



# CEPCM – CLIP<sup>2</sup>

CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE DE MARSEILLE

LETTRE D'INFORMATION

Juin 2019

# 4



*Professeur Jean-Jacques GROB  
Professeur Caroline GAUDY-MARQUESTE*

Les cancers cutanés sont de plus en plus fréquents dans le contexte de vieillissement de la population. **L'onco-dermatologie a connu des avancées thérapeutiques majeures** au cours des dix dernières années grâce aux progrès de la biologie moléculaire et de l'immunothérapie.

Le développement des inhibiteurs de la voie des MAP-kinases et des inhibiteurs de check-point immunitaire (anti-CTLA4 et anti-PD1) qui a conduit à l'approbation de 9 nouvelles molécules depuis 2011, a révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique dont le pronostic était particulièrement sévère en raison de sa chimiorésistance.

*La présence d'une mutation somatique du gène B-RAF en position V600, retrouvée chez 50% des patients* ouvre l'accès aux thérapies ciblant la voie des MAP-kinases. La stratégie actuelle consiste à associer des inhibiteurs de B-RAF et de MEK puisqu'il a été démontré que, cette double inhibition limitait les phénomènes d'échappement et améliorait le profil de tolérance.

Les patients atteints de mélanome métastatique ont été les premiers à bénéficier des progrès de l'immunothérapie avec le développement des anti-CTLA4 (IPILIMUMAB) puis des anti-PD1 (NIVOLUMAB et PEMBROLIZUMAB) plus efficaces et moins toxiques qui sont désormais devenus incontournables en oncologie.

La combinaison des anti-CTLA4 aux anti-PD1 (IPILIMUMAB/NIVOLUMAB) permet d'atteindre un taux de réponse d'environ 60% au prix d'une lourde toxicité, ce qui rend son maniement délicat. Bien qu'il n'existe aucun rationnel scientifique le justifiant, la prescription est actuellement remboursée uniquement chez les *malades BRAF non mutés et en première ligne*.

**Nous en sommes arrivés à pouvoir arrêter l'immunothérapie chez certains patients sans récurrence avec un espoir de guérison définitive.**

Malgré ces progrès indéniables, beaucoup de chemin restent à parcourir car une proportion importante de patients ne répondent pas au traitement ou développent une résistance secondaire.



La recherche clinique est très active et l'inclusion dans des essais thérapeutiques, notamment précoces, visant à développer de nouvelles stratégies est une priorité particulièrement chez les patients BRAF sauvages en progression sous anti-PD1 qui ont peu d'options thérapeutiques.

On sait désormais que le lymphocyte T est loin d'être le seul acteur de la réponse immunitaire et que le micro-environnement a un rôle central. La plupart des stratégies en développement utilisent les anti-PD1 ou anti-PDL1 qui constituent une pierre angulaire du traitement en les combinant à d'autres molécules de costimulation ou de co-inhibition ou à différents agents capables d'induire un microenvironnement «chaud», plus propice à l'efficacité du traitement.

Compte tenu de la multiplicité des stratégies possibles, il nous faut plus que jamais améliorer notre compréhension des mécanismes de réponse ou de résistance au traitement et identifier des biomarqueurs robustes que ce soit pour la prédiction de la réponse ou de la toxicité.

La multiplicité et la complexité des processus biologiques mises en jeu laissent à penser qu'il nous faudra probablement combiner plusieurs biomarqueurs. La collection d'échantillons biologiques est capitale. Les modalités d'administration évoluent elles-aussi. La voie intra-tumorale offrant l'avantage d'une administration au plus près du site tumoral se développe.

Le T-VEC, un vaccin herpes oncolytique génétiquement modifié capable d'induire une production de GM-CSF possède déjà une AMM aux Etats-Unis mais n'est malheureusement pas disponible en France. Les agonistes des Toll-Like récepteurs ciblant les cellules dendritiques productrices d'INTERFERON sont actuellement testés en association à l'IPILIMUMAB avec contrairement au T-VEC qui nécessite la présence de lésions cutanées, sous cutanées ou ganglionnaires injectables, la possibilité d'injecter des lésions systémiques sous contrôle scannographique.

Les progrès thérapeutiques des dernières années ne se sont pas limités au mélanome. Du fait de leur charge mutationnelle importante, les cancers cutanés sont en effet particulièrement sensibles à l'immunothérapie.

