



CEPCM – CLIP²

CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE DE MARSEILLE

LETTRE D'INFORMATION

Janvier 2019

3

Docteur Jennifer CAUTELA

La cardio-oncologie est une nouvelle sous-spécialité transversale de la cardiologie visant à prendre en charge les pathologies cardio-vasculaires des patients atteints de cancer. Il peut donc s'agir de pathologies cardiaques antérieures au diagnostic de cancer mais également les complications cardio-vasculaires en lien avec les traitements anti néoplasiques eux-mêmes.

En effet, que ce soit avec les thérapeutiques anciennes bien connues telles que, les Anthracyclines, le Trastuzumab ou les nouvelles thérapies ciblées, de nombreuses complications cardio-vasculaires sont malheureusement possibles. Depuis la dysfonction systolique ventriculaire gauche jusqu'à l'hypertension artérielle induite ou encore les arythmies, chacun de ces effets secondaires peut être non seulement dépisté et pris en charge, mais aussi parfois, prévenu. C'est là l'objectif d'une consultation de cardio-oncologie.

Pour cela, une évaluation globale du patient doit se faire en amont du traitement puis au cours du suivi et dans les suites du traitement potentiellement cardio-toxique.

Ainsi, une consultation de cardio-oncologie peut être proposée tout au long du traitement. Là où avant, le cardiologue était un intervenant ponctuel, mesurant une FEVG par exemple, contre indiquant parfois des thérapeutiques pourtant salvatrices, à présent le cardio-oncologue a au contraire un rôle « facilitateur » du traitement anti cancéreux.

La consultation ne se résume plus à une échocardiographie simple mais comporte également un électrocardiogramme (ECG), une consultation classique avec prise de tension artérielle et parfois une prise de sang avec contrôle de biomarqueurs (par exemple la troponine au cours d'un traitement par Anthracyclines). Des imageries complémentaires, telles qu'une IRM cardiaque ou un coroscanner, sont parfois proposés au décours.

Un suivi cardio-oncologique a donc un intérêt chez les patients recevant une drogue potentiellement cardio-toxique ou chez les patients à haut risque cardio-vasculaire ou porteur d'une cardiopathie avérée.

Enfin, un suivi au long cours, comme chez les enfants ayant survécu à un cancer est parfois nécessaire (coronaropathie radique des années après irradiation thoracique pour un lymphome par exemple).



Si certaines complications, parfois mêmes graves, sont bien connues mais restent rares, telle que l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire sous Dasatinib (incidence de 0,45% des cas dans les études), d'autres sont beaucoup plus fréquentes. Par exemple, une hypertension artérielle peut selon les molécules (les ITK étant particulièrement pourvoyeurs) et les études, être constatée jusqu'à 50% des cas. Avant considérée comme anodine et au second plan, il est actuellement clair qu'il est au contraire nécessaire de la dépister, la traiter afin non seulement de favoriser la bonne tolérance du traitement antinéoplasique mais aussi, pour éviter des conséquences cardio-vasculaires néfastes au long cours, chez des patients qui survivront peut être à leur pathologie tumorale.

De plus, les chiffres d'incidence annoncés dans les grandes études sont probablement largement sous-estimés puisque dans ces essais thérapeutiques, le plus souvent les patients porteurs de cardiopathie ou de facteurs de risque cardio-vasculaires sont exclus.

Les études de registres nous démontrent en effet qu'un impact cardio-vasculaire est bien souvent plus fréquent qu'attendu.

C'est pour ces raisons que la cardio-oncologie a un rôle capital dans les essais de phase I. En effet, dépister la moindre complication cardiologique au cours de traitements encore en étude permettra de proposer ensuite un suivi cardio-oncologique adapté lors de la mise sur le marché du traitement. Enfin, c'est parfois « grâce » aux complications d'un traitement que l'on apprend plus encore sur la physiologie cardiaque. L'exemple typique est celui du Trastuzumab dont l'étude après découverte de la cardiotoxicité a permis de connaître l'implication de voie HER2 dans les mécanismes de réparation myocytaire.

