

# MSDAVENIR - Institut Curie : un partenariat pour soutenir l'innovation française en oncologie

*Ce partenariat a vocation à soutenir l'étude clinique de médecine de précision SHIVA02 destinée à prouver l'efficacité de thérapies basées sur l'analyse du profil moléculaire des tumeurs pour les patients en situation d'impasse thérapeutique.*

*Conduite par les équipes du Professeur Christophe Le Tourneau, oncologue médical et responsable des essais précoces et de la médecine de précision à l'Institut Curie, cette étude fait suite aux résultats encourageants de l'étude SHIVA01 présentés à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) en 2015 et publiés dans The Lancet Oncology en septembre 2015.*

## LE PROJET SHIVA02, LE DÉFI DE L'APPROCHE MOLÉCULAIRE EN ONCOLOGIE

Fondée sur les résultats significatifs observés lors de l'étude SHIVA 01, SHIVA02 a pour objectif de **tester l'efficacité de traitements ciblés contre le cancer** en présence d'altérations moléculaires détectées grâce aux nouvelles technologies du séquençage à haut débit.

Cette étude, soutenue à hauteur de **1,6 million d'euros** par le fonds de soutien à la recherche MSDAVENIR, vise à confirmer les progrès pour les patients d'une **médecine reposant entièrement sur le profil moléculaire de la tumeur**. Elle constitue une étape supplémentaire de la recherche en oncologie.

Chaque patient recevra de façon séquentielle le traitement conventionnel que l'on donnerait si le patient ne participait pas à l'essai, puis un traitement ciblé basé sur les altérations moléculaires détectées sur sa tumeur. La pertinence de l'approche sera évaluée en comparant l'efficacité de chacun des deux traitements pour un même patient.

L'étude impliquera une équipe de **vingt chercheurs**. Ses avancées seront présentées.

## SHIVA02, NOUVELLE ÉTAPE D'UNE ÉTUDE CLINIQUE DE GRANDE AMPLEUR

SHIVA01 a constitué la première étude clinique de grande ampleur menée par l'Institut Curie, dans laquelle le choix thérapeutique s'est fondé exclusivement sur le profil moléculaire de la tumeur, indépendamment de sa localisation.

Conçue et pilotée par le Professeur Christophe Le Tourneau, cette étude clinique, menée de 2012 à 2014, a constitué le premier essai comparatif rapporté au niveau international.

L'appellation SHIVA est une référence au dieu hindou. Dans le cas de l'étude clinique, chaque bras de SHIVA représente une thérapie ciblée conçue et administrée de manière spécifique à une cohorte de patients atteints d'une tumeur de même nature.

SHIVA01 a permis de démontrer :

- D'une part la faisabilité de cette approche personnalisée, c'est-à-dire la possibilité de réaliser la carte génétique de la tumeur des patients en moins de quatre semaines, délai compatible avec le délai du traitement.
- D'autre part, l'amélioration de la survie dans un des trois groupes de patients traités par thérapies ciblées.
- SHIVA a aussi permis, et ce pour la première fois, de montrer la faisabilité de la recherche de plusieurs anomalies moléculaires éligibles pour une thérapie ciblée dans l'ADN tumoral circulant. Or l'avantage de l'ADN tumoral circulant est d'être obtenu à partir d'une simple prise de sang, ce qui en fait une alternative moins invasive, peu douloureuse et plus économique aux biopsies.

**Ces résultats ont permis d'envisager la poursuite des investigations dans un nouvel essai clinique: SHIVA02.**

# SHIVA01 :

## les principaux résultats

“ Ces derniers résultats sont suffisamment encourageants pour être la base d'un nouvel essai SHIVA02 dont le but est de valider l'approche de la médecine de précision dans le sous-groupe des patients présentant une altération moléculaire de la voie des MAP kinases sur leur tumeur. ”

— Professeur Christophe Le Tourneau

Les 11 thérapies disponibles dans le cadre de SHIVA01 ont ciblé trois voies de signalisation distinctes :

