

Essais thérapeutiques

D THIBOUW CGFL DIJON / CHU BESANÇON

07/11/2024

Essais publiés

- Nanoparticules
- Essai DOREMY

Nanoparticules :

Rationnel :

Effets radiobiologiques des radiations ionisantes dépendent de l'excitation et de l'ionisation des atomes et molécules des tissus irradiés => effets augmentant avec le numéro atomique Z

Accumulation d' atomes avec Z élevé dans la cible irradiée > augmentation de l'énergie déposée (facteur 9)¹ > lésions directes et indirectes de l'ADN et mort cellulaire

Oxyde d'hafnium [HfO₂], Z=72

Nanoparticules² : NBTXR3 (Nanobiotix™), oxyde d'hafnium cristallin conditionné par phosphate chargé négativement, 50 nm

¹ Maggiorella et al, Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles, Future Oncol, 2012

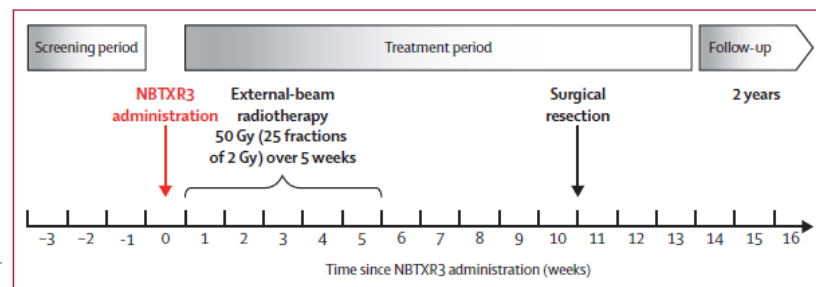
² Bonvalot et al, First-in-human study testing a new radioenhancer using nanoparticles (NBTXR3) activated by radiation therapy in patients with locally advanced soft tissue sarcomas, Clin Cancer Res, 2017

NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2–3, randomised, controlled trial

Bonvalot et al, Lancet 2019
MAJ : Bonvalot et al, IJROBJ
2022

- Phase II-III randomisée 1-1, 2015-2017, 32 sites, 11 pays
- S tissus mous localement avancés des extrémités et du tronc, tous grades
- Exclusion T abdominales antérieures et volumes > 3000 mL
- Exclusion rhabdo alvéolaire/embryonnaire, Ewing, angioS, ostéoS, desmoides, dermatofibroS
- Objectif I : pCR (<5% résidu tumoral vivace)
- Objectifs II : réponse objective RECIST 1,1, modifications volume tumoral, modifications histo, taux résection R0, tox

Résultats



Une injection intra tumorale, 10% vol T (53,3g/l)
n=90

Etude prospective randomisée 1:1

Idem sans NBTXR3, n=90

ITT	NBTXR3 + RTH (n=87)	RTH seule (n=89)	p
pCR	14 (16%)	7 (8%)	0,044
Résections R0	67 (77%)	57 (64%)	0,042
Nécrose tumorale ou infarctissement	28,8%	19,2%	0,014

Pathological complete responses (<5% viable tumour cells) by histological grade¶

Grade 1	1/76 (1%)	3/77 (4%)
Grade 2	6/76 (8%)	2/77 (3%)
Grade 3	7/76 (9%)	1/77 (1%)
Pathological complete responses (0% viable tumour cells), %	12/87 (14%)	7/89 (8%)

Toxicités

A deux ans :

Study of Novel Radioenhancer NBTXR3 Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Soft Tissue Sarcoma: Results of the Long-Term Evaluation in the Phase II/III Act.In.Sarc Trial

Bonvalot et al, IJROB 2022

	NBTXR3 and radiotherapy group (n=89)		Radiotherapy alone group (n=90)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Postoperative wound complication	8 (9%)	0	8 (9%)	0
Postoperative wound infection	5 (6%)	0	7 (8%)	1 (1%)
Postprocedural infection	3 (3%)	0	2 (2%)	0
Postprocedural haemorrhage	2 (2%)	0	1 (1%)	1 (1%)
Seroma	1 (1%)	0	0	2 (2%)
Postoperative abscess	0	1 (1%)	0	0
Postprocedural complication	1 (1%)	0	0	0
Skin flap necrosis	1 (1%)	0	1 (1%)	0
All	19 (21%)	1 (1%)	18 (20%)	2 (2%)

Data are number of patients n (%). One patient may experience more than one adverse event in the same category.

