



Communiqué de presse

SAKK/RTFCCR/Gateway Research Grant: annonce des études primées

Un prix de 1 500 000 USD attribué à des chercheurs en oncologie en Suisse et en Espagne

Le prix de recherche SAKK/RTFCCR/Gateway Research Grant doté d'un montant total de 1 500 000 USD a été décerné à cinq chercheurs lors de la réunion semestrielle du Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK). Ce prix aidera les chercheurs à répondre à cinq défis essentiels et à faire progresser la recherche clinique contre le cancer en vue de trouver de nouvelles options thérapeutiques.

Zurich, le 26 novembre 2015 – Le prix de recherche SAKK/RTFCCR/Gateway Research Grant 2015 a été décerné à cinq projets de recherche distincts portant sur des défis majeurs auxquels la recherche clinique en oncologie est aujourd'hui confrontée. Ce prix de recherche conjoint est attribué pour la troisième année par le Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK), la Rising Tide Foundation for Clinical Cancer Research (RTFCCR) et Gateway for Cancer Research (Gateway), organisation à but non lucratif basée aux États-Unis. Établi en 2011, ce partenariat stratégique entend favoriser la recherche innovante et pertinente en oncologie permettant de développer des options thérapeutiques plus efficaces, moins toxiques et susceptibles de sauver la vie de patients atteints d'un cancer.

À l'occasion de la réunion semestrielle du SAKK à Zurich, Eveline Mumenthaler, directrice de la RTFCCR, a remis le prix aux gagnants: le Dr Sacha Rothschild de l'Hôpital universitaire de Bâle, le Dr Nicholas Mach, privat-docent, de l'Hôpital universitaire de Genève, le Pr Adrian Ochsenbein de l'Inselspital de Berne, Monica Ruggeri du Centre de coordination de l'IBCSG (International Breast Cancer Study Group) à Berne et le Dr Jordi Rodón de l'Hôpital universitaire Vall d'Hebron à Barcelone (Espagne).

«Le cancer demeure un problème de santé mondial. Alors que l'on connaît plus d'une centaine de cancers différents affectant l'homme, des facteurs tels que le vieillissement de la population et l'évolution du mode de vie continuent de faire de cette maladie un défi majeur pour la société. Même si de nouvelles découvertes ont mis en avant des stratégies diagnostiques innovantes et des thérapies efficaces, il est nécessaire d'apporter continuellement un soutien financier solide afin de faire progresser les nouvelles recherches en médecine basée sur les faits. C'est pourquoi nous sommes ravis des perspectives offertes par notre troisième année de partenariat avec le SAKK et Gateway, avec une dotation qui est passée de 450 000 USD pour un seul projet à 1 500 000 USD pour cinq projets», a déclaré Eveline Mumenthaler.

Beat Thürlimann, président du SAKK, se réjouit tout particulièrement que la dotation ait été augmentée pour marquer le 50^e anniversaire du SAKK cette année, et qu'un bon nombre de catégories de recherches soient admissibles à une aide financière: «Ce prix a pour objectif de soutenir cinq projets de recherche académique. Il correspond parfaitement à la mission du SAKK. En tant qu'institut de recherche académique, nous avons consacré les 50 dernières années à chercher le meilleur traitement anticancéreux pour les patients en Suisse.»



Les scientifiques proposant leur candidature pouvaient soumettre leur projet dans cinq catégories: augmentation de l'efficacité des méthodes diagnostiques et thérapeutiques anticancéreuses grâce à la médecine personnalisée et ciblée, développement de stratégies pour les maladies métastatiques, stratégie pour surmonter la résistance aux médicaments, amélioration de la qualité de vie et utilisation de médicaments « recyclés ». Toutes les propositions ont été examinées dans le cadre d'un processus en deux étapes par un comité international composé d'experts scientifiques du SAKK, de la RTFCCR et de Gateway. La décision finale a été prise en octobre 2015.

Les années précédentes, deux prix de recherche, chacun doté de 450 000 USD, ont été décernés au Pr Christoph Driessen de l'Hôpital cantonal de St-Gall en 2013 pour son étude clinique multicentrique de phase II sur le myélome et au Pr Radek Skoda de l'Hôpital universitaire de Bâle en 2014 pour son étude clinique portant sur la mise en place d'une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'un cancer de la moelle osseuse ne disposant d'aucune alternative thérapeutique.

