

Radiothérapie, immunothérapie et inhibiteurs de la réparation de l'ADN tumoral : un trio gagnant pour la cancérologie de demain

L'Institut Curie et Onxeo s'associent pour ce projet ambitieux au service des patients

Paris (France), Copenhague (Danemark), le 31 janvier 2017 – 08:30 CET - Onxeo S.A. (Euronext Paris, Nasdaq Copenhague : ONXEO), société de biotechnologie spécialisée dans le développement de médicaments innovants pour le traitement des maladies orphelines en particulier en oncologie, et l'Institut Curie, fondation reconnue d'utilité publique regroupant l'un des plus grands centres de recherche européens en cancérologie et deux établissements hospitaliers de pointe, s'associent à l'occasion de la Journée mondiale contre le cancer, pour lancer une série d'études afin d'étudier l'intérêt de l'association de la radiothérapie, des inhibiteurs de la réparation de l'ADN tumoral et de l'immunothérapie. Cette combinaison particulièrement innovante permettrait de faire régresser la maladie chez des patients atteints de cancers résistants.

Berceau de la radiothérapie et premier institut en France à se doter d'un grand centre d'immunothérapie des cancers, l'Institut Curie investit naturellement ce nouveau champ de recherche clinique particulièrement prometteur.

Onxeo, société française de biotechnologie spécialisée dans la recherche et le développement de nouveaux traitements des cancers orphelins, a acquis en 2016 le produit AsiDNA™ basé sur la technologie des DBait, agents inhibiteurs de la réparation de l'ADN tumoral, issus notamment de la recherche de l'Institut Curie.

Les deux équipes renforcent aujourd'hui leur collaboration pour mener à bien un projet ambitieux.

De nombreux essais associant la radiothérapie et l'immunothérapie (plus de 200 en cours¹) testent l'efficacité de cette association dans le traitement de nombreux cancers métastatiques ou avancés tels que le mélanome, le cancer du poumon, de l'œsophage, du cerveau, de la prostate, les sarcomes et les leucémies. Par exemple, des essais récents ont démontré l'avantage d'associer la radiothérapie à l'ipilimumab (une immunothérapie ciblant PD1) dans le mélanome métastatique : une augmentation de la survie et des réponses complètes ont été observées chez les patients ayant reçu le double traitement.

Aujourd'hui l'Institut Curie souhaite donner une nouvelle dimension au legs le plus précieux reçu de Marie Curie : la radiothérapie. Le site d'Orsay de l'Institut Curie se consacre à son développement avec, pour objectif aujourd'hui, de mettre au point de nouvelles combinaisons particulièrement innovantes avec l'immunothérapie.

¹ Notamment, récemment : *Cancer Biol Ther.* 2016 Dec 1:1-7. doi: 10.1080/15384047.2016.1264543. [Epub ahead of print] - **Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone.** Koller KM, Mackley HB, Liu J³, Wagner H, Talamo G, Schell TD, Pameijer C, Neves RI, Anderson B, Kokolus KM, Mallon CA, Drabick JJ.

L'immunothérapie constitue indiscutablement une nouvelle arme de choix contre le cancer. Toutefois, malgré des résultats impressionnants contre certaines tumeurs, 80 % des patients ne répondent pas à ces nouvelles stratégies thérapeutiques, dont les plus avancées sont les inhibiteurs de PD1 et PDL1.

« *Les patients chez lesquels les nouvelles immunothérapies sont peu efficaces sont généralement porteurs d'un cancer dont l'ADN est peu muté et qui ne produit pas de néo-épitopes. Ces petites molécules caractéristiques des cancers car porteuses d'une mutation d'un gène spécifique de la cellule tumorale agissent comme un chiffon rouge pour lancer le système immunitaire sur la piste des cellules dangereuses* », explique Sebastian Amigorena, directeur du Centre d'immunothérapie des cancers de l'Institut Curie.

Le frein à l'action des toutes nouvelles immunothérapies semble être associé à la présence d'altérations de l'ADN et très certainement à l'existence d'une capacité, même résiduelle, à réparer les lésions. Or, Marie Dutreix, directeur de recherche à l'Institut Curie (site d'Orsay), est une spécialiste reconnue des mécanismes de réparation de l'ADN² et à l'origine d'une nouvelle classe de produits très prometteuses : les Dbait, agents qui accentuent l'effet des traitements génotoxiques comme la radiothérapie, notamment en détournant de leur cible les enzymes de réparation de l'ADN tumoral.

