

« Les Ateliers de la Recherche Clinique »

Jeudi 31 janvier 2019

Hôpital Privé Arnault Tzanck - salle de conférence Les 3s - Mougin

Comité d'organisation : Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse

RCP de biologie moléculaire Réseau REPOS

Esma Saada-Bouzid

Responsable UPP, Coordinatrice RCPm PACA-Est

Changement de paradigme

Anomalies génomiques « ciblables » retrouvées dans:
- minorité des tumeurs
- différents types de tumeur

Baisse du coût des technologies génomiques haut débit

Développement de nouvelles thérapies ciblées



Rechercher l'ensemble des anomalies ciblables quelque soit le type tumoral



Personnaliser le traitement en fonction des anomalies moléculaires



Stratégies de traitement personnalisé: Retours d'expérience (France)

- ▶ IGR (MOSCATO-01)
- ▶ Programme de screening en cours (CGH array + panel NGS ciblé)
- ▶ 1035 patients, 948 (91%) ont eu une biopsie
- ▶ délai moyen (→ décision thérapeutique) de 4 à 5 semaines

- ▶ 411/843 avaient une anomalie actionnable (**48%**)
- ▶ 199 patients (**19%**) traités avec thérapie ciblant l'anomalie génomique

- ▶ Ratio **PFS2/PFS1 ratio >1.3 = 33%** des patients
- ▶ Taux de réponse objective= 11%; (95% CI, 7%–17%),



La RCP Moléculaire PACA-Est en pratique

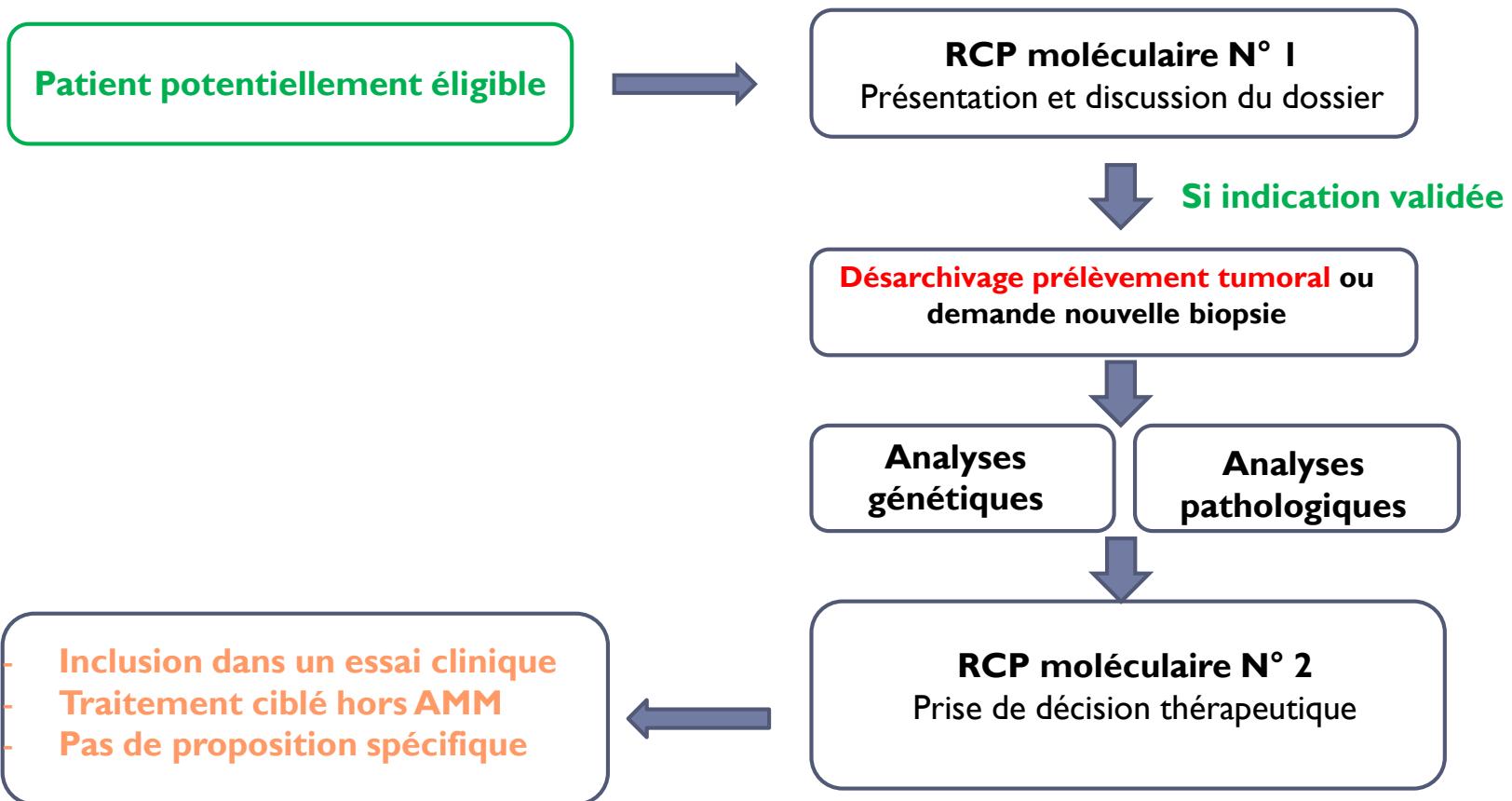
Objectif

Proposer aux patients atteints de tumeurs solides
réfractaires aux traitements standards,
les thérapies les plus adaptées non accessible en routine

- RCP initiée en janvier 2016
- Fréquence mensuelle initialement puis 1x/14 jours (Mardi 11:00), BI

Présence obligatoire: un oncologue et un biologiste moléculaire au moins.
Associe pathologistes, radiologues, chirurgiens, radiothérapeutes + DRCL.

Organisation RCP moléculaire PACA-Est



RCP moléculaire PACA-EST

Nom Prénom du patient
Date de naissance



FICHE DE RCP moléculaire Nice

A faxer à l'attention de Mme Amandine PINNA
Numéro de fax : 04 92 03 12 52
Tel : 04 92 03 12 19 (lundi - mardi et mercredi matin)
Email : amandine.pinna@nice.unicancer.fr

Etat Clinique

OUI NON

Commentaires : Cliquez ici pour taper du texte.

Bilan biologique

Merci de joindre une copie du bilan biologique le plus récent

Antécédents notables

Cliquez ici pour taper du texte.

