













BIONIKK



A phase II BIOmarker driven trial with Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR-tKi in naive metastatic Kidney cancer

Yann-Alexandre Vano

Oncologie Médicale HEGP, Paris



















Appel d'offre « Carte d'Identité des Tumeurs »

2007, Stéphane Oudard

Projet de caractérisation des tumeurs du rein de patients avec un ccRCC métastatique traité en L1 par Sunitinib.

Transcriptome, mutations, SNP, méthylation, IHC

Etude multicentrique: Rennes, HEGP, Louvain...

Molecular Subtypes of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Are Associated with Sunitinib Response in the Metastatic Setting

Benoit Beuselinck^{1,2,3,5}, Sylvie Job⁶, Etienne Becht^{2,3,4}, Alexandra Karadimou^{1,2,3}, Virginie Verkarre^{2,7}, Gabrielle Couchy^{1,2,3}, Nicolas Giraldo^{2,4}, Nathalie Rioux-Leclercq⁸, Vincent Molinié⁹, Mathilde Sibony^{2,10}, Reza Elaidi⁵, Corinne Teghom⁵, Jean-Jacques Patard¹¹, Arnaud Méjean^{2,5}, Wolf Herman Fridman^{2,3,4}, Catherine Sautès-Fridman^{2,3,4}, Aurélien de Revniès⁶. Stéphane Oudard^{2,5}, and Jessica Zucman-Rossi^{1,2,3,5}

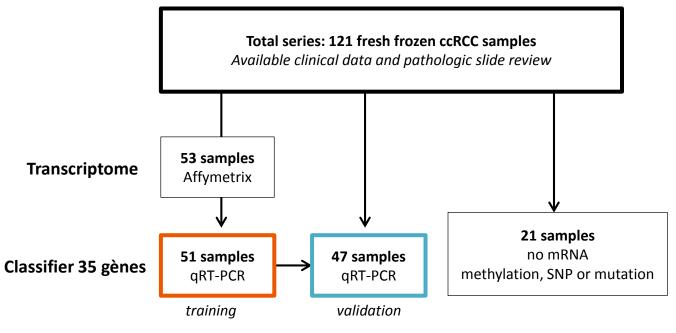








Matériel tumoral / analyses







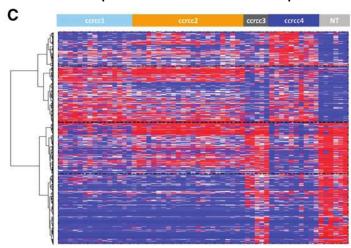




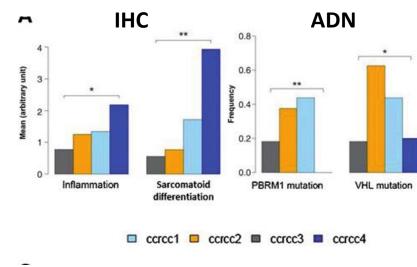
4 groupes distincts, ccrcc1 à 4

Analyse non-supervisée

Heatmap of the most variant probeset



4 groupes distincts en ARNm



Distincts en ADN et IHC

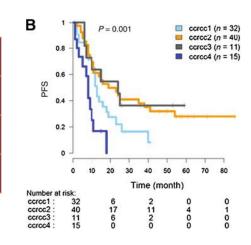


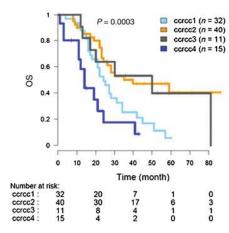




Réponses au Sun. et survies distinctes ccrcc1&4 vs 2&3

IMDC	ccrcc1	ccrcc2	ccrcc3	ccrcc4
ORR (%)	41	53	70	20
PFS (m)	13	19	24	8
OS (m)	24	35	50	14





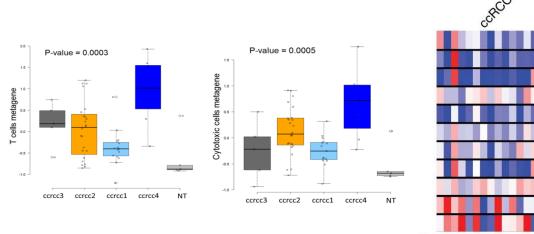


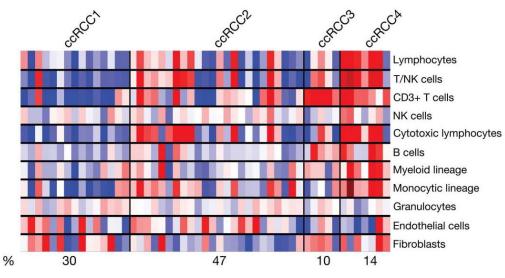






Répartition des pop. immunitaires différentes







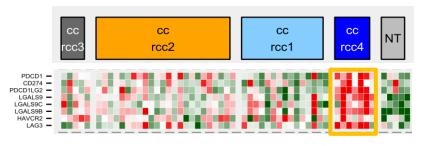


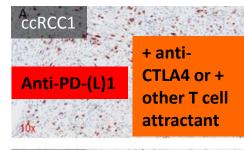




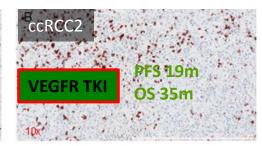
Forte infiltration CD8+ « exhausted » groupe ccrcc4

