



# CEPCM – CLIP<sup>2</sup>

CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE DE MARSEILLE

# 10

LETTRE D'INFORMATION

Juin 2021

Pr David Taïeb<sup>1,2</sup>Dr Serge Cammilleri<sup>1,3</sup>Pr Eric Guedj<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Aix Marseille Université, APHM, CHU la Timone, CERIMED, Service de Médecine Nucléaire, Marseille, France

<sup>2</sup> INSERM, CRCM

<sup>3</sup> CNRS, Centrale Marseille, Institut Fresnel

La médecine nucléaire s'est implantée fortement en oncologie depuis l'introduction de la tomographie par émission de positons (TEP). Ceci est lié, d'une part aux qualités intrinsèques de cette technologie qui en font un outil d'imagerie très performant, et d'autre part à la diversité des radiotraceurs utilisés (aussi appelés radiopharmaceutiques) qui représentent de véritables biomarqueurs moléculaires, réalisant une «immunohistochimie in vivo ». Ces radiotraceurs sont constitués d'un isotope émetteur de positons (Fluor-18, Gallium-68 par exemple) et d'un vecteur qui a une affinité vis à vis de la cible tumorale à imager.

Pour illustrer la diversité des applications diagnostiques de la TEP, on peut classer les radiotraceurs, en 5 classes principales. Certains traceurs sont d'utilisation clinique routinière, d'autres sont disponibles uniquement dans le cadre de la recherche :

(1) Les substrats métaboliques qui reflètent une reprogrammation métabolique pour compenser les besoins de croissance accrus de la cellule ou leur utilisation inefficace :

+ **Le <sup>18</sup>F-FDG** en est l'exemple emblématique en tant qu'analogie radiomarquée du glucose. Il s'accumule dans les tumeurs en prolifération, en situation d'hypoxie ou lorsque qu'elles sont associées à des mutations qui bloquent la respiration cellulaire.

+ **La <sup>11</sup>C-Méthionine et la <sup>18</sup>F-Fluorocholine** font aussi partie de ce groupe de traceurs non spécifiques mais qui permettent l'étude du métabolisme des acides aminés et des phospholipides, respectivement.

(2) Les précurseurs de produits cellulaires, en particulier de la production d'hormones et de bioamines, ceci inclus :

+ **La <sup>18</sup>F-DOPA** qui s'accumule très intensément en cas de production accrue de catécholamines ou de sérotonine (phéochromocytomes et tumeurs neuroendocrines).

+ **Le <sup>11</sup>C-Métomidate** qui est inhibiteur des isoformes de la CYP11B qui ont des enzymes clés de la stéroïdogénèse (tumeurs corticosurréaliennes).

+ **L'iode <sup>124</sup>I** qui est intégré dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (cancer de la thyroïde).

(3) Les ligands (agonistes et antagonistes) de récepteurs tumoraux tels que ceux ciblant les récepteurs de la somatostatine (tumeurs neuroendocrines, méningiomes) :

+ Le récepteur du GLP-1 (insulinomes),

+ Le récepteur CXCR4 (myélome)

+ Le PSMA (cancer de la prostate).

(4) Les anticorps monoclonaux radio marqués et fragments d'anticorps, qui reconnaissent un antigène spécifique (tumeurs solides et lymphomes).

(5) Les agents ciblant le stroma tumoral tels que :

+ Les fibroblastes activés en se liant au FAP (tumeurs à fort contingent stromal) ou s'intégrant dans la matrice osseuse (métastases ostéoblastiques).