Médication concomitante notable (corticoïdes, anticoagulation, antidiabétique...)

Cliquez ici pour taper du texte.

Diagnostic

MERCIS DE JOINDRE IMPERATIVEMENT LE COMPTE-RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE QUI CONTIENT LA RÉFÉRENCE DU PRÉLEVEMENT TUMORAL DISPONIBLE

CANCER PRIMITIF ET DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE PRÉCIS : Cliquez ici pour taper du texte.

SITES METASTATIQUES PRÉCIS : Cliquez ici pour taper du texte

MÉTASTASE BIOPSIABLE ? OUI NON

SI INDICATION DE BIOPSIE MERCIS DE JOINDRE LE CR DU DERNIER TOM

Anomalies moléculaires
MERCIS DE JOINDRE LE COMPTE-RENDU DES ANALYSES MOLÉCULAIRES FAITES RÉALISÉES

Cliquez ici pour taper du texte.

Nom Prénom du patient
Date de naissance



FICHE DE RCP moléculaire Nice

A faxer à l'attention de Mme Amandine PINNA
Numéro de fax : 04 92 03 12 52
Tel : 04 92 03 12 19 (lundi - mardi et mercredi matin)
Email : amandine.pinna@nice.unicancer.fr

Traitements préalables

1. Radiothérapie + caractéristiques OUI NON

2. Urgence de traitement systémique (nom des molécules/protocoles + doses + dates):

Ligne 1 Cliquez ici pour taper du texte.

Ligne 2 Cliquez ici pour taper du texte

Ligne 3 Cliquez ici pour taper du texte

Ligne 4 Cliquez ici pour taper du texte

Ligne X Cliquez ici pour taper du texte

DATE DE LA DERNIÈRE CURE : / /20..

Toxicités séquellaires

OUI NON

Type et grade : Cliquez ici pour taper du texte.

Commentaires

Cliquez ici pour taper du texte.

Nom Prénom du patient
Date de naissance



FICHE DE RCP moléculaire Nice

A faxer à l'attention de Mme Amandine PINNA
Numéro de fax : 04 92 03 12 52
Tel : 04 92 03 12 19 (lundi - mardi et mercredi matin)
Email : amandine.pinna@nice.unicancer.fr

Nom du Médecin demandeur : Cliquez ici pour taper du texte.

Adresse : Cliquez ici pour taper du texte.

Tel : Cliquez ici pour taper du texte.

Per : Cliquez ici pour taper du texte.

Mail : Cliquez ici pour taper du texte.

Nom du patient : Cliquez ici pour taper du texte.

Adresse : Cliquez ici pour taper du texte.

Tel : Cliquez ici pour taper du texte..

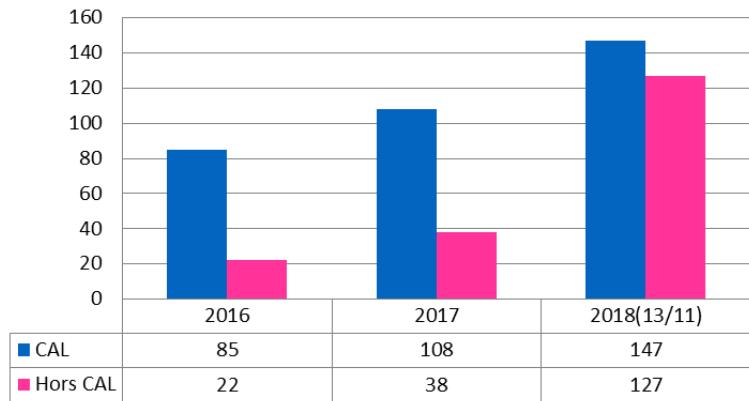
Mail : Cliquez ici pour taper du texte.

Date : Cliquez ici pour taper du texte.

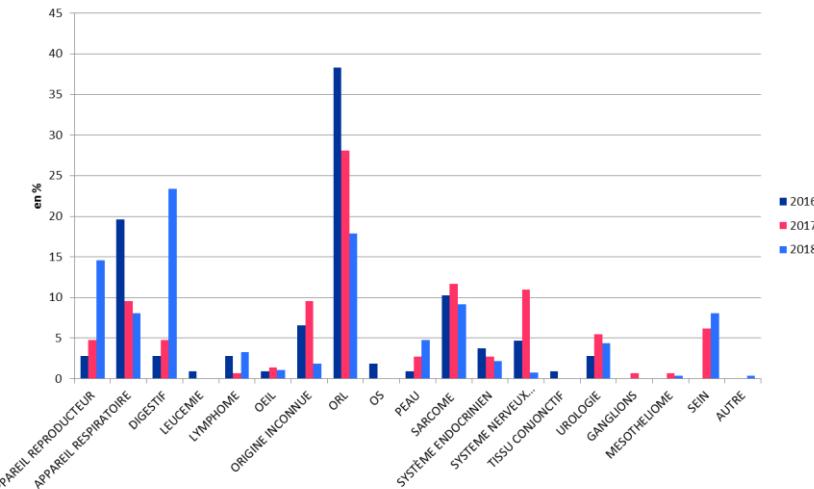
Signature :

RCP moléculaire PACA-Est: quelques chiffres

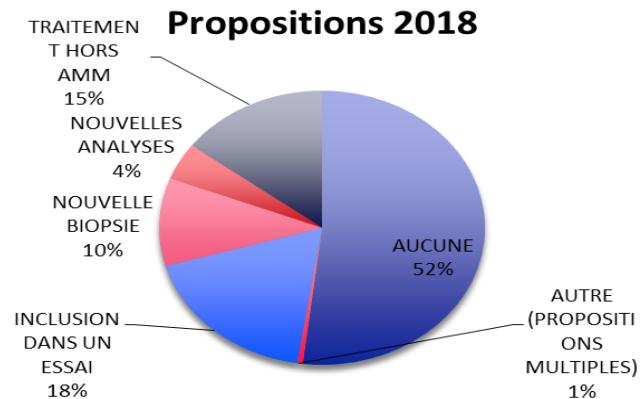
Provenance des patients



Répartition selon la pathologie (en %)