Contacts:

- Domarina Oshana, directrice Research and Grants, Gateway for Cancer Research, 1336 Basswood Road, Schaumburg, IL 60173 (États-Unis), tél. +1 847 342 7443, domarina.oshana@gatewaycr.org
- Sue Ann Fattorusso, responsable Communications, Rising Tide Foundation, Herrenacker 15, Schaffhouse, sueann.fattorusso@risingtide.ch
- Pr Beat Thürlimann, président du SAKK, responsable du Centre du sein de St-Gall, Hôpital cantonal de St-Gall, tél. +41 71 494 18 88, beat.thuerlimann@sakk.ch
- Flurina Hoffmann, responsable Fundraising & Communications, Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer SAKK, flurina.hoffmann@sakk.ch, +41 31 389 91 95

Rising Tide Foundation for Clinical Cancer Research (RTFCCR) est une organisation privée à but non lucratif fondée en Suisse en 2010. Elle recherche activement les experts les plus brillants en sciences et médecine et collabore avec un réseau mondial de centres de recherche d'excellence afin de financer de nouvelles études cliniques et recherches translationnelles très prometteuses permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients en l'espace de trois ans ou moins. Pour de plus amples informations: www.risingtide-ccr.com

Gateway for Cancer Research (Gateway) est une organisation 501 c3 à but non lucratif basée aux États-Unis, qui se consacre au financement d'études cliniques innovantes de phases I et II sur le cancer dans le domaine de la médecine traditionnelle ou complémentaire. Lors de l'octroi de l'aide, le principal aspect considéré est l'amélioration des options thérapeutiques et de la qualité de vie des patients atteints de cancer aujourd'hui. Gateway soutient une recherche réellement novatrice, unique, centrée sur le patient et pertinente pouvant avoir un impact positif sur la vie des patients cancéreux aussi rapidement que possible. Pour de plus amples informations: GatewayCR.org



*Le **Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK)** est une organisation à but non lucratif qui réalise des études cliniques en oncologie depuis 1965. Son objectif principal est d'explorer les nouvelles thérapies contre le cancer et de poursuivre le développement des traitements existants pour améliorer les chances de guérison des patientes et patients souffrant de cancers. Cet objectif est poursuivi grâce aux coopérations au sein de la Suisse ainsi qu'aux collaborations avec des centres et des groupes d'étude étrangers. Le SAKK est soutenu financièrement dans le cadre d'un contrat de prestations conclu entre le Secrétariat d'État à la formation, à la recherche et à l'innovation (SEFRI) ainsi que l'aide de partenaires comme la Ligue suisse contre le cancer et la Recherche suisse contre le cancer. Plus d'informations sous www.sakk.ch*

Projets de recherche primés

Catégorie 1 – Augmentation de l'efficacité des méthodes diagnostiques et thérapeutiques anticancéreuses grâce à la médecine personnalisée et ciblée

Dr Sacha Rothschild, Hôpital universitaire de Bâle, Oncologie Médicale et Université de Bâle, Service de Biomédecine, Laboratoire d'Immuno-oncologie

Concept thérapeutique incluant l'immunothérapie en vue d'améliorer les soins des patients atteints d'un cancer du poumon

Le cancer du poumon est la tumeur maligne la plus fréquente. Le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) représente 80% de tous les cancers du poumon. Un quart des patients est diagnostiqué à un stade localement avancé avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (stade IIIA de l'UICC). Ce stade de la maladie se prête à une stratégie curative, même si le résultat demeure peu satisfaisant, la moitié des patients ayant une récurrence au cours de la première année suivant le traitement. Notre groupe de recherche a établi l'administration d'une chimiothérapie préopératoire (3 cycles de cisplatine et docétaxel) suivie d'une résection tumorale comme traitement de référence pour cette population de patients. L'immunothérapie anticancéreuse suscite de plus en plus d'attention en tant qu'option thérapeutique viable et est désormais considérée comme le quatrième pilier thérapeutique en oncologie. Les anticorps immunomodulateurs ciblant la voie PD-1/PD-L1 tels que le MEDI4736 ont montré des taux de réponse remarquables chez des patients pré-traités atteints de divers types de cancer, dont le cancer du poumon.