- **La voie des hormones** (traitements anti-hormonaux par tamoxifène ou letrozole en cas de surexpression des récepteurs aux oestrogènes ou à la progestérone – approuvés actuellement dans les cancers du sein hormono-dépendants – et abiratérone en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes – approuvé actuellement dans les cancers de la prostate);
- **La voie PI3K/AKT/mTOR** (traitement par everolimus qui est aujourd'hui approuvé pour le traitement des cancers du rein, du sein hormono-dépendants et des tumeurs neuroendocrines du pancréas);
- **La voie des MAP kinases** qui regroupait sept thérapies ciblées (erlotinib, vemurafenib, dasatinib, l'association lapatinib et trastuzumab, sorafenib et imatinib).

Parmi les 741 patients inclus :

- 195 ont été randomisés et traités (26%)
  - 96 patients ont été traités dans le bras contrôle avec des chimiothérapies
  - 99 patients ont été traités avec l'une des thérapies ciblées disponibles
- Les 546 autres n'ont pas été traités dans le cadre de l'étude, soit parce qu'aucune altération moléculaire n'a été détectée (445) soit parce que l'état général des patients s'est détérioré (101). La plupart des patients avaient une altération de la voie des hormones (42%) et de la voie PI3K/AKT/mTOR (46%), tandis que 12% des patients avaient une altération sur la voie des MAP kinases.

De façon générale, la survie sans progression (durée du contrôle du cancer) était identique dans le bras thérapie ciblée (2,3 mois) et dans le bras contrôle (2 mois). Cependant **la survie sans progression était améliorée dans le sous-groupe des patients traités par des thérapies ciblées** ciblant les MAP kinases, avec une survie sans progression de 3,7 mois versus 2 mois dans le bras contrôle.

Par ailleurs, les résultats du cross-over, lorsqu'un patient passe d'un bras de traitement à l'autre, suggèrent qu'il est peut-être plus judicieux de prendre chaque patient comme son propre témoin plutôt que de comparer deux groupes de patients différents (résultats qui seront présentés à l'ASCO 2016).

Pour consulter l'ensemble des résultats de SHIVA01 et obtenir plus d'informations sur l'étude clinique : <http://www.thelancet.com> et <http://www.curie.fr>

# La médecine de précision, une véritable révolution dans la recherche en oncologie

## LES DÉFIS DE LA RECHERCHE MÉDICALE CONTRE LE CANCER

En France, malgré les nombreux progrès de la recherche, **le cancer demeure la première cause de mortalité avec 150 000 décès par an** (source : Institut national du cancer). La mise au point des premiers standards de traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) au siècle dernier, ainsi que l'arrivée des médicaments ciblés au début des années 2000, utilisés en complément des traitements standard ou de manière exclusive, ont permis de considérablement réduire le taux de mortalité et d'offrir aux patients des nouvelles voies de guérison. Aujourd'hui encore, les travaux se poursuivent pour améliorer l'efficacité de ces thérapies traditionnelles.

Cependant, **près de la moitié des patients atteints de cancer deviennent réfractaires aux traitements standards**, l'innovation thérapeutique est impérative si l'on veut offrir à ces patients des voies de guérison. La recherche se dirige aujourd'hui vers une médecine qui observe les altérations moléculaires des tumeurs afin de déterminer le traitement le plus efficace adapté à chaque patient.

Plusieurs voies coexistent qui explorent des solutions thérapeutiques radicalement nouvelles. **La médecine de précision constitue l'un des axes les plus prometteurs de la recherche actuelle.**

## LA MÉDECINE DE PRÉCISION, NOUVEAU PARADIGME DANS LA RECHERCHE EN ONCOLOGIE

La médecine de précision est une méthodologie de recherche radicalement nouvelle en oncologie. A l'inverse des thérapies actuelles, elle repose sur **l'analyse des informations biologiques de la tumeur et de son environnement** pour prévenir, diagnostiquer et traiter les cancers. Les thérapies ciblées sont l'un des fers de lance de la médecine de précision.