Propositions 2018



RCP moléculaire PACA-Est

élargissement des analyses réalisées

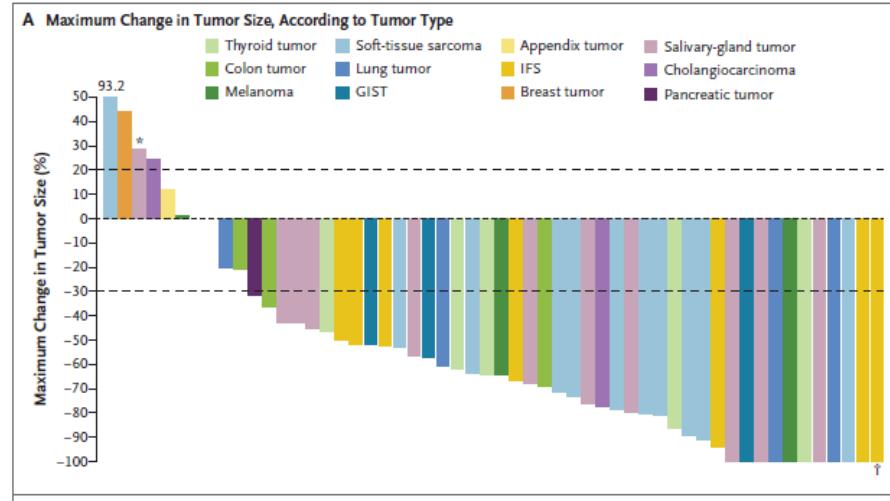
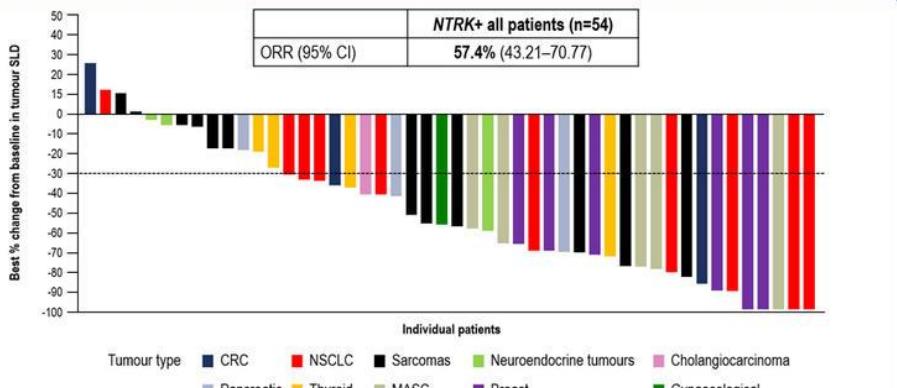
- ▶ **NGS 50 gènes (LGTS, LPCE, LOP)**
- ▶ **CGH (LGTS)=> SNP array**

- ▶ Mais aussi
 - ▶ MSI
 - ▶ PD-LI
 - ▶ RNA sequencing
 - ▶ BRCA1-BRCA2
 - ▶ NTRK

- ▶ Bientôt
 - ▶ Panel de gènes NGS « RCP moléculaire »
 - ▶ Screening anomalies gènes de réparation de l'ADN



Cibler NTRK



Entrectinib

Larotrectinib



Ciblage de RET par le LOXO-292

- ▶ LIBRETTO-001: phase I toute tumeur avec anomalie de RET (fusion, mutation)

- ▶ 82 patients

- ▶ 49 avec gène de fusion (38 CBNPC)
 - ▶ 29 carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT) avec mutation de RET
 - ▶ 4 sans anomalie de RET

- ▶ Toxicité

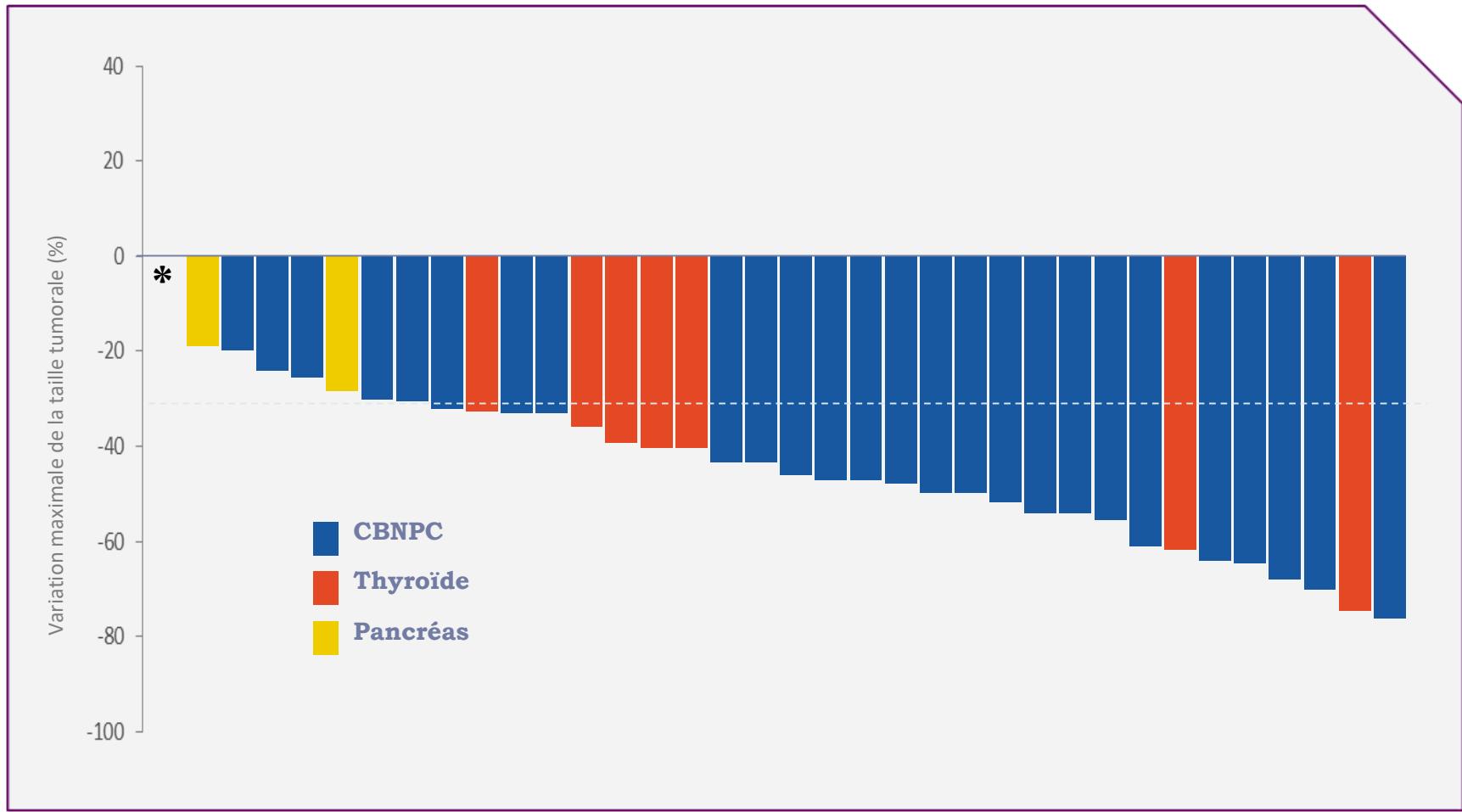
- ▶ **Pas de dose limitante toxique mise en évidence**
 - ▶ Surtout des **EI de grade I** (fatigue, constipation, diarrhée ...)