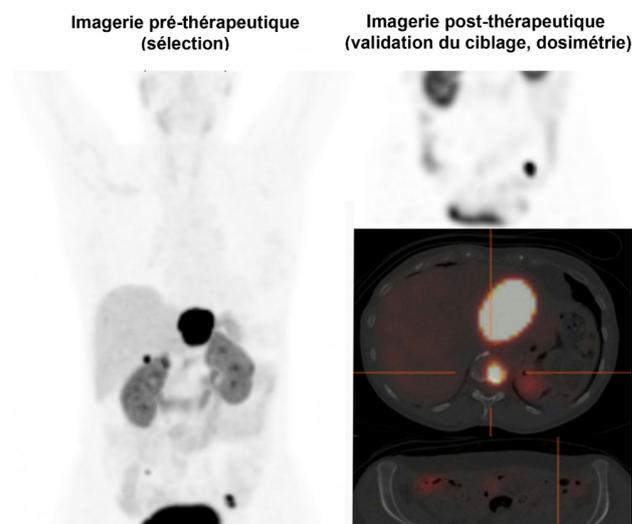


## LA THÉRAPIE

Certains radiopharmaceutiques, en particulier ceux de la classe 3 mentionnés ci-dessus, peuvent servir d'agents thérapeutiques, en remplaçant l'émetteur de positon par un isotope thérapeutique (Yttrium-90, Lutétium-177 par exemple). L'agent thérapeutique est injecté dans la circulation du sujet, le ciblage tumoral se fait ensuite par fixation du ligand sur son récepteur exprimé à la surface des cellules tumorales.

Le mécanisme s'apparente alors à celui d'une clé dans une serrure. Ce type de radiothérapie se nomme **radiothérapie interne vectorisée**. La sélection des patients pouvant bénéficier de ce type de traitement est réalisée grâce à l'utilisation de l'imagerie pré-thérapeutique. Ce test dit « **compagnon** » a l'avantage par rapport aux analyses génétiques ou immunohistochimiques, de démontrer la présence de la cible sur la tumeur à l'échelon du corps entier (**Figure 1**). Par ailleurs, l'imagerie apporte des informations incontournables sur le niveau d'expression de la cible et le degré d'hétérogénéité intra- et inter-lésionnelle.

Au décours de la thérapie, l'imagerie permet de valider le ciblage lésionnel, on parle alors d'approche théranostique.



**Figure 1.** Tumeur neuroendocrine pancréatique métastatique. Sélection du patient par la TEP aux analogues de la somatostatine radio marqués, puis scintigraphie post-thérapeutique pour valider le ciblage lésionnel et effectuer des mesures dosimétriques.

## LA RECHERCHE

La recherche en médecine nucléaire est diversifiée car elle peut concerner l'instrumentation, le traitement d'image (souvent appelé radiomique), la pharmacocinétique à visée dosimétrique ou le développement d'agents radio pharmaceutiques.

Dans toutes ces activités, la recherche nécessite des compétences très variées. **Le Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED)** situé dans le campus de la faculté de Médecine de la Timone regroupe un environnement propice à ces développements.

## LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASES PRÉCOCES

Les phases précoces en médecine nucléaire peuvent concerner le champ de l'imagerie ou de la thérapie. Nous allons ici nous focaliser sur le versant thérapeutique

### Un peu d'histoire

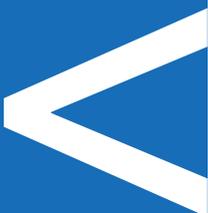
La médecine nucléaire thérapeutique s'est développée il y a plus de 50 ans et son champ d'application s'est d'abord limité au traitement du cancer de la thyroïde, avec des résultats spectaculaires dans les formes bien différenciées, même à un stade métastatique.

A partir des années 80, après avoir démontré l'expression des récepteurs de la somatostatine sur les tumeurs neuroendocrines, mise au point l'imagerie isotopique de ces tumeurs avec des analogues de la somatostatine (AS) radio marqués ; il a paru évident qu'il était possible d'envisager un traitement de ces tumeurs.

Pendant plus de 15 ans, le centre médical d'Erasmus (Rotterdam) a traité des patients du monde entier, accumulant une expérience sur plus de 500 patients et 1700 traitements avec des résultats très prometteurs et une excellente tolérance.

A partir du début des années 2000, d'autres centres ont vu le jour en Europe (Bâle, Bad Berka et Milan) puis aux USA.





La démonstration de l'efficacité de cette approche a été apportée par les résultats positifs de l'étude prospective multicentrique de phase III Netter-1 qui a évalué le lutetium-177 (177Lu)-Dotatate (Lutathéra) vs AS froids à forte dose dans des tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen inopérables, en progression et exprimant fortement les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie (1-3).

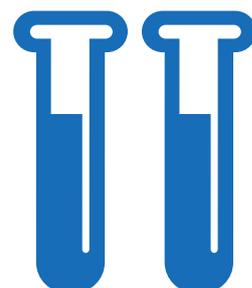
**Le lutathéra** a désormais l'AMM dans cette indication. D'autres études de Phase III sont en cours dans les tumeurs neuroendocrines d'autres origines.