Au vu des précédentes études du SAKK (SAKK 16/96 et SAKK 16/00) et des connaissances actuelles à l'échelle mondiale sur la maladie de stade IIIA (N2), il est difficile d'envisager une avancée majeure grâce à des changements au niveau d'une des modalités thérapeutiques traditionnelles, à savoir chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie. Il est nécessaire de découvrir de nouvelles approches pour augmenter sensiblement le taux de guérison. Par conséquent, nous pensons que l'ajout de l'inhibiteur de l'anti-PD-L1 MEDI4736 à une chimiothérapie néoadjuvante standard pourrait nettement améliorer le résultat chez des patients atteints de NSCLC de stade IIIA.

Nous proposons ici des projets de recherche translationnelle venant soutenir l'étude clinique. L'étude clinique portant sur l'utilisation préopératoire d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires permet une analyse approfondie du tissu tumoral réséqué ultérieurement. Les projets de recherche translationnelle permettront de mieux comprendre les mécanismes *in vivo* reflétés par des changements immunologiques au niveau du micro-environnement tumoral. Les analyses prévues nous permettront d'identifier les mécanismes moléculaires et immunologiques sous-jacents au traitement par inhibiteur de points de contrôle immunitaires et de fournir une définition immunologique précise des changements survenant dans le micro-environnement tumoral. Il apparaît clairement que ces informations sont nécessaires afin de pouvoir utiliser de façon optimale ces nouveaux agents dans l'arsenal des anticancéreux. Les résultats de notre projet devraient permettre de concevoir de nouvelles études cliniques sur des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires dans l'intérêt de nos patients.

Titre original: SAKK 16/14 – Anti-PD-L1 antibody MEDI4736 in addition to neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with mediastinal lymph node metastases (stage IIIA (N2))

Catégorie 2 – Développement de stratégies pour les maladies métastatiques pouvant s'appliquer à de multiples cancers

Dr Nicholas Mach, privat-docent, Hôpital universitaire de Genève

Immunothérapie cellulaire personnalisée basée sur la technologie d'encapsulation cellulaire

Malgré les mesures de prévention, de nombreux cancers mortels sont diagnostiqués à un stade avancé. En grande majorité, les personnes souffrant d'un cancer avec infiltration locale ou métastases décéderont des suites de la maladie dans les trois ans malgré les traitements actuellement disponibles. Il est urgent de développer de nouveaux traitements pour les tumeurs malignes avancées. Ces dernières années, de nouvelles stratégies d'immunothérapie anticancéreuse ont montré un bénéfice clinique intéressant chez un nombre significatif de patients présentant divers types de cancer réfractaires de stade avancé: mélanome, cancer bronchique épidermoïde, cancer de la vessie, cancer de l'estomac et cancer de la tête et du cou. Le MVX-ONCO-1 est un agent immunothérapeutique anticancéreux novateur présentant une spécificité unique. Le traitement est individualisé et peut être appliqué à n'importe quel type de cancer. Chaque tumeur est unique et présente son propre ensemble d'altérations génétiques/moléculaires générant des protéines anormales. Chaque anomalie est une cible potentielle (antigène) d'un système immunitaire efficace. En plus de cibles adaptées, une immunothérapie active spécifique puissante a besoin d'un stimulant immunitaire ou adjuvant très puissant afin de stimuler efficacement le système immunitaire.