- ▶ Efficacité

	RET fusion	RET mutation	Pas d'anomalie de RET		
	Tous N=49	CBNPC N=38	Autres N=11	CMT N=29	N=4
RO IC 95%	77% 61%-89%	77% 58%-90%	78% 40%-97%	45% 24%-68%	0%

Ciblage de RET par le LOXO-292

Tumeurs avec gène de fusion-*RET*



Un exemple d'utilité de la RCP moléculaire PACA- Est /Monaco

- ▶ 69 yo male,
- ▶ Diagnosed with SCCHN of the oral cavity in 2015.
- ▶ Tobacco (5PA), no alcohol exposure, HPV status unknown
- ▶ Previous treatments: Surgery (2015 and 2016), adjuvant radiotherapy, TPEx (Docetaxel CDDP Cetuximab), Combination of immune checkpoints blockers (clinical trial)
- ▶ Notable phenotype: rapidly progressing



Molecular analysis

▶ NGS

Gène / Exon	Mutation	Altération Protéique	COSM	Interprétation selon la classification UNCseq (Hayes et Kim, 2015)
TP53 / 7	c.743G>A	p.R248Q	10662	Classe 4
HRAS / 3	c.34G>A	p.G12S	480	Classe 4

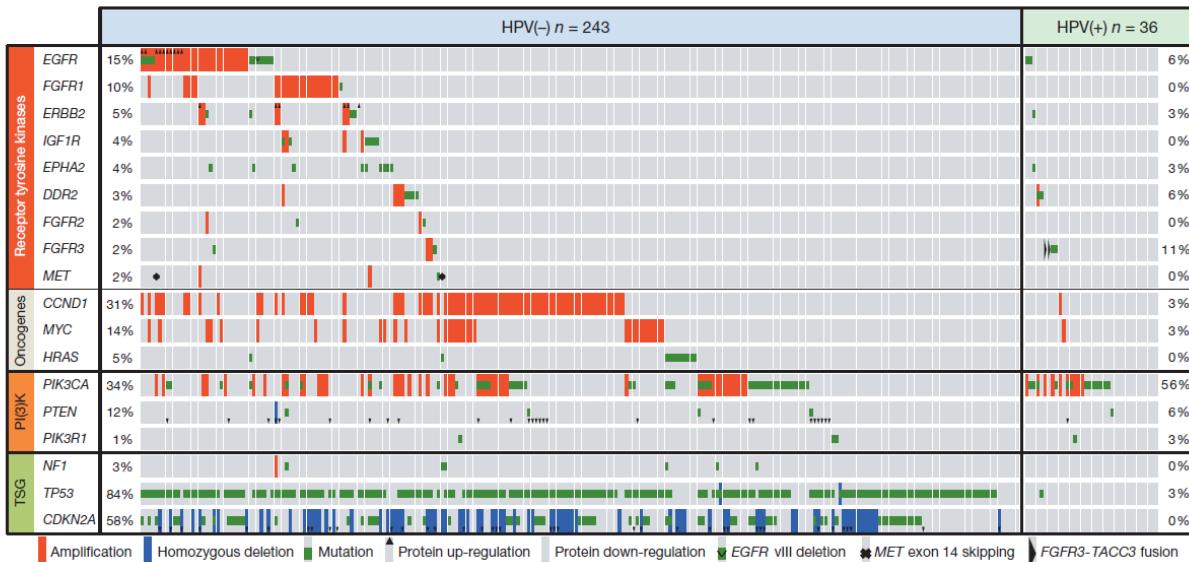


Figure 3 | Candidate therapeutic targets and driver oncogenic events. Alteration events for key genes are displayed by sample (n = 279). TSG, tumour suppressor gene.