Ces dernières années, la RIV s'est aussi développée pour le traitement du cancer de la prostate réfractaire à la castration (CPRC). **Le radio traceur cible le PSMA** tumoral est internalisé dans la cellule tumorale.

Une étude multicentrique de Phase II très récente (TheraP) a montré des réponses biochimiques supérieures et une meilleure tolérance de la RIV avec le 177Lu-PSMA-617 par rapport au Cabazitaxel dans les CPRC (4).

Par ailleurs, Novartis a annoncé des résultats positifs de l'essai **VISION sur le CPRC** en termes de survie globale et de survie sans progression. **Les résultats seront présentés à l'ASCO 2021**, avec des soumissions réglementaires aux États-Unis et dans l'UE prévues en 2021.

D'autres études de phase III sont en cours avec cet agent thérapeutique.



## LES ENJEUX

Parmi les multiples enjeux, les principaux sont d'améliorer l'efficacité de la RIV et d'élargir son champ d'application. Les approches pour améliorer les résultats avec les molécules existantes sont centrées sur une meilleure sélection des patients par l'imagerie ou par des analyses moléculaires (biopsie liquide) et sur l'implémentation d'une dosimétrie personnalisée.

Les champs d'investigations de la RIV sont nombreux et s'intègrent souvent dans le cadre d'essais de phase précoces. On peut citer :

(1) L'utilisation d'antagonistes de récepteurs de peptides, qui ont l'avantage d'accroître la fixation tumorale et d'engendrer une dosimétrie plus favorable.

(2) Les stratégies thérapeutiques combinées, avec diverses molécules : agents radio sensibilisants (5-FU, capecitabine, temozolomide), inhibiteurs de la réparation de l'ADN (olaparib), immunothérapie (via effet abscopal), les traitements de maintenance, les traitements modulant l'expression de la cible

(3) Les nouvelles cibles moléculaires telles que le CCK2-R, le CXCR4, le GIPR, le FAP

(4) Les nouveaux isotopes tels que les émetteurs alpha

(5) Les nouvelles formulations utilisant la nano médecine

Pour assurer ces développements en médecine diagnostique et thérapeutique, la médecine nucléaire s'appuie sur le service de médecine nucléaire de l'APHM et le CERIMED qui sont labélisés phase I et le CLIPP. Récemment, nous avons pu participer à une étude de phase I, dont l'objectif était le ciblage du récepteur NTS1 de la neurotensine à l'aide d'un médicament radio pharmaceutique dans des cancers digestifs.



## RÉFÉRENCES

1. Strosberg J, Kunz PL, Hendifar A, Yao J, Bushnell D, Kulke MH, Baum RP, Caplin M, Ruzniewski P, Delpassand E, Hobday T, Verslype C, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Paganelli G, Severi S, Morse M, Metz DC, Ansquer C, Courbon F, Al-Nahhas A, Baudin E, Giammarile F, Taieb D, Mittra E, Wolin E, O'Dorisio TM, Lebtahi R, Deroose CM, Grana CM, Bodei L, Oberg K, Polack BD, He B, Mariani MF, Gericke G, Santoro P, Erion JL, Ravasi L, Krenning E, group N-s. Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with (177)Lu-Dotatate: an analysis of the NETTER-1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47:2372-2382
2. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, Baum RP, Kunz P, Hobday T, Hendifar A, Oberg K, Sierra ML, Thevenet T, Margalet I, Ruzniewski P, Krenning E, Group N-S. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With (177)Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:2578-2584
3. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Oberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E, Investigators N-T. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376:125-135
4. Hofman MS, Emmett L, Violet J, A YZ, Lawrence NJ, Stockler M, Francis RJ, Iravani A, Williams S, Azad A, Martin A, McJannett M, team AT, Davis ID. TheraP: a randomized phase 2 trial of (177) Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int* 2019; 124 Suppl 1:5-13