Ce concept est d'autant plus d'actualité avec l'arrivée massive des immunothérapies sur le marché des thérapeutiques anti-néoplasiques et les nombreux essais de phase I les impliquant. Si ce traitement est une vraie révolution dans l'ère des traitements anti-cancéreux, les immunothérapies sont également la source de nouvelles complications, dites immuno-médiées. Parmi elles, les myocardites immunologiques sont un effet toxique cardiologique encore peu répandu avec les autres thérapeutiques disponibles. De plus, si la myocardite aigue virale a une sémiologie assez typique, en revanche la myocardite immunologique a souvent une présentation atypique et de plus, malheureusement, une évolution fatale.



Dans une revue de la littérature publiée par notre équipe (Escudier et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Related Cardiotoxicity. Circulation. 2017;136:00–00.), 30 cas de complications cardio-vasculaires immunologiques sont rapportés. Il est intéressant de constater que, ces effets adverses peuvent survenir rapidement après l’instauration de l’immunothérapie, avec une médiane de survenue après 3 injections mais surtout qu’il existe un taux de mortalité en rapport très élevé de 27%. Les manifestations sont variées : dyspnée, douleur thoracique, fibrillation atriale, arythmie ventriculaire ou encore modification de l’ECG parfois atypiques pour une myocardite.

Les complications semblent plus fréquentes lors de l’utilisation d’un combo d’immunothérapie (Ipilimumab + Nivolumab) et lorsqu’apparaît sur l’ECG des troubles de la conduction. Cela rappelle donc l’importance chez ces patients de la surveillance non seulement des symptômes mais aussi de l’ECG et la nécessité d’un adressage rapide vers une consultation de cardio oncologie en cas de doute.

Le MEDI-CO Center, premier centre de cardio-oncologie en France, ouvert depuis 2015 sur l’Hôpital Nord, dirigé par le Pr Franck THUNY, coordonné par le Dr Jennifer CAUTELA, travaille en collaboration avec les centres d’oncologie, d’hématologie et de radiothérapie de l’APHM et de la région.

De nombreux patients sont actuellement suivis au sein de notre centre et plusieurs effets secondaires sont déclarés à la pharmaco-vigilance chaque semaine. Ainsi, nous espérons faire progresser la connaissance en termes de cardio-toxicité des traitements anti-cancéreux et de prise en charge de nos patients. Bien sûr, le MEDICO-centre collabore étroitement avec le CEPCM – CLIP2 afin de dépister au mieux et le plus précocement possible les complications cardio-vasculaires en lien avec les molécules anti néoplasiques à venir. Grâce à une adresse mail unique (oncosafety.cardio@ap-hm.fr), maillage du réseau oncosafety, le recours à un expert de cardio-oncologie est facilité.



Professeur Laëtitia DAHAN

L'oncologie digestive concerne les pathologies tumorales de tous les organes digestifs : colon, rectum, anus, oesophage, estomac, foie, voies biliaires et pancréas. La prise en charge des cancers digestifs a beaucoup évolué ces dix dernières années avec l'avènement des nouvelles chimiothérapies, des thérapies ciblées et plus récemment les molécules d'immunothérapie.

Le cancer du côlon représente plus de 40 000 nouveaux cas par an en France. Les patients métastatiques ont une histoire de la maladie qui s'est considérablement modifiée avec les bi-chimiothérapies puis les thérapies ciblées sur des altérations moléculaires. Parmi ces patients certains présentent une instabilité micro satellitaire qui les rend particulièrement sensible à l'immunothérapie. Même si ces molécules n'ont pas l'AMM en France à ce jour, de nombreux essais thérapeutiques sont en cours en première ligne et deuxième ligne. Ces altérations moléculaires concernent une minorité de patients (5% des cancers colorectaux métastatiques) mais chez ces patients l'immunothérapie a transformé leur pronostic et permis des rémissions alors que les chimiothérapies classiques étaient inefficaces.

Cette thérapie innovante est actuellement évaluée sur l'ensemble des tumeurs digestives MSI et sur des tumeurs ne présentant pas d'altération moléculaire en combinaison à des chimiothérapies.

D'autres biomarqueurs spécifiques sont réalisés en routine et permettent d'ajuster le traitement :

- la mutation BRAF V600E nous incite à un schéma intensifié dès la première ligne,
- le statut RAS sauvage (pas de mutation KRAS et NRAS) nous oriente vers la prescription d'anti EGFR, le statut MSI est une altération moléculaire qui confère une résistance au 5FU monothérapie.

