



### Tribune

## Le Groupe Médecine Personnalisée

**Marta Jimenez, UNICANCER, Responsable programme Médecine Personnalisée**

L'objectif du groupe dédié à la médecine personnalisée, présidé par le Pr F. André, est de mettre en place des études qui permettront de valider l'intérêt des outils de screening moléculaire et d'identifier des biomarqueurs de sensibilité ou de résistance à des médicaments. Une fois validés, ces outils vont permettre de caractériser au mieux les anomalies présentes dans les tumeurs de manière à développer ou administrer des traitements adaptés au bon patient, au bon moment. Il s'agit par définition d'une thématique large, qui s'intéresse à toutes les pathologies.

Le programme SAFIR-02 illustre l'approche du screening moléculaire à haut débit comme outil de diagnostic. Il s'agit de démontrer que la mise à disposition du portrait génomique du patient pourrait permettre de mieux adapter le traitement au bénéfice du patient. Les techniques d'analyse sur ADN circulant se développant rapidement, le Groupe s'intéresse également à la validation de cet outil dans de prochaines recherches à venir.

L'autre axe majeur est la caractérisation et la validation des déterminants biologiques prédictifs de la réponse ou de la résistance aux médicaments. Pour cela, le groupe développe différentes approches :

- La validation de marqueurs biologiques avec la réponse/résistance au traitement dans une population homogène. C'est le cas de l'étude EXPRESS ou de SAFIR-TOR (facteurs de résistance à l'hormonothérapie dans le cancer du sein).
- La compréhension de l'évolution naturelle de la maladie du stade localisé au stade métastatique (Tracer-X dans le cancer du sein triple négatif).
- La mise en commun de collections biologiques obtenues dans le cadre de ces différents essais pour explorer encore plus en amont l'évolution des tumeurs. Les découvertes pourraient permettre de générer de nouvelles hypothèses de recherche et d'applications cliniques (par exemple, le projet de séquençage de l'exome des métastases de cancer du sein.)



### Actualités

## Recruter des patients qui vont bien

**Pr Fabrice André, Gustave Roussy, Président groupe Médecine Personnalisée**

La meilleure connaissance de la biologie des tumeurs a permis le développement de stratégies thérapeutiques efficaces, notamment les thérapies ciblées. Cependant, les anomalies moléculaires prédictives de la réponse à ces médicaments restent largement méconnues. Et les taux de réponse objective sont encore trop bas.

Dans le cadre du développement des thérapies ciblées, un enjeu majeur est donc de comprendre quelles sont les anomalies de la tumeur associées aux réponses aux traitements.

Les réponses aux thérapies ciblées peuvent être catégorisées en plusieurs populations :

- Les malades qui développent une résistance primaire. Face à ce cas, l'objectif est de trouver des prédictifs de résistance. C'est l'idée des programmes SAFIR.
- Ceux qui après une phase bénéficiaire, développent une résistance secondaire, quelques mois ou quelques années après. Dans le cadre de SAFIR-02 -, un programme de détection d'ADN tumoral est développé pour mieux identifier cette population.
- Les malades qui présentent une réponse tumorale exceptionnelle et inattendue. Identifier les anomalies moléculaires à l'origine de ces réponses permettrait d'identifier les malades dès le début du parcours et de leur donner les médicaments ciblés dont ils ont besoin. Cette stratégie thérapeutique est un impact clinique attendu de l'étude EXPRESS.

Un tel programme change la façon d'envisager la médecine personnalisée. EXPRESS ne s'intéresse pas aux molécules mais aux tumeurs qui répondent en fonction des molécules. À long terme, nous devons pouvoir dire que telle molécule répond à telle mutation. L'autre originalité est que l'étude EXPRESS s'intéresse à des patients qui ont présentés des réponses exceptionnelles et qui vont bien. De tels malades sont par définition rares et donc plus difficiles à identifier. Pourtant l'enjeu est d'importance.

Avec l'étude EXPRESS, la recherche change de paradigme. ▀



## À réponse exceptionnelle, étude exceptionnelle

**EXPRESS est un projet de recherche qui sollicite la participation de patients ayant présenté une réponse exceptionnelle et inattendue à une thérapie ciblée.**

La plupart des traitements innovants ont été autorisés dans des populations peu ou pas sélectionnées. Ainsi, le véritable pouvoir anti-tumoral est dilué dans des populations de malades aux profils moléculaires très différents. Des sous-groupes de patients (1-10 %) présentent des réponses tumorales exceptionnelles et inattendues aux thérapies ciblées.

