



# CEPCM – CLIP<sup>2</sup>

CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE DE MARSEILLE

LETTRE D'INFORMATION

Juin 2018

# 2



**Pr Laurent GREILLIER**  
**Dr Arnaud JEANSON**

Le cancer bronchique est l'un des cancers les plus fréquents avec plus que 45 000 nouveaux cas chaque année en France. Il représente surtout la première cause de mortalité par cancer, avec plus de 30 000 décès par an. Ce pronostic sombre s'explique en grande partie par un diagnostic trop souvent réalisé à un stade avancé de la maladie dans un contexte où le dépistage de masse n'est (pour l'instant...) pas recommandé dans notre pays.


Près de 85% des cancers bronchiques sont de type « non à petites cellules CBNPC ». Concernant les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) avancés, les moyens thérapeutiques se sont significativement étoffés au cours des dernières années, avec l'avènement des thérapies ciblées anti-EGFR, puis anti-ALK, pour les patients chez qui une anomalie moléculaire est identifiée au niveau tumoral. Dans de telles situations, les inhibiteurs tyrosine-kinase ont détrôné la chimiothérapie aussi bien en première qu'en seconde ligne thérapeutique. Plus récemment, des thérapies ciblées efficaces ont été identifiées chez les patients dont la tumeur présente un réarrangement de ROS1 ou encore une mutation de BRAF. Si ces avancées ne concernent qu'une minorité de patients (un peu moins de 20% des adénocarcinomes bronchiques métastatiques), elles ont radicalement modifié le pronostic de ces patients avec des survies se comptant désormais en années, et non plus en mois. Pour le futur, les enjeux sont d'une part l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pouvant bénéficier de thérapies spécifiques et d'autre part, une meilleure compréhension des mécanismes de résistance acquise à ces thérapies ciblées, afin de pouvoir les contourner ou mieux encore, les prévenir.

Après les thérapies ciblées, l'avancée la plus spectaculaire en oncologie thoracique a été l'arrivée détonante de l'immunothérapie dans notre arsenal thérapeutique, avec les inhibiteurs de checkpoint immunitaires (ICI). En deuxième thérapeutique, le NIVOLUMAB, anticorps monoclonal anti-PD-1 a été le premier à détrôner la chimiothérapie de référence par DOCETAXEL et ce, quel que soit le type histologique de CBNPC et quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 au niveau tumoral.

Le PEMBROLIZUMAB, un autre anticorps anti-PD-1 a ensuite obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1ère et 2ème ligne selon le niveau d'expression de PD-L1 ( $\geq 1\%$  et  $\geq 50\%$  respectivement).

Dans les prochains mois, l'ATEZOLIZUMAB, un anticorps anti-PD-L1 sera disponible également en France, pour les patients préalablement traités par chimiothérapie.





A la différence des thérapies ciblées, ces ICI s'adressent globalement à l'ensemble des patients souffrant de CBNPC avancé mais les résultats les plus intéressants ne s'observent que chez un sous-groupe de malades. Exemple, en situation de deuxième ligne thérapeutique, c'est environ 20% des patients qui vont bénéficier d'une réponse tumorale et d'une survie singulièrement allongées. A l'inverse, une partie non négligeable des patients ne bénéficie pas de l'immunothérapie et pour certains d'entre eux (appelés hyper-progresseurs) les ICI peuvent être délétères.

Nous sommes donc au commencement d'une nouvelle ère thérapeutique pour les patients atteints de cancer bronchique mais nous avons encore beaucoup à apprendre de cette nouvelle classe thérapeutique.

Dans ce contexte, les axes de recherche s'orientent aujourd'hui dans plusieurs directions, à commencer par l'association des ICI à d'autres traitements déjà utilisés en cancérologie, en premier lieu la chimiothérapie, mais également la radiothérapie avec des essais cliniques ouverts pour ces deux situations.

