

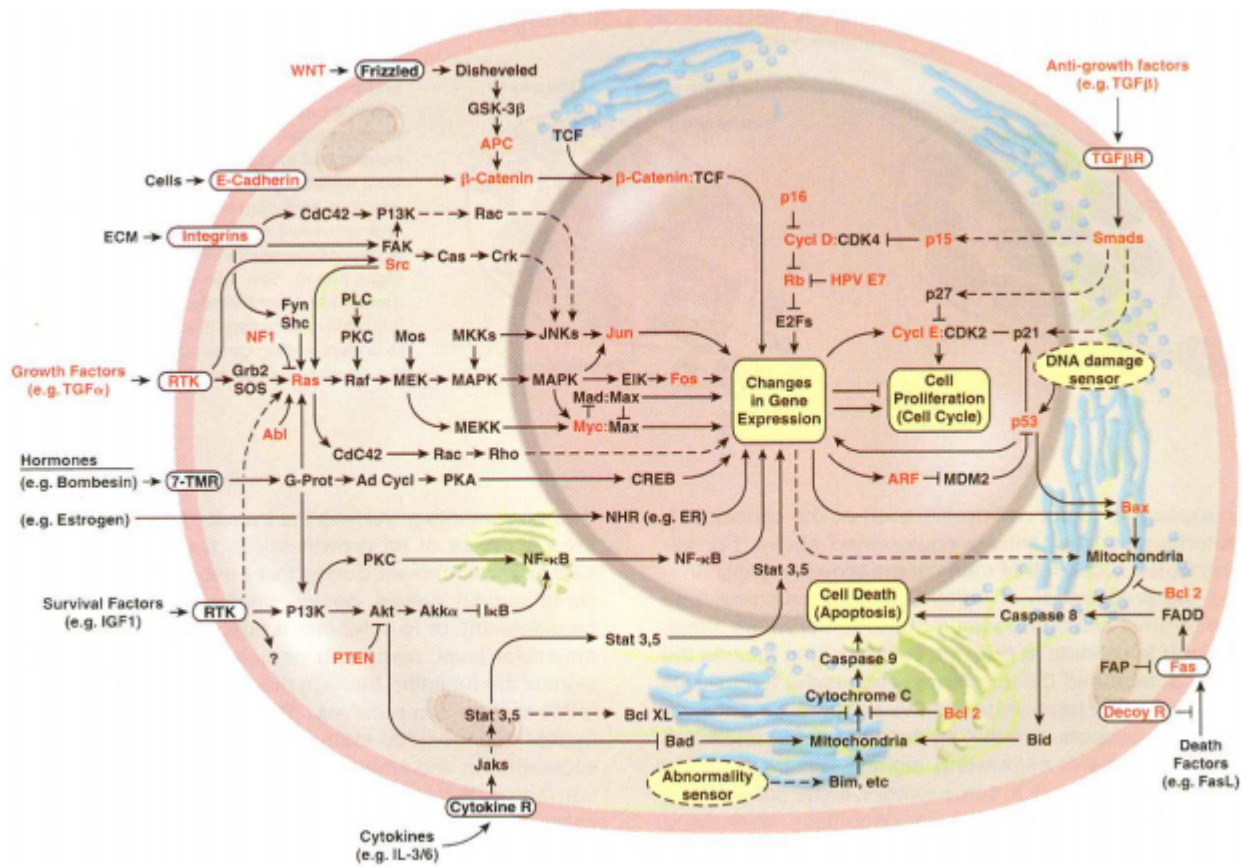
# Vous avez dit thérapies ciblées ? (... et immunothérapie ?)

Dr Chloé PUISEUX

Journée POHO du 06 novembre 2020



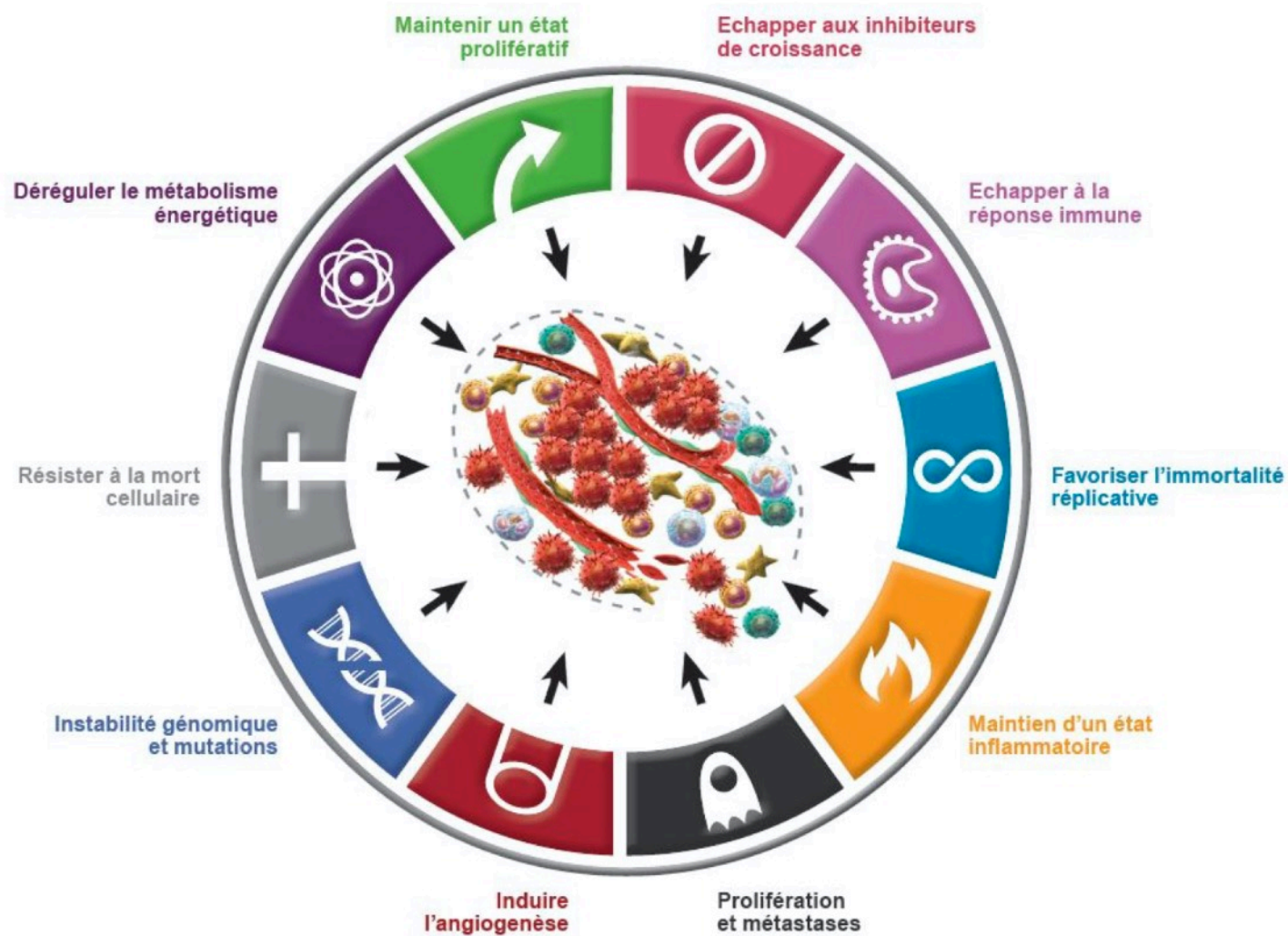
# Objectifs



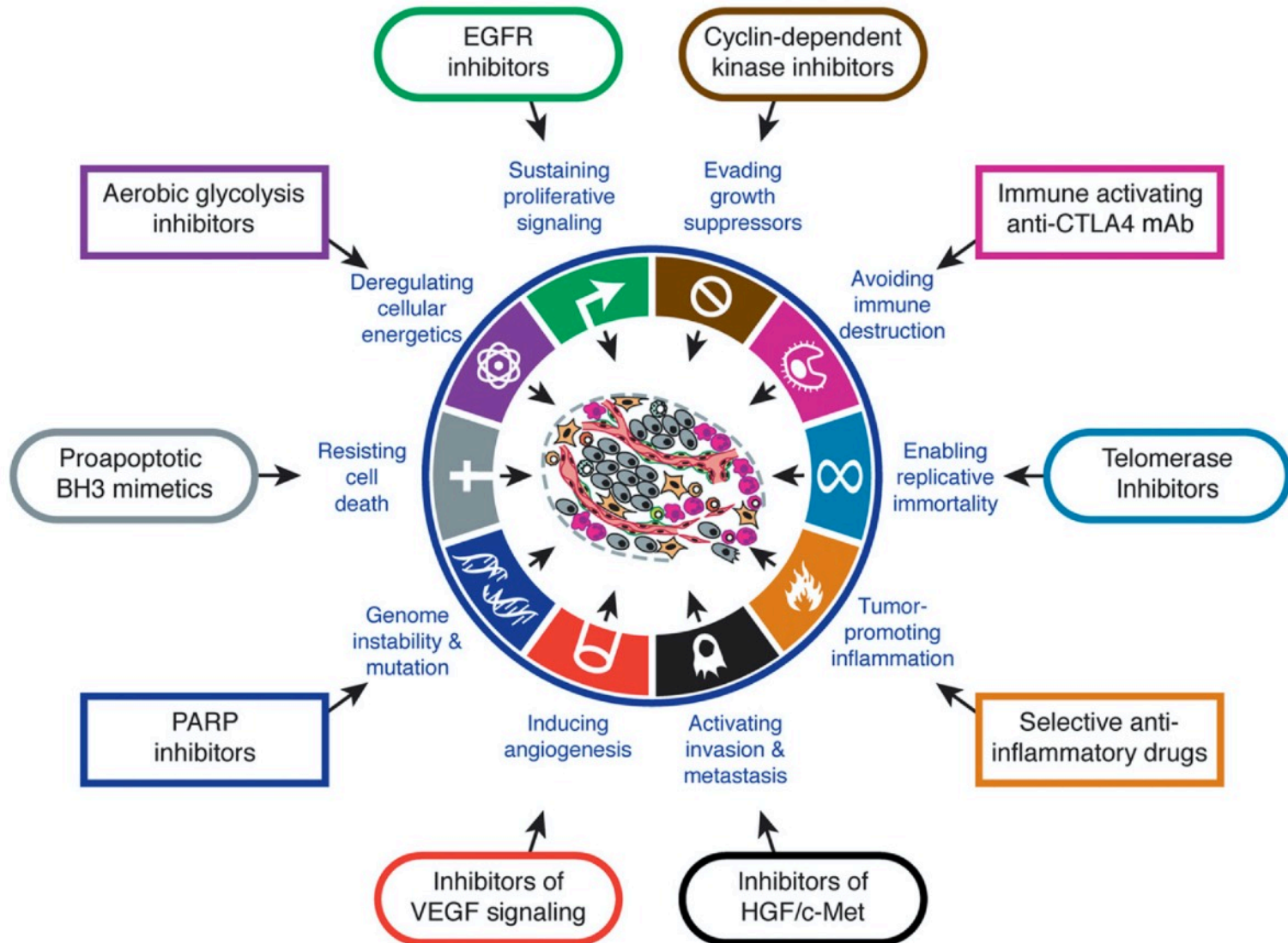
Hanahan D, Weinberg RA. *Cell*. 2000;100:57-70