Table 4: Grade 3–4 wound complications following surgical resection in the all-treated population

FU 2 ans	NBTRX3 + RTH	RTH seule
Tox post radiques	11,2%	13,3%
Tox toutes causes tous grades	51,7%	57,8%
GIII	13,5%	24,4%

HR-Qol : pas de différences fonctionnelles

Conclusion

- Efficace et toxicités acceptables
- pCR : pas un surrogate marqueur absolu pour PFS et OS => place de la chimio?
- Développement en ORL localement avancé, rectum, poumon, prostate, lésions primitives et secondaires hépatiques (=> toutes les publications sur le site du laboratoire)
- NBTXR3 + proton : activation immunitaire anti-T (>photons) => association avec immunothérapie (anti PD1, CTLA4 etc)?

Et sinon, que pouvons-nous injecter d'autre dans un sarcome? Du TVEC!

- Talimogene laherparepvec (Imlygic™) : HSV-1 atténué par thérapie génique => réplication intra-tumorale pour production de GM-CSF => mort cellulaire et libération d'antigène tumoraux => réponse LcT effecteurs : immunothérapie oncolytique
- autorisation dans mélanomes non résécables M+ régional ou à distance (stades IIIB, IIIC, IVM1a)

☐ [NCT04599062](#) **Active, not recruiting** [WITH RESULTS](#)

TVEC and Preop Radiation for **Sarcoma** (8 ml Dose)

- Phase Ib-II (safety/efficacy) : une injection intra-tumorale (8ml) hebdo pendant RTH néo-adj et jusqu'à la chirurgie

Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma



Lansu et al, JAMA Oncology,
2020

- **DOREMY** trial
- Phase 2, prospectif, non randomisé, 9 centres (Europe + USA)
- LPS myxoïde du tronc et extrémités, non métastatique
- RT néoadj **36 Gy en 18 f**, chirurgie > 4sem
- **79** patients inclus entre 2010-2019
- **Critère de jugement I :** Bonne réponse histologique au traitement (**<50% cellules tumorales viables**)

Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma

- Réponse histologique **majeure** chez **70/77 (90%)** patients
- Résection R0 chez **72/77 (94%)** patients, R1 chez 5/77 (6%)
- Contrôle local 100% (suivi médian 23 mois)
- Complication post op nécessitant une reprise = **17%**
- Toxicités : grade ≥ 2 = 14%

Δ cellules rondes

Essais en cours

○ AGADIR

○ STEREOSARC

○ OLIGORARE

○ FAR-RMS

AGADIR

Atezolizumab combined with BDB001 And Immunogenic Radiotherapy in participants with advanced solid tumors

- Italiano/Sargos
- Phase I multicentrique (10), « basket » multiorganes
- Objectif I : évaluer l'activité anti tumorale de l'atézolizumab combiné au Toll-like récepteur agoniste BDB001 + radiothérapie stéréotaxique sur une métastases ou plus

247 participants:

Pancreatic cancer [Population 1]: 32 participants
 Virus-associated tumors [Population 2]: 47 participants
 Non-small cell lung cancer [Population 3]: 47 participants
 Soft-tissue sarcomas [Population 4]: 47 participants
 Bladder cancer [Population 5]: 37 participants
 Triple negative breast cancer [Population 6]: 37 participants

Molécule	Dose	Voie	Schéma	Durée du cycle
Atezolizumab	1200 mg	IV	Au jour 1 de chaque cycle, toutes les 3 semaines. Début au Jour 1 du cycle 1	3 semaines
BDB001	0.75 mg/m ² *	IV	Aux jours 1, 8 et 15 des cycles 1, 2 et 3. Puis au jour 1 de chaque cycle, toutes les 3 semaines.	

