



CEPCM – CLIP²

CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE DE MARSEILLE

LETTRE D'INFORMATION

Avril 2020

5

Hôpitaux
Universitaires
de Marseille | ap.
hm

CENTRE D'ESSAIS
PRÉCOCES EN
CANCÉROLOGIE
DE MARSEILLE
CLIP²

Professeur Joseph CICCOLINI

Le SMARTc (Simulation & Modeling, Adaptive Response for Therapeutics in Cancer) est une plate-forme du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM, Inserm U1068-AMU) spécialisée dans la pharmacocinétique des médicaments anticancéreux (chimiothérapie, thérapies ciblées, biothérapies, immunothérapie).

Plus particulièrement, le SMARTc développe des approches en pharmacométrie reposant sur l'utilisation d'algorithmes et modèles mathématiques permettant d'optimiser les schémas thérapeutiques en intégrant la variabilité pharmacocinétique inter-individuelle et proposant une individualisation des traitements.

Au-delà de la problématique de l'individualisation des doses, séquences, durée et modalités de traitement, le SMARTc développe également des outils dans le domaine du biomarqueur prédictif de la toxicité ou de l'efficacité. Ces projets sont menés grâce à une structuration originale mêlant oncologues, biologistes et chercheurs issus du monde des mathématiques.

Les activités du SMARTc reposent en effet sur, d'une part des modélisateurs et mathématiciens, et de l'autre des chercheurs (médecins, pharmaciens, scientifiques) permettant de générer des études de preuves de concept (in vitro, modèles animaux) localisés sur le campus Santé d'AMU.

Par ailleurs, un laboratoire de pharmacocinétique clinique ISO15189 agréé FDA localisé au CHU Timone permettant de réaliser des études de pharmacocinétique réglementaire de type Phase I et Phase I/II. Ce laboratoire est en capacité de conduire des études bioanalytiques dans toute matrice biologique, que ce soit portant sur des petites molécules (chimiothérapie, thérapies ciblées orales) ou biothérapies (anticorps monoclonaux thérapeutiques, immune checkpoint inhibitors), en soutien à des études cliniques requérant une expertise pharmacocinétique ou PK/PD. Cette structuration permet au SMARTc d'être un groupe de recherche s'intéressant potentiellement à tous types de tumeurs en oncologie pédiatrique ou adulte pouvant répondre à une grande variété de problématiques cliniques telles qu'améliorer l'efficacité et/ou diminuer les toxicités.



Au-delà de la modélisation PK/PD, le SMARTc, développe également des outils de modélisation semi-mécanistique c'est-à-dire reposant sur un processus fonctionnel (ie : essaimage métastatique, croissance tumorale, toxicité hématologique) ou inversement des approches agnostiques en machine-learning permettant une meilleure compréhension des mécanismes et phénomènes associés à des critères d'évaluations cliniques (réponse, survie, tolérance).

L'objectif de cette expertise est de permettre à partir des données générées par le modèle mathématique un retour vers le patient. La meilleure intégration des mécanismes PK/PD dans la prise en charge des patients atteints de cancer s'inscrit pleinement dans une démarche de médecine de précision en oncologie.

Les réalisations du SMARTc ces 5 dernières années incluent le pilotage de chimiothérapies métronomiques, l'identification de séquences optimales d'association entre anti-angiogéniques et cytotoxiques, le développement d'outils guidant les associations radiothérapie/immunothérapie, l'identification de facteurs pharmacogénétiques prédictifs de la toxicité et de l'efficacité des traitements en onco-hématologie, le développement de stratégies d'individualisation des posologies de thérapies ciblées orales ou encore l'identification des fenêtres thérapeutiques des biothérapies anti-EGFR et des anti-PD1.

Le SMARTc est associé aujourd'hui à la conduite d'une dizaine d'essais cliniques en oncologie adulte et pédiatrique.

