



# CEPCM – CLIP<sup>2</sup>

CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE DE MARSEILLE

LETTRE D'INFORMATION

janvier 2018



**Dr S. Monestier**

Le mélanome est le cancer cutané le plus agressif, heureusement plus rare que les carcinomes (épidermoïdes et baso-cellulaires) mais pouvant toucher toutes les tranches d'âge de l'adulte. C'est un des rares cancers dont à la fois l'incidence et la mortalité continuent d'augmenter, en particulier dans les populations âgées (quadruplement de l'incidence depuis 1975 chez les plus de 75 ans), où le pronostic est plus péjoratif.

Avec le premier Checkpoint Inhibiteur mis sur le marché en 2011 (Ipilimumab), le mélanome a ouvert la voie de l'immunothérapie moderne, prometteuse dans un grand nombre d'indications, y compris dans des tumeurs jusque-là « orphelines ». Disponibles depuis 2014, les anti-PD1 ont transformé le mélanome métastatique en maladie « chronique » résiduelle non évolutive sous traitement pour une partie substantielle de patients. Qu'il s'agisse des bithérapies ciblées (BRAF inhibiteur + MEK inhibiteur) ou des antis PD1, les taux de survie globale à 3 ans (pour les patients inclus dans les essais) sont de l'ordre de 45%. Toutefois, seulement 50% des mélanomes ont une mutation BRAF et 60% des patients ne répondent pas à la monothérapie anti-PD1 d'où la recherche de nouvelles stratégies : traitements séquentiels, combinaisons thérapies ciblées + immunothérapie, optimisation de l'immunothérapie par diverses associations (anti-IDO, anti-LAG, virus oncolytiques injectables, etc.).

La majorité des essais pan-tumeurs de phases précoces comportent des cohortes de patients atteints de mélanome métastatique, naïfs ou résistants aux Checkpoint Inhibiteurs, permettant ainsi de proposer à nos patients en impasse thérapeutique, un accès précoce à des stratégies prometteuses.

Les antis PD1/PDL1 semblent également prometteurs dans d'autres cancers cutanés : carcinomes neuro endocrines cutanés (dit à cellules de MERKEL, où l'Avelumab dispose d'une ATU en 2ème ligne), mais aussi les carcinomes épidermoïdes cutanés, carcinomes baso cellulaires après échec d'un inhibiteur de Hedgehog.

Le profil de tolérance des immunothérapies est très différent des cytotoxiques classiques et nécessite un apprentissage, en particulier pour les combinaisons les plus toxiques.

L'expérience engrangée par les équipes d'oncologie dermatologique depuis 10 ans peut être partagée avec les équipes qui accèdent actuellement à ces traitements. En outre, les effets cutanés de ces thérapies innovantes sont fréquents et parfois responsables d'arrêts prématurés de traitements.

La proximité du service de dermatologie oncologique et du CEPCM contribue à ce partage d'expérience très stimulant. C'est dans cet esprit que sera organisée la première session de cas cliniques de toxicités des nouveaux agents anti cancéreux le 9 février 2018 de 12H30 à 14H (amphithéâtre HE1 de la Timone 1, 1étage Pédiatrie), faisant intervenir tous les spécialistes d'organes impliqués dans la prise en charge de ces toxicités.

Parallèlement à la diffusion hebdomadaire par le CEPCM de la liste des essais de phases précoces, si vous souhaitez être informés des essais cliniques d'onco dermatologie disponibles dans le service de dermatologie du Pr GROB (phases II et III), vous pouvez en faire la demande à l'adresse suivante : [smonestier@ap-hm.fr](mailto:smonestier@ap-hm.fr)



**Dr Albarel, Dr Béliard, Dr Dubois,  
Pôle E.N.D.O.**

Depuis l'avènement des immunothérapies en oncologie, des effets secondaires spécifiques à ce type de molécule ont été décrits, appelés « IRAE » pour « effets indésirables immuns des immunothérapies », dont les atteintes peuvent être multi organes et, ainsi concerner certaines glandes, comme la thyroïde, l'hypophyse et plus rarement le pancréas ou la surrénale.