# Le cancer : qu'est ce que c'est ?

Multiplication et prolifération anarchique de cellules clonales



# Les moyens de freiner la croissance tumorale

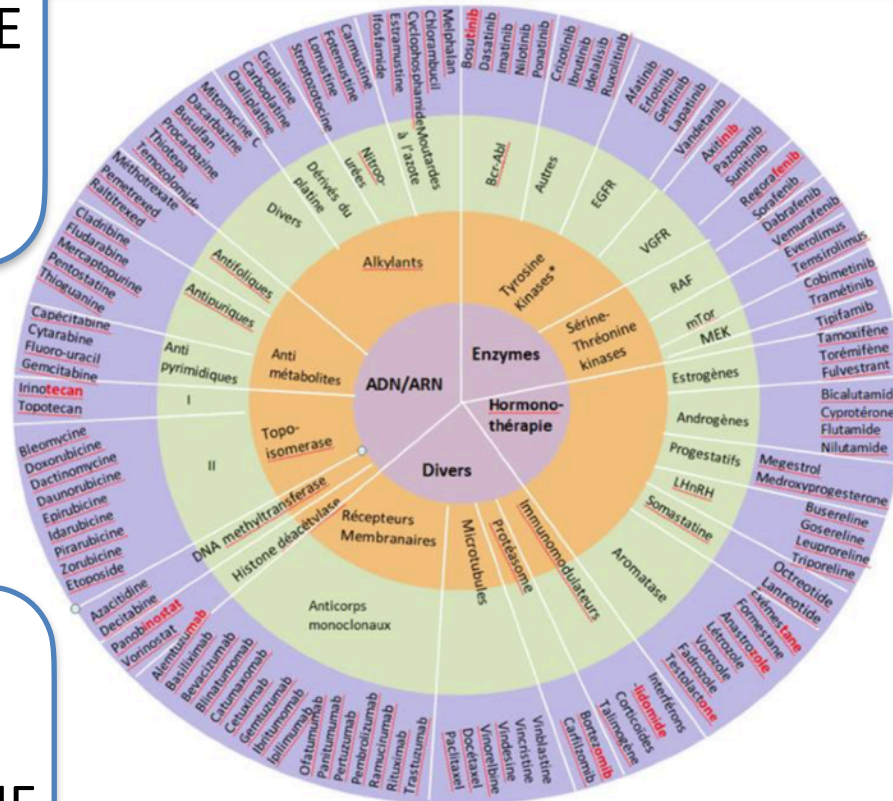




# Quelles sont les armes thérapeutiques

CHIMIOTHÉRAPIE

THERAPIES CIBLEES



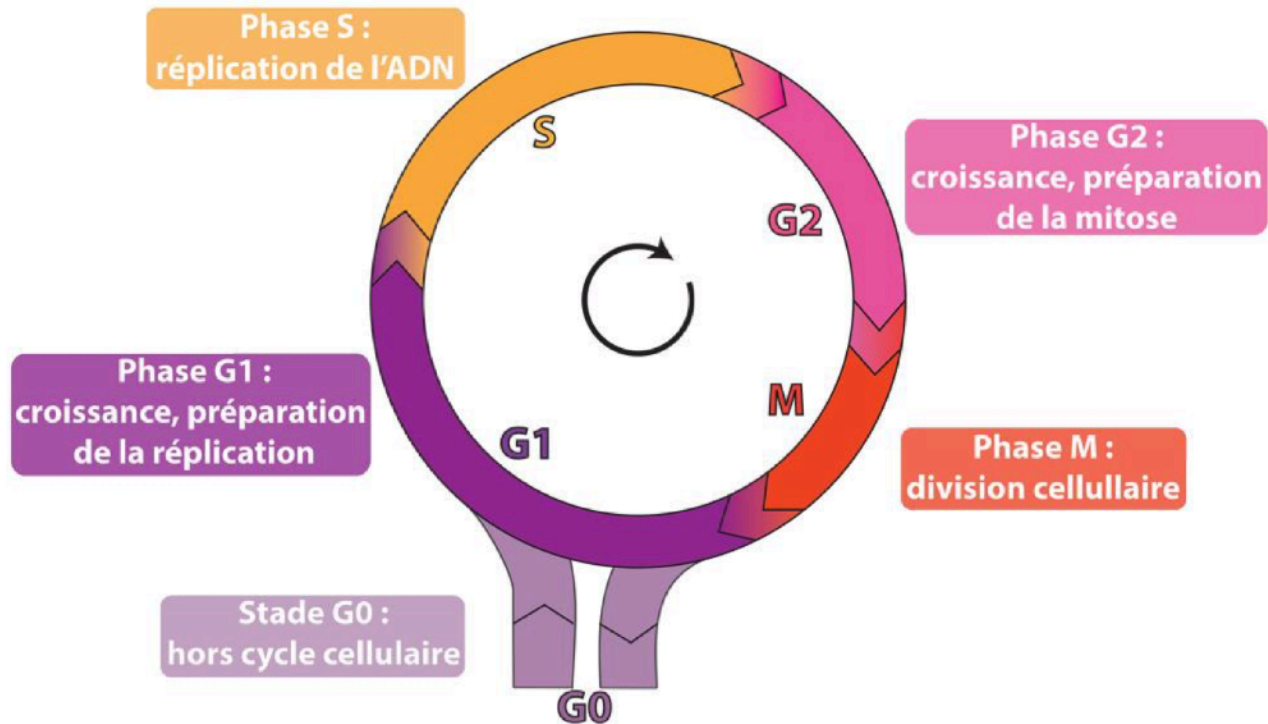
IMMUNOTHÉRAPIE

# La chimiothérapie

Agit sur la cellule en division cellulaire en bloquant une étape du cycle cellulaire

Cible toutes les cellules du corps en train de se diviser

Surtout les cellules à renouvellement rapide d'où la toxicité (alopécie, mucite, toxicité hématologique)



# L'immunothérapie active

N'attaque pas directement la cellule tumorale

Mais stimule le système immunitaire à reconnaître et neutraliser les cellules tumorales

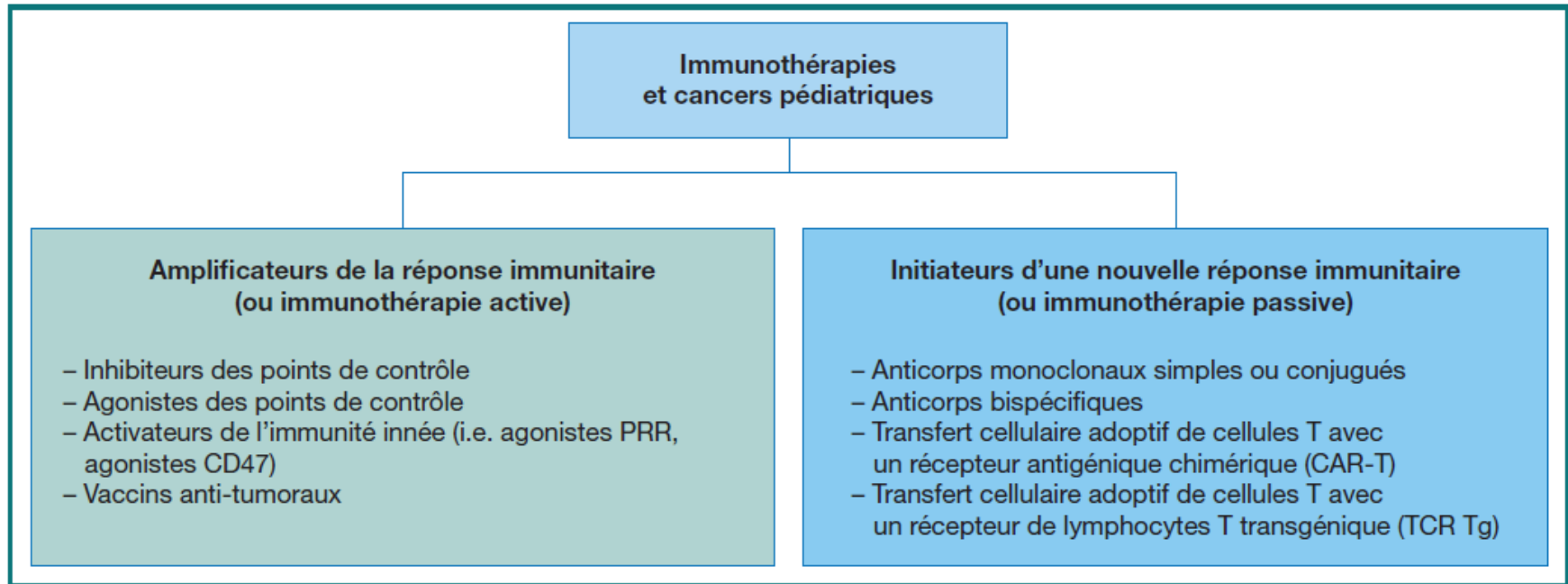
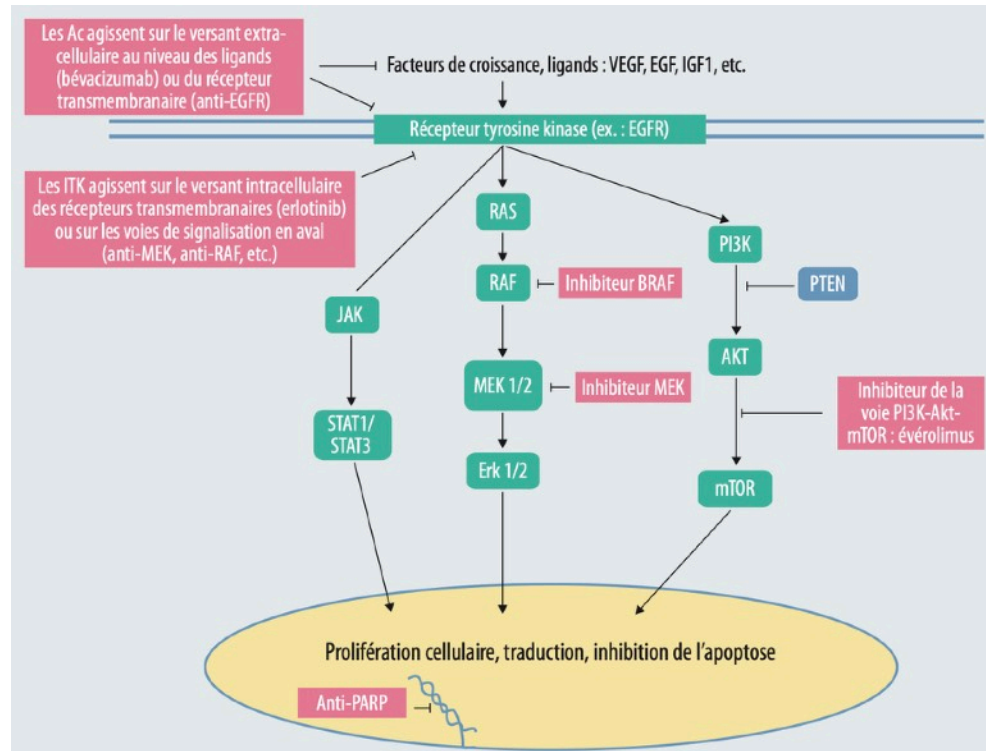


FIGURE 2  
Immunothérapies en oncologie pédiatrique

# Les thérapies ciblées, qu'est ce que c'est

Bloquer le développement tumoral en ciblant une anomalie génétique spécifique de la tumeur : médecine de précision

Leur mode d'action principal est donc de bloquer les voies cellulaires qui permettent la prolifération, la néoangiogénèse et l'invasion





# Les familles

2 grandes familles:

anticorps spécifiques « monoclonaux » :