TCGA, Nature 2015



C1D1



C1D7



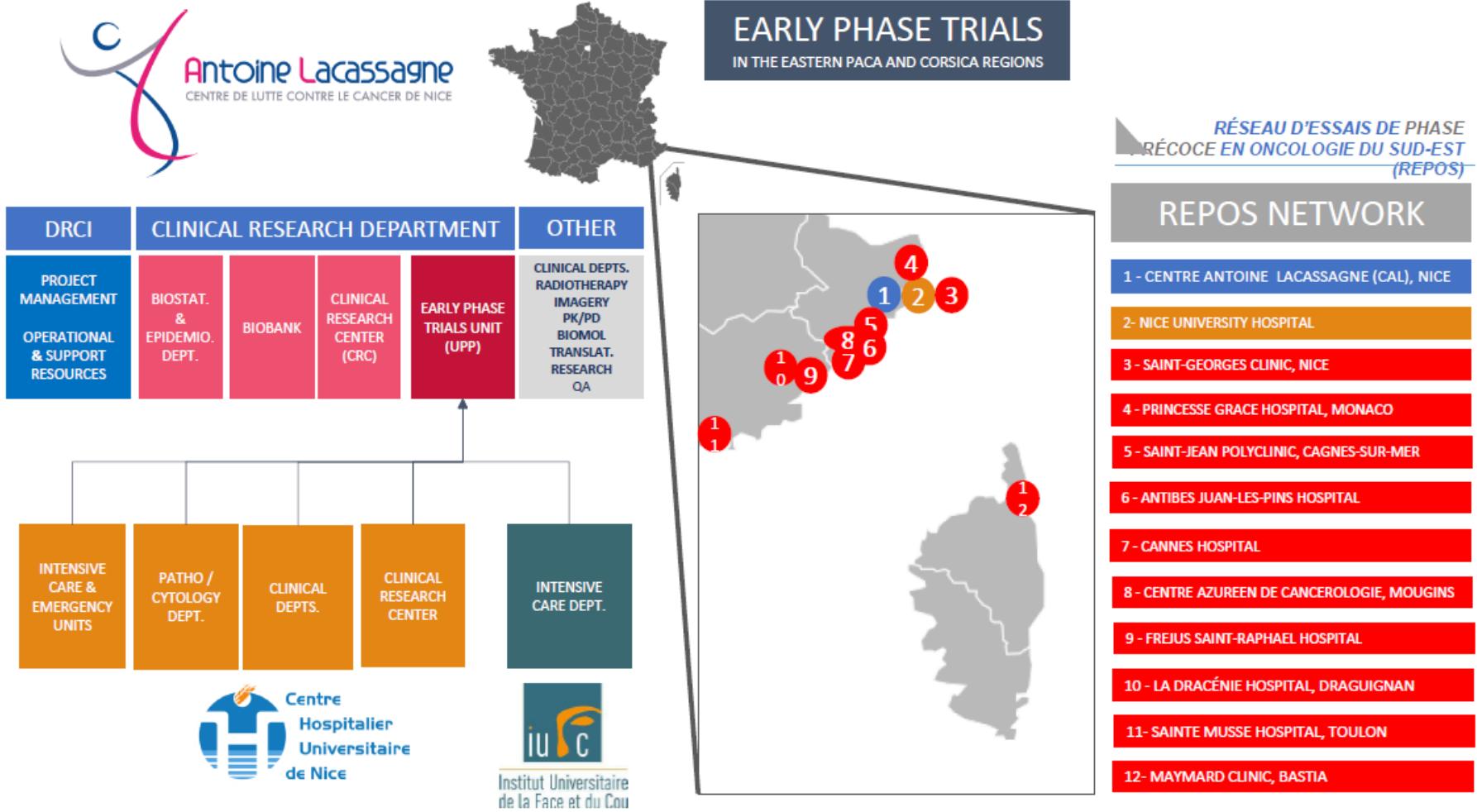
C1D20

Enrolled in KO-TIP-001 (Tipifranib
900 mg bid, D1-D7 & D15-D21,
D1=D28)

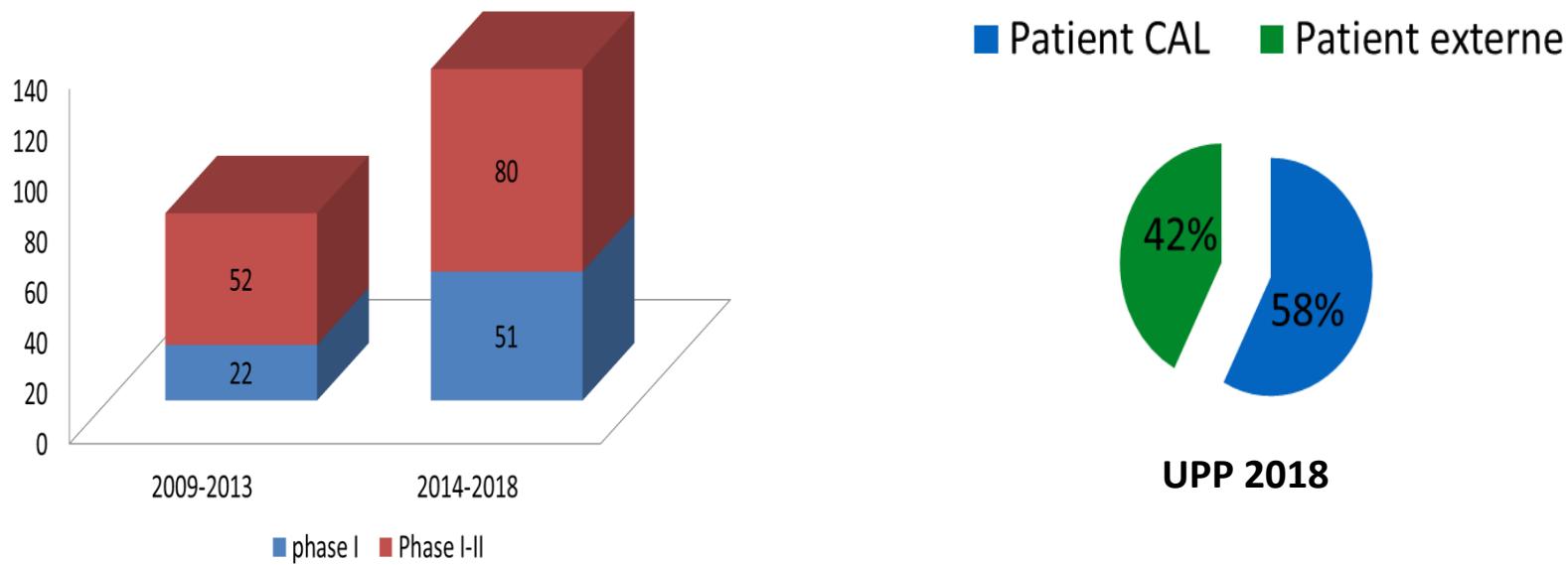
**Continuous tumor shrinkage
along the treatment sequence**



Unité de phase Précoce CAL



Activité UPP



Labellisation du réseau REPOS



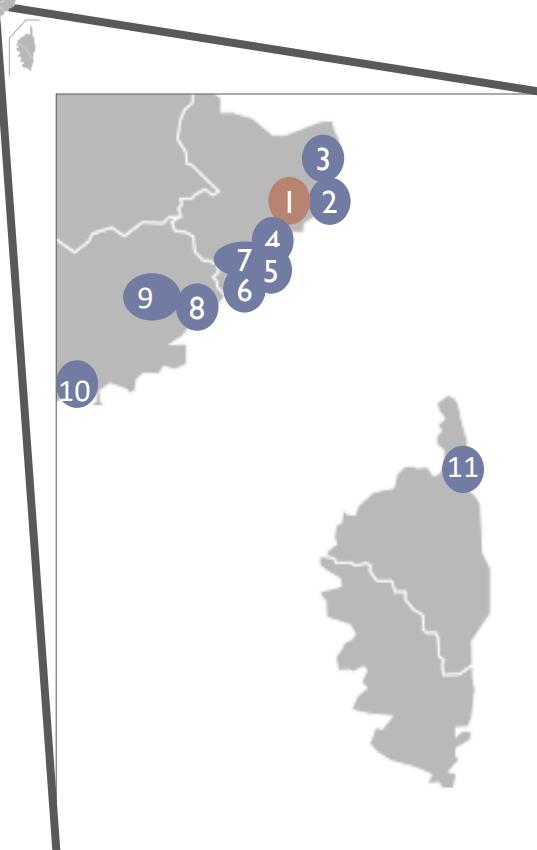
RÉSEAU RÉGIONAL DE CANCÉROLOGIE

Outils de communication

- Mails RCP moléculaire
- Mails phases précoces
- Mails triptyque essais d'organe
- Soirées innovations thérapeutiques

