

CEPCM – CLIP²

CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE DE MARSEILLE

11

LETTRE D'INFORMATION

Janvier 2022



Dr Emeline TABOURET



Pr Olivier CHINOT

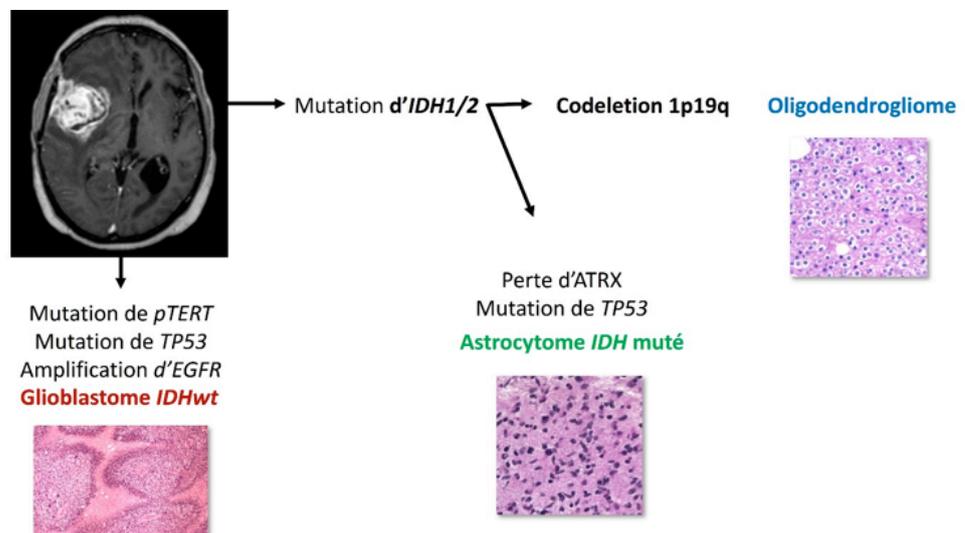
1 Aix Marseille Université, APHM, CHU la Timone, CERIMED, Service de Médecine Nucléaire, Marseille, France
 2 INSERM, CRCM
 3 CNRS, Centrale Marseille, Institut Fresnel

La neuro-oncologie reste confrontée à des pronostics hétérogènes dont certains extrêmement sévères et des prises en charges complexes nécessitant un abord oncologique mais également fonctionnel. Si la caractérisation moléculaire a été révolutionnée ces dernières années, les innovations thérapeutiques majeures restent rares. Dans ce contexte, les thérapies anti-IDH suscitent beaucoup d'espoir pour nos patients. Les gliomes diffus sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et les plus agressives de l'adulte. Récemment, leur profil moléculaire a été caractérisé, mettant en évidence plusieurs altérations récurrentes :

- > la codéletion 1p19q
- > les mutations des gènes *IDH1* et *IDH2* (ci-après gènes *IDH*), *TP53*, *ATRX*, *TERT*, *CIC*, *PDGFR*,
- > l'amplification de l'*EGFR*...

Ces anomalies ont entraîné une actualisation en 2016 de la classification moléculaire de ces tumeurs en 3 sous-groupes(2) :

- > les gliomes avec mutation d'*IDH* et codéletion 1p19q (oligodendrogliomes au pronostic et à la chimiosensibilité les plus favorables)
- > les gliomes avec mutation d'*IDH* sans codéletion 1p19q (astrocytomes *IDH* mutés, avec pronostic et chimiosensibilité intermédiaire)
- > et les gliomes *IDH* wild-type (pronostic le plus péjoratif et forte résistance thérapeutique).



Cette actualisation de la classification a été un tournant dans le diagnostic de ces pathologies en introduisant des critères moléculaires aux critères histologiques qui étaient les seuls permettant jusqu'alors de classer les gliomes diffus.

La nouvelle classification de l'OMS (2021(3)) renforce encore cette double approche en introduisant de nouvelles entités et de nouvelles techniques diagnostiques comme l'étude du méthylome. L'une des anomalies moléculaires principales de cette classification correspond aux mutations des gènes *IDH*. Il semble s'agir de l'un des événements les plus précoces de la gliomagenèse et donc l'un des plus importants. Les gènes *IDH* codent pour les enzymes isocitrate déshydrogénase 1 et 2 qui catalysent la décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α -cétoglutarate.