Par ailleurs, d'autres molécules actives sur le système immunitaire (modulatrices) émergent et sont actuellement évaluées en association aux ICI « classiques » avec l'objectif de stimuler encore davantage la réponse de l'hôte contre la tumeur. Par exemple, les anti-indoléamine 2,3 dioxygénase (anti-IDO) ou encore les agonistes de CD-40 sont actuellement en développement en association aux anticorps anti-PD1 et font l'objet d'essais de phase I, chez des patients naïfs ou préalablement traités par immunothérapie. D'une manière plus générale, l'enjeu principal est une meilleure compréhension des mécanismes de résistance innée ou acquise aux inhibiteurs de PD-1 / PD-L1 et c'est dans ce contexte que, l'ambitieux projet PIONEER, lauréat du RHU a été développé.

Enfin, d'autres molécules représentent également un espoir non négligeable notamment certains anticorps bispécifiques (autrement appelés anticorps conjugués), c'est-à-dire couplés à une molécule cytotoxique qui est libérée dans la cellule spécifiquement reconnue par l'anticorps avec là encore des essais ouverts aux inclusions, soit en monothérapie, soit en combinaison avec d'autres thérapeutiques innovantes notamment (ANETUMAB RAVTANSINE et ROALPITUZUMB TESIRINE).

En conclusion, le dynamisme de la recherche clinique et translationnelle nous permet de proposer de nombreuses alternatives thérapeutiques à nos patients souffrant de CBNPC avancé mais aussi à ceux, atteints de cancers thoraciques plus rares, tel que le cancer bronchique à petites cellules ou le mésothéliome pleural malin, pour lesquels des essais cliniques de phase précoce sont aussi ouverts aux inclusions au CEPCM.



**Docteur Jean Laurent DEVILLE**


L'uro-oncologie est une discipline vaste regroupant des pathologies tumorales malignes multiples aux pronostics et prises en charge toutes aussi diverses. Ainsi, les pathologies les plus fréquemment rencontrées dans le domaine de l'uro-oncologie sont représentées par les adénocarcinomes prostatiques, les carcinomes primitifs d'origine rénale, les tumeurs urothéliales de vessie et de la voie excrétrice et les tumeurs germinales testiculaires.

Les tumeurs urothéliales longtemps restées le parent pauvre de la médecine de précision et des thérapies innovantes connaissent depuis peu un renouveau de leur prise en charge et une accélération considérable de l'ouverture des essais cliniques permettant un accès à l'innovation thérapeutique.

Ainsi, les essais cliniques KEYNOTE 045 et 052 ont récemment démontré le bénéfice d'une immunothérapie ciblant la voie PD-1 chez les patients ayant un cancer de vessie métastatique en progression après une première ligne de polychimiothérapie à base de cisplatine ou « unfit » pour recevoir un tel traitement en première ligne, permettant de ce fait un accès validé dans les mois à venir à une immunothérapie par PEMBROLIZUMAB dans ces situations. Le bénéfice de l'immunothérapie dans cette pathologie a également ouvert la voie à de nouvelles stratégies expérimentales de combinaison d'immunothérapie, notamment au sein du CEPCM (combinaison DURVALUMAB/ TREMELIMUMAB de l'essai de phase 1 MedImmune 10).

Enfin, l'évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie à des stades plus précoces des cancers de vessie est également en cours d'exploration, notamment en situation d'entretien chez des patients dont la maladie est en réponse objective ou stable après première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, en situation péri-opératoire dans les tumeurs urothéliales de vessie localisées infiltrant le muscle ou dans les tumeurs de vessie localisées n'infiltrant pas le muscle, de haut risque, comparativement aux instillations endovésicales de BCG.





Au-delà de l'immunothérapie, la caractérisation moléculaire récente des tumeurs urothéliales a mis en lumière de futures stratégies thérapeutiques prometteuses, basées notamment sur le ciblage de la voie FGFR, retrouvée altérée dans près 1/3 des tumeurs urothéliales de haut grade.

L'immunothérapie moderne s'est également illustrée dans la prise en charge des carcinomes du rein à cellules claires qui représentent 90 % des carcinomes rénaux, pour lesquels les thérapies ciblées anti-angiogéniques (TKI) avaient depuis plus de 10 ans déjà permis d'améliorer les taux de réponses et la survie, comparativement aux cytokines. Ainsi, le NIVOLUMAB, un anti-PD-1 est maintenant un standard dès la deuxième ligne thérapeutique post-TKI.