### Essais en cours au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Poumon	Roche	Atezolizumab Docetaxel Ipatasertib Docetaxel Bevacizumab RT stéréotaxique	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)
Poumon	JNJ	JNJ-61186372 (anticorps humain bispécifique EGFR et C-MET)	Etude de phase 1, de première administration à l'Homme, en ouvert, avec escalade de dose du JNJ-61186372, un anticorps humain bispécifique EGFR et C-MET, chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé
Poumon	AP-HM	Docetaxel seul / Durvalumab + Monalizumab / Durvalumab + MEDI 9447 / Durvalumab + AZD6738	Immuno-oncologie de précision pour les patients atteints d'un cancer du poumon avancé non à petites cellules (CPNPC) traités par anti PD (L) 1
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)
Poumon	JNJ	Lazertinib + JNJ61186372 (Amivantanab = Anticorps bispécifique EGFR et MET)	An Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of JNJ-73841937 (Lazertinib), a Third Generation EGFR-TKI, as Monotherapy or in Combinations With JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer
Poumon	Nektar	NKTR-214 + Pembrolizumab	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of NKTR-214 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors





### Essais en cours au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Tête et cou	Nanobiotix	NBXR3 + Radiothérapie	Essai clinique de Phase 1 avec escalade et expansion de dose, du produit NBXR3 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
Tête et cou	Abbvie	Tisotolimod + ABBV-368	Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Phase I study of ABBV-368 plus Tisotolimod and Other Therapy Combinations
Angiosarcome	AP-HM	Propranolol + 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)
Mélanome	MSD	MK 1308 +/- Pembrolizumab	Etude clinique de phase I/II, en ouvert, à bras multiples, multicentrique, sur la combinaison du MK-1308 avec le Pembrolizumab chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé
Mélanome	Merck	Pembrolizumab + MK1308 + MK-7684 (ou Lenvatinib)	A Phase 1/2 Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02A
Mélanome	Merck	Pembrolizumab +/- MK- 7684 ou pembrolizumab + MK1308 +/- Lenvatinib	A Phase 1/2 Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02B
Mélanome	Merck	Pembrolizumab + MK- 7684 ou Pembrolizumab + V937 ou Pembrolizumab seul	A Phase 1/2 Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02C
Carcinome à cellules de Merkel	Kartos	KRT 232-103 + Avelumab	Étude de Phase Ib/II en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de KRT-232 en monothérapie chez des patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) exprimant p53 de type sauvage (p53WT) n'ayant pas répondu à une immunothérapie par anti-PD-1 ou anti-PD-L1, ou en association avec l'avelumab chez des patients atteints de CCM n'ayant jamais reçu de traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1





Essais en cours au CEPCM			
Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Méningiomes	Altrem	Alpelisib + Trametinib	Combination of Alpelisib and Trametinib in progressive Refractory Meningiomas: Phase I study.
Glioblastomes	EORTC1608	TG02	Study of TG02 in Elderly Newly Diagnosed or Adult Relapsed Patients with Anaplastic Astrocytoma or Glioblastoma: A Phase Ib Study
Glioblastomes	Carthera	Carboplatine + Ouverture transitoire de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) par ultrasons de faible intensité avec le dispositif implantable SonoCloud-9	A study to evaluate the safety and the efficacy of transient Opening of the Blood-Brain-Barrier (BBB) by low intensity pulsed ultrasound with the SonoCloud-9 implantable device in recurrent glioblastoma patients eligible for surgery and for carboplatin chemotherapy
Hémopathies malignes avancées avec mutation IDH1	Agios	AG120	A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Orally Administered AG-120 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies With an IDH1 Mutation, With a Substudy in Subjects With Relapsed or Refractory Myelodysplastic Syndrome and a Substudy in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies With Organ Impairment
Lymphome non hodgkinien à cellules B	Genmab	epcoritamab rituximab cyclophosphamide doxorubicine vincristine prednisone lénalidomide bendamustine epcoritamab	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody <sup>®</sup> -CD3xCD20) in Combination with Other Agents in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymph
Hépatocarcinome	Genentech	Atezolizumab Bevacizumab Tocilizumab (anti-IL-6R mAb) Tiragolumab (anti-TIGIT mAb)	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH ADVANCED LIVER CANCERS (MORPHEUS@LIVER)
Urothelial	Basilea	Derazantinib (inhibiteur du FGFR) +/- Atezolizumab	Étude de phase Ib/II en ouvert, à plusieurs cohortes, évaluant le dérazaninib et l'atézolizumab chez des patients présentant un cancer urothélial exprimant une activation des aberrations moléculaires de FGFR (FIDES-02)





