




PYNNACLE: une étude pour les patients atteints de tumeurs solides avancées hébergeant une mutation TP53 Y220C

Qu'est-ce que PYNNACLE ?

PYNNACLE (NCT04585750) est une étude mondiale sur inscription en cours de phase 1/2 visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du rezatapopt (PC14586). L'étude porte sur le rezatapopt seul, puis en association avec le pembrolizumab.¹ Vous pouvez vous rendre sur le site [PYNNACLEstudy.com](https://www.PYNNACLEstudy.com) pour savoir s'il existe un lieu d'étude clinique dans votre pays. Les participants sont tous atteints de tumeurs solides (**par exemple** cancers de l'ovaire, du poumon, du sein et de l'endomètre) hébergeant la mutation TP53 Y220C.¹

Participants	Phase 1 Monothérapie Rezatapopt	Phase 1b Traitement en association Rezatapopt + pembrolizumab*	Phase 2 Monothérapie Rezatapopt
<ul style="list-style-type: none"> Adultes-âgés d'au moins 18 ans Adolescents (Australie, Corée du Sud et États-Unis uniquement)-âgés d'au moins 12 ans pour un poids d'au moins 40 kg (90 lb) Tumeurs solides localement avancées ou métastatiques hébergeant une mutation TP53 Y220C avec gène KRAS de type sauvage 	 <p>Objectif de la phase 1 Identifier une dose de rezatapopt équilibrant l'effet anti-tumoral et les effets secondaires <i>Le recrutement est terminé</i></p>	 <p>Objectif de la phase 1b Identifier une dose de rezatapopt, en association avec le pembrolizumab, équilibrant l'effet anti-tumoral et les effets secondaires* <i>Le recrutement est terminé</i></p>	 <p>Objectif de la phase 2 Évaluer la réponse tumorale (TRO) à la dose recommandée de rezatapopt déterminée en phase 1 <i>Ouverte aux inclusions</i></p>

*Le pembrolizumab est un médicament destiné au traitement de plusieurs types de tumeurs solides.²

Comment participer à PYNNACLE ?

Pour participer à la phase 2 de l'étude PYNNACLE, vous devez :

- Présenter une tumeur solide localement avancée ou métastatique hébergeant la mutation TP53 Y220C
- Avoir déjà reçu un traitement anticancéreux

En Australie, en Corée du Sud et aux États-Unis uniquement, les adultes et les adolescents (âgés d'au moins 12 ans) peuvent participer s'ils pèsent au moins 40 kg (90 lb)

Hors de l'Australie, de la Corée du Sud et des États-Unis, seuls les adultes (âgés d'au moins 18 ans) peuvent participer à l'étude PYNNACLE

Vous ne pouvez pas participer à l'étude PYNNACLE si vous présentez l'un des éléments suivants :

- Métastases cérébrales, sauf stabilité neurologique
- Tumeur primitive du système nerveux central
- Antécédents de maladie leptoméningée, de compression de la moelle épinière (compression médullaire), de greffe d'organe ou de maladie gastro-intestinale qui peuvent avoir un impact sur l'absorption du médicament à l'étude
- Problèmes cardiaques, dont angor instable, hypertension non contrôlée, crise cardiaque dans les 6 mois précédant la sélection à l'étude, insuffisance cardiaque et anomalies du rythme cardiaque
- Mutation connue du gène KRAS, définie comme une variante d'un seul nucléotide

Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site www.PYNNACLEstudy.com

Où puis-je obtenir plus d'informations ?

Si vous souhaitez participer à une séance clinique, le service Leal Health peut vous aider à trouver l'essai qui vous convient, gratuitement.

Cliquez ici ou scannez ce code QR pour plus d'informations sur Leal Health



Vous pouvez également prendre rendez-vous auprès d'un spécialiste Leal de l'aide aux patients sur le site <https://calendly.com/clinicalteam/exploring-clinical-trials-with-us> afin de déterminer si PYNNACLE peut vous convenir, et de recevoir des réponses à toutes vos questions.

Formulaire de demande d'informations médicales

Destiné aux prestataires de soins de santé, ainsi qu'aux patients et à leurs aidants, pour leur permettre d'obtenir des informations médicales supplémentaires auprès de PMV Pharmaceuticals.

Cliquez ici ou scannez le code QR pour obtenir le formulaire de demande d'informations médicales



Vous trouverez plus d'informations sur la mutation TP53 Y220C, les tests de biomarqueurs et le rezatapopt sur la page suivante

Qu'est-ce que la mutation TP53 Y220C ?

La multiplication anarchique des cellules peut indiquer leur transformation en cellules cancéreuses.³ La protéine anti-oncogène p53 permet à l'organisme de lutter naturellement contre cette mutation.⁴ La protéine p53 surveille tout dommage subi par l'ADN susceptible d'entraîner la croissance d'une tumeur et ordonne aux cellules de s'autodétruire et de mourir s'il existe un risque qu'elles se transforment en cellules cancéreuses.^{4,5}

Il peut arriver que le gène TP53 subisse une mutation : il s'agit de la partie de votre ADN qui explique comment créer la protéine anti-oncogène p53.³ Dans ce cas, la protéine p53 ne remplira pas sa fonction, et toutes les cellules affectées qui sont endommagées peuvent devenir cancéreuses.⁶⁻⁹

Le gène TP53 peut subir une mutation de plusieurs façons différentes. L'une de ces variantes est appelée TP53 Y220C. Cette variante contient les instructions pour créer la protéine p53 Y220C mutée, qui ne remplit plus sa fonction normale.^{7,10-13}



Protéine p53 normale

Dans les cellules normales et saines, la protéine p53 se lie à l'ADN et surveille tout dommage pour aider à prévenir l'apparition d'un cancer.