Un autre anti-PD1, le CEMIPILIMAB, a ainsi obtenu une autorisation de la FDA en septembre 2018 pour le traitement des carcinomes épidermoïdes localement avancés ou métastatiques en échec d'une première ligne de chimiothérapie tandis que l'AVELUMAB (anti-PDL1) a démontré son efficacité dans le traitement du carcinome de Merkel métastatique en progression après une première ligne de chimiothérapie.

**Ces deux molécules sont actuellement accessibles dans le cadre d'une ATU et nous espérons qu'elles deviendront rapidement accessibles en première ligne afin d'éviter à nos patients des chimiothérapies peu efficaces et toxiques.**

La stratégie de prise en charge du mélanome devrait fortement évoluer au cours des prochaines années avec l'utilisation de ces nouvelles stratégies en situation adjuvante ou néo adjuvante. L'INTERFERON a disparu de notre arsenal thérapeutique adjuvant après que trois essais aient démontré le bénéfice considérable (avec des Hazard ratio de l'ordre de 0.5 par rapport à un placebo), d'un schéma de traitement d'un an utilisant des thérapies ciblées (DABRAFENIB-TRAMETINIB) ou des anti-PD1 (NIVOLUMAB ou PEMBROLIZUMAB) pour les mélanomes de stade III ganglionnaires opérés.

Ces traitements adjuvants sont actuellement testés également dans les mélanomes de stade II (sans atteinte ganglionnaire) à plus faible risque individuel mais qui collectivement contribuent fortement à la mortalité.

**Les essais néo-adjuvants se multiplient avec des premiers résultats très encourageants en termes de réponse anatomopathologique, qui semble prédictive de la réponse ultérieure en situation adjuvante. A travers tous ces aspects, on comprend que le mélanome est toujours sur le front de la vague d'innovation qui traverse l'oncologie.**



*Professeur Bruno LACARELLE*

Les plateformes du pôle de biologie-pathologie mettent à disposition des soins, de la recherche en oncologie et de nombreux tests moléculaires. Nous proposons un état des lieux des tests disponibles dès aujourd'hui et des perspectives de développement en oncosomatique et en pharmacogénétique.

Les travaux du Biogénopôle ont démarré et l'ouverture de la plateforme de biologie moléculaire est planifiée en 2021. Elle devra renforcer la dynamique de développement des tests moléculaires indispensables à l'essor de l'oncologie de l'institution.

### **PLACE DU NGS (Next Generation Sequencing) DANS LE TESTING MOLECULAIRE DES ALTERATIONS SOMATIQUES EN ONCOLOGIE**

*par le Professeur l'HOUCINE Ouafik,  
Service de transfert d'Oncologie Biologique*

Le diagnostic moléculaire joue un rôle clé dans la prise en charge des patients atteints de cancers au stade métastatique. Il est fort probable que le développement des méthodes de séquençage haut débit permet d'aller plus loin dans la classification, la définition du pronostic, le suivi et l'identification de cibles thérapeutiques. Les anomalies moléculaires qui vont de grands réarrangements chromosomiques aux mutations ponctuelles de gènes, témoignent d'une instabilité génétique qui caractérise les cellules cancéreuses; elles ont pour conséquences l'activation d'oncogènes, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs et la défaillance des systèmes de réparation de l'ADN et des mécanismes de surveillance cellulaire. La mise en évidence du lien entre l'existence d'une mutation activatrice de récepteur à l'EGF (EGFR) et la réponse aux inhibiteurs du site tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR est :

- l'exemple princeps qui démontre l'impact du génotype tumoral sur le phénotype et conduit à administrer certains médicaments à un groupe spécifique de patients dont les tumeurs portent l'altération moléculaire adéquate.
- la caractérisation des translocations impliquant la kinase ALK, cible du Crizotinib est le deuxième exemple majeur dans le cancer bronchique.
- le troisième exemple implique la kinase BRAF, cible de VEMURAFINIB et le DABRAFENIB dans le mélanome.

Dès lors l'approche biomarqueurs/thérapies ciblées est devenue un paradigme dans **la prise en charge des patients atteints de cancer avancé**. **Les essais mult-tumeurs et/ou multi-médicaments** se développent avec le nombre de cibles qui augmente et par conséquent, les stratégies de typage moléculaire doivent évoluer sur les plateformes pour répondre à la demande des cliniciens et des patients.