Cette année 2018 a été marquée par des modifications de pratique dans le cancer du pancréas avec deux communications françaises au congrès américain (ASCO) :

- chez les patients opérés une chimiothérapie intensifiée montre une amélioration significative du pronostic,
- chez les patients métastatiques la maintenance avec allègement thérapeutique est devenue un standard.

La recherche est également très active pour toutes les autres pathologies tumorales digestives avec de nouvelles stratégies de chimiothérapie ou de radio chimiothérapie, l'évaluation de nouvelles molécules et bien sûr, là encore un espoir sur les nouvelles molécules d'immunothérapie anti PD1 et anti CTLA4.

C'est la recherche préclinique et clinique qui a considérablement modifié l'histoire naturelle des cancers digestifs. Les essais cliniques académiques et industriels permettent une alternative thérapeutique à nos patients. Les essais de phase I du CEPCM sont également un espoir pour nos patients et nous permettent une collaboration avec nos confrères chirurgiens et oncologues digestifs de la région au sein d'une structure dédiée aux essais.





Essais en cours au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Tête et cou	Innate	IPH2201 + Cetuximab	Essai de phase Ib/II évaluant IPH2201 en association au cetuximab chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou HPV-positif (+) et HPV-négatif (-) en rechute ou métastatique
Poumon	Sanofi	SAR408701 (anti-CEACAM5)	Première étude chez l'homme évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale de SAR408701 chez des patients présentant des tumeurs solides avancées
Pan Tumeurs	Roche	RO7009789 (agoniste du CD40) + Atezolizumab (anti-PD-L1)	Etude de phase Ib multicentrique, en ouvert, d'escalade de dose, pour évaluer la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'activité thérapeutique de RO7009789 (agoniste du CD40) en combinaison avec atezolizumab (anti-PD-L1) chez des patients atteints de tumeurs solides localement avancées et/ou métastatiques.
Poumon	Novartis	EGF816 + INC280	Etude de phase Ib/II, multicentrique, en ouvert, évaluant EGF816 en association avec INC280 chez des patients adultes atteints de cancer du poumon non à petites cellules avec mutation du gène EGF
Angiosarcome	AP-HM	Propranolol et cyclophosphamide	Etude de détermination de dose sur un critère modélisant efficacité-toxicité du Propranolol en association avec le cyclophosphamide métronomique à dose fixe, par voie orale, chez les patients atteints d'angiosarcome localement avancé ou métastatique : essai séquentiel collaboratif et innovant du Groupe Sarcome Français (GSF/GETO)
Poumon	Merck	MSB0011359C	Essai de Phase I, en ouvert, à doses multiples croissantes, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique, l'activité biologique et clinique du MSB0011359C chez des patients atteints de tumeurs solides métastatiques ou localement avancées, avec extension pour les indications sélectionnées
Cancer colorectal	Servier	S95005 (TAS-102) + oxaliplatine (TAS-OX)	Etude de phase I en escalade de dose du S95005 (TAS-102) administré en association avec l'oxaliplatine (TAS-OX) dans le cancer colorectal métastatique
Pan Tumeurs	BMS	BMS-986205 + Nivolumab	Étude de phase 1/2a du BMS-986205, administré en combinaison avec Nivolumab (BMS-936558, anticorps monoclonal anti-PD-1), chez des patients atteints de tumeurs malignes avancées
Poumon	Novartis	PDR001 + Gemcitabine / cisplatine Ou Paclitaxel / carboplatine	Etude de phase Ib en ouvert, multicentrique évaluant PDR001 en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé, indépendamment du statut PD-L1
Ovaire	Astrazeneca	MEDI4736 + Olaparib	Étude de phase I/II évaluant le MEDI4736 (anticorps anti-PD-L1) en association à l'olaparib (inhibiteur de la PARP) chez des patients atteints de tumeurs solides avancées
Cancer du sein Triple négatif	Bayer	Anetumab Ravtansine	Étude de phase 1b, multi-indications, portant sur l'anetumab ravtansine (BAY 94-9343) administré chez les patients atteints de tumeurs malignes avancées ou récidivantes exprimant la mésothéline.