Protéine p53 Y220C

La protéine p53 Y220C mutée a une forme différente et ne peut pas se lier à l'ADN



La mutation TP53 Y220C a été trouvée dans 1 % de toutes les tumeurs solides. La mutation apparaît dans environ 3 % des tumeurs ovariennes et dans environ 1 % des tumeurs du poumon, du sein et de l'endomètre.¹⁴

Que sont les tests de biomarqueurs, et comment fonctionnent-ils ?

Un biomarqueur est un indicateur biologique mesurable, tel que des mutations génétiques spécifiques ou un taux élevé d'hormones dans le sang. Les tests de biomarqueurs permettent d'identifier les mutations spécifiques liées à la croissance du cancer et de choisir des traitements ou de concevoir des essais cliniques sur des traitements expérimentaux qui les ciblent.^{15,16}

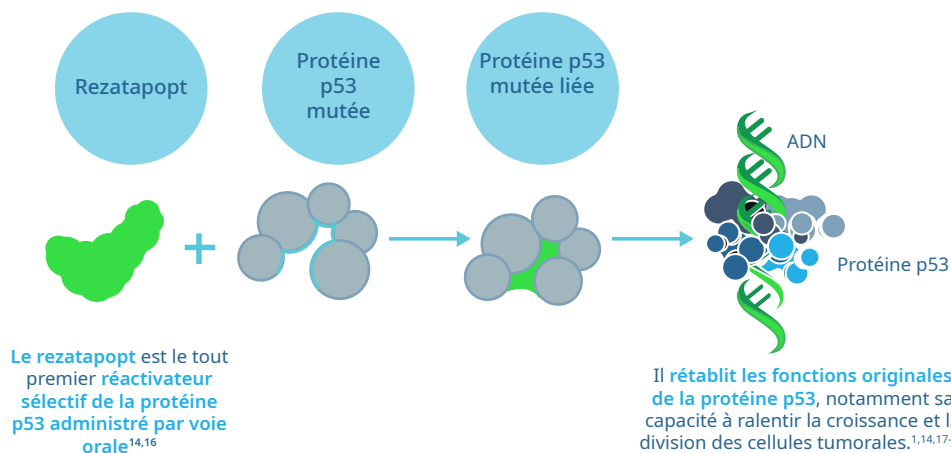
Grâce aux progrès de la recherche et de la technologie génétiques, il est désormais possible de créer votre carte génétique à partir d'un échantillon de sang ou de tissu. Ce processus, appelé « séquençage de nouvelle génération » (NGS), permet aux médecins de rechercher des mutations connues pour être associées au cancer, telles que la mutation TP53 Y220C.^{3,15}

Qu'est-ce que le rezatapopt ?

Le rezatapopt (PC14586) est un nouveau traitement expérimental évalué pour traiter les personnes atteintes de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques hébergeant une mutation TP53 Y220C.^{1,14,17}

Le rezatapopt réactive la protéine p53 Y220C mutée pour lui permettre de reprendre sa fonction anticancéreuse normale.^{14,16} Il s'agit du premier traitement expérimental capable de réactiver cette protéine mutée spécifique.¹

Le rezatapopt se lie sélectivement à la petite poche de la protéine mutée p53 Y220C et corrige la forme de la protéine pour rétablir la structure et la fonction normales de la protéine p53.^{1,14,17}



Références

1. ClinicalTrials.gov. NCT04585750. L'évaluation du PC14586 chez les patients atteints de tumeurs solides avancées hébergeant une mutation p53 Y220C. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585750> Consulté en janvier 2024; 2. MSD. KEYTRUDA (pembrolizumab): informations posologiques. 2024; 3. Ewait MD, et al. *JAMA Oncol.* 2019;5:1076; 4. Blagih J, et al. *J Cell Sci.* 2020;133:jcs237453; 5. Kastenhuber ER, et al. *Cell.* 2017;170:1062-1078; 6. Levine AJ. *Ann Rev Cancer Biol.* 2019;3:21-34; 7. Donehower LA, et al. *Cell Rep.* 2019;28:1370-1384.e5; 8. Baugh EH, et al. *Cell Death Differ.* 2018;25:154-160; 9. Yue X, et al. *J Mol Biol.* 2017;429:1595-1606; 10. Bouaou L, et al. *Hum Mutat.* 2016;37:865-876; 11. Blanden AR, et al. *Drug Discov Today.* 2015;20:1391-1397; 12. Baud MGJ, et al. *Eur J Med Chem.* 2018;152:101-114; 13. Tang Y, et al. *J Phys Chem B.* 2021;125:10138-10148; 14. Dumbrava EE, et al. Présentation orale au congrès de l'ASCO 2022, Chicago, IL, États-Unis. 3 au 7 juin 2022; 15. American Cancer Society. Tests de biomarqueurs et traitement anticancéreux. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/biomarker-tests.html> Consulté en janvier 2024; 16. American Cancer Society. La génétique et le cancer. <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/genes-and-cancer.html> Consulté en janvier 2024; 17. Dumble M, et al. *Cancer Res.* 2021;81:Abstract LB006; 18. Joerger AC, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:15056-15061.

Le rezatapopt (PC14586) est un traitement expérimental qui n'a pas été homologué par la Food and Drug Administration (FDA) américaine, l'Agence européenne des médicaments (EMA), ou toute autre agence de réglementation pour le traitement du cancer.