Bientôt

- Application smartphone



Réseau REPOS

I - CENTRE ANTOINE

2 - CLINIQUE SAINT-GEORGES, NICE

3 - HOPITAL PRINCESSE GRACE,
MONACO

4 - POLYCLINIQUE SAINT-JEAN ,
CAGNES-SUR-MER

5 - HOPITAL ANTIBES JUAN-LES-PINS

6 - HOPITAL CANNES

7 - CENTRE AZUREEN DE
CANCEROLOGIE, MOUGINS

8 - HOPITAL FREJUS SAINT-RAPHAEL

9 - HOPITAL LA DRACÉNIE,
DRAGUIGNAN

10 - HOPITAL SAINTE MUSSE,
TOULON

11 - CLINIQUE MAYMARD, BASTIA



Etudes en cours

Etude	Indication (s)	Ligne thérapeutique	Traitement(s)
MX39795 (CUPISCO)	<ul style="list-style-type: none"> Cancer site primitif inconnu 	1 ^{re} ligne	Induction Platine (3c.) puis thérapie ciblée ou Platine (3c. suppl.)
COPAN-ORL	<ul style="list-style-type: none"> Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, réfractaire au Cetuximab et ayant reçu du Platine 	2 ^{me} ligne et plus	Cetuximab + Copanlisib
IPH2201-203	<ul style="list-style-type: none"> Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, réfractaire au Platine et anti-PD1/L1, et naïf de Cetuximab 	2 ^{me} ligne et 3 ^{me} ligne	Cetuximab + Monalizumab
AcSé-NIVOLUMAB	<ul style="list-style-type: none"> Cancer rare de la peau : carcinome annexiel, BCC résistant au Vizadegib Carcinome squameux du pénis Cancer non MSI avec mutation du domaine exonucléaire du gène POLE 	1 ^{re} ligne et plus	Nivolumab
AcSé-PEMBROLIZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> Lymphome primitif intraoculaire ou du SNC réfractaire Cancer des cellules germinales Cancer rare des ovaires Cancer rare de la thyroïde Cancer neuroendocrinique rare Lymphome des cellules T/Natural Killer 	1 ^{re} ligne et plus	Pembrolizumab
BAY 94-9343/15834 ARCS MULTI	<ul style="list-style-type: none"> Adénocarcinome du sein triple négatif Adénocarcinome du pancréas 	1 ^{re} ou 2 ^{me} ligne 1 ^{re} ligne	Anetumab Ravtansine
CINC280A2201 (Geometry Mono1)	<ul style="list-style-type: none"> CBNPC avancé ou métastatique EGFR non muté et ALK négatif 	1 ^{re} ou 2 ^{me} ligne	INC280 (Capmatinib)
NEMIO	<ul style="list-style-type: none"> Carcinome urothelial invasif 	Néo-adjuvant	ddMVAC-Durvalumab +/- Tremelimumab
HALO	<ul style="list-style-type: none"> Maladie de Hodgkin (60-80 ans) 	1 ^{re} ligne	Brentuximab-Vedotin + Bendamustine
PCYC-1143-CA (SYMPATICO)	<ul style="list-style-type: none"> Lymphome à cellules du manteau 	2 ^{me} à 6 ^{me} ligne	Ibrutinib + Vénétoclax



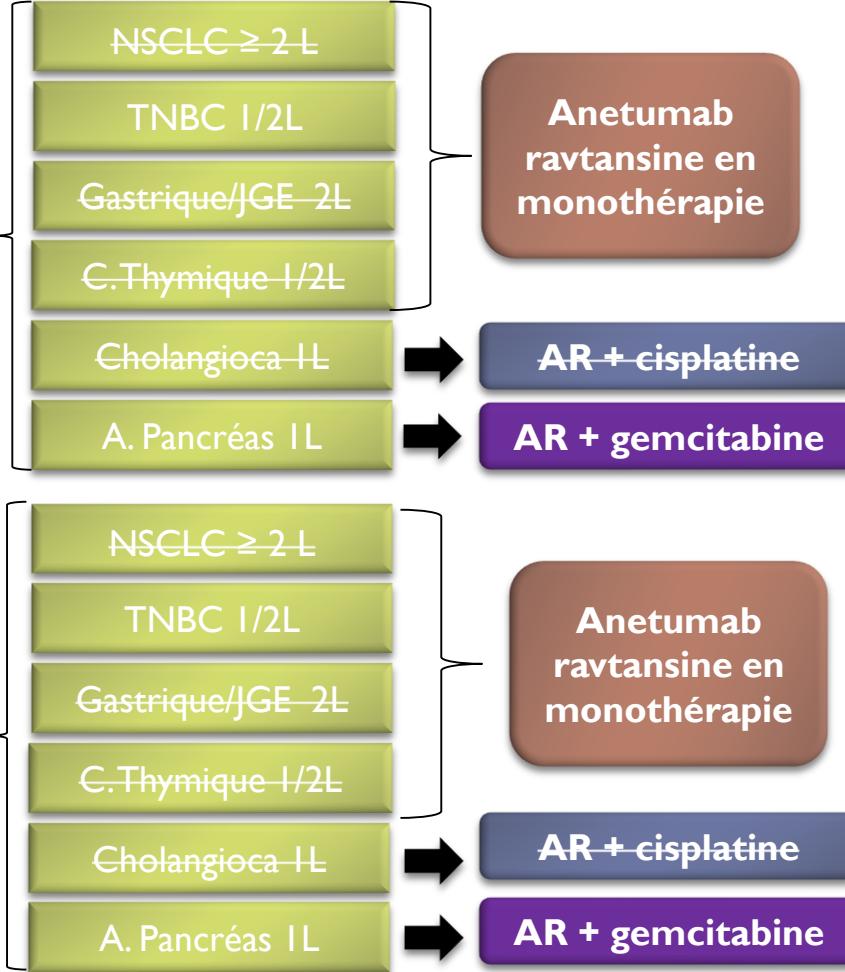
Etude Bayer 15834 – ARCS Multi

Test d'expression de la mésothéline
60 jours max avant le screening

- Au moins une lésion mesurable
- Pas plus d'un produit anti-tubuline/microtubule
- ECOG 0 ou 1
- 18 ans ou plus
- Espérance de vie de plus de 3 mois
- Absence d'épithéliopathie cornéenne