L'association de la radiothérapie-et de Dbait a déjà montré des résultats très prometteurs chez l'homme. L'essai DRIM³, effectué chez des patients atteints de mélanome avec métastases cutanées, a montré la bonne tolérance d'AsiDNA™ (forme clinique de Dbait) administré par voie locale, et des taux de réponse complète (disparition des nodules tumoraux) 4 fois supérieurs à ce qui avait été observé avec la radiothérapie seule.

Radiothérapie, inhibiteur de la réparation de l'ADN tumoral et immunothérapie pourraient devenir le trio gagnant

Avec l'équipe d'Onxeo, les médecins et chercheurs de l'Institut Curie réunissent leurs expertises pour évaluer l'association de l'immunothérapie à la radiothérapie et à AsiDNA™.

Judith Greciet, Directeur Général d'Onxeo, commente : « *Nous sommes très heureux de ce nouveau programme, qui vient compléter le plan de développement ambitieux déjà en place et renforce notre collaboration avec l'Institut Curie. AsiDNA™ est une nouvelle classe de médicaments très innovante qui pourrait, à terme, représenter un nouveau paradigme de traitement du cancer* ».

La combinaison d'AsiDNA™ avec la radiothérapie et l'immunothérapie représente un espoir fort dans la lutte contre le cancer.

Concrètement, cette association fonctionnerait comme un cercle vertueux, chaque approche thérapeutique contribuant à l'efficacité des autres :

- L'irradiation par radiothérapie induit la mort des cellules tumorales qui stimule l'expression de gènes de l'inflammation et donc le système immunitaire ;
- AsiDNA vise à amplifier l'effet de l'irradiation en empêchant la réparation des dommages créés par cette dernière sur l'ADN tumoral. Elle augmente donc l'efficacité de la radiothérapie et la mort « immunogène des cellules tumorales » ;
- L'immunothérapie augmente la capacité du système immunitaire à reconnaître les cellules tumorales et les détruire.

Des essais cliniques associant radiothérapie et immunothérapie ont d'ores et déjà fait la preuve de l'efficacité de cette association. La triple combinaison pourrait permettre de franchir une nouvelle étape dans la lutte contre le cancer.

² Pour ses travaux très innovants sur les mécanismes de réparation de l'ADN tumoral, le Docteur Marie Dutreix a reçu en décembre 2016 le prestigieux prix Guy Lazorthes de l'Académie des Sciences.

³ Le Tourneau et al. 2016 ; *First-in-human phase I study of the DNA-repair inhibitor DT01 in combination with radiotherapy in patients with skin metastases from melanoma* ; *British Journal of Cancer* 114, 1199-1205

Les équipes de recherche de l'Institut Curie travaillant sur la réparation de l'ADN et sur l'immuno-oncologie sont reconnues à l'échelle internationale. Quant à la société Onxeo, elle est spécialisée dans le développement de médicaments avec un savoir-faire démontré par 3 produits déjà commercialisés.

Enfin, pour accélérer le développement et la recherche sur cette association thérapeutique innovante, l'Institut Curie accueillera dès le mois de mars une nouvelle recrue de marque en la personne du Pr Philip Poortmans. Actuellement chef du département de radio-oncologie au centre médical universitaire Radboud à Nijmegen, aux Pays-Bas, et professeur à l'Université Radboud, il prendra la tête du Département de radiothérapie de l'Institut Curie en mars 2017. Il apportera son expertise préclinique et clinique sur ce projet visant à valider cette nouvelle approche thérapeutique pour les patients.

« La combinaison d'AsiDNA avec la radiothérapie et l'immunothérapie pourrait être une innovation révolutionnaire avec un fort potentiel de développement » conclut-il.

Pour en savoir plus

La radiothérapie constitue une arme majeure contre les cancers : environ deux-tiers des patients reçoivent ce traitement, qui s'est montré efficace contre les tumeurs localisées tout en faisant preuve d'une bonne tolérance. Depuis 20 ans, les techniques ont considérablement évolué : elles s'adaptent aux caractéristiques de la tumeur et diminuent les effets secondaires. La combinaison de la radiothérapie et des médicaments de chimiothérapie a encore amélioré son efficacité. Cependant, ces solutions ne permettent pas de vaincre toutes les tumeurs.