Au vu du nombre croissant de cibles moléculaires et de la faible quantité de matériel tumoral parfois disponible pour réaliser ces analyses moléculaires, les approches à petite échelle montrent aujourd'hui leurs limites et des approches à grande échelle sont devenues nécessaires.

Sous le terme **NGS (New Generation Sequencing)**, on entend séquençage à très haut débit sans a priori : génome complet, exome (séquençage de régions codantes du génome) et RNAseq (séquençage de l'ensemble des ARN messagers) ou séquençage ciblé d'un panel défini de gènes (de quelques dizaines à plusieurs centaines) ou séquençage ciblé des ARNs (points de cassure de transcrits de fusion par exemple). Toutes les formes de modification de l'ADN et l'ARN peuvent être identifiées et des outils bio-informatiques d'analyse permettent le décryptage des altérations génomiques survenant au cours du développement tumoral.

Un workflow de NGS (IonTorrent, 5S-XL, ThermoFisher) a été mis en place depuis fin 2017 dans le Service de Transfert d'Oncologie Biologique, au sein du Laboratoire de Biologie Médicale (LBM - pôle de biologie) de l'AP-HM. L'objectif premier est de répondre à la demande dans le cadre du soin pour le typage des adénocarcinomes bronchiques, coliques et des mélanomes (*EGFR, KIT, PDGFRA, ALK, RET, ROS, KRAS, NRAS, BRAF...*) et de cibler les hotspots de mutations répertoriés dans les différents types de cancers qui peuvent ou pourront avoir un impact clinique futur (*ERBB2, ERBB4, MET, FGFR1, FGFR2, FGFR3, PDGFRA, DDR2, PIK3CA, PTEN, MAP2K1, AKT1, HRAS, POLE, TP53, STK11, CTNNB1, SMAD4, FBXW7, NOTCH1*).

- Ce panel de 28 gènes qui couvre plus de 500 hotspots mutationnels permet d'analyser rapidement un grand nombre d'échantillons à un coût modéré sur du matériel fixé contenant moins de 20 ng d'ADN.
- Un deuxième panel a été développé spécifiquement pour la neuro-oncologie disponible en routine depuis novembre 2018 comprend 20 gènes avec 209 amplicons (*AKT1, ATRX, BRAF, CDKN2A, CIC, EGFR, FGFR1, H3F3A, Hist1H3B, IDH1, IDH2, NOTCH1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, PTPN11, TERT, TP53*) et aide à la caractérisation et classification des gliomes de bas grade.



- Un troisième panel qui permet l'analyse des gènes BRCA1 et BRCA2 sera mis en routine au cours du dernier trimestre 2019 dans un premier temps pour le cancer de l'ovaire, puis le cancer du sein, cancer du pancréas et cancer de la prostate dans le but d'une thérapeutique de maintenance par des inhibiteurs anti-PARP.

L'analyse de BRCA1 et BRCA2 sera accompagnée par l'analyse d'autres gènes (Rad 51C & D, TP53, PALB2, CDK12, NBN, FANCA, ATM, CHECK2, BRIP1, Braf, PI3K, ARID1A) qui jouent un rôle important dans le processus de la recombinaison homologue (HR).

**D'autres panels (MMR, charge mutationnelle, pour l'hématologie (myéloïde et lymphoïde) et un panel Pan-cancer qui trouvera toute sa place dans le cadre du CLIP<sup>2</sup> sont en cours de développement.**

Notre plateforme a mis en place du RNAseq ciblé permettant la détection de l'ensemble des transcrits de fusion connus (ALK, RET, ROS, NTRK1, 2, 3). L'analyse se fait à partir de petites quantités (10-100 ng) d'ARN extrait à partir de prélèvements fixés. L'intérêt réside en une détection simultanée de l'ensemble des fusions d'intérêt clinique.

## AU TOTAL

Le NGS ciblé est compatible avec une utilisation dans le cadre du soin et répond clairement au besoin immédiat pour les marqueurs validés, il permet dans le même temps sans surcoût.

- 1) L'analyse d'autres *hotspots* mutationnels qui ont un impact immédiat comme aide à la caractérisation de ces tumeurs, orientation éventuelle dans un essai.
- 2) L'analyse du nombre de copies des gènes du panel choisi.