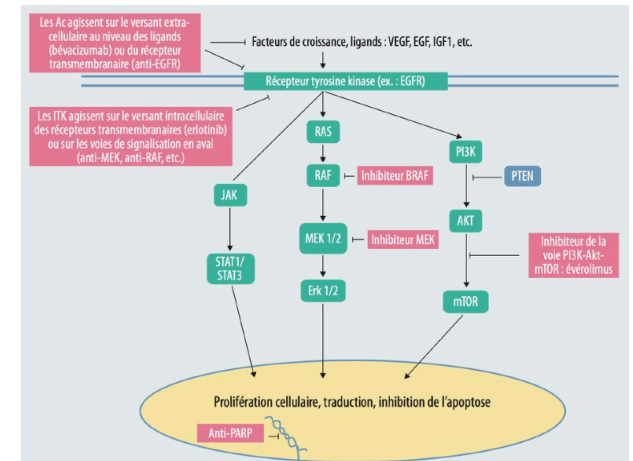
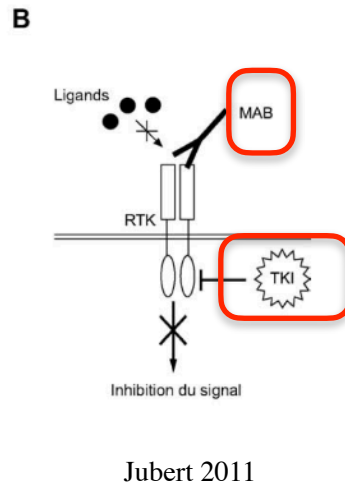
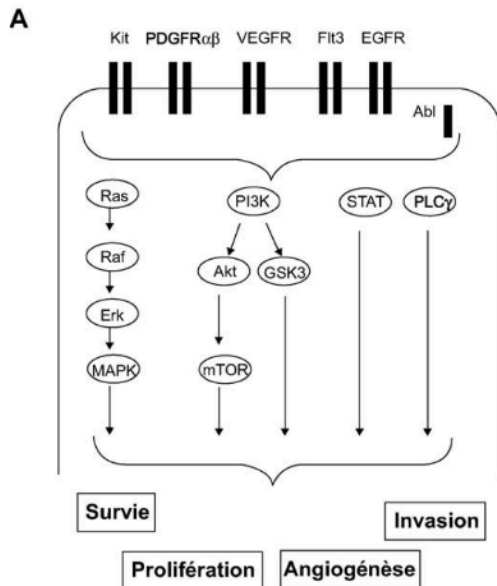
-mab

IV

petites molécules « inhibitrices » :

-ib

PO



# Les anticorps monoclonaux

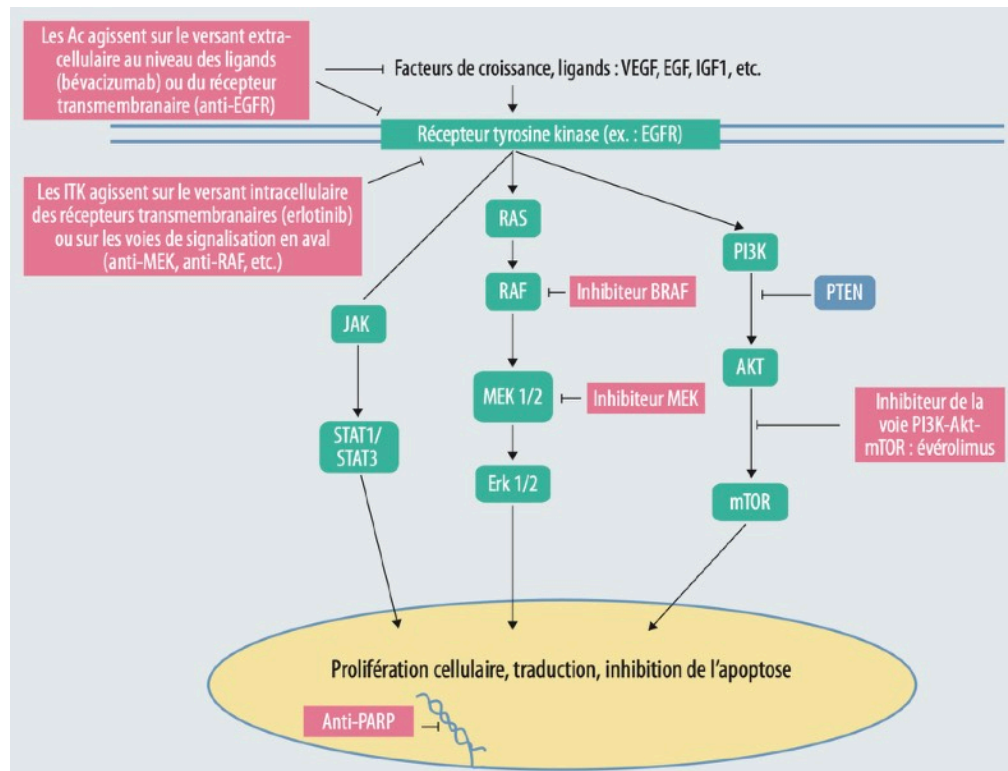
dirigés contre une cible : empêche la fixation du ligand contre le récepteur

Ils sont spécifiques de leur cible extra-cellulaire :

Soit un récepteur transmembranaire : ex pemprolizumab

Soit une molécule du milieu extra cellulaire : ex Bevacizumab

Administrés par voie intraveineuse



# Blinatumomab

Anticorps monoclonal bispécifique

CD19 : marqueur exprimé à la surface de la plupart des cellules lymphoblastiques B

AMM : LAL B réfractaire et en rechute CD19+

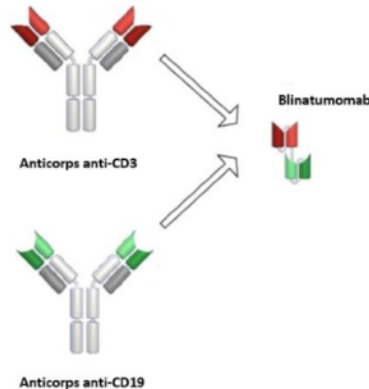
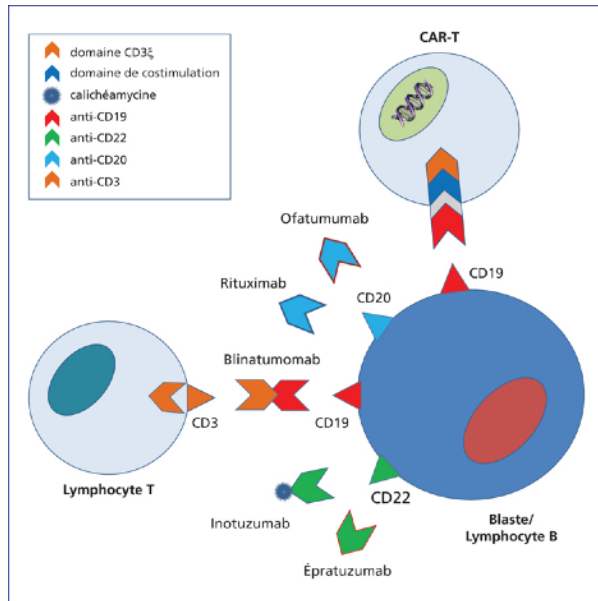


Figure 1A

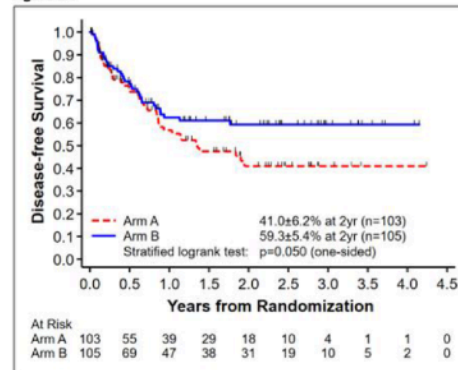
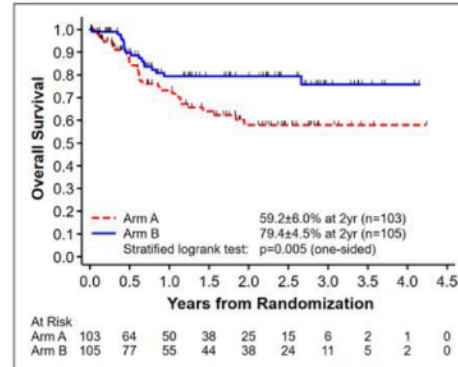


Figure 1B



A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in High and Intermediate Risk (HR/IR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young Adults (AYAs) Demonstrates Superior Efficacy and Tolerability of Blinatumomab: A Report from Children's Oncology Group Study AALL1331

# Blinatumomab

## ADMINISTRATION DU BLINATUNOMAB :

IVC

Débit : augmentation progressive de la dose la première semaine pour arriver à un débit constant

ne jamais purger pour ne pas faire de bolus

Matériel : Pompe programmable, verouillable, avec alarme, tubulures spécifiques avec filtre intégré

## ORGANISATION :

Perfusion 24/24 pendant 28 jours.

Pose de 14 jours entre 2 cycles

Hospitalisation de 7 a 10 jours, si bonne tolérance :

retour à domicile avec 2 passages infirmiers quotidiens et surveillance en HDJ

## EFFETS INDESIRABLES :

Relargage cytokinique (prévention par Dexaméthasone)

Convulsions

Autres événements neurologiques : ataxie, dysarthrie, tremblements ...



# Inhibiteurs de tyrosine kinase

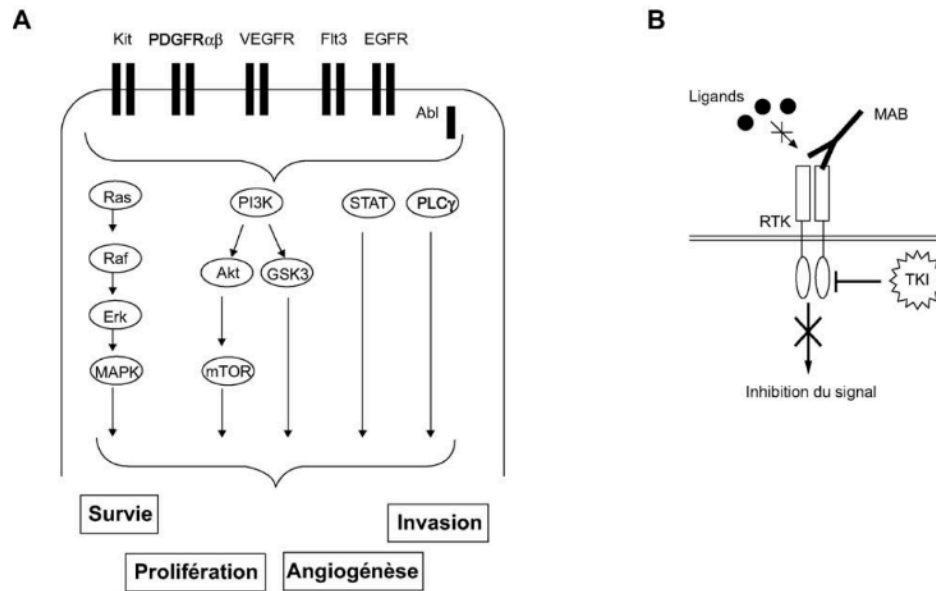
La plupart des cascades de signalisation menant à la prolifération sont médiées par des protéines ayant une activité tyrosine kinase

Ces protéines peuvent soit être :

- à la surface cellulaire et avoir un domaine extra cellulaire ; un transmembranaire et un intracellulaire
- intracytoplasmique

Les ITK peuvent donc entrer dans la cellule et freiner la cascade en se fixant sur les sites ATP des protéines kinases

Par voie orale



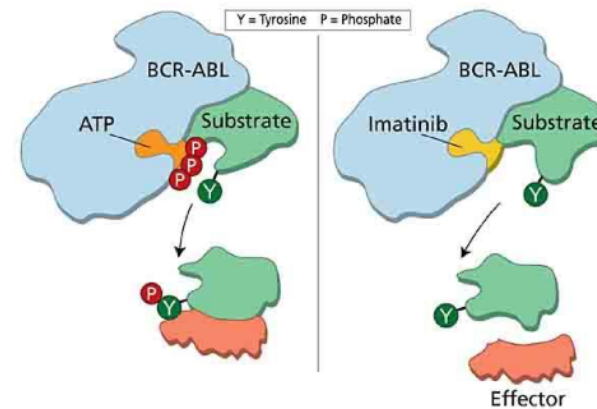
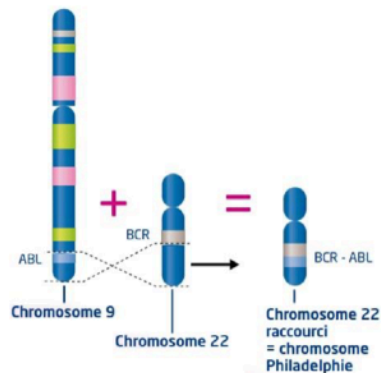
# Imatinib

« Leucémie à chromosome philadelphie » : translocation (9 ; 22)

