + VEGF/raf	Cetuximab + Sorafenib	Colon
HER2 + VEGF	Trastuzumab + Bevacizumab	Breast
HDAC + VEGF	SAHA + Bevacizumab	Kidney
HDAC + CDK	SAHA + Flavopiridol	Phase I
Proteasome + HSP90	Bortezomib + 17AAG	Phase I

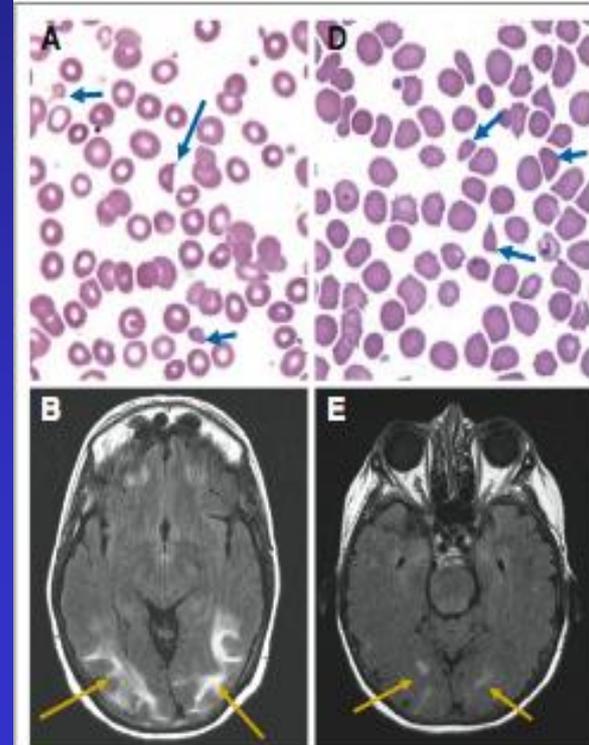
# From Theoretical Synergy to Clinical Supra-Additive Toxicity

Jean-Charles Soria and Christophe Massard, *Université Paris XI, Service des Innovations Thérapeutiques Précoces, Département de Médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France*  
 Hassane Izzedine, *Service de néphrologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France*

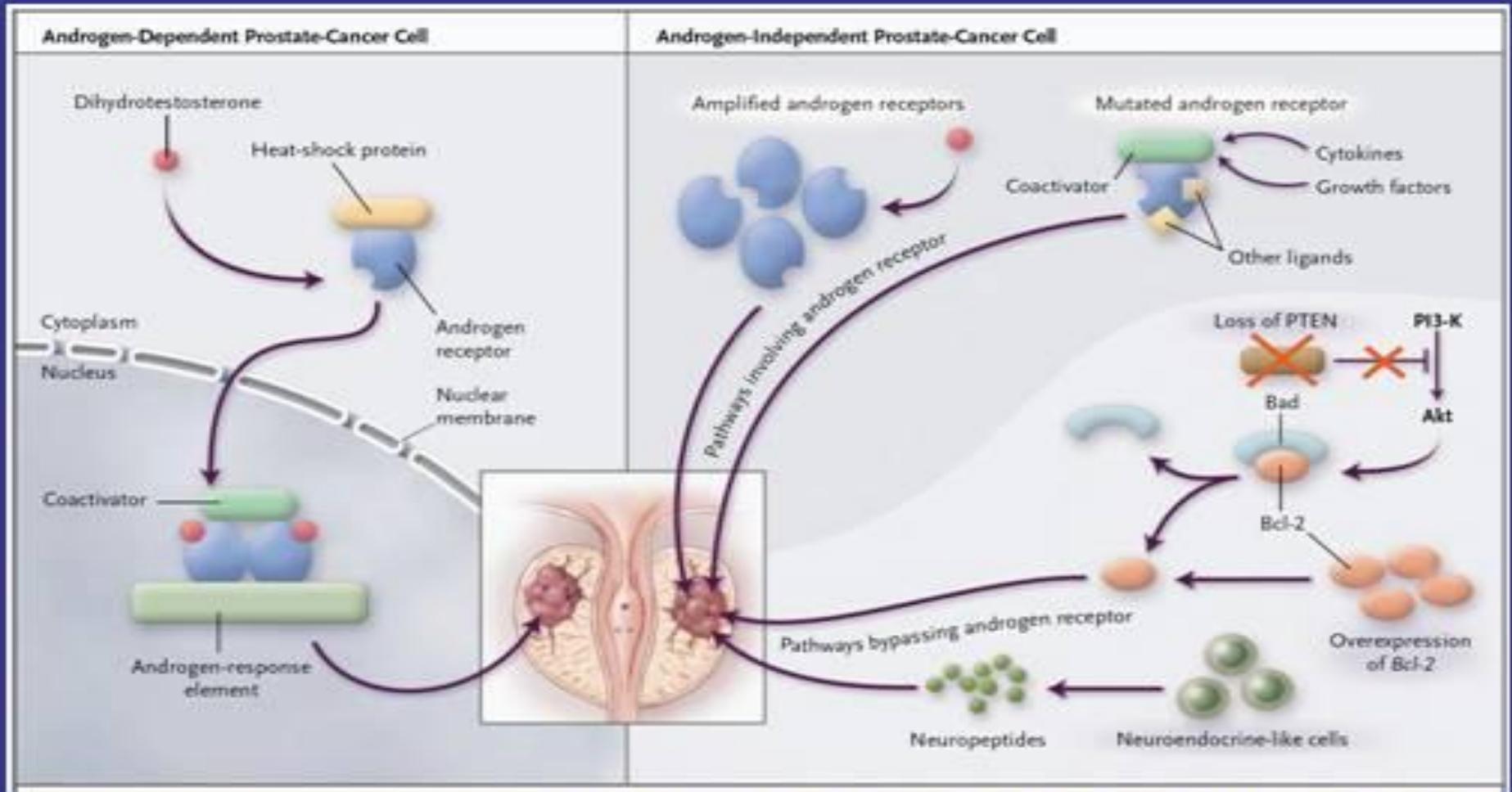
## Phase I Trial of Bevacizumab Plus Escalated Doses of Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