Depuis la fin des années 1990, **près d'une cinquantaine de thérapies ciblées ont été approuvées en cancérologie**, développées de la même manière que les agents de chimiothérapie, c'est-à-dire par type de cancer.

Cependant, à l'inverse des agents de chimiothérapie qui détruisent indifféremment toutes les cellules en division, et particulièrement les cellules tumorales, **les thérapies ciblées inhibent des voies de signalisation considérées comme cruciales pour les cellules cancéreuses**. Fréquemment administrées par voie orale, elles se distinguent des chimiothérapies par leurs profils de toxicité très différents, avec entre autres moins de toxicité hématologique.

# Institut Curie : Navire amiral de la recherche en France contre le cancer

*Fondation privée reconnue d'utilité publique depuis 1921, l'Institut Curie est un acteur de référence de la lutte contre le cancer qui associe un centre de renommée internationale en recherche sur le cancer à un ensemble hospitalier de pointe à Paris, Orsay et Saint-Cloud.*

*Fondé en 1909 sur un modèle conçu par Marie Curie, Prix Nobel, et toujours à l'avant-garde « de la recherche fondamentale aux soins innovants », l'Institut Curie a pour missions les soins et la recherche au bénéfice des patients touchés par le cancer, ainsi que l'enseignement.*

## LES SOINS

L'Ensemble Hospitalier prend en charge une grande diversité de cancers et est un centre de référence pour les cancers du sein, les tumeurs pédiatriques, ophtalmologiques et les sarcomes. Dans une démarche pluridisciplinaire permanente, il met les meilleures compétences et les techniques les plus performantes au service d'une prise en charge globale et continue de chaque patient, à toutes les étapes de la maladie et dans le souci permanent de sa qualité de vie. Berceau de la radiothérapie, pionnier dans les traitements conservateurs et la prise en charge de la douleur, il continue à innover dans les techniques et les prises en charge complexes (radiothérapie de haute précision, dont la protonthérapie, imagerie, oncoplastie, oncogénétique..) tout en développant la recherche clinique et la médecine de précision.

## LA RECHERCHE

La mission du Centre de Recherche est de comprendre le fonctionnement complexe de la cellule normale ou cancéreuse dans son environnement pour initier des pistes thérapeutiques innovantes et toujours plus efficaces. Celui-ci regroupe de nombreuses équipes pluridisciplinaires et met à leur disposition des plateformes technologiques de pointe. Pour faciliter la transformation des découvertes scientifiques en applications médicales, et ainsi faire bénéficier au plus vite les patients des innovations diagnostiques et thérapeutiques, la recherche dite translationnelle s'appuie sur les compétences d'équipes mixtes de chercheurs et de médecins.

## L'ENSEIGNEMENT

L'enseignement et la formation avancée sont une priorité de l'Institut Curie, depuis 2011 membre fondateur de l'université PSL Research University Paris. En participant au rayonnement et à la diffusion du savoir, l'Institut Curie contribue à l'avancée des connaissances et à l'amélioration de la prise en charge des patients.

# Institut Curie : Navire amiral de la recherche en France contre le cancer

## CHIFFRES-CLÉS

**14 300 patients** pris en charge (dont 5 000 nouveaux patients)

**154 000 consultations**

**3 300 collaborateurs**

**507 articles médicaux et scientifiques** diffusés dans des revues internationales de premier plan

**180 000 donateurs**

Budget global : **324 millions d'euros** dont **41,8 millions d'euros** issus de la générosité publique

Habilité à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie bénéficie d'une diversité de ressources privées et publiques qui lui permet d'investir dans des projets innovants.

## À PROPOS DE CURIE-CANCER

Curie-Cancer est la structure qui conduit les activités de recherche partenariale de l'Institut Curie.

Elle rassemble les équipes de l'Institut Curie qui ont déjà des collaborations industrielles en cours, ainsi que les équipes travaillant sur des thématiques susceptibles d'intéresser à terme des partenaires industriels. Ces équipes rassemblent les compétences académiques nécessaires à la mise en place d'une collaboration avec un partenaire industriel pour créer, puis développer des solutions thérapeutiques contre le cancer.