L'immunothérapie, qui consiste à stimuler les défenses naturelles du corps pour détruire les cellules cancéreuses, représente un espoir majeur pour les personnes touchées par un cancer. Les progrès fulgurants des dernières années changent complètement la donne, notamment pour les patients atteints de cancers avancés. Misant sur l'essor de l'immunothérapie, l'Institut Curie ouvre cette année un Centre d'immunothérapie des cancers avec l'objectif de regrouper en un même lieu les chercheurs, les médecins et les patients, pour faciliter les interactions et accélérer ainsi le passage de la recherche fondamentale au médicament.

AsiDNA™ est un inhibiteur de la réparation de l'ADN tumoral au mécanisme d'action inédit. Il simule les signaux envoyés par l'ADN endommagé des cellules tumorales pour recruter des enzymes réparateurs. Ces enzymes se dirigent alors vers AsiDNA au lieu de réparer l'ADN des cellules tumorales qui, continuant à se répliquer avec un ADN endommagé, meurent. AsiDNA™ et son mécanisme d'action unique ont été mis au point par quatre centres d'excellence de la recherche publique française, avec en chef de file, l'Institut Curie. Il représente une innovation potentielle forte pour les patients atteints de nombreux différents types de cancer.

A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, acteur de référence de la lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares.

Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) plus de 3 300 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement.

Fondation privée reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades.

Pour en savoir plus : www.curie.fr

À propos d'Onxeo

Onxeo est une société française de biotechnologie spécialisée dans le développement de médicaments innovants pour le traitement des maladies orphelines dans le domaine de l'oncologie, répondant à une forte demande thérapeutique dans l'un des segments à plus forte croissance de l'industrie pharmaceutique. Onxeo a pour ambition de devenir un leader mondial et un pionnier dans le domaine des cancers orphelins. La stratégie d'Onxeo est fondée sur le développement de thérapies de pointe efficaces et sûres, destinées à améliorer la vie des patients en apportant une vraie différence par rapport aux thérapies actuelles. Onxeo dispose d'un vaste portefeuille composé de quatre produits à divers stades de développement, notamment Beledoaq®, le premier médicament de la société contre un cancer orphelin à avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. Onxeo est une entreprise cotée sur Euronext Paris (Ticker : ONXEO, Code ISIN : FR0010095596) et sur le Nasdaq à Copenhague (Ticker : ONXEO).

Pour plus d'information : www.onxeo.com.

Avertissement

Le présent communiqué contient de manière implicite ou expresse certaines déclarations prospectives relatives à Onxeo et à son activité. Ces déclarations dépendent de certains risques connus ou non, d'incertitudes, ainsi que d'autres facteurs, qui pourraient conduire à ce que les résultats réels, les conditions financières, les performances ou réalisations de Onxeo diffèrent significativement des résultats, conditions financières, performances ou réalisations exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations prospectives. Onxeo émet ce communiqué à la présente date et ne s'engage pas à mettre à jour les déclarations prospectives qui y sont contenues, que ce soit par suite de nouvelles informations, événements futurs ou autres. Pour une description des risques et incertitudes de nature à entraîner une différence entre les résultats réels, les conditions financières, les performances ou les réalisations de Onxeo et ceux contenus dans les déclarations prospectives, veuillez-vous référer à la section « Facteurs de Risque » du Document de Référence 2015 déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers, l'AMF, le 29 avril 2016, qui est disponible sur les sites Internet de l'AMF <http://www.amf-france.org> et de la Société <http://www.onxeo.com>.

Onxeo

Judith Greciet, CEO
Nicolas Fellmann, CFO
Valerie Leroy, Relations Investisseurs

investors@onxeo.com
+33 1 45 58 76 00

Relations presse et médias

Caroline Carmagnol / Florence Portejoie – Alize RP
onxeo@alizerp.com
+33 6 64 18 99 59 / +33 6 47 38 90 04

Relations Investisseurs US

Kirsten Thomas / Lee Roth – The Ruth Group
kthomas@theruthgroup.com / lroth@theruthgroup.com
+1 508 280 6592 / +1 646 536 7012

Contacts presse

Institut Curie Catherine Goupillon / 01 56 24 55 23 / 06 13 91 63 63 / service.presse@curie.fr

Hopscotch Perrine Carriau // 01 58 65 10 30 // pcarriau@hopscotch.fr

Manon Le Bail // 01 58 65 10 02 // mleball@hopscotch.fr