Darren R. Feldman, Michael S. Baum, Michelle S. Ginsberg, Hani Hassoun, Carlos D. Flombaum, Susanne Velasco, Patricia Fischer, Ellen Ronnen, Nicole Ishill, Sujata Patil, and Robert J. Motzer

- High response rate: 1 CR and 12 PR (RR=52%)
- MTD defined
- But high degree of HYPERTENSION and VASCULAR Pb
- Not recommended +++ because of late toxicities



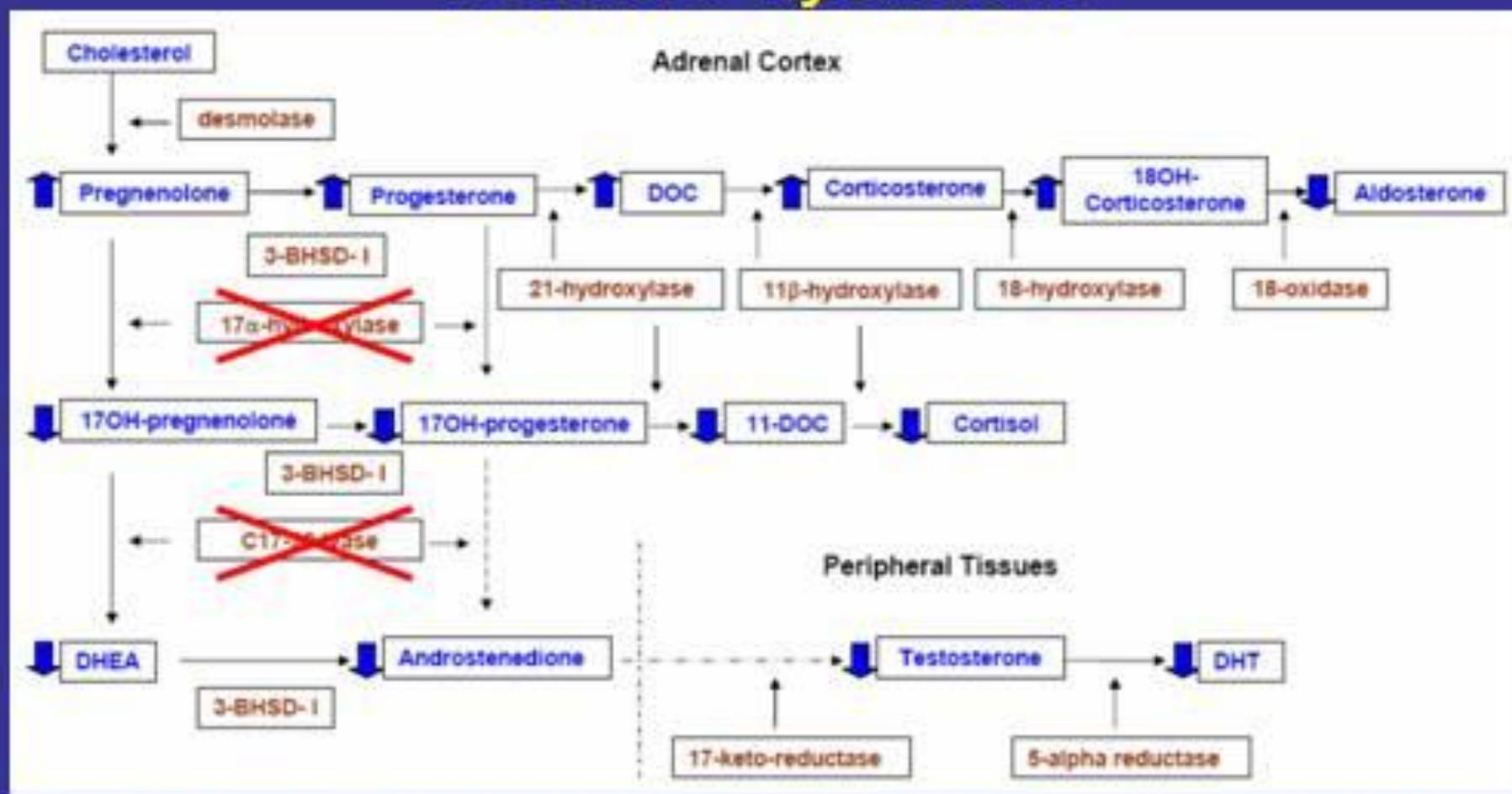
# Nouvelles drogues: Les nouvelles hormonothérapies