Le diabète fulminant, un effet secondaire grave des anticorps anti-PD1  
Les anticorps anti-PD1, utilisés sous forme d'autorisation temporaire d'utilisation (Nivolumab, Pembrolizumab) dans les mélanomes de stade avancé, cancers bronchiques non à petites cellules et cancers du rein présentent de nombreux effets secondaires endocriniens et métaboliques. Le blocage de PD1 entraîne une perte de la tolérance périphérique et les pathologies auto-immunes sont un effet secondaire fréquent des anticorps anti-PD1 : hypophysite, thyroïdite, colite, hépatite, pneumopathie inflammatoire, uvéite, arthrite, myosite, pancréatite, réactions cutanées sévères, syndrome myasthénique, névrite optique, rhabdomyolyse, anémie hémolytique.

Nous avons rapporté 4 cas cliniques de « diabète fulminant » (2), chez des patients traités par anticorps anti PD1 (Program Cell Death-1) pour mélanome métastatique, et pris en charge en hospitalisation au sein du pôle ENDO au CHU de la Conception.

Le diabète fulminant est un sous type du diabète de type 1. Le diabète de type 1 (DT1) représente 5 à 10 % des diabètes et résulte d'une destruction des cellules -pancréatiques conduisant habituellement à un déficit insulinaire absolu. Le diabète fulminant a été décrit en 2000 au Japon avec un mode de découverte associant une décompensation acidocétosique brutale secondaire à un déficit insulinosecrétoire majeur, une durée courte des symptômes d'hyperglycémie (en moyenne 4 jours), expliquant que l'HbA1c soit subnormale (en moyenne : 6,4 %) et des auto-anticorps négatifs (1).

La destruction brutale et rapide des cellules -pancréatiques dans le diabète fulminant pourrait s'expliquer par une infection pancréatique virale responsable d'une réaction immunitaire antivirale locale accélérée, sur un terrain de prédisposition génétique (haplotypes HLA prédisposant).

A la lumière de ces diabètes fulminants « asiatiques », des publications très récentes ont rapporté des cas similaires de diabète fulminant mais aussi des cas de DT1 auto-immuns chez des patients traités par immunothérapie utilisant des anticorps anti-PD1 (2-4).



Pr VALERO :  
CHU Conception

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
<b>Mode d'apparition</b>	Acido-cétose	Acido-cétose	Cétose	Cétose
<b>Hba1c</b>	6,85%	9,5%	8,05%	7,08%
<b>Anticorps anti-GAD, anti-IA2</b>	négatifs	négatifs	négatifs	négatifs
<b>Terrain auto-immun</b>	Thyroïdite Hashimoto	Thyroïdite Hashimoto	aucun	aucun
<b>Immunothérapies administrées</b>	4 cures IPILIMUMAB + 3 cures PEMBROLIZUMAB	13 cures IPILIMUMAB vs PEMBROLIZUMAB	4 cures + 11 cures NIVOLUMAB	17 cures IPILIMUMAB vs PEMBROLIZUMAB
<b>IMC</b>	normal	surpoids	normal	normal
<b>Lipase sérique</b>	2,5 N	N	N	1,5N
<b>Peptide c basal</b>	indosable	0,25 ng/ml	0,54 ng/ml	0,45 ng/ml

Deux autres séries décrivent des cas de diabète sous ac anti PD-1 : 5 cas dans une série américaine (3), prévalence de 0,8% chez les patients traités par AC anti-PD1 dans une série allemande (4).

*Au regard de ces données récentes, il apparaît important de sensibiliser les praticiens sur le risque d'apparition d'une décompensation diabétique cétosique brutale (HbA1C sub-normale) et sévère chez les patients traités par les molécules anti-PD1. Cet effet secondaire pourrait être potentialisé par l'utilisation d'autres traitements tels les AC anti-CTLA4. Le cadre nosologique varie entre un DT1 auto-immun et un DF « asiatique ». Les mécanismes physiopathologiques doivent être mieux compris. Une information du patient vis-à-vis du risque de développement brutal d'un diabète cétosique et des symptômes de décompensation diabétique ainsi qu'un suivi glycémique renforcé sont indispensables, d'autant qu'un retard de prise en charge peut être fatal. La caractérisation de critères prédictifs de développement d'un diabète sous ce traitement serait très utile*