Forte expression de la mésothéline (Cohorte A)



Faible expression de la mésothéline (Cohorte B)



Etude Bayer 15834 – ARCS Multi

TR: Etude Bayer 15834 - ARCS Multi - Info cohorte gastrique + Status du recrutement national et international - 13 novembre 2018

JACQUINOT Frederique

Envoyé : mar. 04/12/2018 09:10

À : SAADA Esma

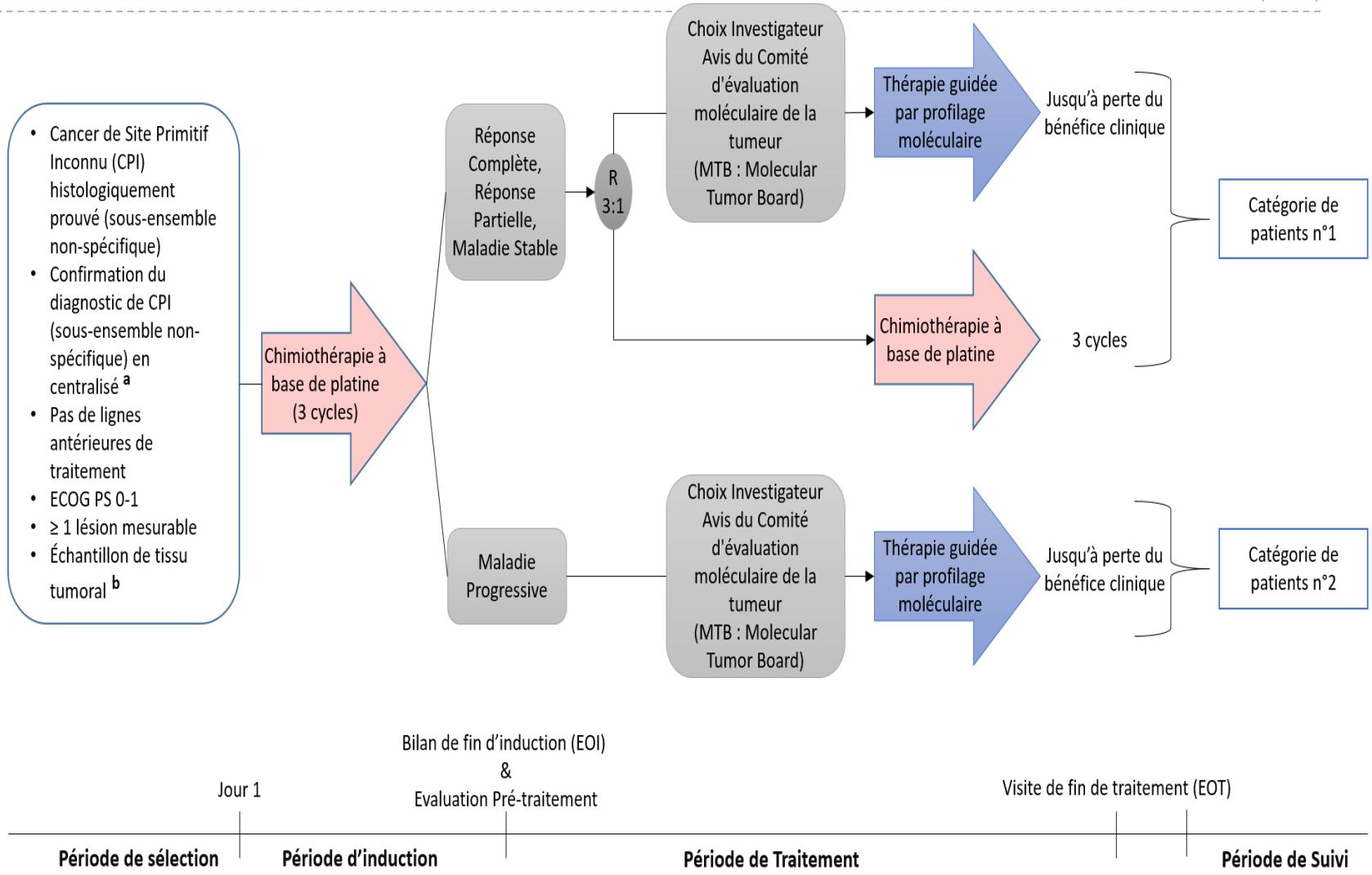
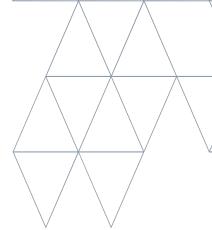
Félicitation au Pr Grellier et à son équipe qui ont traité leur 4ème patient dans l'étude, et au Dr Saada-bouzid et son équipe qui ont traité leur 6ème patient, ce qui les place en temps que 2ème centre recruteur au niveau Monde

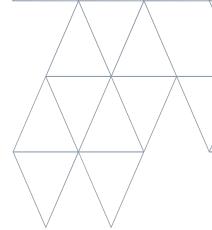
Recrutement global au 07 novembre

	NSCLC	TNBC	Gastric	Thymic	Cholang SLI	Pancreatic SLI	Total
Pts pre-screened	305	102	223	60	26	57	773
Pts with MSLN results received	254	94	201	52	21	44	666
High MSLN	53	11	11	19	1	16	111
Low MSLN	66	19	64	14	4	15	185
Unevaluable	22	5	10	4	0	3	44
Pre-screen failures reason MSLN neg (as a percent of the number MSLN tested)	110 (43%)	60 (64%)	114 (57%)	16 (31%)	16 (76%)	10 (23%)	326 (49%)
Pre-screen failures due to other (as a percent of the number MSLN tested)	127 (50%)	26 (28%)	75 (37%)	22 (42%)	7 (33%)	27 (61%)	284 (43%)
Pts full screening	56	15	34	25	4	19	153
Full screening failures	19 (34%)	4 (27%)	5 (15%)	1 (4%)	1 (25%)	7 (37%)	37 (24%)
Pts dosed	35	11	26	24	3	12	111
Pts dosed - high MSLN	18	4	6	14		5	47
Pts dosed - low MSLN	17	7	20	10	3	7	64
Pts d/c treatment	25	10	23	17	3	8	86