Curie-Cancer, pilotée par une équipe rompue aux pratiques de l'industrie, peut ainsi s'appuyer sur l'Institut Curie pour mener à bien des projets allant de la recherche fondamentale à la recherche clinique. Curie-Cancer a obtenu des pouvoirs publics en 2011 le label «Institut Carnot», qui récompense l'excellence et l'implication de l'Institut Curie dans la recherche partenariale.



# MSDAVENIR :

## Fonds de soutien à la recherche dans les sciences du vivant

MSDAVENIR est un fonds de soutien à la recherche dans les sciences du vivant, créé en mars 2015 et doté de 75 millions d'euros sur 3 ans.

À travers la conclusion de partenariats, ce fonds a pour mission de faire progresser la recherche tant sur des enjeux scientifiques clés que dans des domaines sociétaux liés à la recherche, l'éducation ou la santé.

MSDAVENIR a été créé avec une conviction : les prochaines grandes innovations en matière de santé naîtront de la confiance mutuelle que les acteurs publics et privés placent dans la recherche.

### LES DEUX OBJECTIFS DE MSDAVENIR

#### Soutenir la recherche en France

- Des projets de recherche fondamentale et translationnelle, des études en vie réelle.
- Des initiatives sociétales, avec comme priorités le soutien aux patients et à leurs aidants, ainsi que l'éducation.

#### Favoriser les partenariats public-privé dans le domaine de la santé

MSDAVENIR contribue au renforcement des partenariats public-privé, dont les perspectives de développement dans le domaine de la santé sont fortes en France.

“ MSDAVENIR, une démarche innovante, partenariale et fédératrice de toutes nos forces pour faire avancer la recherche fondamentale.

— Cyril Schiever, Président de MSDAVENIR ”

### LES TROIS PRINCIPES D'ACTION DE MSDAVENIR

**Ouverture** : MSDAVENIR a l'ambition de développer des partenariats avec toutes ses parties prenantes (communauté scientifique, professionnels de santé, associations de patients et d'aidants, etc.).

**Transversalité** : MSDAVENIR contribue à tous les champs de la recherche, dans tous les domaines thérapeutiques - mais sans lien avec les médicaments en développement de l'entreprise - afin de faire avancer la recherche et la santé là où les besoins médicaux ne sont pas satisfaits.

**Efficacité** : Deux instances complémentaires assurent la gouvernance de MSDAVENIR.

“ MSDAVENIR incarne la volonté d'innover à toutes les étapes de la chaîne de soins.

— Dominique Blazy, Président du conseil scientifique de MSDAVENIR ”



# MSDAVENIR :

## Fonds de soutien à la recherche dans les sciences du vivant

### LES PARTENARIATS SIGNÉS PAR MSDAVENIR EN 2015 ET LES PROJETS POUR 2016

En 2015, cinq partenariats ont été signés dans des domaines qui sont des priorités de santé publique en France :

- Trois accords de recherche médicale : deux sur l'antibiorésistance et la surveillance des maladies infectieuses avec l'Institut Pasteur, un sur le VIH avec l'ANRS.
- Deux partenariats sur des enjeux sociétaux : un sur l'accompagnement des aidants avec la Fondation France Répit à Lyon, un pour permettre au patient d'être actif dans la prise en charge de sa maladie avec l'Université Pierre et Marie Curie.

En 2016, MSDAVENIR a déjà conclu deux partenariats :

- Un avec le cluster de renommée internationale Marseille Immunopôle en immuno-oncologie, premier partenariat issu de l'accord-cadre signé entre MSDAVENIR et l'Inserm.
- Un autre avec l'Institut Curie dans le domaine de la médecine de précision.

D'autres projets sont actuellement engagés dans la maladie d'Alzheimer ou l'infectiologie.