Essais en cours au CEPCM			
Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Pan Tumeurs	Abbvie	ABBV-428 ou ABBV-428 + Nivolumab	Étude de phase 1, en escalade de dose, multicentrique, en ouvert, évaluant l'ABBV-428, une immunothérapie, chez des patients ayant des tumeurs solides de stade avancé.
Pan Tumeurs	Medimmune	Durvalumab + IPH2201	Étude de phase 1 portant sur le durvalumab et l'IPH2201 chez des patients adultes présentant des tumeurs solides avancées sélectionnées
Tête et cou	Nanobiotix	NBTXR3 + Radiothérapie	Essai clinique de Phase 1 avec escalade et expansion de dose, du produit NBTXR3 activé par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de la cavité buccale ou de l'oropharynx
Poumon	ACEA	AC0010MA, un inhibiteur d'EGFR préservant le type sauvage	Étude de phase I multicentrique en ouvert sur la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique et l'efficacité préliminaire de AC0010MA, un inhibiteur d'EGFR préservant le type sauvage, chez des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutation de l'EGFR préalablement traitée et mutation acquise T790M
Lymphome	Amgen	Blinatumomab en SC	Etude de phase 1b en ouvert Evaluant la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique de l'administration par voie sous-cutanée du blinatumomab pour le traitement du lymphome non hodgkinien indolent en rechute/réfractaire
Poumon	Boehringer Ingelheim	anti VEGF + anti PD-L1	An open label phase Ib study of BI 836880 in combination with BI 754091 in locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC which progressed during or after first line platinum-based treatment
Poumon	Ipsen	Irinotécan liposomal	Une étude de phase I/III randomisée et en ouvert évaluant l'irinotécan liposomal pour injection (ONIVYDE®) comparé au topotécan chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules ayant progressé pendant ou après un traitement de première ligne à base de platine
PanT	MSD	MK4621-002	Etude clinique de phase I/Ib, en ouvert évaluant l'administration intra-tumorale/intra-lésionnelle du MK-4621 en monothérapie ou en combinaison avec le MK-3475 chez les patients présentant des tumeurs solides avancées, métastatiques ou récurrentes.
Poumon	Roche	Atezolizumab cobimetinib RO6958688 BL-8040 CPI-44	Etude de phase Ib/II, en ouvert, multicentrique et randomisée évaluant l'efficacité et l'innocuité de multiples combinaisons de traitement basées sur l'immunothérapie chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique (Morpheus-Lung)
HCC	Eisai	Lenvatinib + Pembrolizumab	Etude de phase 1b en ouvert sur le lenvatinib en combinaison avec le pembrolizumab chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire
Mélanome	Aduro	ADU1604	Étude multicentrique de phase 1 visant à évaluer la sécurité et la pharmacocinétique de l'ADU-1604, un anticorps monoclonal Anti-CTLA-4 chez les adultes atteints de mélanomes métastatiques.
PanT	LoxoRet	LOXO-292	ÉTUDE DE PHASE 1 PORTANT SUR LOXO-292 ADMINISTRE PAR VOIE ORALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE TUMEURS SOLIDES AVANCEES, Y COMPRIS CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES COMPORTANT LE GENE DE FUSION RET, CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE ET AUTRES TUMEURS PRESENTANT UNE ACTIVITE ACCRUE DU RET