Target Location	Mandatory instructions	Examples of commonly prescribed regimens
Lung metastases	- Total dose BED10 > 100 Gy - Maximal dose per fraction: 15 Gy - Minimal prescribed dose per fraction 7.5 Gy - Minimal number of fractions: 3	- 60 Gy in 5 fractions of 12 Gy for peripheral and parietal lesions - 40 Gy in 5 fractions of 8 Gy for central lesions
Brain metastases	- Total dose BED10 > 60 Gy - Minimal dose per fraction 7.5 Gy - Minimal number of fractions: 3	- 33 Gy in 3 fractions of 11 Gy
Bone metastases	- Minimal dose per fraction: 7.5 - Minimal number of fractions: 3	- 30 Gy in 3 fractions of 10 Gy - 27 Gy in 3 fractions of 9 Gy
Other Visceral metastases	- Total dose BED10 > 85 Gy - Minimal dose per fraction 7.5 Gy - Minimal number of fractions: 3	- Total dose of 45 Gy in 5 fractions of 9 Gy - 50 Gy in 4 fractions of 12.5 Gy

AGADIR

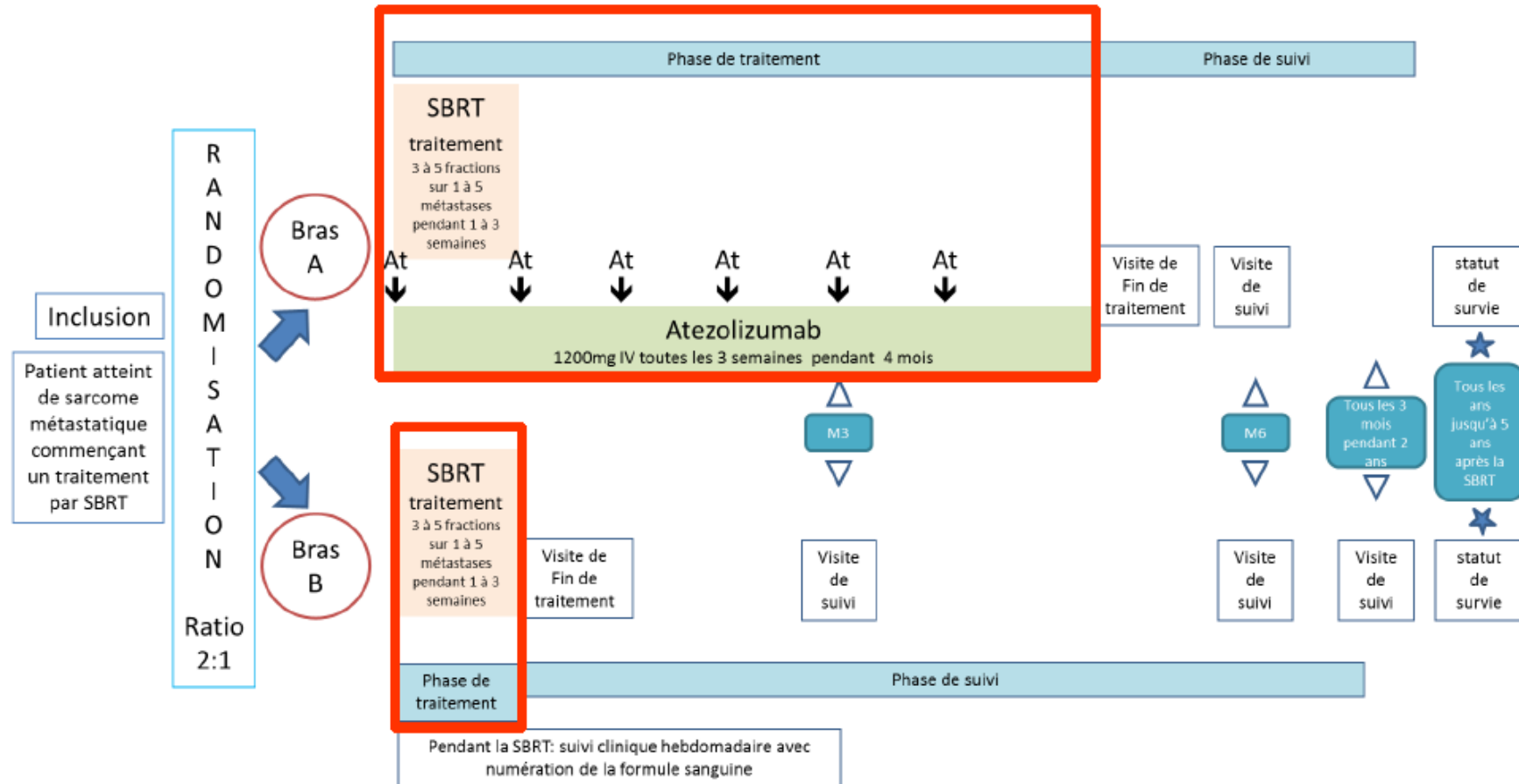
- PFR (progression-free rate) : taux de non-progression (RC, RP, stable) à 6 mois selon RECIST1.1
 - Schéma optimal de Simon en 2 étapes :
 - Étape 1 (13 pts) : si au moins 4 participants en PFR => étape 2
 - Étape 2 (43 pts) : 30 pts supplémentaires
- ➔ Mars 2023 : nbr sujets atteints pour étape 1 mais résultats d'efficacité non atteints = arrêt définitif de l'étude pour population 4