- 1-Imagawa A, N Engl J Med. 2000
- 2-Gaudy C. Diabetes Care 2015
- 3-Hughes J. Diabetes Care 2015
- 4-Hofmann L. Eur J Cancer. 2016

**Barroso-Sousa R et al, JAMA oncol/ 2017**

**Albarel F et al, EJE/ 2015**

**Albarel F et al, MCED/2016**

La fréquence des effets indésirables décrits sur le plan endocrinien varie en fonction du type de molécule utilisée. Ainsi, pour les Anticorps anti-CTLA4 (Ipilimumab), il faudra tout particulièrement surveiller l'apparition d'hypophysite (inflammation de l'hypophyse à l'origine de déficits hypophysaires pouvant être multiples, apparaissant le plus fréquemment en début de traitement, après la 3ème injection), alors qu'avec les anticorps anti-PD1 et anti PDL1 (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab...), c'est plutôt la fonction thyroïdienne à laquelle il faudra être attentif.

Il faut noter que des méta-analyses récentes ont mis en évidence une augmentation de la fréquence de ces effets secondaires hypophysaires, thyroïdiens et même surrénaliens (Insuffisance surrénale primaire) lors de l'association de plusieurs molécules (Anti CTLA4+Anti PD1).

Les conséquences en pratique clinique relèvent de ces données :

Pour un patient traité par anti-CTLA4 (Ipilimumab), on sera particulièrement attentif à l'apparition de signes d'hypophysite : céphalées violentes, fatigue anormale, nausées, vertige, hypotension... qui feront réaliser un bilan hormonal complet, explorant notamment la fonction corticotrope. De l'hydrocortisone après dosage de l'ACTH/cortisol sera débutée rapidement, au moindre doute. Ce bilan biologique sera complété dès que possible par une IRM hypophysaire avec injection de Gadolinium, qui peut montrer des signes d'inflammation de l'hypophyse mais dont la normalité n'exclut pas le diagnostic.

Pour un patient traité par anti PD1 ou anti PDL1, on cherchera plutôt des signes d'hypothyroïdie (fatigue, prise de poids, ralentissement psychomoteur anormal...) ou d'hyperthyroïdie (insomnie, irritabilité, fatigue, perte de poids avec accélération du transit, tachycardie...). Au moindre doute, un bilan thyroïdien sera contrôlé et, en cas d'anomalie, un complément avec dosage des anticorps anti thyroïdiens sera réalisé. Une surveillance régulière clinico- biologique sera débutée, le plus souvent sans initiation de traitement étiologique de la dysthyroïdie.



En effet, le mécanisme le plus fréquent de ces anomalies de la fonction thyroïdienne est une toxicité directe de la molécule sur la thyroïde entraînant un phénomène inflammatoire local à l'origine d'une thyroïdite, pouvant être réversible ou mener après une phase transitoire d'hyper- en hypothyroïdie transitoire ou parfois définitive.

Les symptômes d'hyperthyroïdie peuvent, rarement, nécessiter un traitement symptomatique (anxiolytique, bêta bloqueurs...), mais cette phase transitoire est souvent asymptomatique et peut passer inaperçue.

*Ainsi, sur le plan endocrinien, il est nécessaire de réaliser un bilan hormonal complet avant tout traitement par immunothérapie (notamment ACTH/cortisol 8h, bilan thyroïdien complet), qui servira de référence (notamment permettra de repérer un cortisol déjà abaissé en cas de traitement antérieur par glucocorticoïdes de synthèse). Une surveillance régulière de celui-ci doit être instaurée, sur point d'appel clinique, ou même dans l'idéal, de façon systématique, à chaque perfusion du traitement (bilan thyroïdien et ACTH/cortisol au minimum).*

*L'apparition de telles endocrinopathies nécessite rarement l'introduction de glucocorticoïdes de synthèse (le syndrome tumoral majeur ou atteinte visuelle dans l'hypophysite essentiellement) et ne doit surtout en aucun cas empêcher la poursuite du traitement par immunothérapie.*



## Un consensus sur les effets endocriniens des immunothérapies et la conduite à tenir et surveillance à mettre en place est en cours de réalisation par la société française d'endocrinologie (SFE)

### LE RÉSEAU ONCOSAFETY NETWORK®

En parallèle de son développement, le CLIP<sup>2</sup> AP-HM a mis en place les moyens modernes et optimaux d'évaluation de la sécurité des traitements innovants à l'étude dans le cadre des essais précoces en cancérologie afin d'améliorer la prévention, le diagnostic précoce et la prise en charge des effets indésirables potentiellement induits par ces traitements.

