

Centres d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

Edito

Essais Précoces et Carcinome Hépatocellulaire

René GEROLAMI

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la forme la plus fréquente dans les cancers primitifs du foie et constitue la seconde cause de décès par cancer dans le monde. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur.

Le CHC se développe 8 fois sur 10 sur une cirrhose constituée. Les facteurs de risque de CHC rejoignent ceux des maladies chroniques du foie notamment l'alcool et les hépatites virales. Le contrôle de ces facteurs de risque devrait permettre de faire diminuer l'incidence du CHC dans les 10/15 ans à venir. Le traitement efficace de l'infection virale C à l'origine des 15 à 20% des CHC en France, doit faire disparaître à terme les CHC secondaires à cette infection. Néanmoins, un autre facteur de risque est en train d'émerger dans les pays occidentaux : le syndrome métabolique qui serait déjà la première étiologie du CHC en Amérique du Nord.

La mortalité globale associée aux CHC est parmi la plus élevée comparée à celle des autres cancers. Le CHC est ainsi l'un des trois cancers de plus mauvais pronostic avec le cancer du pancréas et le mésothéliome pleural. Un seul médicament est disponible depuis une dizaine d'années pour traiter les formes avancées de CHC « le SORAFENIB ».

Depuis 2008, et la mise sur le marché du SORAFENIB dans cette indication, les nombreux médicaments développés n'ont pas démontré de supériorité, en première ligne face au SORAFENIB ou, en deuxième ligne après celui-ci.

L'arrivée des immunothérapies est peut-être en train de modifier l'alternative thérapeutique. Les premiers résultats de phase I/II publiés avec le NIVOLUMAB sont encourageants : 40% de contrôle de la maladie, 15% de réponses objectives.

La possibilité de travailler avec le Centre des Essais Précoces est dans cette optique très importante. Le CEPCM nous permet dans le cadre des essais de phase I/II, de faire bénéficier aux malades sélectionnés de ces traitements innovants. Ainsi, sur un an, plus de 20 malades ont pu être inclus dans 3 essais de phase précoce différents ouverts au CEPCM.

L'AP-HM est bien placée dans la prise en charge des patients porteurs de CHC. L'offre de soin y est complète impliquant différents services du site de la Timone, intégrant le suivi médical oncologique, radiologique (chimio-embolisation, radiofréquences/cryoablations, radioembolisation) et chirurgical jusqu'à la transplantation hépatique.

Le Centre des Essais Précoces permet de proposer aux patients des traitements innovants et efficaces, et complète cette offre de soin.

Centres d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille **L'Oncologie Pédiatrique**

Nicolas ANDRE

Malgré des taux de guérison de 80%, le cancer reste la première cause de décès chez l'enfant et l'adolescent. De nombreux patients présentent des séquelles liées à leur maladie ou/et aux traitements reçus.

Donner un accès aux innovations thérapeutiques est un objectif stratégique majeur de l'Onco-hématologie pédiatrique en France mais aussi en Europe.

La France est attractive et leader en Europe concernant l'accès aux thérapeutiques innovantes, car il existe une dynamique efficace de réseau qui a permis de tripler le nombre d'essais ouverts par an, en 4 ans et doubler le nombre d'inclusions.

Entre 2010 et 2013 : 607 patients ont été inclus dans 37 essais précoces:

- 80% de tumeurs solides
- 20% de leucémies ou lymphomes

Il s'agissait de :

- 15 essais de phase I
- 5 essais de phase I/II
- 17 essais de phase II

33 nouveaux médicaments étaient évalués dont 66 % de thérapies ciblées ; 68 % étaient des essais internationaux du réseau européen ITCC dont 62 % promus par un laboratoire industriel.

En 2013 : 195 inclusions : +77 % par rapport à 2010, dans 30 essais.

Les inclusions en France représentent 50 % des inclusions dans le réseau européen ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer) sur les 10 dernières années. Celles-ci restent insuffisantes par rapport aux besoins médicaux et aux attentes des parents et des patients. L'objectif est de doubler les inclusions dans un essai précoce à l'issue du Plan Cancer 3.

Pour atteindre cet objectif, 6 Centres d'Essais Précoces (CLIPP) mixtes avec une valence pédiatrique ont été labélisés en janvier 2015 par l'INCA et des programmes innovants ont été mis en place.

Ainsi, le programme MAPPYACTS permet une exploration poussée des anomalies des tumeurs de l'enfant (ADN, ARN, micro ARN, méthylation de l'ADN). Il s'intègre dans un programme de recherche européen pour le déploiement de la médecine de précision chez l'enfant de l'ITCC.

En moins d'un an, plus de 170 patients ont pu avoir leur tumeur profilée.

Centres d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

Par ailleurs, en plus des études de phase I/ II classiques, l'essai **AcSé-ESMART** ouvert depuis l'été 2016 est un essai unique au monde. Il inclue toutes tumeurs pour les patients en échec thérapeutique chez lesquels la tumeur a été profilée. Il propose pour commencer :

- 7 traitements innovants, différents, incluant notamment l'immunothérapie

Cet essai ouvert dans le cadre du CLIP² pédiatrique va permettre d'accélérer les propositions de nouveaux médicaments en Europe dans ITCC , 260 patients devraient être traités sur 3 ans.