Les mutations des gènes *IDH* entraînent la production d'un oncométabolite le 2-hydroxyglutarate (2HG)⁵, qui modifie le métabolisme cellulaire et peut favoriser l'apparition d'anomalies moléculaires complémentaires. Ces mutations représentent donc une cible thérapeutique de choix par la spécificité et l'homogénéité de ces altérations dans les gliomes mutés. Différentes molécules ciblant les formes mutées d'*IDH*(1) et/ou d'*IDH*(2) sont en cours d'évaluation en oncologie et en onco-hématologie.

LA THÉRAPIE

En neuro-oncologie, le VORASIDENIB qui est un inhibiteur d'*IDH*(1) et d'*IDH*(2) a été évalué en phase précoce chez des patients porteurs d'un gliome *IDH* muté en rechute. Son utilisation a été associée à un très bon profil de tolérance avec une excellente pénétration cérébrale. Son utilisation dans l'étude de phase 1 globale (incluant des patients présentant ou non une prise de contraste sur l'IRM) a été associée à un pourcentage important de patients stabilisés sur le long terme.

Lors de l'analyse plus spécifique des 22 patients ne présentant pas de prise de contraste à l'inclusion, le taux de réponse était de 18% et le taux de maladie stable de 73%, soit un taux de contrôle de la maladie de 91%.

La médiane de survie sans progression de ces patients était de 26,8 mois. Pour mémoire, cette molécule avait été analysée lors d'un essai clinique de phase 0, ayant mis en évidence sa capacité à spécifiquement inhiber l'expression du 2-HG au niveau tumoral, l'oncométabolite des enzymes *IDH* mutées, validant l'activité et la spécificité de ce traitement.



Au total, ces résultats sont très encourageants, permettant l'ouverture imminente d'une étude de phase 3 pour des patients porteurs d'un gliome diffus de grade 2 *IDH* muté sans prise de contraste. La deuxième molécule à avoir été évaluée est l'OLUTASIDENIB qui est un inhibiteur spécifique d'*IDH*(1).

Lors d'une étude de phase 1b/2, évaluant la tolérance et l'activité de l'OLUTASIDENIB seul (N=24) ou en association à un agent déméthylant, l'azacitidine (N=5) pour des patients présentant un gliome *IDH* muté en rechute, seuls deux patients recevant la combinaison ont présenté des effets secondaires graves correspondant à des cytolyses hépatiques de grade III/IV. Concernant l'OLUTASIDENIB seul, le profil de tolérance était globalement bon.

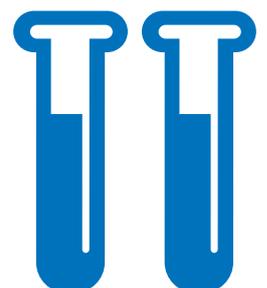
L'évaluation indépendante de la réponse radiologique a mis en évidence un taux de réponse de 19% tandis que 27% d'entre eux étaient en maladie stable, soit un contrôle de la maladie chez environ la moitié des patients.

La survie sans progression médiane dans ce groupe était de 8,3 mois: 87% et 48% des patients n'avaient toujours pas progressé à 6 et 12 mois respectivement. A l'heure actuelle, il peut exister certaines limitations à l'utilisation de ces inhibiteurs d'*IDH* dont notamment leur positionnement trop tardif sur une maladie évolutive et transformée.

Ainsi les développements actuels tendent à positionner et évaluer ces inhibiteurs en première ligne thérapeutique.

A l'heure actuelle, il peut exister certaines limitations à l'utilisation de ces inhibiteurs d'*IDH* dont notamment leur positionnement trop tardif sur une maladie évolutive et transformée. Ainsi les développements actuels tendent à positionner et évaluer ces inhibiteurs en première ligne thérapeutique.