<b>Essais en cours au CEPCM</b>			
<b>Organe</b>	<b>Promoteur</b>	<b>Traitements</b>	<b>Titre protocole</b>
Pan Tumeurs	Sanofi	SAR439459 + Cemiplimab	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
Pan Tumeurs	Amgen	AMG510	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.
Pan Tumeurs	Seattle Genetics	Tisotumab Vedotin	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors
Pan Tumeurs RET mutés	Loxo	LOXO292	A Multi-Center Expanded Access Program (EAP) for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors with Rearranged During Transfection (RET) Activation (UBRETTO-201)
Pantumeur FGFR muté	Tuscan	Erdafitinib	Phase 2 Study of Erdafitinib in Subjects with Advanced Solid Tumors and Selected FGFR Gene
Pantumeur avec réarrangement ROS1, NTRK1-3	Therapeutics	TPX-005	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1)
Pan Tumeurs insuffisance hépatique	Epizyme	EZ1201	Etude de phase I, en ouvert, à doses multiples, évaluant la pharmacocinétique et la sécurité de l'administration par voie orale du tazémétostat chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère avec présence de tumeurs malignes avancées
Pan Tumeurs	MSD	V937 + Pembrolizumab	Etude clinique de phase 1b/2 évaluant l'administration intratumorale du V937 en association avec le pembrolizumab (MK-3475) chez des patients atteints de tumeurs solides avancées/métastatiques
Pan Tumeurs	BMS	Relatlimab + Nivolumab + anti IDO1	Étude de phase I/II du Relatlimab (anticorps monoclonal Anti-LAG-3) en association avec le Nivolumab (anticorps monoclonal Anti-PD-1) et le BMS-986205 (inhibiteur IDO) ou en association avec le Nivolumab et l'Ipilimumab (anticorps monoclonal Anti-CTLA-4) chez des patients présentant une tumeur solide à un stade avancé
Sein / Poumon	Daiichi	Trastuzumab Deruxtecan + Pembrolizumab	Étude de phase 1b, en ouvert, multicentrique, en deux parties portant sur le trastuzumab deruxtecan, un conjugué anticorps-médicament (CAM) ciblant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), en association avec le pembrolizumab, un anticorps anti-PD-1, chez les patients atteints de cancer localement avancé ou métastatique du sein ou bronchique non à petites cellules (CBNPC)
Pan Tumeurs HPV 16+	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
Pan Tumeurs	Incyte	INC8086550 (oral anti PDL1)	Étude de phase 1, visant à explorer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique, et la pharmacodynamique du médicament INC8086550 chez des participants atteints de tumeurs solides avancées





### Essais à venir au CEPCM au cours du prochain semestre

Organe	Promoteur	Traitement	Titre protocole
Pan Tumeurs	Roche	Entrectinib ou Ipatasertinib ou Transtuzumab ou GDC-0077	TUMOR-AGNOSTIC PRECISION IMMUNO-ONCOLOGY AND SOMATIC TARGETING RATIONAL FOR YOU (TAPISTRY) PHASE II PLATFORM TRIAL
Pan Tumeurs avec fusion RET	Loxo	Loxo 292	Programme d'accès élargi (PAE) multicentrique pour le traitement de patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques avec activation du proto-oncogène RET (REarranged during Transfection) (UBRETTO-201)
Pan Tumeurs	Takeda	TAK-981 + Pembrolizumab	A Phase 1b/2 Study of TAK-981 Plus Pembrolizumab to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of the Combination in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors
Tête et cou	Merus	MCLA-158-CL01	Phase 1 dose escalation and cohort expansion study evaluating single-agent MCLA-158 in metastatic colorectal cancer and other advanced solid tumors
Pan Tumeurs RAS mutés	Astex	ASTX029	Etude de phase 1/2 évaluant la sécurité, la pharmacocinétique et l'activité de l'ASTX029 chez les sujets atteints de tumeurs solides avancées
Pan Tumeurs	Abbvie	M20-111	Étude de phase 1 de première administration chez l'Homme, évaluant la sécurité et l'efficacité de l'ABBV-637 en monothérapie ou en association chez des patients adultes présentant des tumeurs solides réfractaires et récidivantes.
Leucémies myéloïdes chroniques	Kartos	KRT-232-117	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of KRT-232 Combined with a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Patients with Relapsed or Refractory Ph+ Chronic Myeloid Leukemia (CML)
Cancer colorectal avec des neuropathies périphériques induites	Toray	TRK750	A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TRK-750 in Colorectal Cancer Patients with Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy Following Oxaliplatin-containing Chemotherapy in the Adjuvant Setting