Aboutit à un gène de fusion : BCR-ABL produisant une protéine ayant une activité tyrosine kinase

L'imatinib bloque partiellement le site de liaison à l'ATP de la protéine de fusion BCR/ABL

Initialement utilisé dans la LMC de l'adulte



A

*Thomas et al., Blood 2004*

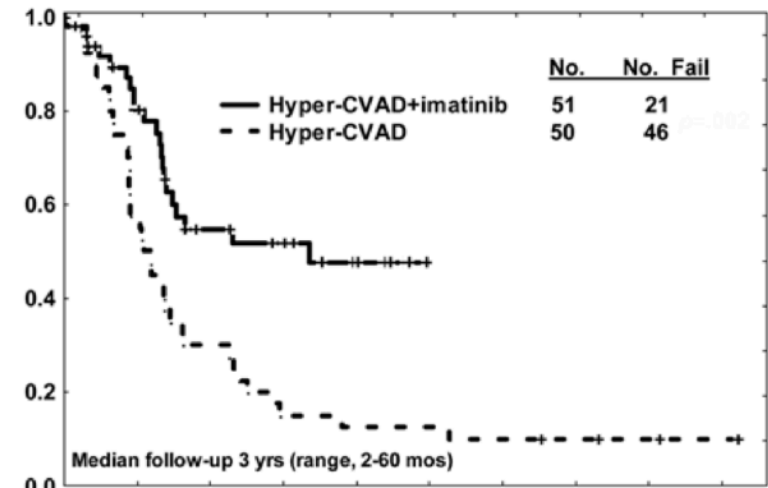
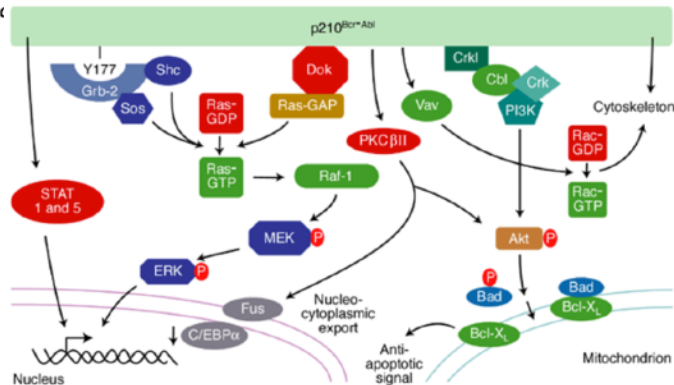


Figure 3: Formation of p210<sup>BCR-ABL</sup> and its signaling pathways.



Some of the cellular events activated by Bcr-Abl

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

En pratique

# Pour qui ?

## Traitement de première ligne

LAL avec transcrit BCR-ABL : Imatinib

Neuroblastome métastatique : AntiGD2

Gliome du tronc cérébral : Everolimus ou autres thérapies ciblées

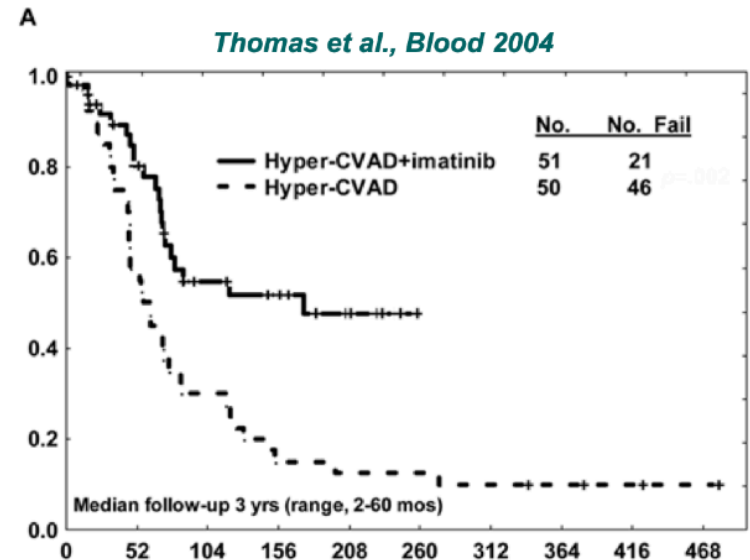
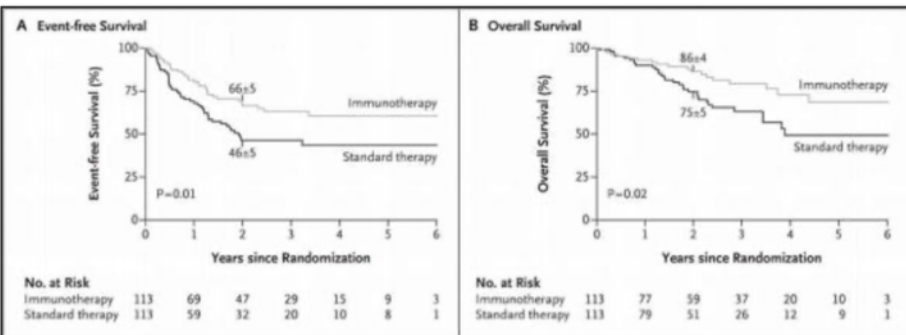
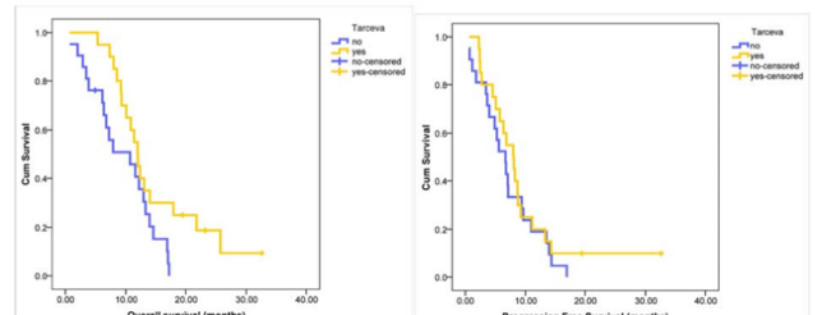
## Au sein d'essai thérapeutique

Protocole E-SMART

Essais de phases précoces

## A visée compassionnelle

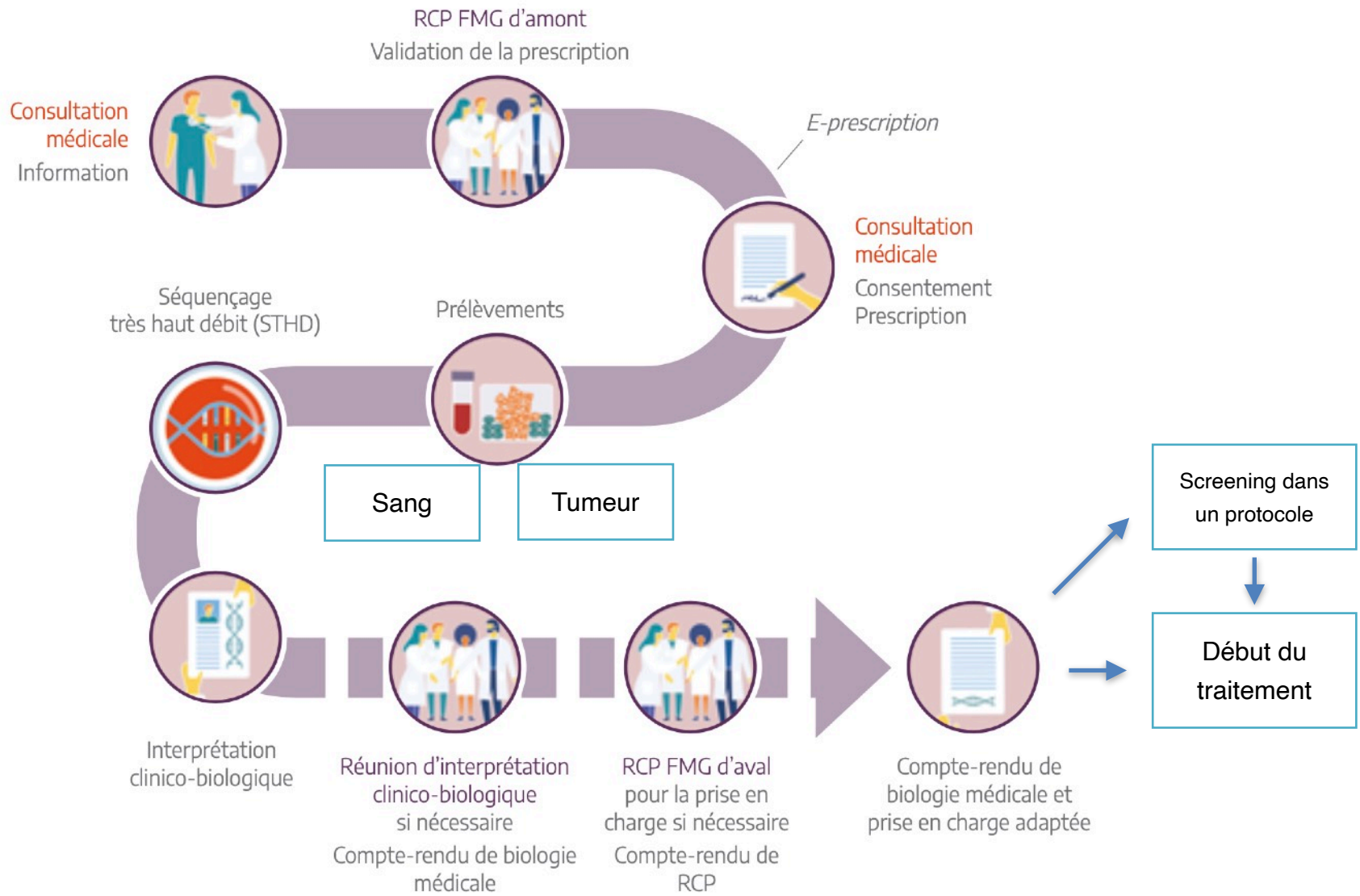
En situation palliative : permet une bonne qualité de vie



Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma.  
 Yu, Alice; Gilman, Andrew; Ozkaynak, Fevzi; London, Wendy; Kreissman, Susan; Chen, Helen; Smith, Malcolm; Anderson, Barry; Villablanca, Judith; Matthay, Katherine; Shimada, Hiro; Grupp, Stephan; Seeger, Robert; Reynolds, Patrick; Buxton, Allen; Reissfeld, Ralph; Gillies, Steven; Cohn, Susan; Maris, John; Sondel, Paul  
 New England Journal of Medicine, 363(14):1324-1334, September 30, 2010.  
 DOI : 10.1056/NEJMoa0911123



# Quel parcours ?



Long parcours : à anticiper !

