

GaLIEN

N°26

La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 26 – Février 2019

LE CHIFFRE DU MOIS

15

C'est le nombre de mesures phares détaillées par le CSIS.

Le 8ème Conseil Stratégique des Industries de Santé les a regroupées en quatre rubriques, dans son rapport intitulé : « Notre ambition pour les industries de santé » (juillet 2018).

1. Un accès plus rapide à l'innovation pour les patients

Parmi les cinq mesures phares, soulignons « Accélérer les procédures d'autorisation des essais cliniques et réduire les délais des procédures administratives d'accès au marché » et « Etendre les dispositifs d'accès précoce à l'innovation (ATU) ».

2. Recherche, formation : public et privé, ensemble pour relever les défis de demain

« Structurer l'écosystème des données de santé en France en créant le Health Data Hub, une des plus grandes bases de données de santé au monde » constitue la mesure phare n°9.

3. Mobiliser les filières pour préparer l'avenir

Les cellules CAR-T sont citées dans la mesure phare « Favoriser le développement d'une filière de médicaments de thérapie innovante ». Autre thématique : la sécurisation de l'approvisionnement en anticancéreux indispensables à risque fort de pénuries.

4. Un dialogue plus stable et plus prévisible

« Simplifier et rendre prévisible la régulation des médicaments » et « Préparer la réforme de l'évaluation des médicaments » sont deux des trois mesures phares de cette rubrique. La mise en place d'un « horizon scanning », anticipation des innovations à impact important, est citée parallèlement. (cf. [Galien 19](#))

[https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2018/07/dossier_de_presse - conseil strategique des industries de sante - 10.07.2018.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2018/07/dossier_de_presse_-_conseil_strategique_des_industries_de_sante_-_10.07.2018.pdf)

DANS L'ACTUALITE

ASCO 2018 : QUE RETENIR ? (PARTIE 2)

1 CHIP

La carcinose péritonéale est une localisation fréquente des métastases d'origine digestive (colorectale et gastrique) et gynécologique (ovarienne), synonyme d'une évolution grave de la maladie avec un impact majeur sur la survie des patients.

Depuis plusieurs années, s'est développé un traitement potentiellement curatif de la carcinose péritonéale qui combine une chirurgie de résection de tous les nodules (cytoréduction chirurgicale) et l'administration d'une chimiothérapie dans la cavité abdominale intra-péritonéale à haute température. Cette technique, dénommée

Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale (CHIP), est associée, dans des études rétrospectives, à une amélioration de la survie des patients ([Verwaal 2003](#), [Glehen 2004](#), [Glehen 2004](#)).

Le **Centre Oscar Lambret** pratique la CHIP depuis quelques années, à la fois dans les cancers **gynécologiques**, mais aussi dans les cancers digestifs, tout particulièrement pour le pseudomyxome péritonéal (seul traitement validé pour ce cancer primitif du péritoine) et la carcinose péritonéale d'origine colo-rectale.

Deux études françaises étaient présentées cette année à l'ASCO, évaluant l'apport de cette thérapeutique dans deux situations **digestives** différentes, à visée curative ou prophylactique.

1 - 1 CHIP à visée curative : Etude PRODIGE 7 ([Abstract LBA3503](#))

Deux cent soixante-cinq patients atteints de **carcinose péritonéale d'origine colorectale**, avec un indice de carcinose péritonéale (PCI) < 25 et réséquées chirurgicalement avec un résidu inférieur à 1 mm étaient randomisés entre CHIP à l'oxaliplatine *versus* chirurgie seule. Tous les patients devaient avoir reçu 6 mois de chimiothérapie associées au geste chirurgical (soit en périopératoire, soit en postopératoire). L'objectif principal de cette étude était la survie globale, avec un objectif d'augmentation de la médiane de 30 à 48 mois.

Deux cent soixante-cinq patients atteints de **carcinose péritonéale d'origine colorectale** (avec un indice de carcinose péritonéale (PCI) < 25) et réséquées chirurgicalement avec un résidu inférieur à 1 mm étaient randomisés entre CHIP à l'oxaliplatine *versus* chirurgie seule. Tous les patients devaient avoir reçu 6 mois de chimiothérapie associées au geste chirurgical (soit en périopératoire, soit en postopératoire). L'objectif principal de cette étude était la survie globale, avec un objectif d'augmentation de la médiane de 30 à 48 mois.

Les malades ont été randomisés avec un PCI médian de 10. La morbidité à 30 jours était identique dans les deux bras, avec, à 60 jours, une surmortalité dans le bras CHIP, qui était également associé à une durée moyenne de séjour supérieure de 5 jours.

Il n'y avait pas de différence de survie entre les deux bras, ni en survie globale (médiane de 41 mois dans les deux bras), ni en survie sans rechute (13 mois pour la CHIP *versus* 11 mois, NS). Seul le sous-groupe minoritaire de patients avec un PCI intermédiaire (11-15) semblait tirer un bénéfice de la CHIP en survie.

En conclusion, même si, dans des centres expérimentés, la CHIP ne semble pas avoir de surmortalité majeure, cette technique ne semble pas apporter de gain de survie et ne peut être considérée comme un standard.