Promue par UNICANCER, l'étude EXPRESS aidera ainsi à identifier les anomalies moléculaires susceptibles d'être des facteurs prédictifs de la réponse aux agents anticancéreux. « Nous sommes à la recherche de patients ayant une réponse exceptionnelle par sa magnitude et par sa fréquence inattendue » explique le Pr F. André. Il se concentre sur 6 cancers : sein, ovaire, colorectal, mélanome, poumon et rein.

L'identification de profils moléculaires associés au phénotype réponse exceptionnelle présente de multiples intérêts. Elle peut permettre tout d'abord de guider le traitement du patient. Ainsi, des thérapies ciblées ou des immunothérapies innovantes pourraient être proposées seulement aux malades susceptibles de présenter une réponse immunologique majeure. « L'étude de patients ayant

présenté une réponse exceptionnelle à ces agents pourrait permettre l'identification rapide de nouveaux biomarqueurs de réponse aux traitements, d'accélérer le développement des médicaments », explique Le Dr C. Ferté.

Un tel projet peut également mettre à jour d'autres anomalies moléculaires et permettre de les étudier afin d'accélérer le développement des agents anticancéreux par la meilleure prise en compte de groupes spécifiques de malades. EXPRESS pourrait aussi permettre un repositionnement des médicaments et permettre de mettre à jour des propriétés particulières d'agents anticancéreux ou de médicaments administrés de façon concomitante qui influenceraient la pharmacocinétique, la pharmacodynamique ou un autre paramètre et expliqueraient la réponse exceptionnelle et inattendue.

Globalement, l'objectif d'EXPRESS est de **mieux comprendre les raisons biologiques pour lesquelles certains patients obtiennent un bénéfice durable sous traitement par une thérapie ciblée**. Elle se base sur le même principe qu'une étude américaine, *Exceptional Responders Initiative*, qui ne limite pas la recherche aux thérapies ciblées. Coordonnée par le Dr C. Ferté et par le Pr F. André de Gustave Roussy, situé à Villejuif, EXPRESS est soutenu par la fondation ARC.

Enfin, la faisabilité de l'extension du programme à d'autres cancers. ▀



## Express ; Les critères d'inclusion en bref

L'étude est ouverte aux patients âgés de plus de 18 ans au moment du diagnostic, atteints d'un cancer du sein, du poumon, cancer colorectal, cancer de l'ovaire, cancer du rein, ou d'un mélanome cutané, traités par une thérapie ciblée, ayant eu une réponse tumorale exceptionnelle et inattendue c'est-à-dire une réponse partielle ou complète durant au moins 6 mois. Un échantillon de la tumeur doit être disponible pour le séquençage de l'ADN tumoral, qui sera effectué à la fin de la période de recrutement.

Des réunions de concertation pluridisciplinaire téléphoniques nationales permettent de confirmer si le patient répond aux critères de sélection de la réponse exceptionnelle au traitement par thérapie ciblée en fonction de la maladie et du traitement qui a été prescrit. Ces réunions permettent d'évaluer la pertinence des profils candidats.

### Principaux critères d'inclusion :

- Réponse partielle ou complète sous thérapie ciblée
- Durée de réponse > 6 mois
- Non attendue chez plus de 10% des pts pour cette combinaison drogue/tumeur

Si l'un de vos patients présente ces critères, contacter nous via :

[express@unicancer.fr](mailto:express@unicancer.fr)

ou

<http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/etude-express>

23 Centres participent actuellement à l'étude. Il est prévu que 50 établissements environ puissent y participer afin de réunir 264 patients atteints des 6 pathologies sélectionnées d'ici 3 ans.

Les premiers patients seront inclus en novembre.

- ▀ Plus d'information sur [www.unicancer.fr/rd-unicancer/etude-express](http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/etude-express) ▀



Crédit photo : Manuel Braun/Fondation ARC

## Franck Dufour

Directeur Scientifique de la Fondation ARC. ▀

### Quelles sont les priorités de la Fondation ARC ?

Nous luttons contre le cancer par la recherche. Cela signifie générer des connaissances, notamment en soutenant la recherche fondamentale, et les transformer en solutions thérapeutiques au bénéfice du patient notamment via la recherche translationnelle et clinique. Dans ce domaine, nous soutenons plus particulièrement les essais de phase précoce et la médecine personnalisée. Enfin, il est essentiel d'assurer une information claire pour les patients concernant la médecine personnalisée.