# Comment ?

## Analyse moléculaire détaillée de la tumeur

### DNA GENE LIST: ENTIRE CODING SEQUENCE FOR THE DETECTION OF BASE SUBSTITUTIONS, INSERTION/DELETIONS, AND COPY NUMBER ALTERATIONS

ABL1	ACVR1B	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1 (FAM123B)	APC
AR	ARAF	ARFRP1	ARID1A	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA
AURKB	AXIN1	AXL	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL6
BCOR	BCORL1	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTG2
BTK	C11orf30 (EMSY)	C17orf39 (GID4)	CALR	CARD11	CASP8	CBFB	CBL	CCND1
CCND2	CCND3	CCNE1	CD22	CD274 (PD-L1)	CD70	CD79A	CD79B	CDC73
CDH1	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A	CDKN2B
CDKN2C	CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	CREBBP	CRKL	CSF1R	CSF3R
CTCF	CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A	CXCR4	CYP17A1	DAXX	DDR1
DDR2	DIS3	DNMT3A	DOT1L	EED	EGFR	EP300	EPHA3	EPHB1
EPHB4	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC4	ERG	ERRF1	ESR1	EZH2
FAM46C	FANCA	FANCC	FANCG	FANCL	FAS	FBXW7	FGF10	FGF12
FGF14	FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3
FGFR4	FH	FLCN	FLT1	FLT3	FOXL2	FUBP1	GABRA6	GATA3
GATA4	GATA6	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GRM3	GSK3B	H3F3A
HDAC1	HGF	HNF1A	HRAS	HSD3B1	ID3	IDH1	IDH2	IGF1R
IKBKE	IKZF1	INPP4B	IRF2	IRF4	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3
JUN	KDMSA	KDMSC	KDM6A	KDR	KEAP1	KEL	KIT	KLHL6
KMT2A (MLL)	KMT2D (MLL2)	KRAS	LTK	LYN	MAF	MAP2K1 (MEK1)	MAP2K2 (MEK2)	MAP2K4
MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1
MERTK	MET	MITF	MKNK1	MLH1	MPL	MRE11A	MSH2	MSH3
MSH6	MST1R	MTAP	MTOR	MUTYH	MYC	MYCL (MYCL1)	MYCN	MYD88
NBN	NF1	NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3
NPM1	NRAS	NSD3 (WHSC1L1)	NTSC2	NTRK1	NTRK2	NTRK3	P2RY8	PALB2
PARK2	PARP1	PARP2	PARP3	PAX5	PBRM1	PDCD1 (PD-1)	PDCD1LG2 (PD-L2)	PDGFRA
PDGFRB	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3CA	PIK3CB	PIK3R1	PIM1	PMS2
POLD1	POLE	PPARG	PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PRKAR1A	PRKCI	PTCH1
PTEN	PTPN11	PTPRO	QKI	RAC1	RAD21	RADS1	RADS1B	RADS1C
RADS1D	RADS2	RADS4L	RAF1	RARA	RB1	RBM10	REL	RET
RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2
SF3B1	SGK1	SMAD2	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SNCAIP	SOC1
SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SRC	STAG2	STAT3	STK11	SUFU
SYK	TBX3	TEK	TET2	TGFBR2	TIPARP	TNFAIP3	TNFRSF14	TP53
TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1	VEGFA	VHL	WHSC1	WT1	XPO1
XRCC2	ZNF217	ZNF703						

### DNA GENE LIST: FOR THE DETECTION OF SELECT REARRANGEMENTS

ALK	BCL2	BCR	BRAF	BRCA1	BRCA2	CD74	EGFR	ETV4
ETV5	ETV6	EWSR1	EZR	FGFR1	FGFR2	FGFR3	KIT	KMT2A (MLL)
MSH2	MYB	MYC	NOTCH2	NTRK1	NTRK2	NUTM1	PDGFRA	RAF1
RARA	RET	ROS1	RSPO2	SDC4	SLC34A2	TERC*	TERT**	TPRSS2

# Comment ?

## Genomic Signatures

Microsatellite status - MSI-Intermediate

Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (16 Muts/Mb)

## Gene Alterations

*For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.*

**PTEN** K267fs\*9

**ATRX** W263\*

**BCOR** R1183\*

**H3F3A** G35R

**MLH1** loss exons 17-19

**TP53** R248Q, R342\*

2 Therapies approved in the EU

10 Clinical Trials

0 Therapies with Lack of Response

## Genomic Signatures

Microsatellite status - MS-Stable

Tumor Mutational Burden - TMB-Low (3 Muts/Mb)

## Gene Alterations

*For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.*

**PIK3CA** H1047R

**ASXL1** C856\*

**SETD2** C786\*

3 Disease relevant genes with no reportable alterations: **EGFR**, **IDH1**, **PDGFRA**

2 Therapies approved in the EU

10 Clinical Trials

0 Therapies with Lack of Response



CMTB



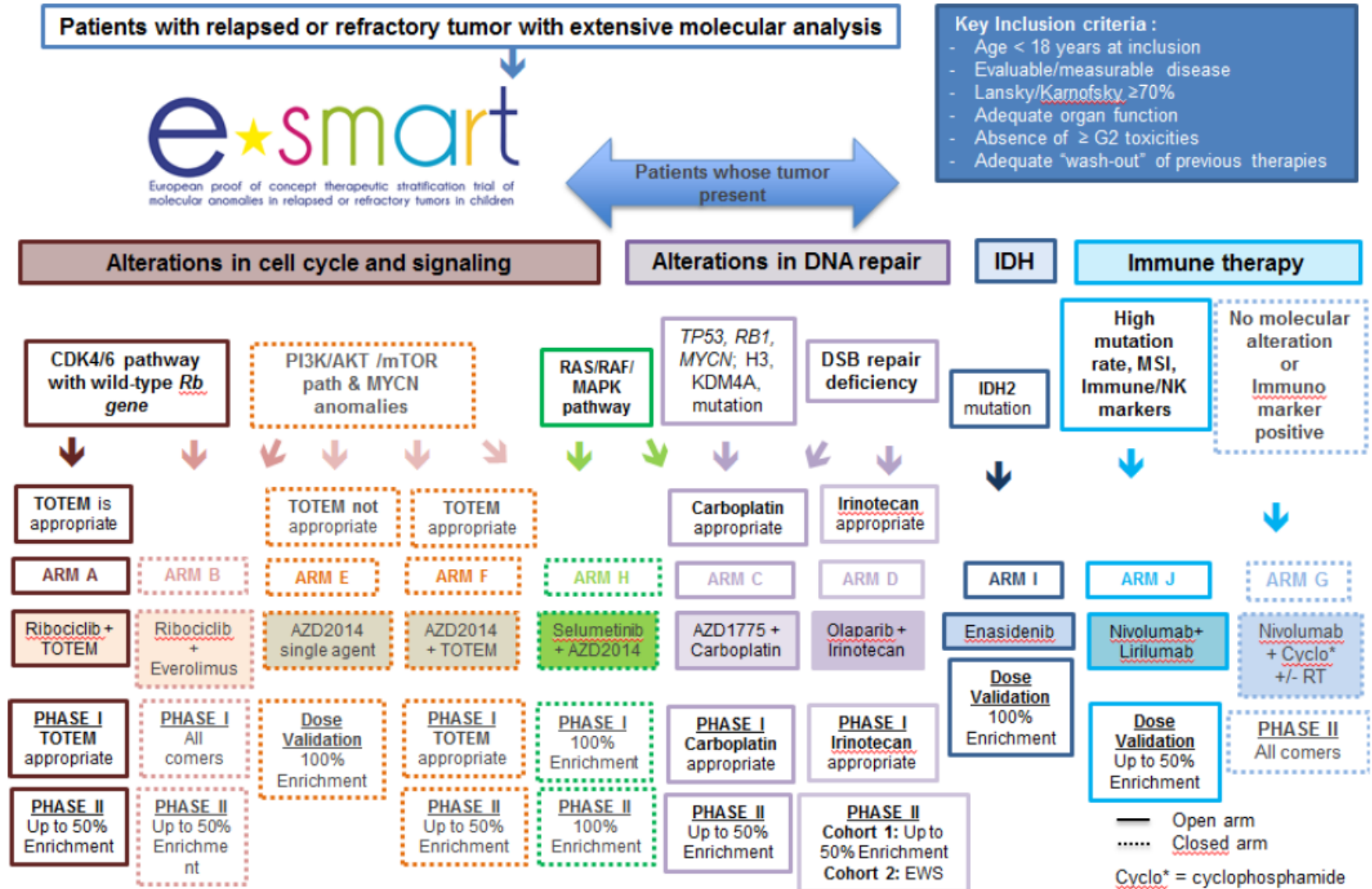
## MAPPYACTS: CLINICAL AND MOLECULAR TUMOR BOARD



Eligibilité pour un essai ?

# Inclusion dans un essai de phase précoce

Figure 3: Algorithm for allocation based on molecular findings and associated treatment





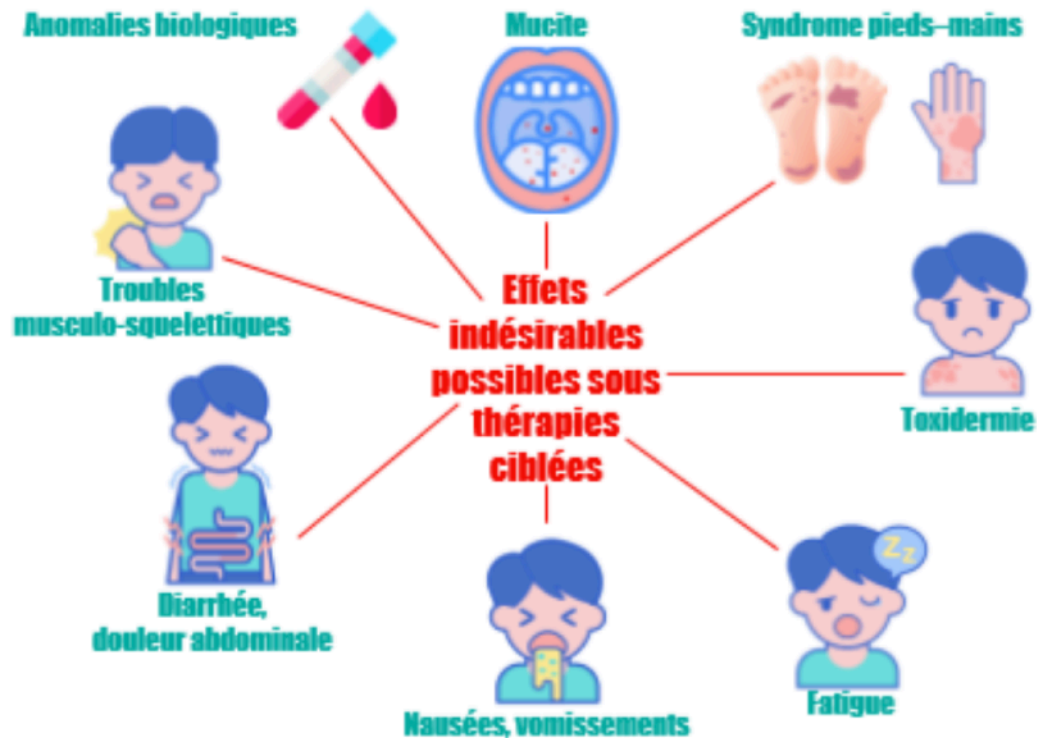
# Les effets indésirables

# Différents des chimiothérapies classiques

Peu de toxicité hématologique : moins de prises de sang nécessaires

Pas d'alopecie

Moins de nausées et de vomissements



# Toxicités dermatologiques

● Folliculite

● Syndrome main-pied

● Xérose / Eczéma sec

● Fissures

● Inflammations péri unguéales

● Mucites buccales

● Alopecie

● Éruption maculo-papuleuse

● Kératose pilaire

● Proliférations épithéliales

● Radiodermite et folliculite




● NCI-CTCAE



## Syndromes mains-pieds



# Effets indésirables

<b>Fatigue</b> 	Pas de gêne pour les activités quotidiennes	Continuer les activités physiques
	Fatigue importante ou empêchant les activités	J'appelle pour consulter
<b>Nausées, vomissements ou perte d'appétit</b> 	Nausées ou diminution de la quantité d'aliments	Médicament contre les nausées, surveillance du poids
	<b>Manger léger et fréquemment, penser à boire</b>	Vomissements peu nombreux Vomissements avec alimentation impossible
<b>Diarrhée, douleur abdominale</b> 	Moins de 3 selles et pas de perte de poids	J'adapte mon alimentation
	De 4 à 6 selles par jour	J'appelle pour consulter Je surveille le poids
	Plus de 6 selles par jour ou perte de poids	Consultation d'urgence