Essais à venir au CEPCM au cours du prochain trimestre

Organe	Promoteur	Traitement	Titre protocole
Pan Tumeurs	Ipsen	Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT)	Étude de phase I/IIa, en ouvert, multicentrique et internationale, en escalade de dose de radioactivité évaluant l'innocuité, la tolérabilité, la biodistribution et l'activité antitumorale préliminaire de la 177Lu - OPS201 pour le traitement chez des patients traités antérieurement cancers exprimant le récepteur de la somatostatine 2 (SSTR2)
Sein triple négatif	Abbvie	ABBV-368 + Nivolumab	Étude de phase 1, multicentrique, en ouvert, d'escalade de dose évaluant la sécurité, la tolérance et de la pharmacocinétique du ABBV-368 en monothérapie et combinaison avec le Nivolumab chez des sujets présentant des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques
PanTumeurs	Amgen	AMG 510	Étude de phase 1 premier essai chez l'humain, en ouvert, visant à évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de l'AMG 510 chez des patients présentant des tumeurs solides avancées, porteurs d'une mutation du gène KRAS.
Poumon	Roche	Atezolizumab Sous cutané	Etude de phase Ib/II, en deux parties, évaluant la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité de l'atezolizumab administré par voie sous-cutanée chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IV
PanTumeurs	Takeda	Brigatinib + Midazolam	Étude de phase I portant sur l'interaction médicamenteuse entre le brigatinib et le substrat du CYP3A midazolam chez des patients atteints de tumeurs solides ALK positives ou ROS1 positives
PanTumeurs	Roche	RO6874281 + Atezolizumab	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE II STUDY TO EVALUATE THE THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO6874281, AN IMMUNOCYTOKINE, CONSISTING OF INTERLEUKIN-2 VARIANT (IL-2V) TARGETING FIBROBLAST ACTIVATION PROTEIN-A (FAP), IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1), ADMINISTERED INTRAVENOUSLY, IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED AND/OR METASTATIC SOLID TUMORS
Poumon	Celgène	CC-90011	A phase 1b, multicenter, open-label, dose finding study to assess the safety, tolerability, and preliminary efficacy of CC-90011 given in combination with cisplatin and etoposide in first-line, extensive stage subjects with Small Cell Lung Cancer
PanTumeurs	BMS	Relatlimab + Nivolumab + BMS-986205 ou Nivolumab + Ipilimumab	A Phase 1/2 Study of Relatlimab (anti-LAG-3 Monoclonal Antibody) Administered in Combination with Both Nivolumab (anti-PD-1 Monoclonal antibody) and BMS-986205 (IDO1 inhibitor) or in Combination with Both Nivolumab and Ipilimumab (anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody) in Advanced Malignant Tumors
PanTumeurs	Roche	RO7009789 ou Vanucizumab ou Bevacizumab	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE ESCALATION PHASE IB STUDY WITH EXPANSION COHORTS TO EVALUATE THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO7009789 (CD40 AGONISTIC MONOCLONAL ANTIBODY) IN COMBINATION WITH VANUCIZUMAB (ANTI-ANG2 AND ANTI-VEGF BI-SPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODY, PART I) OR BEVACIZUMAB (ANTI-VEGF MONOCLONAL ANTIBODY, PART II) IN PATIENTS WITH METASTATIC SOLID TUMORS





Essais à venir au CEPCM au cours du prochain trimestre

Organe	Promoteur	Traitement	Titre protocole
PanTumeurs	Astellas	ASP8374	A Phase 1b Study of ASP8374, an Immune Checkpoint Inhibitor, as a Single Agent and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors
Tête et cou	Transgène	TG4001 + Avelumab	A Phase Ib/II Trial evaluating the combination of TG4001 and Avelumab in patients with HPV-16 positive recurrent or metastatic malignancies and expansion cohort to Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head Neck (SCCHN)
CR et Mélanome	Sanofi	SAR439459 + REGN2810	A Phase 1/1b first-in-human dose escalation and expansion study for the evaluation of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and anti-tumor activity of SAR439459 administered intravenously as monotherapy and in combination with REGN2810 in adult patients with advanced solid tumors
PanTumeurs	Seattle Genetics	Tisotumab Vedotin	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors
Poumon	Takeda	AP32788	A clinical phase 2 open-label, multicenter, international study in locally advanced or metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients with tumors harboring epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in-frame exon 20 insertions
Poumon	PDC Line	PDClung	An open-label, dose escalation phase I/II study assessing the safety and immunogenicity of PDC*lung, therapeutic cancer vaccine, as single agent or in combination with a checkpoint inhibitor, in patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
PanTumeurs	Merck	Avelumab + M9241	A Phase Ib Open-Label, Dose-Finding Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Avelumab in Combination with M9241 (NHS-IL12) in Subjects with Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Solid Tumors

Pour plus d'informations,
contacter les responsables de l'équipe de recherche clinique :

Docteur Annick PELLETIER, Responsable Opérations Cliniques

annick.pelletier@ap-hm.fr

Albane TESTOT-FERRY, Study Manager

albane.testot-ferry@ap-hm.fr

Pour adresser un patient, un questionnaire de pré-screening est en ligne, à remplir et à renvoyer par email. Dès réception du document, un des membres de l'équipe du CEPCM vous contactera.

CEPCM CLIP2

Hôpital Timone - Bat 3 - 13005 Marseille

Tél 04 91 38 46 44 – Fax 04 91 38 80 02



cepcm@ap-hm.fr



@APHMphaselonco



<http://fr.ap-hm.fr/cancer/cepcm-phase-1-oncologie-clip2>

<http://fr.ap-hm.fr/cancer/cepcm-phase-1-oncology-clip2>