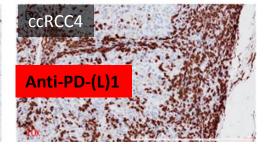
T cell inhibition













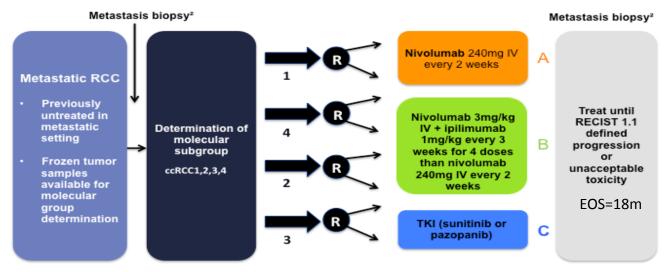






Premier essai d'adaptation des traitements en fonction des caractéristiques moléculaires de la tumeur





I Endpoint: Overall response rate

N=150 15 French centers 1st inclusion in May 2017 EUDRACT #: 2016-003099-28

SPONSOR: ARTIC (Reza Elaidi)

PI: Dr Yann Vano









Objectifs de l'étude

Critère principal: Taux de réponse objective en fonction du bras de TT et du GM

Principaux critères secondaires:

- PFS, OS en fonction du bras de TT et du GM
- DOT, DOR
- Safety
- Exploratory biomarkers

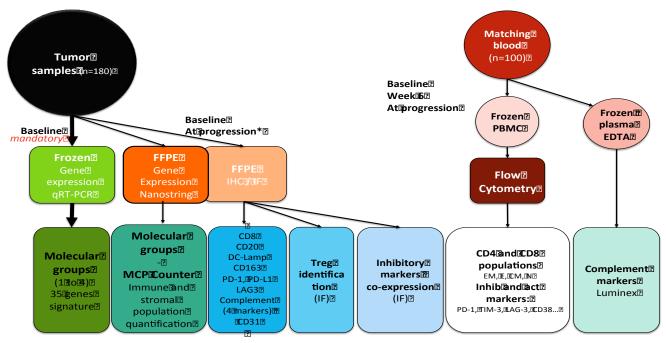








Biomarqueurs exploratoires



*if&afely@cheivable2









Considérations statistiques

Critère principal: Taux de réponse objective en fonction du bras de TT et du GM

- Etude non comparative (8 bras de tt!),
- Design hiérarchique Bayésien
- Pas de calcul formel de nombre de patients
 - 200 patients screenés pour 150 patients randomisés









Actuellement

- 1ère date de MEP: 29 mars 2017
 - dernière MEP: 16 jan. 2018
 - nb de centres: 15
- 1^{er} patient screené: 31 mai 2017
- Nb de patients screenés: 93 (dont 10 en cours)
- Nb de patients randomisés: 62
 - 7 pts/mois depuis le 1^{er}, 10/mois depuis jan 18
- 25% de screen failure
 - 50% pour motifs clinico-biologique, 50% pour matériel tumoral insuffisant









Recrutements*

Centre	PI	Nb Randomisé	En Screening
IMM	Dr. Bennamoun	14	0
HEGP	Dr. Vano	10	0
Centre Oscar Lambert-Lille	Dr. Amela	10	1
Institut cancerologie HCL	Dr. Maillet	6	0
Hôpital H. Mondor	Pr. Tournigand	5	1
Strasbourg	Dr. Barthelemy	4	0
Centre Antoine Lassagne (Nice)	Dr. Borchiellini	3	2
Institut Paoli Calmettes (IPC) - Marseille	Dr. Gravis	3	0
Institut Claude Regaud- Toulouse	Dr. Chevreau	2	2
Centre Eugene Marquis (Rennes)	Dr. Laguerre	2	1
Cochin	Dr. Huillard	1	0
CHU Nimes	Pr. Houede	1	0
Centre Francois Baclesse	Pr. Joly	1	2
Bordeaux	Dr. Gross-Goupil	0	1
CHU Bretoneau (Tours)	Pr. Linassier	0	0
		62	10

TOP 3



Oscar IMM HEGP Lambret









Actualités

- 1ère réunion du DSMB en mars
- 2 centres en attente d'ouverture: Foch et IGR
- Amendement accepté par ANSM et par le CPP en date du 28/03/18
 - Inclusion possible des TFE3 et TFEB
 - Allongement période de screening: 35j au lieu de 28
 - Nouvelles analyses exploratoires (biomarqueurs circulants)
 - Possibilité de limiter à 3 doses de combo en cas de toxicité majeure de G3/4 avant de passer au nivolumab en monothérapie.
 - Patients en échec de screening mais groupés pourront être suivis









Remerciements

ARTIC

HEGP

Réza Elaidi Elena Braychenko Houda Belouhari Sara Sahli

José Balacacérès

Equipe INSERM1138

Catherine Fridman Hervé Fridman Chen-Ming Sun Guillaume Lacroix Lactitia Lacroix

Equipe INSERM1162

Jessica Zucman-Rossi Benoit Beuselinck Gabrielle Couchy

La Ligue contre le cancer

Aurélien de Reyniès Sylvie Job

Investigateurs

Stéphane Oudard Constance Thibault Emilie Boissier Arnaud Méjean MO Timsit

Laure Fournier

Dr. Bennamoun

Dr. Amela

Dr. Maillet

Pr. Tournigand

Dr. Barthelemy

Dr. Borchiellini

Dr. Gravis

Dr. Chevreau

Dr. Laguerre

Dr. Huillard

Les patients et leur proches

Pr. Houede

Pr. Joly

Dr. Gross-Goupil

Pr. Linassier

Bristol-Myers Squibb



























BACKUP