La création d'Oncosafety network®, réseau d'experts médicaux de l'AP-HM et d'Aix Marseille Université pour chaque discipline médicale, permet d'avoir rapidement un avis lors d'un effet indésirable survenant chez un patient inclus dans un essai en cancérologie et ce afin d'avoir la conduite à tenir et de comprendre le mécanisme de survenue. Pour chaque demande d'avis, des adresses génériques ont été créées par discipline :

oncosafety.cardio@ap-hm.fr	F. THUNY / J. CAUTELA
oncosafety.nephro@ap-hm.fr	S. BURTEY / M. SALLEE
oncosafety.hepato@ap-hm.fr	R. GEROLAMI
oncosafety.digestif@ap-hm.fr	E. NORGUET
oncosafety.ori@ap-hm.fr	R. MULLER
oncosafety.ophtalmo@ap-hm.fr	L. HOFFART – E. GRANGER
oncosafety.dermato@ap-hm.fr	S. MONESTIER
oncosafety.hemato@ap-hm.fr	I. ARNOUX - M.LOOSVELD
oncosafety.pneumo@ap-hm.fr	P. TOMASINI – A. BOYER
oncosafety.neurop@ap-hm.fr	E. DELMONT
oncosafety.neuroc@ap-hm.fr	E. KAPHAN
oncosafety.endocrino@ap-hm.fr	F.ALBAREL / S.BELIARD / N.DUBOIS

#### Et spécifiquement pour la pédiatrie:

oncosafety.pediatrique@ap-hm.fr N.ANDRE





### Essais en cours de recrutement au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
<b>Poumon</b>	Abbvie	ABBV-399 + Erlotinib ou Nivolumab	Etude de phase I/Ib d'escalade de dose, multicentrique, en ouvert, évaluant l'ABBV-399, un conjugué anticorps-médicament, chez des patients atteints de tumeurs solides avancées.
<b>Cancer colorectal</b>	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
<b>Pan Tumeurs</b>	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
<b>Melanome BRAF V600</b>	Novartis	Dabrafénib + Trametinib + PDR001	Etude de phase I / III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, comparant l'association PDR001/dabrafénib/trametinib à l'association placebo/dabrafénib/trametinib chez des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600, sans traitement antérieur
<b>Poumon</b>	Novartis	Gemcitabine + Cisplatine + PDR001	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
<b>Pan Tumeurs</b>	Bayer	Anetumab Ravnansine	Etude de phase I multi indications pour des tumeurs solides avancées exprimant la mésothéline
<b>Pan Tumeurs</b>	Bayer	Anetumab Ravnansine + Itraconazole	Étude de phase I en ouvert, visant à évaluer l'effet de l'itraconazole (inhibiteur du Cytochrome P450 3A4 [CYP3A4] et de la glycoprotéine P [P-gp]) sur la pharmacocinétique de l'anetumab ravnansine, et les effets électrocardiographiques, la tolérance et l'immunogénicité de l'anetumab ravnansine administré en monothérapie et conjointement avec l'itraconazole chez des patients ayant une tumeur solide avancée exprimant la mésothéline
<b>Pan Tumeurs</b>	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.
<b>Pan Tumeurs</b>	Medimmune	Durvalumab + IPH2201	Étude de phase 1 portant sur le durvalumab et l'IPH2201 chez des patients adultes présentant des tumeurs solides avancées sélectionnées