Le MVX-ONCO-1 est un médicament expérimental (*investigational medicinal product, IMP*) qui associe des cibles spécifiques au patient et un adjuvant puissant (GM-CSF) dans une formulation sous-cutanée (s.c.). Les antigènes spécifiques sont obtenus à partir des propres cellules tumorales du patient recueillies au niveau de la tumeur primitive ou d'une métastase. L'adjuvant est libéré localement au site d'immunisation d'une manière contrôlée et standardisée pendant plusieurs jours. Pour ce faire, le MVX-ONCO-1 utilise une petite capsule contenant une lignée cellulaire produisant un taux stable de la protéine adjuvante. La capsule et les cellules inactivées du patient sont implantées dans la peau normale. Dans le cadre de modèles animaux, on a observé une immunité antitumorale protectrice, spécifique et de longue durée pour tous les types de cancer avec l'implantation sous-cutanée de cellules tumorales inactivées, génétiquement modifiées pour produire le GM-CSF. Récemment, une première étude clinique de phase I chez l'homme a été menée à bien. Au vu des données initiales établissant un très bon profil d'innocuité/faisabilité et de certaines activités cliniques intéressantes, le prix de recherche SAKK/RTFCCR/Gateway permettra d'évaluer l'efficacité du MVX-ONCO-1 en Suisse dans le cadre d'une étude multicentrique de phase II. Le MVX-ONCO-1 est le premier agent immunothérapeutique cellulaire personnalisé reposant sur la technologie d'encapsulation cellulaire. Le développement de stratégies anticancéreuses innovantes associées à une toxicité limitée et potentiellement applicables à de nombreux types de cancer correspond à l'un des objectifs de la Fondation.

Titre original: *Personalized, cell-based antitumor immunization with MVX-ONCO-1, a combination of subcutaneous irradiated autologous tumor cells and encapsulated allogeneic cells engineered to release GM-CSF: a single arm Phase II trial*

Catégorie 3 – Développement de technologies ou de stratégies thérapeutiques visant à surmonter la résistance aux médicaments des cancers réfractaires

Pr Adrian Ochsenbein, Inselspital Berne

Nouveau traitement combiné pour des patients âgés et fragiles atteints de leucémie myéloïde aiguë diagnostiquée récemment

Les cellules souches de la leucémie sont résistantes à la plupart des options thérapeutiques disponibles, y compris à la chimiothérapie. Dans des études précliniques, nous avons montré qu'il est possible d'éliminer les cellules souches de la leucémie en ciblant le CD70, une molécule exprimée sur les cellules blastiques et les cellules souches de la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Dans cette étude clinique, nous allons associer un traitement standard pour la LMA, l'azacytidine, à un anticorps ciblant spécifiquement les cellules exprimant le CD70 (ARGX-110). L'azacytidine réduit les cellules blastiques de la LMA, mais n'élimine pas les cellules souches de la leucémie. Nos données montrent que les deux traitements agissent en synergie pour cibler les cellules souches à l'origine de la maladie. Cette étude vise à évaluer l'innocuité de l'association et son effet sur les cellules souches de la leucémie.

Titre original: A phase I open-label, dose-escalating study with expansion cohort to evaluate safety and tolerability of ascending intravenous doses of ARGX-110 in combination with azacytidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome

Catégorie 4 – Amélioration de la qualité de vie: a) nouvelles stratégies curatives avec impact immédiat sur la qualité de vie des patients; ou b) gestion des effets tardifs et résultats à long terme des traitements anticancéreux

Monica Ruggeri, Centre de coordination de l'IBCSG, Berne

Sécurité de l'interruption d'un traitement endocrinien pour des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein répondant à un tel traitement lors d'un désir de grossesse

Les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein sont souvent préoccupées par l'altération de la fertilité associée au traitement, dans la mesure où beaucoup n'ont pas encore pu réaliser leur projet familial avant le diagnostic. Un nombre important de femmes prennent en considération le risque d'infertilité au moment d'évoquer les traitements anticancéreux avec les professionnels de santé qui les suivent. Toutes les données disponibles concernant la sécurité d'une grossesse après un cancer du sein sont rassurantes, mais on ne dispose que de données limitées et rétrospectives pour les femmes atteintes d'une maladie répondant à un traitement endocrinien qui souhaitent mener une grossesse peu après le diagnostic, pour des raisons personnelles ou liées à l'âge. En outre, un traitement endocrinien postopératoire de longue durée (5-10 ans) pourrait réduire la possibilité de grossesses ultérieures dans de nombreux cas. L'IBCSG (International Breast Cancer Study Group – groupe d'études internationales sur le cancer du sein) mène actuellement une étude clinique (IBCSG 48-14/BIG 8-13 POSITIVE) visant à évaluer la sécurité et le résultat d'une grossesse chez des femmes jeunes ayant un cancer du sein répondant à un traitement endocrinien, dans le cadre d'une collaboration internationale. L'étude permet, après 18 à 30 mois de traitement endocrinien,