### Qu'est-ce qui vous a séduit dans le projet EXPRESS.

Son approche est complémentaire des actions engagées par la Fondation ARC vers la médecine personnalisée. Son concept, qui consiste à valoriser l'expérience acquise pour ensuite proposer de nouvelles approches thérapeutiques, est pertinente et judicieuse. À noter aussi que dans ce projet le profil des patients recherchés est rare. Un tel projet ne peut fonctionner que par la mobilisation de l'ensemble des acteurs, et du savoir-faire acquis, notamment au sein d'UNICANCER.

### Vous allez d'ailleurs poursuivre votre collaboration avec R&D UNICANCER...

...Oui. Nous avons déjà un partenariat d'envergure : SAFIR-02, AcSé, EXPRESS... Les essais et projets menés avec UNICANCER occupent une part importante de notre stratégie vers la médecine personnalisée.

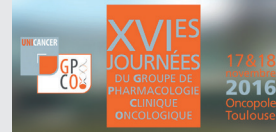
Dans la continuité, nous nous sommes naturellement associés dès cette année au congrès MAP en rejoignant les 3 organismes fondateurs car il participe à cette transformation des connaissances en concepts qui bénéficieront aux patients. ▀



### .....> XVI<sup>es</sup> Journées du GPCO

Les journées du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique se tiendront les 17 et 18 novembre à l'IUCT-Oncopôle de Toulouse. Elles seront consacrées à une meilleure compréhension des facteurs impliqués dans les effets thérapeutiques et indésirables des thérapies ciblées mais aussi de l'immunothérapie. Un focus sera mis sur les aspects pharmacocinétiques mais aussi d'autres facteurs (épigénétiques, biomarqueurs, ...) présentés par des intervenants français ou étrangers, membres du GPCO ou extérieurs, cliniciens ou chercheurs, ainsi que des présentations libres sélectionnées à partir des réponses à notre appel à communication.

[oncoresonance.fr/gpco/](http://oncoresonance.fr/gpco/)



### .....> Accelerated Partial Breast Irradiation

L'irradiation partielle et accélérée du sein est une option thérapeutique pour la gestion à un stade précoce des cancers du sein à faible risque. **Le groupe APBI organise sa session annuelle de formation, du 13 au 16 novembre, à Gustave Roussy, à Villejuif.** Il est destiné aux spécialistes de la radiothérapie et de l'oncologie clinique traitant des patients atteints de cancer du sein ou impliqué dans une équipe pluridisciplinaire. Outre les questions générales sur le cancer du sein, l'accent sera mis sur la sélection des patients et la variété des techniques d'irradiation.

► Pour plus d'information, contacter Melissa Vanderijst ([mvanderijst@estro.org](mailto:mvanderijst@estro.org))

### .....> 3<sup>e</sup> édition de MEET2WIN

MATWIN organisera les 11 & 12 mai 2017 à Bordeaux, la 3<sup>e</sup> édition MEET2WIN, sa convention d'affaires française en oncologie entièrement dédiée à l'open innovation, à la recherche collaborative et au transfert de technologies.

Organisée autour de rendez-vous face-à-face et fédérant l'ensemble des acteurs de la chaîne de l'innovation en oncologie, MEET2WIN offre l'opportunité de rencontrer les représentants de grandes entreprises, biotechs, start-up, porteurs de projets chercheurs, cliniciens, TTO, investisseurs etc. pour favoriser l'accroissement du nombre de projets partenariaux de R&D public/privé. MEET2WIN se tiendra en parallèle de la réunion du Board International MATWIN. Le programme préliminaire sera mis en ligne prochainement et les inscriptions sont d'ores et déjà possibles.

[www.matwin.fr](http://www.matwin.fr)





## L'Institut de Cancérologie de Lorraine poursuit la structuration de sa recherche et prépare son évaluation HCERES fin 2016

Depuis juillet 2014, par convention tripartite, le Centre Hospitalier Régional de Nancy, l'Institut de Cancérologie de Lorraine, et l'Université de Lorraine forment un CHU.