Par ailleurs, l'évaluation des combinaisons d'immunothérapies s'avère déjà prometteuse, notamment l'association NIVOLUMAB et IPILIMUMAB en première ligne de traitement des formes métastatiques de mauvais/intermédiaire pronostic, tandis que les combinaisons d'immunothérapie avec des TKI ciblant le VEGF/ VEGFR ou d'autres immunothérapies (anti IDO-1) sont en cours d'évaluation. Actuellement, des essais pan-tumeurs de phase précoce ouverts au CEPCM comportent des cohortes de patients atteints de carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques ayant reçu au moins une ligne de traitement anti-angiogénique,

L'expertise du service d'Oncologie Médicale de l'hôpital de la Timone et des services d'Urologie et de Transplantation Rénale de l'hôpital de la Conception et d'Urologie de l'hôpital Nord, centres de référence dans la prise en charge des tumeurs urologiques, nous a amené à une large collaboration avec l'ensemble de nos confrères urologues et oncologues de la région afin de proposer un accès sécurisé aux thérapies innovantes dans le cadre d'essais cliniques conduits au sein d'une structure experte et dédiée aux essais de phase précoce qu'est le CEPCM.





<b>Essais en cours au CEPCM</b>			
<b>Organe</b>	<b>Promoteur</b>	<b>Traitements</b>	<b>Titre protocole</b>
<b>Tête et cou</b>	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
<b>Poumon</b>	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
<b>Pan Tumeurs</b>	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.
<b>Poumon</b>	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
<b>Angiosarcome</b>	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)
<b>Poumon</b>	Merck	MSB0011359C	A Phase I, open-label, multiple-ascending dose trial to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, biological and clinical activity of MSB0011359C in subjects with metastatic or locally advanced solid tumors and expansion to selected indications
<b>Pan Tumeurs</b>	Bayer	Anetumab Ravtansine	Étude de phase I, en ouvert, évaluant la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de l'anetumab ravtansine chez des patients porteurs de tumeurs solides avancées exprimant la mésothéline et présentant différents stades d'insuffisance hépatique ou rénale
<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		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 Ravtansine	Étude de phase I multi indications pour des tumeurs solides avancées exprimant la mésothéline





<b>Essais en cours au CEPCM</b>			
<b>Organe</b>	<b>Promoteur</b>	<b>Traitements</b>	<b>Titre protocole</b>
<b>Pan Tumeurs</b>	Bayer	Anetumab Ravtansine + 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 ravtansine, et les effets électrocardiographiques, la tolérance et l'immunogénicité de l'anetumab ravtansine 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
<b>Tête et cou</b>	Nanobiotix	NBTR3 + Radithérapie	Essai clinique de Phase 1 avec escalade et expansion de dose, du produit NBTR3 activé par radiothérapie conformatiionnelle avec modulation d'intensité (IMRT) chez des patients atteints d'un carcinome epidermoide localement avancé de la cavité buccale ou de l'oropharynx
<b>Poumon</b>	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
<b>poumon</b>	APHM	Navelbine	Essai de phase IB de chimiothérapie métronomique basée sur une stratégie d'adaptation individualisée bio-mathématique de la vinorelbine orale chez des patients atteints d'un CNPC ou MPM.

<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>
<b>Poumon</b>	<b>Boehringer Ingelheim</b>	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
<b>Pan Tumeurs</b>	<b>INC Research</b>	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
<b>Poumon</b>	<b>Daiichi</b>	DS-1205c + Osimertinib	A multicenter, Open-label Phase 1 study of DS-1205c in combination with Osimertinib in subjects with metastatic or unresectable egfr-mutant Non Small Cell Lung Cancer
<b>Poumon</b>	<b>Roche</b>	Atezolizumab cobi metinib 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
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	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
Lymphome	Amgen	Blinatumomab en SC	Etude de phase 1b en ouvert Evaluant la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique de l'administration par voie sous-cutanée du blinatumomab pour le traitement du lymphome non hodgkinien indolent en rechute/réfractaire
Poumon	Ipsen	Irinotécan liposomal	Une étude de phase I/III randomisée et en ouvert évaluant l'irinotécan liposomal pour injection (ONIVYDE®) comparé au topotécan chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules ayant progressé pendant ou après un traitement de première ligne à base de platine
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

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

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>