# Effets indésirables

## Troubles musculo squelettiques



**Douleurs dans les muscles ou les articulation**

Pas de gêne pour les activités quotidiennes

Continuer les activités physiques, paracétamol si besoin

Douleur importante ou empêchant les activités

J'appelle pour consulter

## Anomalies biologiques



**Prise de sang anormale**

Résultats biologiques anormaux

J'appelle pour consulter

## Mucite



**Brossage des dents deux fois par jour avec BAD souple**

Bouche sensible et/ ou gencives rouges

Bains de bouche paracétamol si besoin

Rougeur plus importante, douleur, aphtes

J'appelle pour consulter

Aphtes avec difficultés pour manger

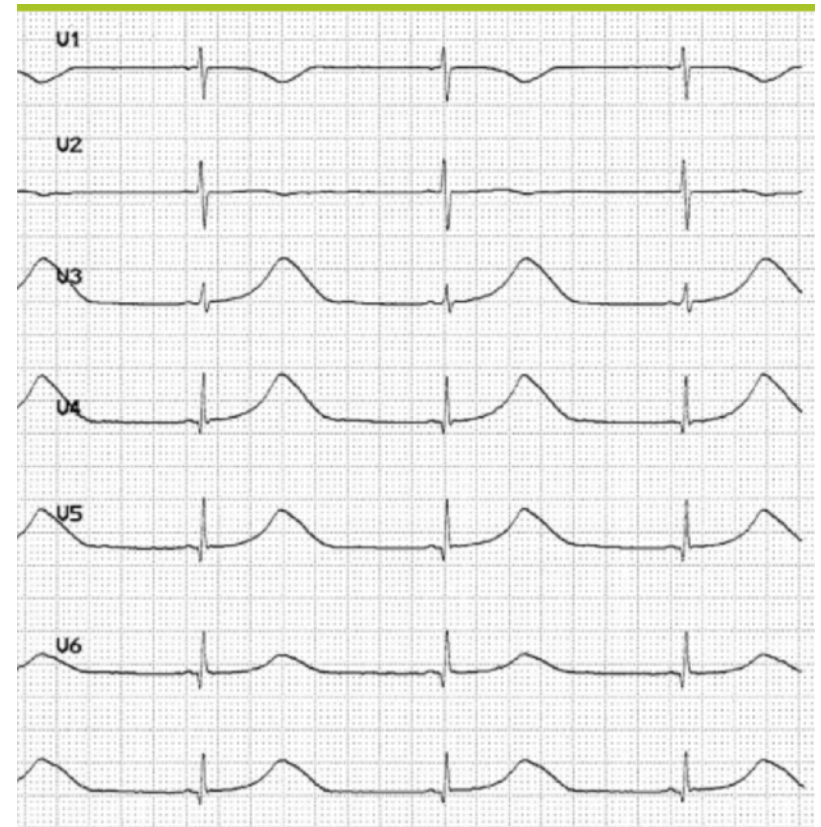
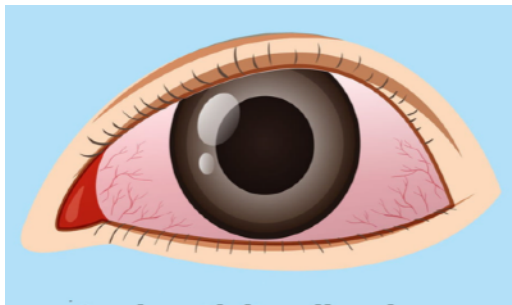
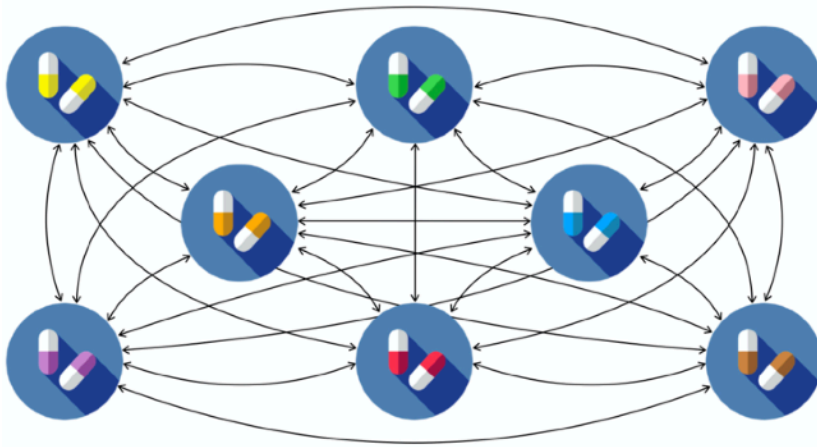
Consultation d'urgence

# Autres

Toxicité ophtalmologique

Toxicité cardiaque (allongement du QT)

Interactions médicamenteuses





# Les problématiques

# Les problématiques

Pas de données à long terme chez l'enfant



Etude Sacha

Quand arrêter la thérapie ciblée ?

Prix élevé

Galénique pas toujours adaptées à l'enfant

# Quelques patients Bretons

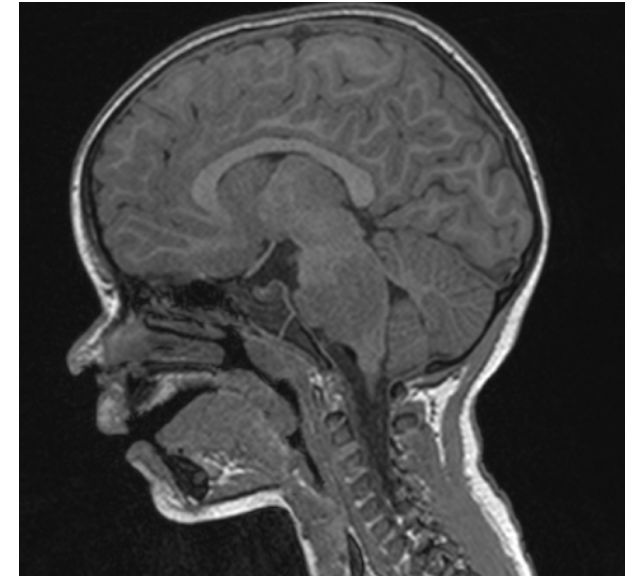
Gliome du tronc cérébral diagnostiqué en mars 2015

Biopsie :

- perte de PTEN,
- pas d'amplification d'EGFR ou PDGFR alpha
- Mutation PI3KR4

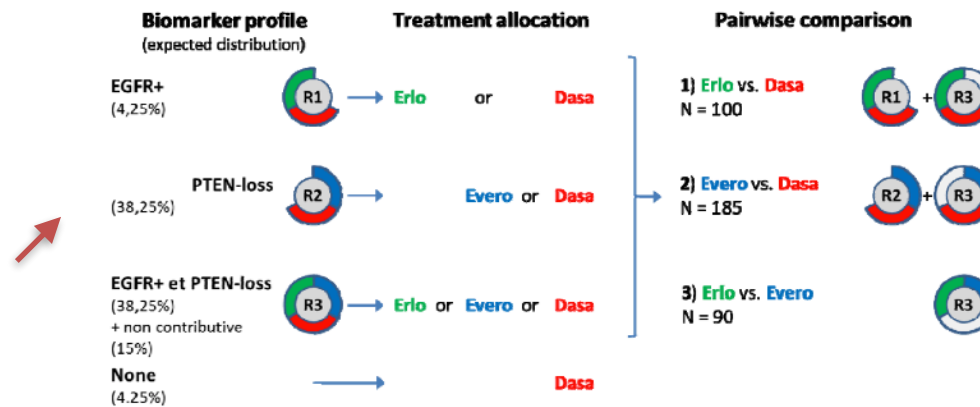
Inclusion dans le protocole BIOMEDE

Radiothérapie + Dasatinib



## BIOMEDE

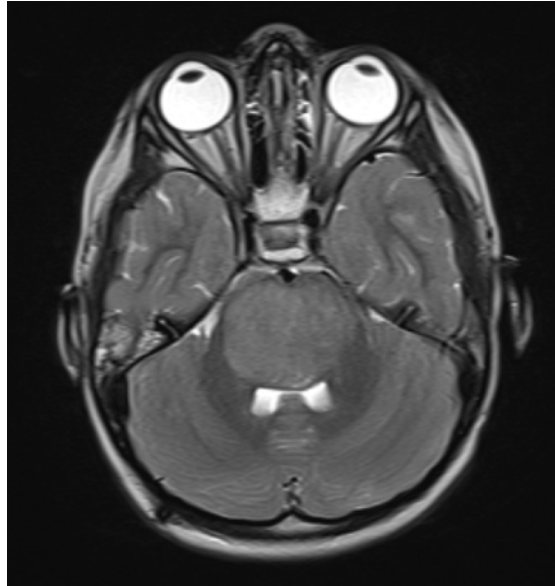
**Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication**



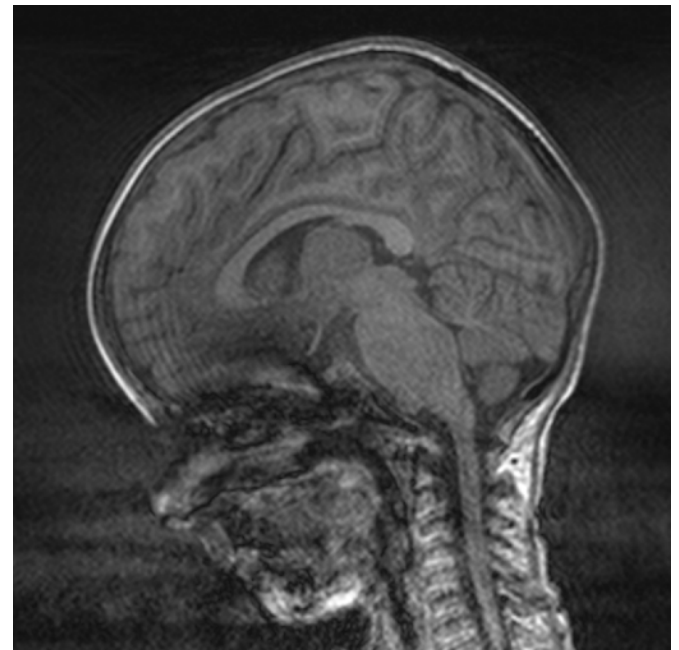
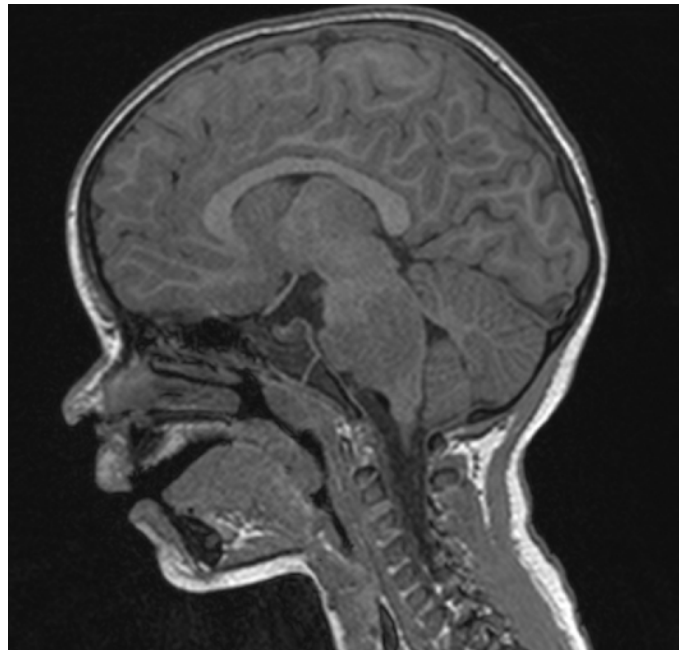
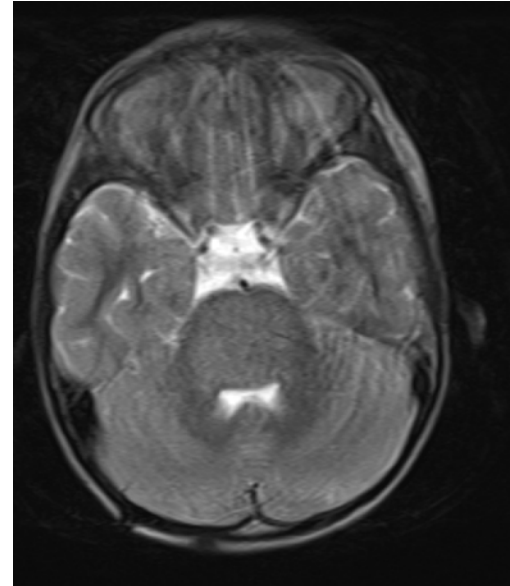
# 6 mois après la fin de la radiothérapie