Essais en cours de recrutement au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Poumon	Novartis	EGF816 (<i>EGFR inhibiteur</i>) + INC280 (<i>Cmet inhibiteur</i>)	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	Novartis	INC280 (<i>Cmet inhibiteur</i>) + Erlotinib	Etude de phase Ib/II, en ouvert, multicentrique évaluant l'inhibiteur de cMET INC280, en monothérapie et en association avec erlotinib, versus l'association platine/pemetrexed chez des patients adultes atteints de cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique EGFR muté et cMET amplifié avec résistance acquise aux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR
Poumon	Novartis	LEE (<i>CDK4/06 inhibiteur</i>) + Ceritinib	Etude de phase Ib/II évaluant l'association du céritinib (inhibiteur ALK) et du LEE011 (inhibiteur CDK4/6) chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif
Poumon	Lilly	Necitumumab (<i>EGFR inhibiteur</i>) + Abemaciclib (<i>CDK 4/6 inhibiteur</i>)	Étude de phase 1b multicentrique portant sur un seul bras, avec une cohorte d'extension pour évaluer la tolérance et l'efficacité du necitumumab associé à l'abemaciclib chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IV
Urothelial	Medimmune	MEDI4736 (<i>Anti-PDL1</i>) + Tremelimumab (<i>Anti-CTLA4</i>)	Etude de Phase, en ouvert, évaluant la tolérance et l'efficacité de MEDI4736 en association avec le tremelimumab chez des patients atteints de cancer urothélial

Centres d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

Essais en cours de recrutement au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
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
Cancer Bronchique à petites cellules/Ovaire/Sein/Gastrique	Mediola	MEDI4736 + Olaparib	Etude de phase I/II évaluant MEDI4736 (anti PDL1) en association avec l'Olaparib (inhibiteur PARP) chez des patients atteints de tumeurs solides avancées
Pan Tumeurs	BMS	Urelumab (anti CD137) + Nivolumab (anti PDL1)	Etude de Phase 1/2 (escalade de dose et expansion) évaluant la sécurité et la tolérance d'Urelumab administré en combinaison avec du Nivolumab chez les patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé et/ou métastatique ou de lymphome non-Hodgkinien à cellules B.
Pan Tumeurs	Lilly	MEDI4736 (anti PDL1) + Ramucirumab	Etude de phase I, en ouvert, multicentrique évaluant ramucirumab plus MEDI4736 chez des patients atteints de cancer gastriques ou thoraciques localement avancés, non resecables ou métastatiques
Cancer bronchique non à petites cellules/Cancer hépatique/Melanome	Merck Serono	MSB0011359C	Essai de Phase I, en ouvert, à doses multiples croissantes, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique, l'activité biologique et clinique du MSB0011359C chez des patients atteints de tumeurs solides métastatiques ou localement avancées, avec extension pour les indications sélectionnées
Pan tumeurs	Genentech	GDC-0919 + MPDL3280A	Phase Ib, en ouvert, étude d'escalade de doses évaluant la tolérance, l'efficacité et la pharmacologie du GDC-0919 administré avec le MPDL3280A chez des patients atteints de tumeurs solides localement avancés ou métastatiques
Cancer bronchique non à petites cellules/colorectal/gastrique	Sanofi	SAR408701	Etude de première administration évaluant l'efficacité, la pharmacocinétique et l'activité anti-tumorale du SAR408701 chez des patients atteints de tumeurs solides avancées
Mesothélium pleural/peritoneal/ovaire/pancreas/sein triple négatif/poumon non à petites cellules	Bayer	Anetumab raptansine	Etude de phase I, en ouvert évaluant l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité d'anetumab raptansine chez des patients atteints de tumeurs solides avancées exprimant le gène de la mésotheline et présentant des insuffisances hépatiques ou rénales à différents stades

Centres d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

Essais en cours de recrutement au CEPCM

Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Sarcomes	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)
Poumon/ Mesothélium	AP-HM	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.
Cancer colorectal	Servier	TAS-102 + Oxaliplatine	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
Poumon / Œsophage	Abbvie	ABBV-399	Etude de phase I/II d'escalade de dose, multicentrique, en ouvert, évaluant l'ABBV-399, un conjugué anticorps-médicament, chez des patients atteints de tumeurs solides avancées
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.

Essais à venir au CEPCM au cours du prochain trimestre

Organe	Promoteur	Traitement	Titre protocole
Mélanome BRAF V600	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
Cancer colorectal / Carcinome	Lilly	ramucirumab + thérapies ciblées	Étude ouverte de Phase 1a/1b évaluant l'association du ramucirumab à d'autres thérapies ciblées chez des patients atteints de cancers avancés
Mélanome/CBNPC/CSTN/ Sarcome/Endomètre/Ovaire	BMS	BMS-986205 (anti IDO1) + 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
Poumon / Pancréas	Roche	CEA-IL2v + Atezolizumab	Etude de la combinaison de Cergutuzumab Amunaleukin et Atezolizumab chez des patients avec les tumeurs solides localement avancées et / ou métastatiques

Centres d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

Essais à venir au CEPCM au cours du prochain trimestre

Organe	Promoteur	Traitement	Titre protocole
Cancer bronchique non à petites cellules	Novartis	PDR001 + Cisplatine/ Pemetrexed ou Carboplatine/ Pemetrexed	Etude de phase IB en ouvert, 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

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

Pour toute information, contacter : cepcm@ap-hm.fr

Annick PELLETIER 04 91 38 46 43 Médecin Responsable Opérations Cliniques
Albane TESTOT-FERRY 04 91 38 46 44 Study Manager

annick.pelletier@ap-hm.fr / albane.testot-ferry@ap-hm.fr



CEPCM CLIP² - Hôpital Timone –Bat 3 - 13005 Marseille



@APHMphaselonco



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