CUPISCO





CUPISCO

Molecularly-guided therapies

Identified actionable alterations

Targeted therapies

Alectinib	ALK, RET rearrangements
Vismodegib	Inactivating PTCH1, activating SMO alterations
Ipatasertib	AKT1, PI3K
Olaparib	BRCA1, BRCA2
Erlotinib + bevacizumab	EGFR actionable alterations
Vemurafenib + cobimetinib	BRAF V600 alterations
Trastuzumab SC + pertuzumab + chemotherapy ^a	ERBB2 / ERBB3 actionable alterations

Immunotherapy

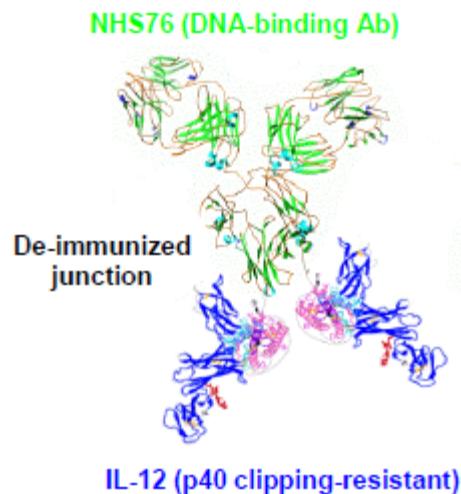
Atezolizumab	TMB-High (≥ 16 mutations/Mb), MSI-High
Atezolizumab + chemotherapy ^a	TMB-Low or Unknown (< 16 mutations/Mb)



Etudes à venir (2019)



- ▶ A Phase Ib 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



IJB-SYNERGY-012017

- ▶ A Phase I/II Study of Paclitaxel plus Carboplatin and Durvalumab with or without **MEDI9447 (anti CD73)** for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer

- ▶ prevents adenosine-mediated lymphocyte suppression
- ▶ increases the activity of CD8-positive effector cells.
- ▶ activates macrophages, and reduces both myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and regulatory T-lymphocytes



IOV-COM-202

-
- ▶ A Phase 2, Multicenter Study of **Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes** (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors **(Poumon – ORL – Mélanome)**



MK 7902-005

- ▶ A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005)

Cohort A	TNBC
Cohort B	Ovarian Cancer
Cohort C	Gastric Cancer
Cohort D	MSS Colorectal Cancer
Cohort E	GBM
Cohort F	Biliary Tract Cancer (BTC) (intrahepatic, extrahepatic cholangiocarcinoma and gall bladder cancer; excludes Ampulla of Vater)



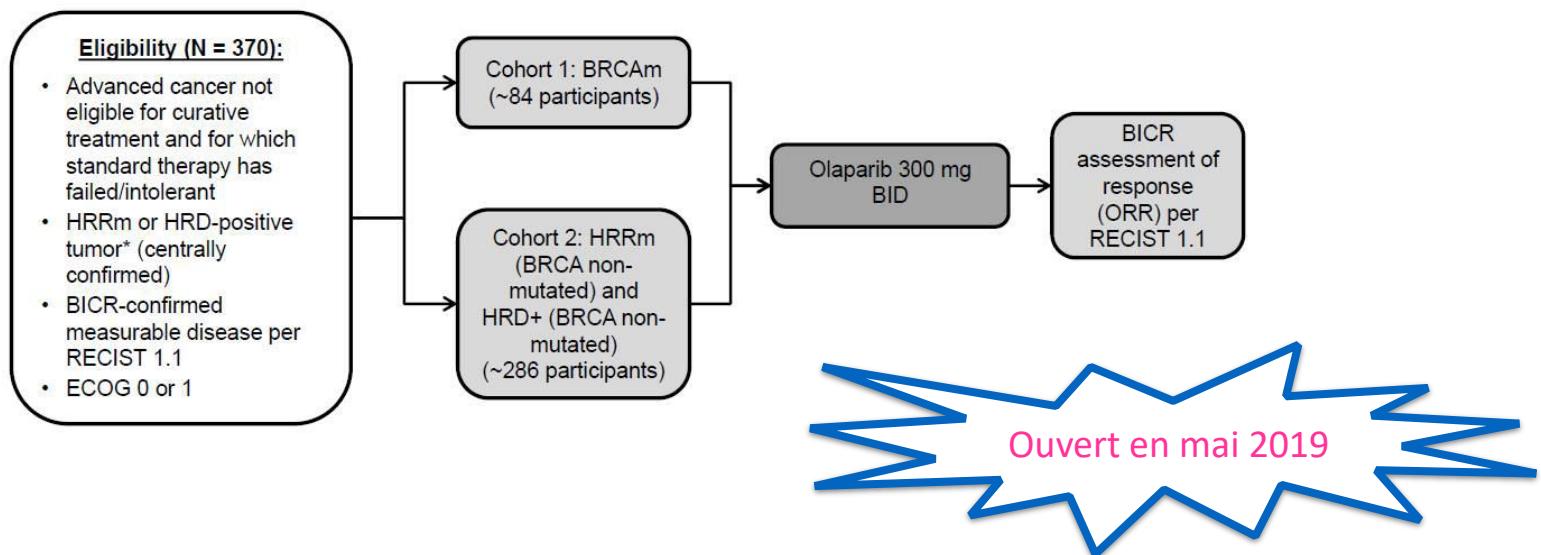
Acronyme inconnu 3 / HPV

- ▶ A Phase I/2 Study of STUDY DRUG Administration Without and With **PD-I/PD-L1 agent in Human Papillomavirus 16 Positive (HPV 16+)** Confirmed Cancers



MK7339-002

▶ **Titre :** A Phase 2 Study of **Olaparib** Monotherapy in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) or Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Advanced Cancer.



INCB 54828-207

- ▶ **Titre:** A phase 2, open-label, single-arm, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of **pemigatinib** in participants with previously treated locally advanced/metastatic or surgically unresectable solid tumor malignancy harboring activating **FGFR mutations and translocations.**



KO TIP 007

- ▶ **Phase II Study of Tipifarnib in Squamous Head and Neck Cancer With HRAS Mutations**



Dépôt de dossier CLIP2



Appel à candidatures 2019

Application file

Designation of early phase clinical trial centres
in adult / pediatric oncology
– CLIP² 2019-2024 –

ORL

Onco-gériatrie





MERCI



 Dr Esma SAADA-BOUZID

 Oncologue Responsable de l'UPP

 esma.saada-bouzid@nice.unicancer.fr

Établissement habilité à recevoir des dons et legs

Pour soutenir le Centre www.centreantoinelacassagne.org



Membre du groupe UNICANCER