“ MSDAVENIR est un acteur majeur de l'innovation en santé en France.

— Marisol Touraine, Ministre des Affaires sociales et de la Santé, 11 avril 2016 ”

# Les parties prenantes à la signature du partenariat entre MSDAVENIR et l'Institut Curie



## Cyril Schiever

**Président du conseil d'administration de MSDAVENIR et Président de MSD France**

Cyril Schiever est président du conseil d'administration de MSDAVENIR. Il est également président de MSD France depuis janvier 2013 et représente l'ensemble des activités du Groupe MSD en France : santé humaine, santé animale, six sites (R&D et production), environ 2 500 salariés. Depuis décembre 2014, Cyril Schiever est membre du Bureau du Leem (Les Entreprises du Médicament), association dans laquelle il préside la commission juridique et fiscale. Il est également secrétaire du Bureau de l'Agipharm, association regroupant les laboratoires pharmaceutiques américains implantés en France. Avant d'être nommé à la tête de MSD France, Cyril Schiever a dirigé plusieurs filiales clés du Groupe au Canada, en Grèce, en Europe de l'est (République Tchèque, Slovaquie) et dans les Pays du Golfe.



## Docteur Dominique Blazy

**Président du conseil scientifique de MSDAVENIR et Directeur médical de MSD France**

Dominique Blazy est Président du conseil scientifique de MSDAVENIR depuis janvier 2015. Il est Directeur médical de MSD France depuis juin 2009. Il rejoint l'industrie pharmaceutique en 1987, chez Lilly France, d'abord en tant que médecin endocrinologue (1987-1993) puis en tant que directeur médical (1993-1999). En 1999, Dominique rejoint BMS France où il occupe la fonction de directeur médical pour la France, jusqu'en 2003, puis pour la France, le Moyen Orient, la Turquie, la Russie et l'Afrique. De 2005 à 2009, il a été directeur médical chez Amgen France.



## Professeur Thierry Philip

**Président de l'Institut Curie**

Le PrThierry Philip est médecin oncologue et professeur des universités en oncologie médicale. Il a été le directeur du Centre Léon-Bérard, centre de lutte contre le cancer de Lyon et Rhône-Alpes, pendant 20 ans (1989-2009). Président de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (1997-2002) et du Comité national du cancer (2002-2003), il est par ailleurs président du Comité exécutif du cancerpôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA) depuis 2005 et président du Conseil scientifique « Recherche clinique et translationnelle » de la Fondation contre le cancer de Belgique depuis 2011. En 2009, il a créé le département « Cancer – Environnement – Economie de la santé » au Centre Léon-Bérard poursuivant ainsi son engagement dans la santé publique débuté en 1989. Il est par ailleurs l'auteur de 372 publications en oncologie. Elu président du Conseil d'administration de l'Institut Curie le 28 novembre 2013, il a pris ses fonctions le 7 décembre 2013.



## Professeur Christophe Le Tourneau

**Oncologue médical, responsable des essais précoces et de la médecine de précision à l'Institut Curie**

Le Professeur Christophe Le Tourneau est oncologue médical à l'Institut Curie et prochainement professeur de médecine à l'université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines. Il dirige le programme d'essais précoces, ainsi que l'oncologie ORL. Il est également impliqué dans les essais de médecine de précision; il a en particulier dirigé l'essai SHIVA01 qui était promu par l'Institut Curie. Il a été diplômé en oncologie médicale en 2005 et a obtenu une thèse de sciences en épidémiologie clinique en 2007. Il a passé 2 ans comme Clinical Research Fellow au Princess Margaret Hospital à Toronto, Canada, dans le Drug Development Program. Ses principales aires d'intérêt sont la médecine de précision, les essais cliniques de phase I avec une expertise dans la méthodologie pour conduire ces essais, ainsi que l'oncologie ORL. Christophe Le Tourneau est l'investigateur principal de nombreux essais de phase I et II, ainsi que d'essais cliniques en oncologie ORL. Il a publié plus de 85 articles dans des revues à comité de lecture.