*Par Docteur Sylvie QUARANTA,  
Service de pharmacocinétique et toxicologie*

Malgré des avancées notables faites dans les traitements utilisés en oncologie, les variabilités interindividuelles de réponse aux médicaments, sur le plan pharmacologique (efficacité) ou toxicologique (effets secondaires) peuvent limiter l'utilisation des protocoles de chimiothérapie. L'individualisation des traitements est particulièrement indiquée en oncologie, car les médicaments utilisés (chimiothérapies) présentent un index thérapeutique étroit. Ces traitements nécessitent souvent une adaptation posologique afin de limiter les effets toxiques tout en préservant une efficacité optimale. Ces traitements passent actuellement par un suivi très rigoureux des cliniciens mais aussi pour certaines molécules, par des tests génétiques.

La pharmacogénétique (PG) constitutionnelle trouve sa place en raison de l'intérêt majeur qu'elle peut présenter pour l'optimisation thérapeutique.

À terme, la médecine personnalisée en oncologie devrait donc reposer sur la disponibilité de tests pharmacogénomiques tumoraux permettant de choisir le médicament le plus efficace pour une tumeur donnée, couplés à une expertise pharmacogénétique visant à identifier des marqueurs génétiques impliqués dans le profil pharmacocinétique et/ou la tolérance du médicament.

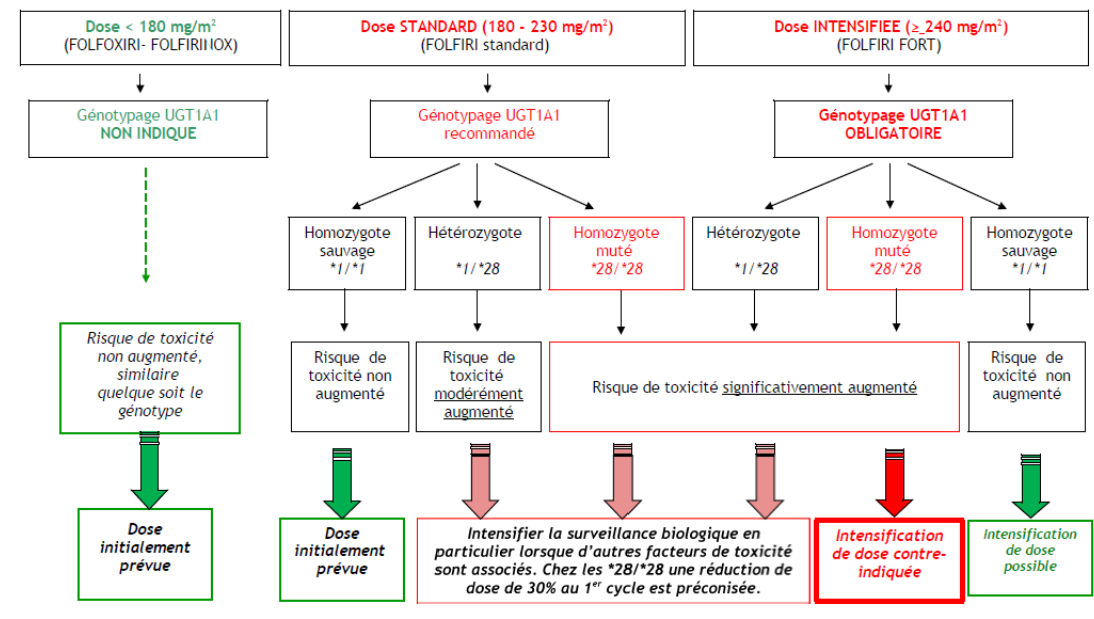
A ce jour, sur l'AP-HM, des tests PG des médicaments anticancéreux sont réalisés sur la base de recommandations nationales, élaborées conjointement par le Réseau National de Pharmacogénétique (RNPGx) et le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) – Unicancer), ainsi que des recommandations internationales, incluant : la recherche de variants génétiques de l'UDP glucuronosyltransférase (UGT1A1) pour l'irinotécan, de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) pour les médicaments thiopuriques ainsi que les variants de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) pour les fluoropyrimidines (5-fluoro-uracile, capécitabine), dont le niveau de preuve est à ce jour très controversé.

## UGTA1 et IRINOTECAN

En France, il est préconisé une instauration raisonnée d'une stratégie de génotypage du gène UGT1A1 dépendante de la dose d'IRINOTECAN administrée, dans certaines situations cliniques dans lesquelles la survenue d'une toxicité chez le patient pourrait compromettre ses chances de survie.