Exemples de publications

- Barbolosi D Computational oncology--mathematical modelling of drug regimens for precision medicine. Nat Rev ClinOncol. 2016.
- Ciccolini J, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics-Based Mathematical Modeling Identifies an Optimal Protocol for Metronomic Chemotherapy. Cancer Res. 2017
- Ciccolini J, Combinatorial immunotherapy strategies: most gods throw dice, but fate plays chess. Ann Oncol. 2019
- Ba HL, Pharmacogenetics and pharmacokinetics modeling of unexpected and extremely severe toxicities after sorafenib intake. Pharmacogenomics. 2020



Mise à jour des référents du réseau Oncosafety Network

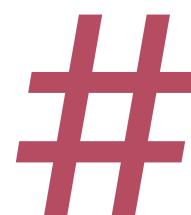
L'Oncosafety Network® est un réseau d'experts médicaux de l'AP-HM d'Aix Marseille Université pour chaque discipline médicale qui permet d'avoir rapidement un avis lors d'un effet indésirable survenant chez un patient inclus dans un essai en cancérologie et ce afin d'avoir la conduite à tenir et de comprendre le mécanisme de survenue.

Pour chaque demande d'avis, des adresses génériques ont été créées par discipline avec les référents associés :

- oncosafety.cardio@ap-hm.fr
F. THUNY / J. CAUTELA / M. ESCUDIER
- oncosafety.nephro@ap-hm.fr
S. BURTEY / M. SALLEE
- oncosafety.hepato@ap-hm.fr
R. GEROLAMI / P. BORENTAIN / C. DECOSTER
- oncosafety.digestif@ap-hm.fr
E. NORGUET / L. DAHAN
- oncosafety.oral@ap-hm.fr
R. MULLER
- oncosafety.ophtalmo@ap-hm.fr
D. DENIS / M. BEYLERIAN
- oncosafety.dermato@ap-hm.fr
S. MONESTIER / C. GAUDY / F. AMATORE
- oncosafety.hemato@ap-hm.fr
I. ARNOUX - M. LOOSVELD
- oncosafety.pneumo@ap-hm.fr
P. TOMASINI
- oncosafety.rhumatologie@ap-hm.fr
T. PHAM / N. PERI BALANDRAUD / MC. GUZIAN / S. TRIJAU
- oncosafety.endocrino@ap-hm.fr
F. ALBAREL / S. BELIARD / N. DUBOIS / M. LOJOU
- oncosafety.neuro.periph.centrale@ap-hm.fr
O. CHINOT / G. PETRIRENA HERNANDEZ / E. TABOURET /
E. DELMONT / E. KAPHAN / AM. GRAPPERON

Et spécifiquement pour la pédiatrie:

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





Essais en cours au CEPCM

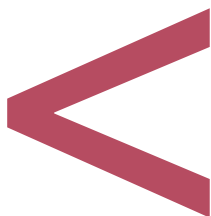
Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Poumon	Sanofi	SAR408701 (anti-CEACAM5)	Première étude chez l'homme évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale de SAR408701 chez des patients présentant des tumeurs solides avancées
Poumon	Novartis	EGF816 + INC280	Etude de phase 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	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	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	Lilly	LY3295668	Phase 1b Study of LY3295668 Monotherapy in Patients with Platinum Sensitive Extensive Stage Small Cell Lung Cancer
Poumon	Merck	M7824 + Chimiothérapie	A Phase Ib, Multicenter, Open-Label Study of M7824 in Combination with Chemotherapy in Participants with Stage IV Non-small-Cell Lung Cancer
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	Genentech	RO7121661	N OPEN LABEL, MULTICENTER, DOSE ESCALATION, PHASE 1 STUDY TO EVALUATE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PRELIMINARY ANTI TUMOR ACTIVITY OF RO7121661, A PD1-TIM3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH ADVANCED AND/OR METASTATIC SOLID TUMORS FOLLOWED BY TUMOR SPECIFIC EXPANSION COHORTS