AU TOTAL : Différentes thérapies ciblant *IDH* sont en cours d'évaluation. Leurs profils de tolérance semblent bons. Leur capacité à pénétrer au niveau cérébral et à diminuer l'activité des enzymes ont été démontrées. Ces molécules doivent maintenant faire la preuve de leur efficacité en phase III.



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 NTS(1) de la neurotensine à l'aide d'un médicament radio pharmaceutique dans des cancers digestifs.

RÉFÉRENCES

1. Suzuki, H. et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat. Genet.* 47, 458–468 (2015).

2. Louis, D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 131, 803–820 (2016)

3. Louis, D. N. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol.* 23, 1231–1251 (2021).

4. Capper, D. et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 555, 469–474 (2018).

5. Dang, L. et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 462, 739–744 (2009).

6. Mellingshoff, I. K. et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 27, 4491–4499 (2021).





Essais en cours au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Poumon	Roche	Atezolizumab Docetaxel Sacituzumab govitecan 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 + 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
Poumon	Abbvie	ABBV-399 + Osimertinib	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
Poumon	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.





Essais en cours au CEPCM			
Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Tête et cou	Nanobiotix	NBTXR3 + Radithérapie	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
Tête et cou	Abbvie	Tilsotolimod + ABBV-368 / Tilsotolimod + ABBV-368 + Paclitaxel-nab / Tilsotolimod + ABBV-368 + Paclitaxel-nab + ABBV-181	Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Phase I study of ABBV-368 plus Tilsotolimod and Other Therapy Combinations
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
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	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
Mélanome	Merck	MK1308A + Lenvatinib ou Pembrolizumab + 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 02D
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
Mélanome	Sanofi	SAR441000 + Cemiplimab	Première étude chez l'homme, de phase 1/1b, d'escalade de dose et d'extension évaluant la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'activité antitumorale du SAR439459, administré par voie intraveineuse en monothérapie et en association avec le cemiplimab chez des patients adultes atteints de tumeurs solides avancées





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
Hemopathies 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®-CD3xCD20) in Combination with Other Agents in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymph
Leucémies myeloides chroniques	Kartos	KRT-232-117 + dasatinib ou nilotinib	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)
Hépatocarcinome	Genentech	Atezolizumab Bevacizumab Tocilizumab (anti-IL-6R mAb) Tiragolumab (anti-TIGIT mAb) TPST-1120 RO7247669	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)
Prostate	JNJ	JNJ-78278343 (AC bispécifique : IgG1 conçu pour diriger les lymphocytes T vers les cellules tumorales cibles positives pour la kallistéine humaine 2 (hK2, codée par le gène KLK2).	Etude de phase I du JNJ-78278343, un agent de redirection des lymphocytes T ciblant la Kallistéine 2 humaine (KLK2), chez des patients atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé





Essais en cours au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Poumon et Tête et cou	Seattle Genetics	Tisotumab Vedotin	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors
Mélanome et Tête et cou	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 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 (LIBRETTO-201)
Pantumeur FGFR muté	Janssen	Erdafitinib	Phase 2 Study of Erdafitinib in Subjects with Advanced Solid Tumors and Selected FGFR Gene
Pantumeur avec réarrangement ROS1, NKTR1-3	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 insuffisant 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 tazéméstat 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 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	INCB086550 (oral anti PDL1)	Étude de phase 1, visant à explorer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique, et la pharmacodynamique du médicament INCB086550 chez des participants atteints de tumeurs solides avancées
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) (LIBRETTO-201)
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.
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





Essais à venir au CEPCM au cours du prochain semestre

Organe	Promoteur	Traitement	Titre protocole
Poumon	Daiichi	Dato-DXd + Durvalumab +/- Platinum chemotherapy	A Phase 1b, Multicenter, 2-Part, Open-Label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination with Durvalumab with or without Platinum Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Tropion-Lung04)
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
Pan Tumeurs	Appolomics	APL-101	Étude de phase I/II multicentrique visant à évaluer la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique et l'efficacité préliminaire d'APL-101 chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avec mutations par saut de l'exon 14 de c-MET et des patients atteints de tumeurs solides avancées avec dérégulation de c-MET
Pan Tumeurs	BMS	BMS-986253 (anti-IL8) + Nivolumab (anti-PD1) +/- Ipilimumab (anti_CTLA4) / BMS-986253 (anti-IL8) + Nivolumab (anti-PD1) +/- Ipilimumab (anti_CTLA4)	Etude de phase 1/2 évaluant le BMS-986253 en association avec nivolumab ou nivolumab plus ipilimumab dans les cancers de stade avancé