Le génotypage UGT1A1 est alors recommandé pour une posologie standard (180-230 mg/m<sup>2</sup>) et est obligatoire pour une posologie intensifiée (> 240 mg/m<sup>2</sup>).

Sur la base du génotype UGT1A1, une personnalisation du traitement peut être proposée, qu'il s'agisse soit d'une diminution de posologie chez un sujet homozygote \*28/\*28, soit éventuellement d'une intensification de dose pour les patients non porteurs de l'allèle UGT1A1\*28



Arbre décisionnel d'aide à la prescription d'IRINOTECAN, reproduit d'après Boyer *et al.*

## TPMT et MÉDICAMENTS THIOPURINIQUES

Mises à jour en 2013, les recommandations publiées par le « Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium » (CPIC) préconisent la réalisation du génotypage de la TPMT, avant mise sous traitement par Thiopurines afin d'adapter les posologies selon le statut génotypique.

En France en 2018, cette recommandation est intégrée dans le résumé caractéristique de l'Imurel® :

- Chez les patients présentant un déficit génétique partiel en TPMT (activité enzymatique intermédiaire ou génotype hétérozygote), il convient de réduire la posologie initiale d'Azathioprine à 30- 70% de la posologie standard soit une posologie initiale de 1-1,5 mg/kg/j. La posologie doit ensuite être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique. Il convient d'attendre entre 2 et 4 semaines entre chaque changement de posologie.
- Chez les patients présentant un déficit génétique complet en TPMT (activité enzymatique indétectable ou génotypes homozygote muté/hétérozygote composite), il convient de préférer un autre traitement non thiopurinique. Si l'Azathioprine devait être utilisée chez ces patients, la posologie initiale doit être réduite à 10% de la posologie standard, 3 fois par semaine. Il convient d'attendre entre 4 et 6 semaines entre chaque changement de posologie.

## DPD et fluoropyrimidines (5-fluoro-uracile, capécitabine)

Sur la base des niveaux de preuve issus de la littérature et en considérant les pratiques de pharmacogénétique développées en France, le groupe GPCO-Unicancer et le réseau RNPGx reconnaissent le dépistage du déficit en DPD comme un test indispensable pour assurer la sécurisation des traitements anticancéreux à base de fluoropyrimidines.

En pratique, les recommandations sont les suivantes:

- 1) Rechercher un déficit en DPD avant la mise en route de tout traitement à base de 5-FU ou de CAPECITABINE.
- 2) Réaliser le dépistage du déficit en DPD par phénotypage en dosant en première intention l'uracile plasmatique (éventuellement complété par l'analyse du rapport UH2/U) et en y associant le génotypage des 4 variants \*2A, \*13, c.2846A>T, et HapB3.
- 3) Adapter la posologie du 5-FU ou de la CAPECITABINE en fonction du statut DPD.



## Recommandations de doses (5-FU, capécitabine) en fonction du phénotype DPD

Phénotype DPD	Dose recommandée
<b>Normal</b> Phénotype normal (Uracilémie < 16 ng/mL) et/ou Phénotype prédit <sup>a</sup> = score 2	100 % de la dose standard
<b>Intermédiaire</b> Phénotype partiellement déficitaire (Uracilémie ≥ 16 ng/mL) et/ou Phénotype prédit <sup>a</sup> = score 1,5 ou 1	Entre 50 % (score 1) et 75 % (score 1,5) de la dose standard à la première cure en fonction du contexte clinique. Dose adaptée en fonction de la profondeur du déficit si phénotypage. Dose ré-ajustée aux cures suivantes en fonction de la tolérance
<b>Déficient</b> Phénotype nul (Uracilémie > 100 ng/mL) et/ou Phénotype prédit <sup>a</sup> = score 0,5 ou 0	Fluoropyrimidines contre-indiquées

*Reproduit d'après Loriot et al.*



### CONCLUSION

Cependant, en décembre 2018, l'Institut National du Cancer (INCa) et la Haute Autorité de santé (HAS) ont émis des recommandations concernant la recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines. Il est décrit que si l'association entre la présence des variants DPYD\*2A, DPYD\*13 et c.2846A>T et la survenue de toxicités sévères sous fluoropyrimidines (grade ≥ 3) semble significative, le niveau de preuve concernant le variant HapB3 est considéré comme insuffisant. Le recours au génotypage seul ne permet pas de savoir si ces variants sont portés sur le même allèle ou non et une approche complémentaire par phénotypage de la DPD apparaît donc nécessaire. Cette approche ne permet d'identifier qu'une très faible partie des patients présentant un déficit en DPD et peut en outre, conduire à des diagnostics faussement positifs et à l'administration d'un traitement moins efficace.