STEREOSARC

Etude de phase II randomisée, étude comparative de l'immunomodulation avec l'Atézolizumab concomitante à l'irradiation stéréotaxique à haute dose (SBRT) versus SBRT seule chez les patients atteints de sarcome oligométastatique

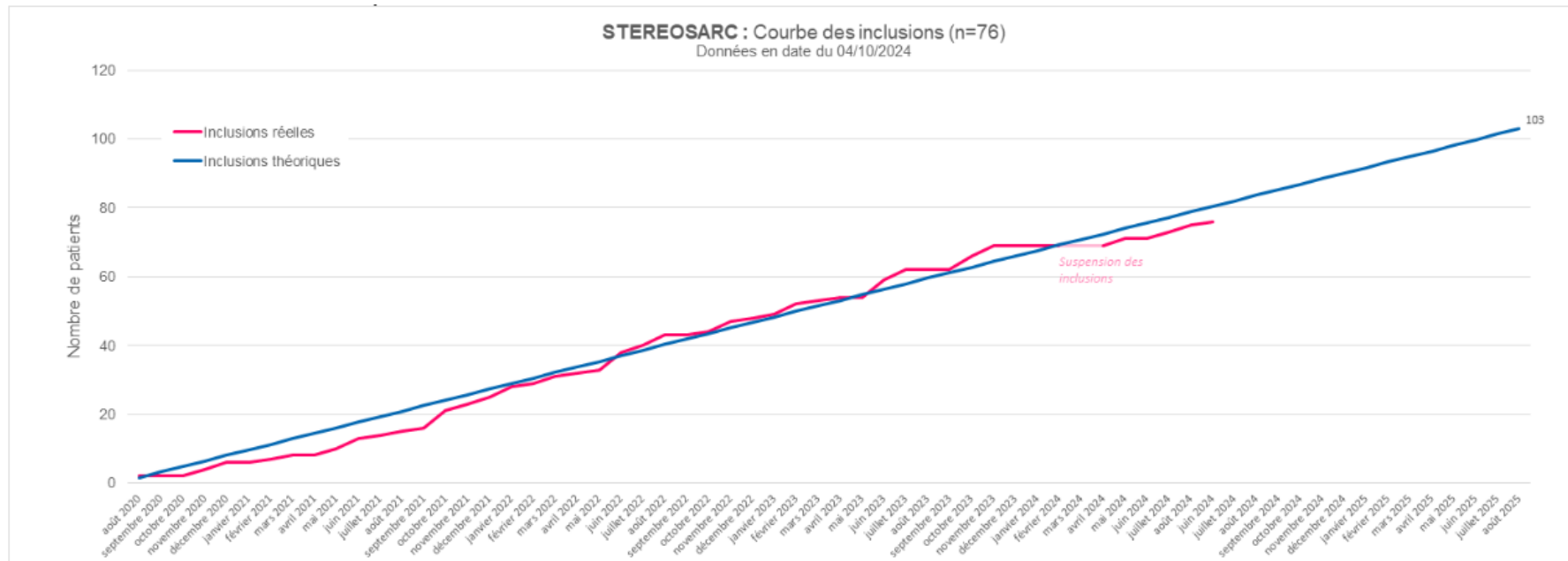
- Centre Antoine Lacassagne
- 11 centres, 103 pts
- *Hypothèse* : association irradiation corporelle stéréotaxique + immunothérapie permettrait une prolongation de la **survie sans progression (à 6 mois)** chez pts avec STM oligométastatique
- Essai ouvert, phase II, prospectif, rando 2:1
- Méta : 1-5, diamètre cumulé max 6 cm, tous sites anatomiques