A la fin de la radiothérapie

Diminution du volume tumoral de 44%

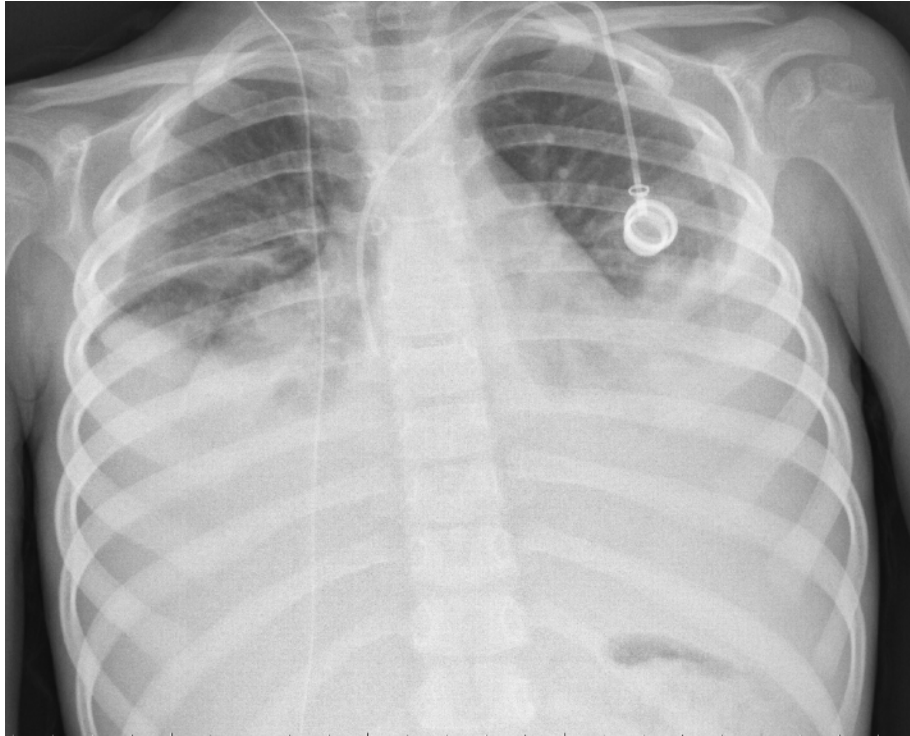


6 mois après



Mais ...

Epanchement pleural bilatéral



# Leane H

Après 4 mois sans traitement : augmentation du volume tumoral

Traitement par Rapamune : évolution après 1 mois de traitement

Inclusion dans le protocole ESMART : Everolimus + Ribociclib pendant 1 mois

Réirradiation en mars 2017

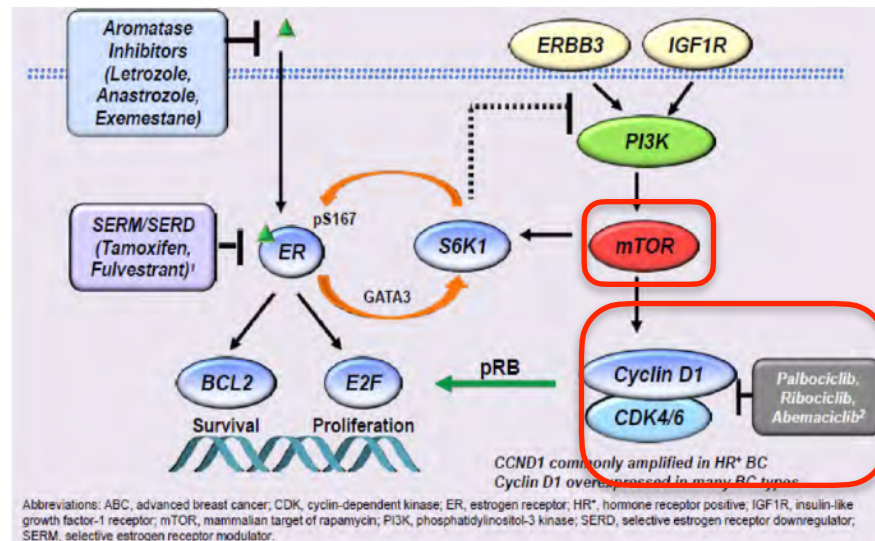
Décès en juin 2017

Durée de vie 2 ans et 3 mois (versus durée médiane de 9 mois)

Peu d'hospitalisation

Effet indésirable atypique

Mais nécessité de déplacement à Angers pour protocole ESMART





# Mathilde B née le 01/05/2004

Gliome des voies optiques diagnostiqué en novembre 2004 devant un nystagmus  
Malvoyance extrême dès le diagnostic

Plusieurs lignes de chimiothérapies

SIOP LGG de novembre 2004 à mai 2006 : allergie à la Carboplatine

BB-SFOP de février à décembre 2008 : arrêt précoce en raison de la mauvaise tolérance

Biopsie en octobre 2015 : gangliogliome de grade I ; mutation de BRAF V600E

Velbé de novembre 2015 à décembre 2016 : toxicité hématologique et digestive

Chirurgie en juillet 2017

AV compte les doigts à 50cm

Proposition de traitement par antiMEK/antiBRAF : refus

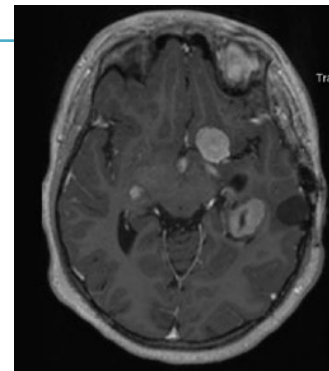
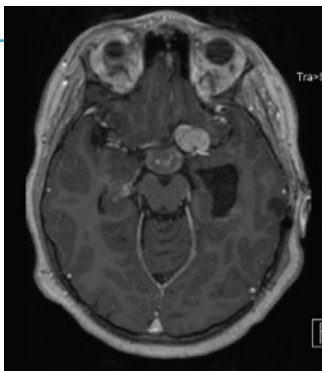
Irinotécan-Avastin de novembre 2017 à octobre 2018 : bonne tolérance

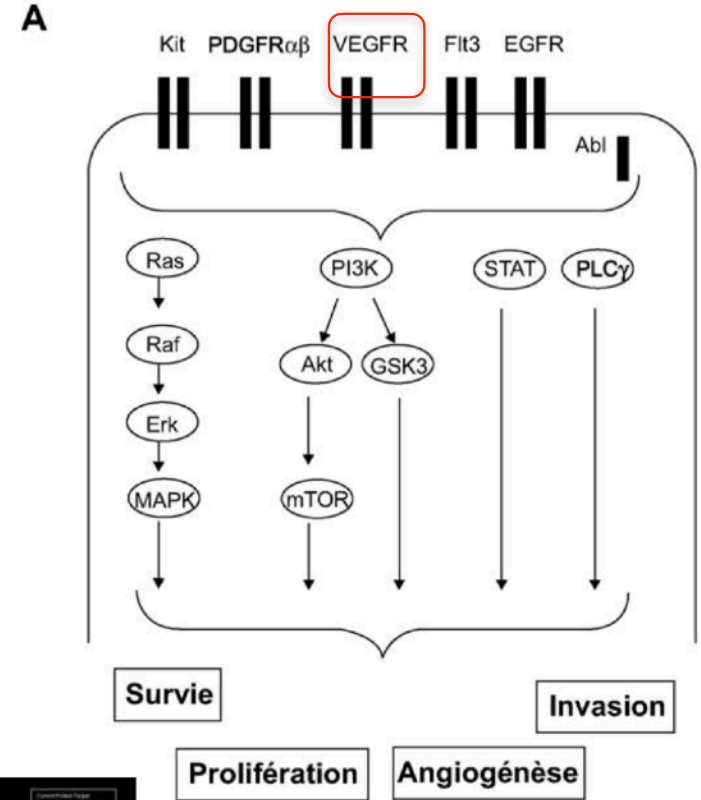
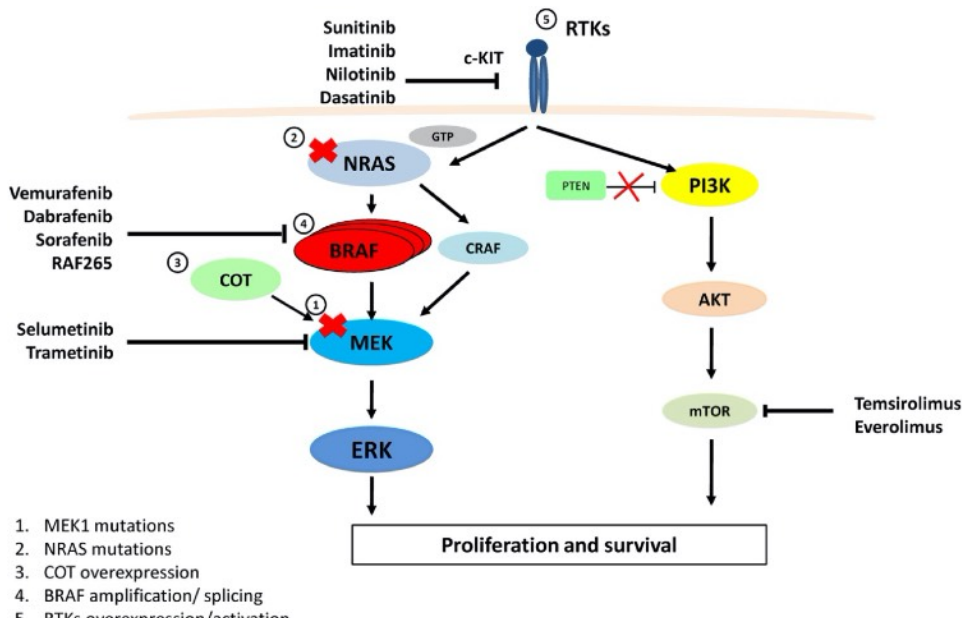
En fin de traitement : compte les doigts à 40-50cm

Nouvelle progression en mai 2019 : AV à droite CLD à 20-30cm

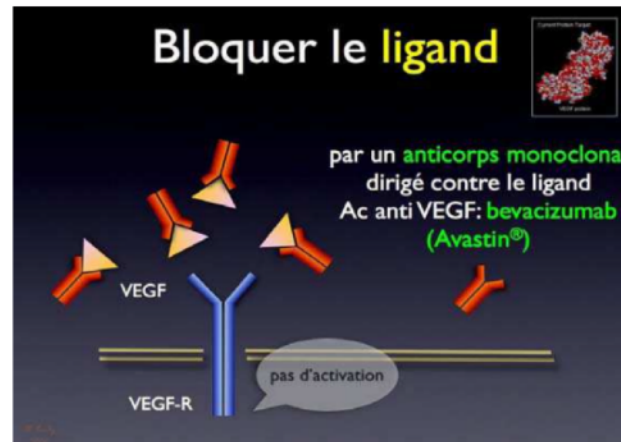
En juin 2019 : augmentation de volume de la tumeur associée à une baisse de l'acuité visuelle