À l'avenir, les performances du génotypage pourront être améliorées par l'identification et la validation d'un plus grand nombre de variants DPYD cliniquement pertinents.



**Essais en cours au CEPCM**

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
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.
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
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.
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
PanTumeurs	MSD	MK4621-002	Etude clinique de phase I/Ib, en ouvert évaluant l'administration intratumorale/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.
PanTumeurs	Seattle Genetics	Tisotumab Vedotin	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors
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
Pan Tumeurs IHD1	Format Therapeutics	FT-2102	Etude de phase 1b/2 étudiant le FT2102 chez des patients présentant des tumeurs solides avancées et des Gliomes avec une mutation IDH1
PanTumeurs	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 THYROIDÉ ET AUTRES TUMEURS PRESENTANT UNE ACTIVITE ACCRUE DU RET





<b>Essais en cours au CEPCM</b>			
<b>Organe</b>	<b>Promoteur</b>	<b>Traitements</b>	<b>Titre protocole</b>
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
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
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
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	Roche	Atezolizumab cobimetinib Docetaxel	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	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
Poumon	AP-HM	Radiothérapie hypofractionnée + Nivolumab +/- Ipilimumab	ETUDE DE PHASE 1 EVALUANT LA COMBINAISON DE LA RADIOTHERAPIE HYPO FRACTIONNEE ET DU NIVOLUMAB SEUL OU EN ASSOCIATION AVEC L'IPILIMUMAB, CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES PRETRAITES DE STADE AVANCE
Poumon	PIONeeR	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	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





<b>Essais en cours au CEPCM</b>			
<b>Organe</b>	<b>Promoteur</b>	<b>Traitements</b>	<b>Titre protocole</b>
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
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
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)
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
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
Adénocarcinome pancréatique	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.
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
Tête et cou / Cancer anal / Cancer de la verge	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)





<b>Essais à venir au CEPCM au cours du prochain trimestre</b>			
<b>Organe</b>	<b>Promoteur</b>	<b>Traitement</b>	<b>Titre protocole</b>
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)
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	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
PanTumeurs	Merck	Avelumab + M9241	A Phase 1b 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

<b>Essais à venir au CEPCM au cours du prochain trimestre</b>			
<b>Organe</b>	<b>Promoteur</b>	<b>Traitement</b>	<b>Titre protocole</b>
CCR 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
Melanoma	Roche	RO6874281 + Pembrolizumab	"AN OPEN-LABEL, PHASE 1b STUDY TO EVALUATE THE THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO6874281, AN IMMUNOCYTOTKINE, CONSISTING OF INTERLEUKIN-2 VARIANT (IL-2V) TARGETING FIBROBLAST ACTIVATION PROTEIN-A (FAP), IN COMBO WITH PEMBRO (ANTI-PD-L1), IN PTS WITH PREV. UNTREAT. ADVANCED AND/OR METASTATIC MELANOMA"
Poumon	Merck	M7824	A Phase 1b, Multicenter, Open-Label Study of M7824 in Combination with Chemotherapy in Participants with Stage IV Non-small-Cell Lung Cancer
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 tumor harboring epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in-frame exon 20 insertion mutations
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)
CBNPC + autres tumeurs Met muté ou amplifié	Octimet / Orion	OMO1 +/- Chimiothérapie	A modular, multi-arm, multi-part, first time in patient study to evaluate the safety and tolerability of OMO-1, alone and in combination with anti-cancer treatments, in patients with locally advanced, unresectable or metastatic solid malignancies



**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

**Mélissa GALLOUX, Study Manager Oncologie Médicale**

melissa.galloux@ap-hm.fr

**Pour adresser un patient, deux possibilités, soit un questionnaire de pré-screening en ligne, à envoyer par email, et dès réception du document, un des membres de l'équipe du CEPCM vous contactera, soit nous appeler ou nous envoyer un email directement (voir ci dessous)**


#### **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>**