STEREOSARC



STEREOSARC

- Au 02/02/24 : 69 pts inclus depuis août 2020
 - Prolongation des inclusions demandée pour 18 mois supplémentaires
- (oct 24 : 76pts inclus/103, reste 27 pts à inclure en 10 mois)



Immunothérapie + RTH

☐ NCT03338959 **Completed** [WITH RESULTS](#)

Pembrolizumab and Radiation Therapy in Treating Patients With Intermediate or High-Grade **Soft Tissue Sarcoma**

☐ NCT03307616 **Active, not recruiting**

Nivolumab with and Without Ipilimumab and Radiation Therapy in Treating Patients with Recurrent or Resectable Undifferentiated Pleomorphic **Sarcoma** or Dedifferentiated Liposarcoma Before Surgery

☐ NCT03116529 **Terminated**

Neoadjuvant **Durvalumab and Tremelimumab** Plus Radiation for High Risk **Soft-Tissue Sarcoma**

OLIGORARE (EORTC 1945)

- Phase III randomisée 1:1 multicentrique d'efficacité (2 centres ouverts en France)
- Objectifs : 200 pts
- Inclusion 2021=>2028
- Evaluation d'une RTH stéréotaxique en complément du ttt standard dans les cancers rares oligo-M+
- Exclusion des cancers « fréquents » : sein, CBNPC, colorectal, prostate
- Bras contrôle : standard of care (chimio, thérapies ciblées, immuno etc)
- Bras expérimental : SOC + SBRT sur l'ensemble des sites méta (max 5) en 1, 3 ou 5 fractions

FAR-RMS

- Etude internationale « multi-bras multi-stades », au diagnostique et en rechute, des rhabdomyosarcomes de l'enfant et de l'adulte.

IGR (PI : Pr Minard Colin)

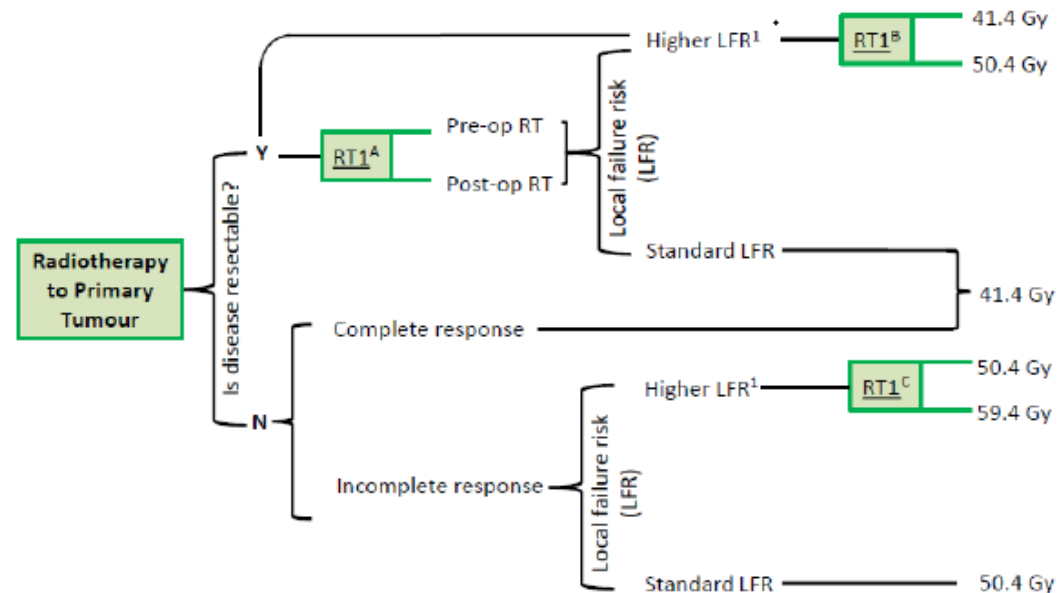
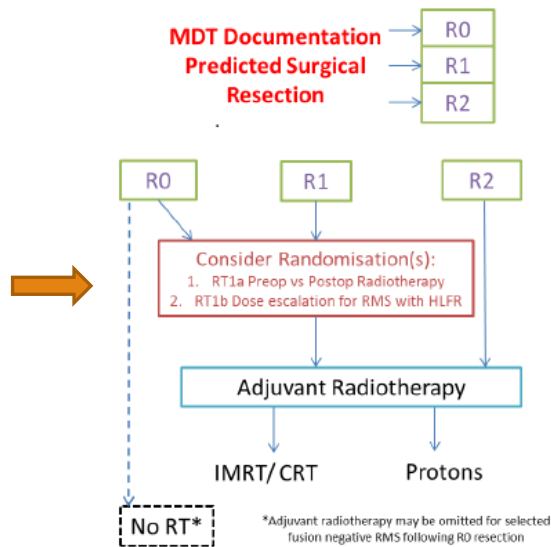
- Phase Ib : détermination dose recommandée (IRIVA)
- Bras chimiothérapie d'induction
- Bras Radiothérapie
- Bras chimiothérapie d'entretien
- Bras rechute