Dehm S, Tindall D. *New England Journal of Medicine* 2006

Les récepteurs aux androgènes restent une cible thérapeutique des CPRC !

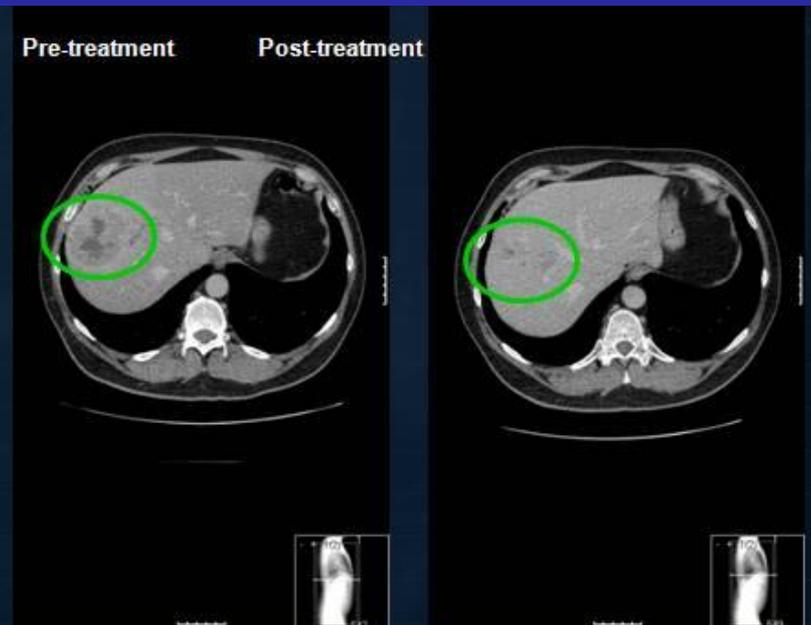
# Effect of Abiraterone on adrenal hormone synthesis



**CYP17 (P450c17): A key enzyme in androgen synthesis**

# Nouvelles drogues (2): Les nouvelles hormonothérapies

- **Abiraterone (De Bono # 5005)**
  - Inhibiteur de la 17 alpha hydroxylase
  - 2 phases I/II N= 86 (CPRC métastatiques)
  - RO: 52%
  - **Bénéfice clinique: 80%**



- Prior progression on LHRHa, bicalutamide, depsipeptide (HDAC inhibitor)
- PSA fall from **76** → **5.5**; **resolution of pain** – off opiates; on study for >12m
- ALP fall from 357 to 112; circulating tumour cell count fall from 12 to 1