Essais en cours 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
Mélanome	BMS	BMSCHO1-nivolumab versus nivolumab	Etude clinique de phase 1, randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles, comparant les pharmacocinétiques du BMSCHO1-nivolumab et du nivolumab chez des patients après résection complète d'un mélanome de stade IIIa/b/c/d ou IV
Mélanome	Roche	RO6874281 + Pembrolizumab	"AN OPEN-LABEL, PHASE Ib STUDY TO EVALUATE THE THERAPEUTIC ACTIVITY OF RO6874281, AN IMMUNOCYTOKINE, 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"
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
Cancer cervical	Agenus	AGEN2034	Étude de phase I/II ouverte, avec escalade de doses, visant à analyser la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique, l'activité biologique et clinique de l'AGEN2034 chez des patients présentant des tumeurs solides métastatiques ou localement avancées, incluant les cancers du col de l'utérus en deuxième ligne de chimiothérapie
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
Essais en cours au CEPCM			
Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Adénocarcinome pancréatique / Cancer du sein triple négatif	Bayer	Anetumab Ravtansine	Étude de phase 1b, multi-indications, portant sur l'anetumab ravtansine (BAY 94-9343) administré chez les patients atteints de tumeurs malignes avancées ou récidivantes exprimant la mésothéline.
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)
Poumon 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
Poumon / Thyroïde RET mutés	Boston pharmaceuticals	BOS172738	A Phase 1 Study of BOS172738 in Patients with Advanced Solid Tumors with RET Gene Alterations including Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Medullary Thyroid Cancer (MTC)
poumon / HCC	Innate	IPH5401 + Durvalumab	phase I study of the anti-C5aR, IPH5401, in combination with the anti-PD-L1, durvalumab, in patients with selected advanced solid tumors

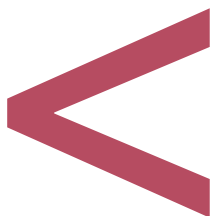




Essais en cours au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
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
Pantumeur	Incyte	INCMGA 0012	A Phase 2 study of INCMGA00012 (PD-1 inhibitor) in participants with selected solid tumors (POD1UM-203)
Pantumeur	Ipsen	177Lu-3BP-227	Étude clinique internationale multicentrique, en ouvert, de première administration chez l'homme (phase I/II) évaluant la sécurité, la tolérance, la biodistribution et l'activité antitumorale du 177Lu-3BP-227 dans le traitement de sujets présentant des tumeurs solides exprimant le récepteur 1 de la neurotensine
PanTumeurs	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.
PanTumeurs	MSD	MK4621-002	Etude clinique de phase I/Ib, en ouvert évaluant l'administration intra-tumorale/intra-lésionnelle du MK-4621 en monothérapie ou en combinaison avec le MK-3475 chez les patients présentant des tumeurs solides avancées, métastatiques ou récurrentes.
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
Pantumeur KRAS G12C	Janssen	ARS-3248	étude de phase 1, FIH sur la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'activité antitumorale préliminaire de l'ARS-3248 chez des participants présentant des tumeurs solides de stade avancé, porteurs de la mutation KRAS G12C
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





Essais à venir au CEPCM au cours du prochain trimestre

Organe	Promoteur	Traitement	Titre protocole
Urothelial	Syneos	Derazantinib + Atezolizumab	An open-label multi-cohort Phase 1b/2 study of derazantinib and atezolizumab in patients with urothelial cancer expressing activating molecular FGFR aberrations (FIDES-02)
Poumon	Nektar	NKTR-214 + Peùbrolizumab	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
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
Sein / Poumon	Daiichi	DS8201a	A phase 1b, multicenter, two part, open-label study of DS8201a, an antihuman epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- antibody drug conjugate (ADC) in combination with pembrolizumab an anti PD1 antibody fo dsubjects with advanced breast and non samll cell lung cancer
Pantumeur avec rearrangement ALK, 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)
Pantumeur FGFR muté	Tuscan	Erdafitinib	Phase 2 Study of Erdafitinib in Subjects with Advanced Solid Tumors and Selected FGFR Gene
Pantumeurs 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)

Essais en cours au CLIPP Pédiatrique

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
PanT	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
PanT	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
PanT	E-Smart	Ribococlib / Carboplatine + AZD1775 / Olaparib+ irinotecan / Enasidenib / Lirilumab + nivolumab	European proof of concept therapeutic stratification trial of molecular anomalies in relapsed or refractory tumor in children
PanT	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
PanT	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





Essais en cours au CLIPP Pédiatrique

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
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
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

Essais à venir au CLIPP Pédiatrique

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Osteosarcome	Eisai	Lenvatinib + Ifosfamide + Etoposide/Ifosfamide + Etoposide	A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2 Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Ifosfamide and Etoposide versus Ifosfamide and Etoposide in Children, Adolescents and Young Adults with Relapsed or Refractory Osteosarcoma (OLIE)
PanT	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
PanT	APHM	Propranolol + Vinorelbine	Etude de phase I d'une combinaison orale de propranolol et de vinorelbine (Navelbine®) métronomique pour les tumeurs en rechutes ou réfractaires de l'enfant et de l'adolescent
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





**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, 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>