d'interrompre ce dernier pendant une durée pouvant aller jusqu'à deux ans en vue d'entreprendre une grossesse, avant que le traitement ne soit repris afin de mener à bien la période prescrite de 5 à 10 ans. Les récurrences de cancer du sein, le résultat de la grossesse et la santé à la naissance seront évalués. Au total, 500 patientes doivent être recrutées dans différentes régions du monde pendant environ quatre ans. L'étude POSITIVE constitue une approche unique et innovante en matière de soins du cancer du sein, conçue pour apporter des preuves conséquentes, prospectives et solides sur le plan scientifique quant à la sécurité d'une grossesse chez ces patientes jeunes atteintes d'un cancer du sein à une période décisive de leur vie.

Titre original: IBCSG 48-14 POSITIVE: *A study evaluating the pregnancy outcomes and safety of interrupting endocrine therapy for young women with endocrine responsive breast cancer who desire pregnancy*

Catégorie 5 – Utilisation de médicaments et dispositifs «recyclés» afin de trouver rapidement des traitements sûrs et abordables pour des maladies fréquentes et rares

Dr Jordi Rodón, Hôpital universitaire Vall d'Hebron, Barcelone

Évaluation de l'effet antitumoral de l'ivermectine, agent antihelminthique

L'étude clinique IVINCA cherche à évaluer l'effet antitumoral de l'ivermectine en clinique. En cas de tests cliniques concluants, nous proposons le «recyclage» de cette molécule en tant que traitement anticancéreux. À notre connaissance, aucune étude n'a jamais été menée sur ce sujet. L'ivermectine est un antihelminthique hautement efficace utilisé en médecine humaine et vétérinaire. Son utilisation chez l'homme a été autorisée pour la première fois en 1987 et il a été développé par Merck, Sharpe and Dome & Co. (MSD) sous le nom de Mectizan[®] pour le traitement de l'onchocercose, de la filariose lymphatique, de l'anguillulose, de la gale et de la cécité des rivières causée par *Onchocerca*.

Une voie de signalisation WNT canonique activée a été associée à un taux de survie plus faible et à une maladie métastatique incurable chez un certain nombre de patients atteints de cancer colo-rectal, de cancer de l'endomètre et d'autres tumeurs à un stade avancé. Cette étude vise à évaluer sur le plan clinique l'effet antitumoral de l'ivermectine chez des patients présentant ces altérations moléculaires. Plus précisément, nous allons déterminer d'une part si le traitement proposé est efficace contre ces tumeurs présentant des altérations de la voie de signalisation WNT-TCF, et d'autre part quelle est l'innocuité du médicament potentiel.

Nous disposons de solides données précliniques justifiant la conception d'une étude clinique. Cependant, des études en laboratoire ont montré que les cancers colo-rectaux avancés et métastatiques ne répondent pas tous à l'inhibition de la voie WNT-TCF. L'intérêt principal de cette étude est de déterminer quelle dose est bien tolérée dans le cadre d'un traitement chronique, mais aussi quels patients vont répondre à l'ivermectine et lesquels ne répondront pas. De ce fait, l'étude clinique a également été conçue de façon à identifier des biomarqueurs pharmacodynamiques à titre d'étape préliminaire pour développer des biomarqueurs prédictifs et/ou pronostiques pour une réponse clinique au traitement par l'ivermectine.

Cette utilisation innovante de l'ivermectine en tant qu'inhibiteur de la réponse de la voie WNT-TCF pourrait ainsi permettre de recourir à un médicament déjà disponible qui peut cibler cette voie de signalisation mieux que tout autre inhibiteur de WNT en développement. De plus, il s'agira d'une source d'informations importante pour la communauté scientifique, dans la mesure où la voie WNT-TCF est une cible relativement nouvelle. En effet, il n'existe



aucun système diagnostique pour détecter cette altération dans les échantillons des patients et il existe un besoin non satisfait en milieu clinique en matière de médicaments inhibant la voie de signalisation WNT-TCF.

Titre original: *IVINCA trial (IVermectin IN CAncer), a trial of ivermectin as an anticancer WNT-TCF response inhibitor*