Traitement par Avastin tous les 15 jours pendant 1 an



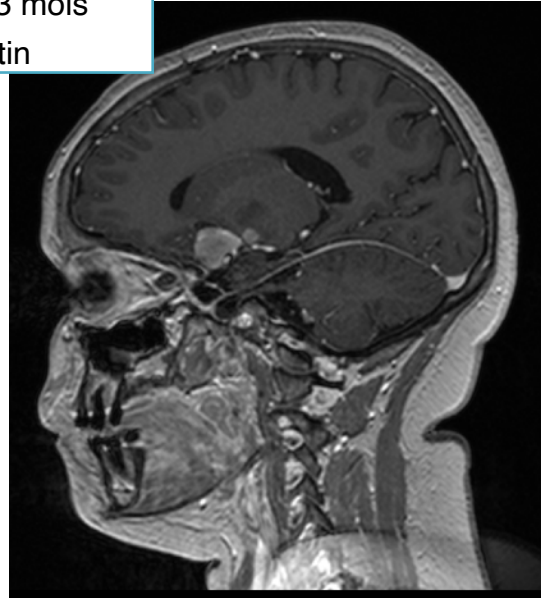
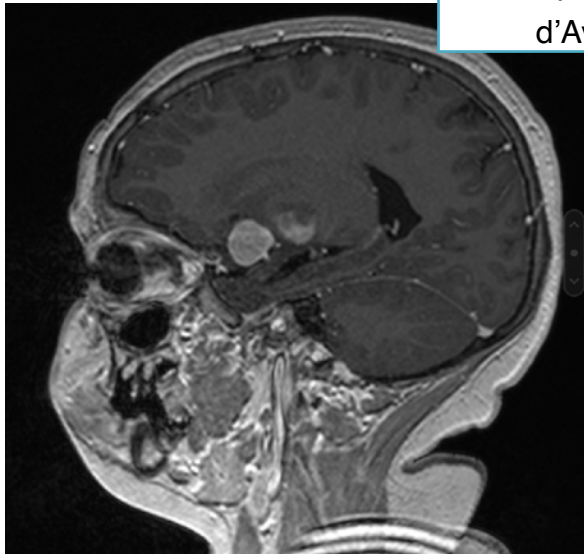


Klinac et al. Front Oncol, 2013

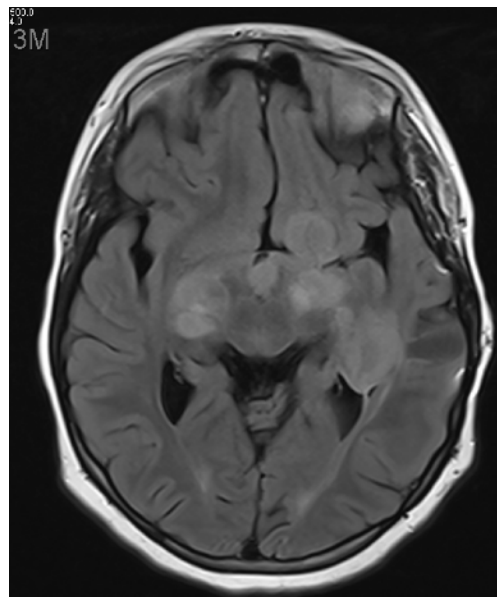
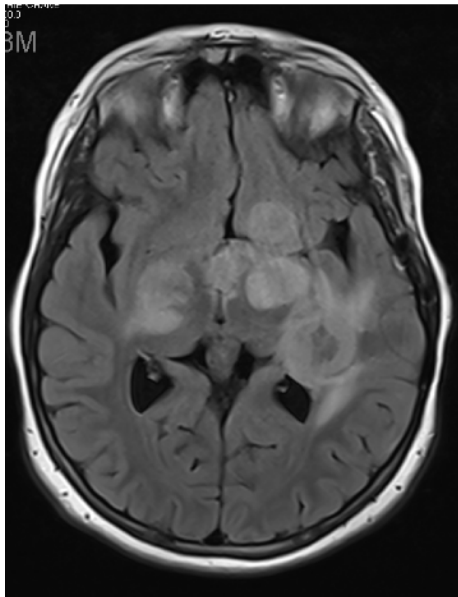


# Mathilde B

Après 3 mois  
d'Avastin



Evolution de l'acuité visuelle :  
CLD à 20/30cm en juin  
À 30-40cm en juillet  
A 50/60cm en septembre  
A 80cm/1m en octobre



# Effets indésirables

Protéinurie variable

Ne dépassant pas 1g/l

TA limite haute

Aucune toxicité hématologique

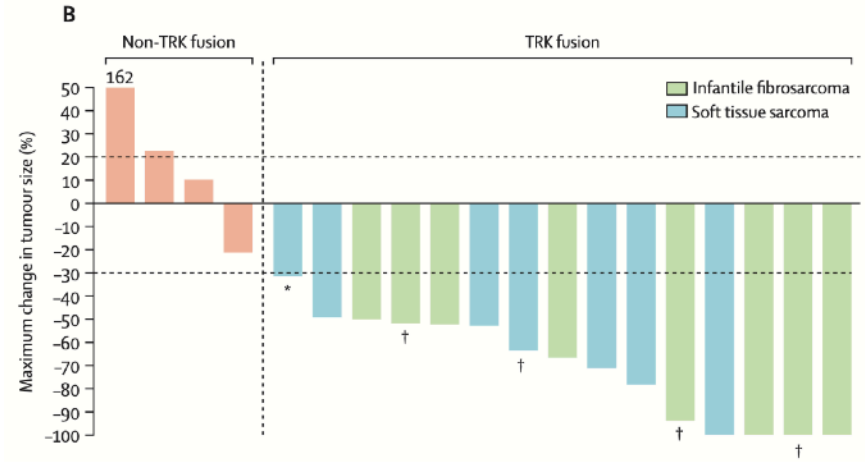
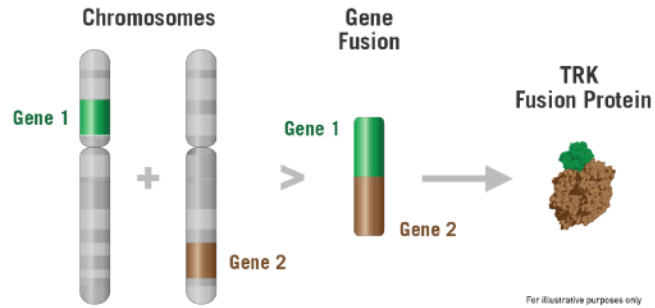
Pas de toxicité digestive ni muqueuse

Pas d'interruption de la scolarité

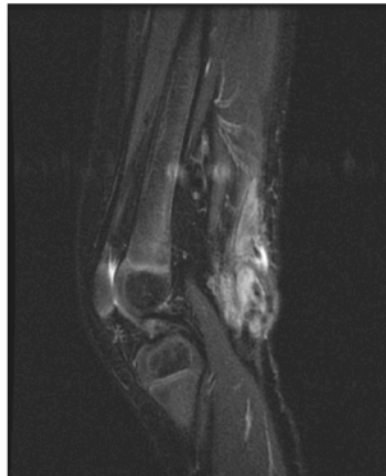
# Les espoirs

# Inhibiteurs de NTRK

Larotrectinib  
AMM pédiatrique



## ETV6-NTRK3 infantile fibrosarcoma patient



2 yo girl with infantile fibrosarcoma

2 cycles of vincristine/ actinomycin-D/ cyclophosphamide → progression  
→ leg amputation was only alternative option

4 cycles larotrectinib → referred for surgery

Pathologic complete response with clear margins

No functional deficit post-surgery

Cours DIUOP de B. Goerger

# Inhibiteur de NTRK

**Table 4 Efficacy Results for Patients with Solid Tumors Harboring *NTRK* Gene Fusions**

<b>Efficacy Parameter</b>	<b>VITRAKVI N = 55</b>
<b>Overall response rate (95% CI)</b>	75% (61%, 85%)
Complete response rate	22%
Partial response rate*	53%
<b>Duration of response**</b>	<b>N = 41</b>
Range (months)	1.6+, 33.2+
% with duration ≥ 6 months	73%
% with duration ≥ 9 months***	63%
% with duration ≥ 12 months****	39%

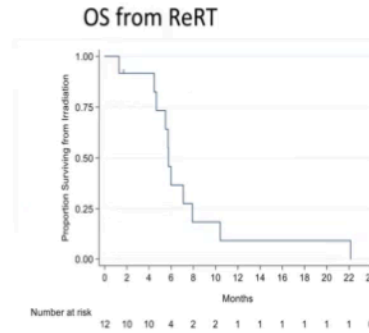
**Table 5 Efficacy Results by Tumor Type**

<b>Tumor Type</b>	<b>Patients (N=55)</b>	<b>ORR</b>		<b>DOR</b>
		<b>%</b>	<b>95% CI</b>	<b>Range (months)</b>
Soft tissue sarcoma	11	91%	(59%, 100%)	3.6, 33.2+
Salivary gland	12	83%	(52%, 98%)	7.7, 27.9+
Infantile fibrosarcoma	7	100%	(59%, 100%)	1.4+, 10.2+
Thyroid	5	100%	(48%, 100%)	3.7, 27.0+
Lung	4	75%	(19%, 99%)	8.2, 20.3+
Melanoma	4	50%	NA	1.9, 17.5+*
Colon	4	25%	NA	5.6*
Gastrointestinal stromal tumor	3	100%	(29%, 100%)	9.5, 17.3
Cholangiocarcinoma	2	SD, NE	NA	NA
Appendix	1	SD	NA	NA
Breast	1	PD	NA	NA
Pancreas	1	SD	NA	NA

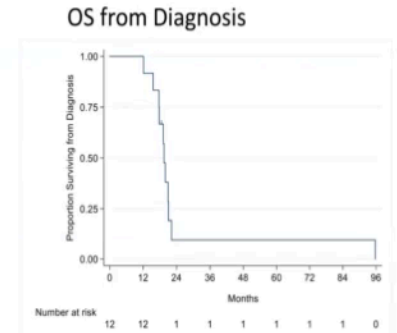


Pour les gliomes du tronc cérébral  
 Traverse la barrière méningée  
 Traitement oral  
 Sera proposé dans le prochain protocole BIOMEDE  
 (Everolimus vs ONC201)

## Results: Overall Survival



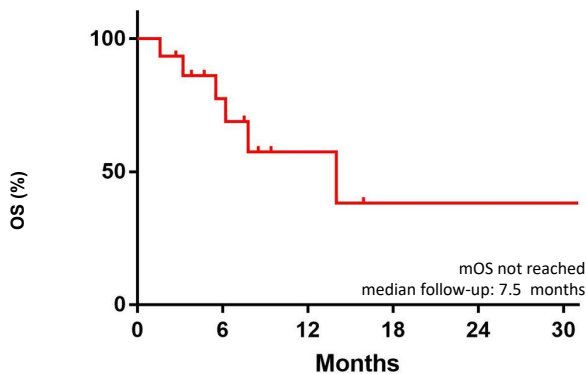
Median OS from reRT: 5.8 mo  
 Median PFS from reRT 4.5 mo



Median OS from diagnosis: 19.5 mo

N = 1: 26 yo at initial dx, 74.6 months until reRT, survived 22 months after reRT

## Adult Recurrent H3 K27M-Mutant Glioma Trials: OS

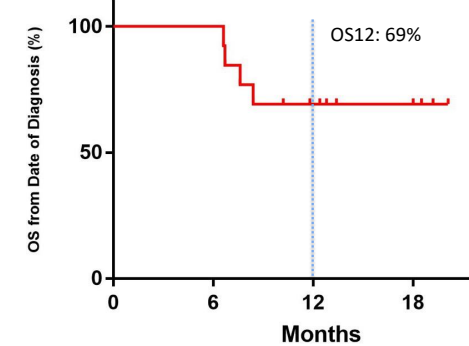
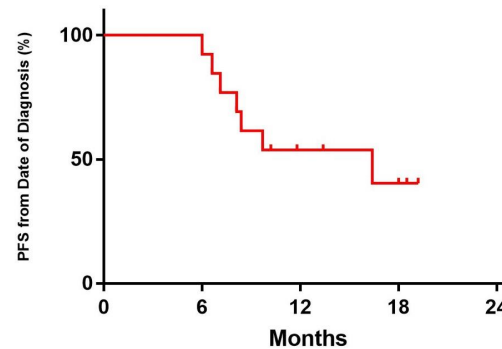


Enrollment cutoff: 12/

## Pediatric DIPG and H3 K27M-Mutant Glioma: Post-Radiation DIPG

13 DIPG patients treated following radiation, prior to recurrence is most mature cohort

Median follow-up: 13.2 months



Enrollment cutoff: 12/1

## CONCLUSION - TAKE HOME MESSAGES

Une médecine personnalisée ne dépend pas du type histologique mais des analyses moléculaires

En plein essor

Des effets indésirables différents de la chimiothérapie

Permet une bonne qualité de vie

Encore peu de recul sur certains médicaments

Mais beaucoup d'espoir : révolutionnent le pronostic de certaines maladies

Merci pour votre attention