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 9, 2009

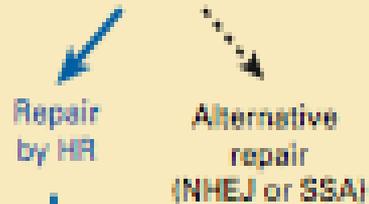
VOL. 361 NO. 2

## Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers

### Synthetic lethal concept

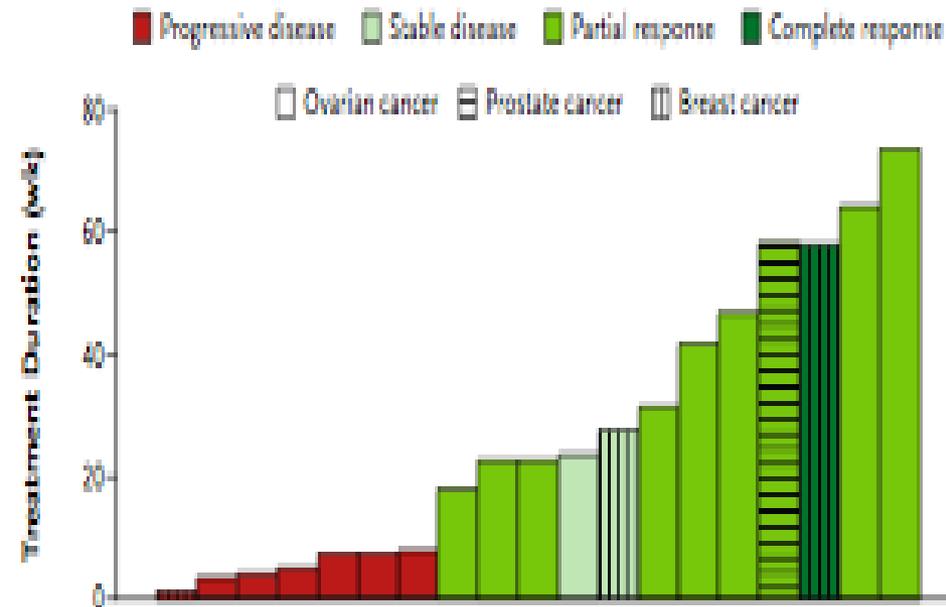
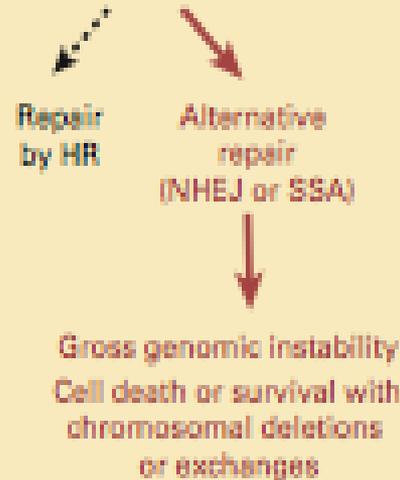
#### Normal Cells

DNA Damage



#### BRCA-Deficient Cells

DNA Damage



Ashworth A, JCO 2008; Fong et al, NEJM 2009

# ALK translocation

New target in NSCLC: ALK kinase  
Translocation EML4-ALK

❖ Selective inhibitor 'ATP-dependant  
(PF-02341066)

→ c-MET and ALK

❖ Phase I, antitumoral activity

→ Myofibroblastic inflammatory sarcoma

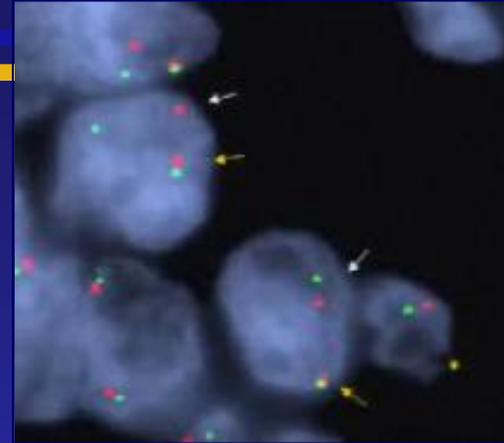
→ NSCLC (translocation EML4-ALK)

➔ First in Human, First in class ALK inhibitor

Efficacy in ALK dependant tumor+++

New design of phase I>>> III

ASCO 2009, Kwak EL et al., abstract 3509

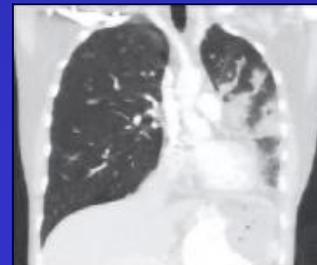


48 year-old Female with NSCLC ALK positive

Before



After 2 cycles



# *Les TMC sont toxiques*

---

- **Intérêt clinique**
  - Assurer la continuité-efficacité du traitement
  - Assurer la sécurité du traitement
  - Marqueurs directs ou indirects de l'efficacité
  
- **Investigation du rôle des kinases récepteurs**
  - Dans la physiologie d'un organe
  - Dans la physiopathologie du cancer

# Des toxicités potentiellement graves



# *Toxicités des TMC*

- Toxicités cutanées
- Toxicités cardio-vasculaires
- Toxicités hématologiques
- Toxicités neurologiques
- Toxicités pulmonaires
- Toxicités hépatiques
- Toxicités endocriniennes
- ....



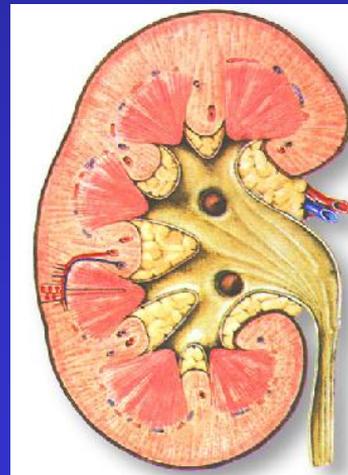
# Syndrome main-pied



# Rash



# Trichomégalie



# Proteinurie



# Arthrite