Afin d'accélérer l'émergence de projets d'excellence et renforcer la passerelle translationnelle pour le diagnostic et les traitements, l'ICL s'est positionné comme porteur du Réseau de Recherche en cancérologie de Lorraine (R2CL). La recherche fondamentale est organisée autour de 3 axes principaux :

### 1) Le Diagnostic guidé par imagerie exploratoire

Ces recherches sont dirigées par le Pr F. Marchal (UMR CNRS 7039 CRAN). Ces travaux visent à augmenter l'efficacité du diagnostic des cancers et des métastases en exploitant les avancées de la nanomédecine. Différentes applications sont explorées (photodiagnostic des lésions néoplasiques intra-épithéliales de la vulve, optimisation du repérage des ganglions sentinelles, utilisation de nanosondes multimodales pour guider la chirurgie des carcinomatoses péritonéales).

### 2) Le Diagnostic moléculaire, les biomarqueurs et la réponse thérapeutique

Ces travaux font également partie du programme de recherche de l'UMR CNRS 7039 CRAN dans le cadre du projet « Diagnostic Avancé et Recherche Translationnelle » coordonné par le Pr Jean-Louis Merlin. Ils portent sur l'ADN tumoral circulant pour le guidage de la prescription de thérapies ciblées. (cancers colorectaux, étude ColoBEAM, cancers du pancréas, étude TransPANDAS), mélanomes, étude OPTIMEL) ; l'ADN tumoral circulant et le diagnostic des tumeurs HPV-induites avec une étude prospective de validation du test CaptHPV pour valider l'approche, en collaboration avec les équipes de l'Institut Curie de Paris, de l'Institut Pasteur de Dakar et du CERBA, soutenue par l'INCa et la caractérisation moléculaire des tumeurs de l'ovaire.

L'ICL développe également depuis peu des travaux en radiobiologie au sein du groupe radiobiologie, en particulier l'identification de nouveaux biomarqueurs prédictifs de la radiosensibilité individuelle. Ces travaux sont coordonnés par le Dr G. Vogin, MCU-PH.

### 3) La Qualité et la satisfaction des soins, qualité de vie, bénéfique sur la santé perçue de nouveaux traitements ou de nouvelles stratégies complexes

Ces travaux scientifiques sont menés dans le cadre de l'Unité APEMAC « Maladies chroniques, santé perçue et processus d'adaptation. Approches épidémiologiques et psychologiques ». Elles ont donné lieu à des publications dans des revues généralistes ou spécialisées majeures. Deux PHRC sont en cours à l'ICL :

- Le projet « Pancreatic Adenocarcinoma Network, Development of Active Strategies (PANDAS) » coordonné par le Pr T. Conroy. Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée multicentrique, évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante par mFolfrinox, suivie ou non d'une radiochimiothérapie concomitante avant chirurgie d'un adénocarcinome du pancréas à la limite de la résecabilité. La partie translationnelle destinée à rechercher les Intérêts de l'ADN tumoral circulant et des microARNs dans les cancers du Pancréas.
- Le projet « Intérêt de la technique d'auto-compression sur la tolérance de la mammographie (ITACTS) » coordonnée par le Dr P. Henrot. L'essai est en cours d'analyse. ▀



## ...> La recherche à l'Institut de Cancérologie de Lorraine en 2015

109 publications référencées PubMed

547 patients inclus dans des essais cliniques, dont 39 % dans les essais UNICANCER

4 unités de Recherche et Équipe d'accueil : UMR CNRS 7039 CRAN, UMR 7365 CNRS IMoPA, Unité INSERM U947 IADI, EA 4360 APE-MAC

### Publication d'UNICANCER, direction R&D UNICANCER

Directeur de la publication : Pr Patrice Viens, Président d'UNICANCER

Rédacteur en Chef : Christian Cailliot, Directeur de R&D UNICANCER c-cailliot@unicancer.fr

Coordination : Christophe Jamain, Responsable recherche pré-clinique et fondamentale c-jamain@unicancer.fr Agathe Lasne, Chef de projet communication a-lasne@unicancer.fr

Ont participé à ce numéro : Le groupe médecine personnalisée ; Franck Dufour, Directeur scientifique de la Fondation ARC

Rédaction : Damien Dubois



www.unicancer.fr

Conception graphique : Daphné Gouvril - UNICANCER