Obj II :

- évaluation biomarqueur « statut de fusion » (PAX3/PAX7-FOX01) : stratification du risque / reclassement histo (RMS embryonnaire) / alternative de l'IHC
- PET-TDM après CT induction : biomarqueur pronostic de RL ou survie?

Schéma de l'étude radiothérapie : maladies localisées

Chimiothérapie
d'induction



HLFR :
- site défavorables
(autres que GU, HN,
orbite, biliaire)
- ≥ 18 ans

2 questions :

- Stratégie de séquence : néo-adj vs adj
- Escalade de dose pour HLFR

Schéma de l'étude radiothérapie : maladies métastatiques



Spécificités des RMS M+ :

- Si 1 lésion ou + pulm : RTH bi-pulmonaire (15Gy/10fr) +/- SBRT
- Ascite tumorale ou atteinte péritonéale : RTH abdominale in toto (24 Gy/16fr)
- M+ cérébral : RTH stéréo ou in toto

Modified Oberlin Prognostic Score (1 point for each adverse factor):

- Age $\geq 10y$
- Extremity, Other, Unidentified Primary Site
- Bone and/ or Bone Marrow involvement
- ≥ 3 metastatic sites

Unfavourable metastatic disease: 2- 4 adverse factors

Favourable metastatic disease: 0-1 adverse factors

Essais à venir / en cours d'ouverture

- RADIOSARC

- HYPOSARC

RADIOSARC : Searching for specific gene signature(s) of sensitivity/resistance to neoadjuvant radiotherapy in adult with resectable soft tissue sarcomas limbs

- RTH néo adj ou post op? manque d'outil prédictif pour stratégie
- signature « CINSARC » du radiothérapeute?
- CLB, Dr Sunyach
- Programme Recherche Translationnel Cancérologie (PRT-K)
- 16 sites réseau NETSARC, database NETSARC et CONTICABASE

RADIOSARC

- **Obj I**: trouver une signature transcriptomique prédictive de sensibilité/résistance à la RTH dans les STS des membres
 - **CJP** : signature d'expression génique par RNAseq et % C tum viables sur pièce opératoire
RC : < 10% C viables
- **Obj II**: identifier les biomarqueurs de sensibilité/résistance à la RTH
 - **CJS** : % nécrose, CL 1 et 2 ans, délai rechute, SSP, qualité d'exérèse

RADIOSARC

- S pléiomorphe indifférencié / lipoS dédiff / lipoS myxoïde / LéiomyoS / MyxofibroS
- 2 cohortes : 1 rétrospective (200 pts, validation externe) et 1 prospective (100 pts, validation interne)

- Adult limb STS
- Treated by preoperative RT
- A retrospective cohort
- A prospective validation cohort

Collection of
archival Tumor
sample



FFPE tumor block



Tumor
sample QC



RNA
Extraction



RNASeq
analysis

Bioinformatics and
biostatistics analyse to
identify gene signature
predictive to response to
RT