Essais en cours au CLIP² Pédiatrique			
Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Gliome de haut grade	Oscar Lambret	Nivolumab + Temodal + Radiothérapie	Phase I-II portant sur l'utilisation du Nivolumab en combinaison avec le Temozolomide et la Radiothérapie chez les enfants et adolescents atteints d'un gliome de haut grade nouvellement diagnostiqué.
Gliome	Novartis	DABRATINIB + TRAMETINIB	open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG)
Leucémie	Cart-cells	Cart-cells	A PHASE 1/2 MULTI-CENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF KTE-C19 IN PEDIATRIC AND ADOLESCENT SUBJECTS WITH RELAPSED/REFRACTORY B-PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA
Leucémies	Takeda	Ponatinib	Une étude pivot de phase 1/2, à un seul bras, en ouvert pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du Ponatinib avec chimiothérapie chez des patients pédiatriques atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui ont rechuté ou sont résistants ou intolérants à une thérapie antérieure contenant un inhibiteur de tyrosine kinase, ou qui ont la mutation T315I
Sarcomes tissus mous	Centre leon berard	COBIMETINIB + ATEZOLUMAB	A multi centre, open-label, phase I-II study evaluating the combination of a MEK inhibitor and a PDL1 inhibitor in pediatric and adulte patients with locally advanced and/or metastatic soft tissue sarcoma
Neuroblastome	Beacon	Totem + anti GD2	A randomised phase IIb trial of bevacizumab added to Temozolomide +/-Irinotecan for children with refractory/relapsed neuroblastoma-Dinutuximab beta treatment
Lymphome Hodgkins	MSD	Pembrolizumab	An Open-label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Children and Young Adults with Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma with Inadequate (Slow Early) Response to Frontline Chemotherapy
osteosarcomes	EISAI	Ifosfamide et Etoposide +/- Lenvatinib	Étude de phase 2, multicentrique, en ouvert, randomisée, visant à comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi du lenvatinib en association avec l'ifosfamide et l'étoposide par rapport à l'ifosfamide et l'étoposide chez des enfants, des adolescents et de jeunes adultes atteints d'un ostéosarcome en rechute ou réfractaire (OUE)
Pantumeur FGFR muté	Janssen	Erdafitinib	Phase 2 Study of Erdafitinib in Subjects with Advanced Solid Tumors and Selected FGFR Gene
Pantumeur	ORPHELIA Pharma	Kimozo	Etude de pharmacocinétique de population, d'acceptabilité et de sécurité d'emploi de Kimozo, suspension buvable pédiatrique de témozolomide
Pan Tumeurs	BMS	NKTR-214 + Nivolumab	Ph 1/2 Study of Bempegaldesleukin in Children, Adolescents, and Young Adults with Recurrent or Refractory Malignancies in Combination with Nivolumab
Pan Tumeurs	GSK	Niraparib + Dostarlimab	Etude de phase I, multicentrique, évaluant l'escalade progressive 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
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	Roche	Entrectinib ou Ipatasertinib ou Trastuzumab ou GDC-0077	TUMOR-AGNOSTIC PRECISION IMMUNO-ONCOLOGY AND SOMATIC TARGETING RATIONAL FOR YOU (TAPISTRY) PHASE II PLATFORM TRIAL





Essais en cours au CLIP² 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 tréméliumab 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 ²) in Children, Adolescents, and Young Adults with Relapsed or Refractory Solid Malignancies (Pediatric Solid Tumor Basket Trial).



.....

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

Dr Annick PELLETIER
annick.pelletier@ap-hm.fr

Albane TESTOT-FERRY
albane.testot-ferry@ap-hm.fr

Nathalie MOUREAU
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 84 77 – 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>