### Essais en cours au CLIP<sup>2</sup> Pédiatrique

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Pan Tumeurs	Abbvie	Venetoclax + Cyclophosphamide + Topotecan	A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies
Pan Tumeurs	Eisai	Eribuline mesilate + Irinotecan	Phase 1/2 single-arm study evaluating the safety and efficacy of eribulin mesilate in combination with irinotecan in children with refractory or recurrent solid tumors
Pan Tumeurs	E-Smart	Ribociclib / Carboplatine + AZD1775 / Olaparib + irinotecan / Enasidenib / Lirilumab + nivolumab	European proof of concept therapeutic stratification trial of molecular anomalies in relapsed or refractory tumor in children
Pan Tumeurs	Amgen	Talimogene Laherparepvec	A Phase 1, Multi-center, Open-label, Dose De-escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec in Pediatric Subjects With Advanced Non-central Nervous System Tumors That are Amenable to Direct Injection
Pan Tumeurs	Astrazeneca	Durvalumab + Tremelimumab	Étude multicentrique en ouvert de phase I/II, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité préliminaire du durvalumab en monothérapie ou du durvalumab en association avec le trémélimumab chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides avancées et de malignités hématologiques
PanT	Oscar Lambret	Cyclophosphamide + Vinblastine + Capecitabine +/- Nivolumab	A phase I/II trial evaluating anti-PD1 (Nivolumab) in combination with metronomic chemotherapy in children and teenagers with refractory/relapsing solid tumors or lymphoma
PanT NTRK + ou ROS1	Roche	Entrectinib	PHASE 1/2, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION AND EXPANSION STUDY OF ENTRECTINIB (RXDX-101) IN PEDIATRICS AND YOUNG ADULTS WITH LOCALLY ADVANCED, METASTATIC SOLID AND PRIMARY CNS TUMORS AND/OR WHO HAVE NO SATISFACTORY TREATMENT OPTIONS
Pan Tumeurs	Astrazeneca	Olaparib	Etude de phase I visant à évaluer la sécurité et la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique de l'Olaparib chez des patients pédiatriques présentant des tumeurs solides
Pan Tumeurs	Merck	Lenvatinib	MK7902-013- An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Basket Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (14 mg/m <sup>2</sup> ) in Children, Adolescents, and Young Adults with Relapsed or Refractory Solid Malignancies (Pediatric Solid Tumor Basket Trial).





### Essais à venir au CLIP<sup>2</sup> Pédiatrique

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Pan Tumeurs	BMS	NKTR-214 + Nivolumab	Ph 1/2 Study of Beppegaldesleukin in Children, Adolescents, and Young Adults with Recurrent or Refractory Malignancies in Combination with Nivolumab
Pan Tumeurs	IGR	CYC065 + Temozolomide ou Cytarabine	Essai thérapeutique européen basé sur la stratification des anomalies moléculaires chez les patients présentant une tumeur réfractaire ou en rechute European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors – eSMART
Pan Tumeurs	Roche	Entrectinib ou Ipatasertinib ou Transtuzumab ou GDC- 0077	TUMOR-AGNOSTIC PRECISION IMMUNO-ONCOLOGY AND SOMATIC TARGETING RATIONAL FOR YOU (TAPISTRY) PHASE II PLATFORM TRIAL
Pan Tumeurs ALK+	Roche	Alectinib	A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Alectinib in Pediatric Patients With ALK Fusion-Positive Solid or CNS Tumors
Pan Tumeurs	GSK	Niraparib + Dostarlimab	Etude de phase I, multicentrique, évaluant l'escalade progressive de de dose de l'association Niraparib et Dostarlimab ainsi que l'élargissement de la cohorte dans le traitement des tumeurs solides chez l'enfant et l'adolescent



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

**-Dr Annick PELLETIER , Responsable Opérations Cliniques**  
annick.pelletier@ap-hm.fr

**-Albane TESTOT-FERRY, Study manager**  
albane.testot-ferry@ap-hm.fr

**-Nathalie MOUREAU, Study manager oncologie médicale**  
nathalie.moureau@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>**