Collection of clinical data from French sarcoma database

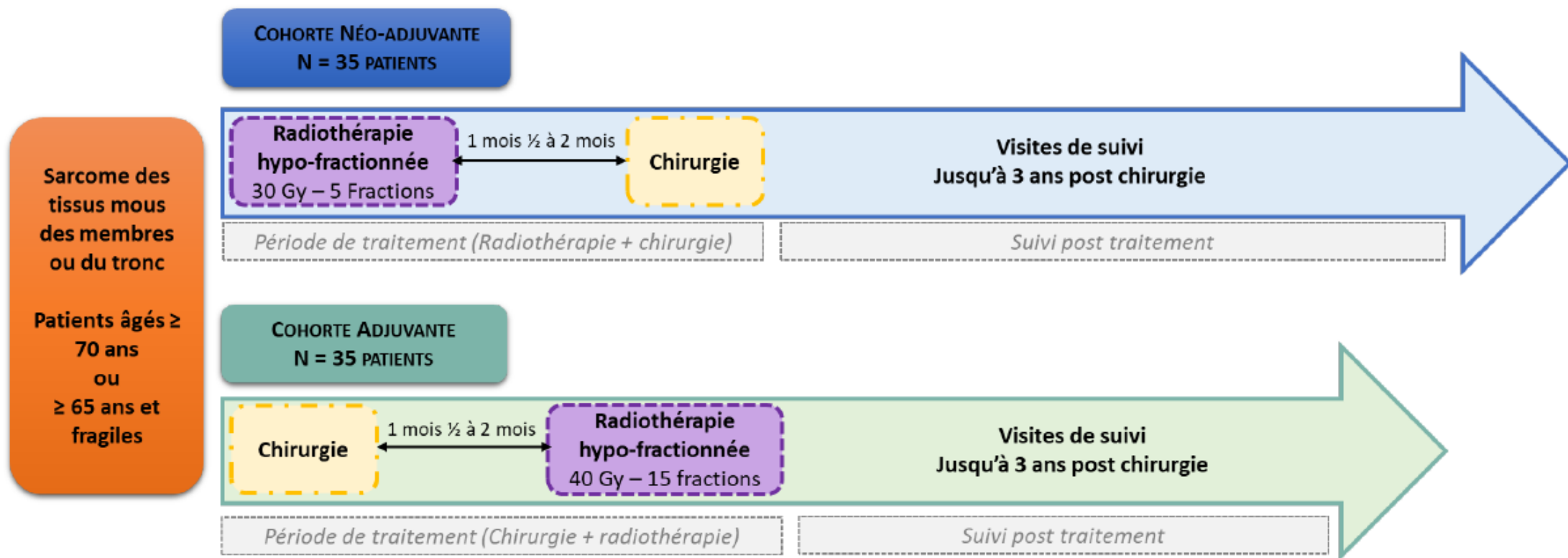
HYPOSARC

- Pr Guillaume VOGIN/
Dr Justine ATTAL KHALIFA

Etude de phase II évaluant la radiothérapie HYPOfractionnée en pré ou postopératoire chez les patients âgés (≥ 70 ans) ou « fragiles » (≥ 65 ans) porteurs d'un SARCome des tissus mous des membres ou du tronc.

- Rationnel : avantage radiobiologique de l'hypofractionnement sur T radio-résistantes, temps ttt plus court
- Risque : augmentation tox sur T sains à renouvellement rapide (épiderme++) => risque augmentation complications chirurgicales
- Obj I : évaluer un ttt hypofractionné (néo-adj ou adj) sur cicatrisation de la plaie chez pts > 70 ans ou > 65 avec fragilités pour S membres et tronc

HYPOSARC



HYPOSARC

- CJP : taux de pts sans complications chirurgicales majeures dans les 6 mois post-opératoires

O'Sullivan : chirurgie secondaire pour réparation de la plaie (débridement, drainage, fermeture II de la plaie) ou nécessité de PEC invasive type aspiration sérome ou ré-hospitalisation pour soins type ATB ou pansement profond pendant + 120 j

- CJS : SSM, CL, PCR, QoL, autonomie et paramètres gériatriques, toxicités tardives