### Essais en cours de recrutement au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
<b>Poumon</b>	Abbvie	ABBV-399 + Erlotinib ou Nivolumab	Etude de phase I/Ib d'escalade de dose, multicentrique, en ouvert, évaluant l'ABBV-399, un conjugué anticorps-médicament, chez des patients atteints de tumeurs solides avancées.
<b>Cancer colorectal</b>	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
<b>Pan Tumeurs</b>	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
<b>Melanome BRAF V600</b>	Novartis	Dabrafénib + Trametinib + PDR001	Etude de phase I / III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, comparant l'association PDR001/dabrafénib/trametinib à l'association placebo/dabrafénib/trametinib chez des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600, sans traitement antérieur
<b>Poumon</b>	Novartis	Gemcitabine + Cisplatine + PDR001	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
<b>Pan Tumeurs</b>	Bayer	Anetumab Ravnansine	Etude de phase I multi indications pour des tumeurs solides avancées exprimant la mésothéline
<b>Pan Tumeurs</b>	Bayer	Anetumab Ravnansine + Itraconazole	Étude de phase I en ouvert, visant à évaluer l'effet de l'itraconazole (inhibiteur du Cytochrome P450 3A4 [CYP3A4] et de la glycoprotéine P [P-gp]) sur la pharmacocinétique de l'anetumab ravnansine, et les effets électrocardiographiques, la tolérance et l'immunogénicité de l'anetumab ravnansine administré en monothérapie et conjointement avec l'itraconazole chez des patients ayant une tumeur solide avancée exprimant la mésothéline
<b>Pan Tumeurs</b>	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.
<b>Pan Tumeurs</b>	Medimmune	Durvalumab + IPH2201	Étude de phase 1 portant sur le durvalumab et l'IPH2201 chez des patients adultes présentant des tumeurs solides avancées sélectionnées





### Essais en cours de recrutement au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Tête et cou	Nanobiotix	NBTR3 + Radithérapie	Essai clinique de Phase 1 avec escalade et expansion de dose, du produit NBTR3 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	Abbvie	Rovalpituzumab tesirine + nivolumab ou Rovalpituzumab tesirine + nivolumab + Ipilimumab	Étude de phase I/II visant à évaluer la tolérance du rovalpituzumab tesirine en association avec le nivolumab seul ou avec le nivolumab et l'ipilimumab chez les adultes présentant un cancer bronchique à petites cellules diffus

### Essais à venir au CEPCM au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2018

Organe	Promoteur	Traitement	Titre protocole
Pan Tumeurs	INC Research	INCB001158	Evaluer la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'escalade de dose de l'inhibiteur de arginase INCB001158 (anciennement connu sous le nom de CB-1158) en monothérapie et en combinaison avec le point de contrôle immunitaire chez les patients présentant des tumeurs solides avancées/métastatiques
Poumon	Roche	Atezolizumab cobimetinib RO6958688 BL-8040 Tazemetostat 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)





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

Organe	Promoteur	Traitement	Titre protocole
Poumon	AP-HM	Nivolumab + Ipilimumab + Radiothérapie	Etude de Phase 1 évaluant la combinaison de la radiothérapie hypo fractionnée et du Nivolumab seul ou en association avec l'Ipilimumab chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules prétraités de stade avancé
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)
Poumon	Roche	Inhibiteur LSD1	Une étude de phase I, multicentrique, ouverte, de dosage et d'expansion de RO7051790 administrée par voie orale chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules en rechute (SCLC)
Pan Tumeurs	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
Pan Tumeurs	Rigotec	RGT100	Étude clinique de phase I/II, multicentrique et en ouvert, évaluant l'administration intratumorale/intralésionnelle de RGT100 chez des patients atteints de tumeurs avancées ou récidivantes



Si vous souhaitez des informations ou adresser un patient, prenez contact avec les référents ci-dessous. L'accès à un questionnaire de pré-screening en ligne vous sera envoyé.

L'équipe de recherche clinique prendra immédiatement contact avec vous.

Pour toute information, contacter :

**Annick PELLETIER**

04 91 38 46 43

annick.pelletier@ap-hm.fr

Médecin Responsable Opérations Cliniques

**Albane TESTOT-FERRY**

04 91 38 84 77

albane.testot-ferry@ap-hm.fr

Study Manager

**CEPCM CLIP2**

Hôpital Timone

Bat 3

13005 Marseille

 [cepcm@ap-hm.fr](mailto:cepcm@ap-hm.fr)

 [@APHMphaselonco](https://twitter.com/APHMphaselonco)

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