Il est ensuite important de souligner la survie particulièrement importante pour le groupe contrôle, témoignant d'une maîtrise de la technique chirurgicale dans les centres experts et la nécessité de pratiquer celle-ci dans ces centres ayant un volume d'activité et une expertise reconnue.

Enfin, seule une étude dans le sous-groupe à PCI intermédiaire permettrait de confirmer l'intérêt de cette technique dans cette population et de la positionner dans une stratégie globale de prise en charge, en même temps que la chimiothérapie intensifiée.

1 - 2 CHIP à visée préventive : étude PROPHYLOCHIP ([Abstract 3531](#))

Suite aux travaux d'Elias ([2006](#)) sur le risque de rechute péritonéale des cancers coliques à haut risque, l'étude Prophylochip avait été lancée pour démontrer l'intérêt d'un second look chirurgical avec CHIP en fin de chimiothérapie adjuvante pour des **cancers coliques opérés avec risque élevé de carcinose péritonéale**.

L'objectif principal était la survie sans rechute à 3 ans. Entre 2012 et 2015, 150 patients ont été randomisés dans 18 centres français entre surveillance et chirurgie de second look systématique et CHIP moins d'un mois après la fin de la CT adjuvante.

Les patients à haut risque étaient définis comme ayant été opérés d'un CCR perforés, ou avec métastases ovariennes, ou une maladie péritonéale minime réséquée en même temps que le primitif.

Un second look a été effectué chez 71 patients retrouvant une maladie péritonéale chez 52 % d'entre eux avec un PCI médian de 4. Une péritonectomie et une CHIP ont alors été réalisées chez 92 % des patients.

Il fut observé un taux de rechute péritonéale identique dans les deux bras (33 %), de même que les survies sans rechute et globale à 3 ans (respectivement dans le bras second look *versus* surveillance : 44 % *versus* 51 % et 79 % *versus* 80 %, NS).

Au final, même si le bien-fondé d'une surveillance attentive de ces patients reste justifié au vu du haut risque de rechute péritonéale, une attitude agressive de second look et CHIP prophylactique n'est pas justifiée par cette étude.



Synthèse et perspectives

Au vu des résultats de ces deux essais négatifs en **oncologie digestive**, la CHIP à l'oxaliplatine ne peut être considérée, en 2018, comme un standard de traitement de la carcinose péritonéale d'origine colo-rectale. Néanmoins, les patients doivent continuer à être adressés aux **centres experts** pour une cytoréduction chirurgicale.

PRODIGE 7 est le premier essai randomisé permettant d'évaluer, en soi, l'apport du bain de CHIP à l'oxaliplatine à l'issue d'une chirurgie de cytoréduction complète pour carcinose d'origine colo-rectale : jusqu'ici, les données disponibles ne portaient que sur la combinaison de ces deux modalités de traitement, comparées à la chimiothérapie systémique seule ou aux soins de support.

Il est primordial de rappeler que la carcinose péritonéale d'origine gastrique, colorectale, péritonéale primitive (pseudomyxome, mésothéliome) n'est plus systématiquement synonyme de situation palliative, devant des médianes de survie prolongées chez les patients éligibles (selon l'étendue de la carcinose, la lourdeur du geste envisagé et leurs co-morbidités) à une cytoréduction complète.

Les **perspectives** dans la prise en charge de la carcinose péritonéale en chirurgie digestive sont :

- l'ouverture d'essais avec d'autres molécules que l'oxaliplatine pour le bain de CHIP (mitomycine C)
- la définition de la place potentielle d'autres modalités d'administration de la chimiothérapie intra péritonéale avant chirurgie de cytoréduction pour en améliorer l'efficacité (PIPAC, cf plus bas)

Dans la prise en charge des **cancers ovariens**, l'étude randomisée récente ([van Driel, 2018](#)) a retrouvé un gain de survie sans récurrence et globale chez les patientes ayant reçu une CHIP en plus de la chirurgie complète.

Dans cette étude, 245 patientes étaient randomisées, avec un groupe avec chimiothérapie néo-adjuvante, chirurgie complète et chimiothérapie adjuvante comparé à un groupe avec chimiothérapie néo-adjuvante, chirurgie complète et CHIP et chimiothérapie adjuvante. Le protocole utilisé était le cisplatine 100 mg/m², pendant 90 minutes, à 40° C, avec administration concomitante de thiosulfate de sodium pour la prévention de l'insuffisance rénale induite par la cisplatine. Les patientes étaient prises en charge pour des cancers annexiels (trompe, ovaire ou péritoine primitif) de stade III, majoritairement des carcinomes séreux de haut grade (type histologique le plus fréquent). Les résultats sont encourageants, avec 14,2 mois (*versus* 10,7) et 45,7 mois (*versus* 33,9) de survie sans récurrence et globale pour le groupe ayant reçu la CHIP.



Pour les patientes prises en charge pour une carcinose d'origine annexielle par chimiothérapie néo-adjuvante au Centre Oscar Lambret, une CHIP est donc réalisée selon les modalités de l'étude. Un essai randomisé multicentrique devrait s'ouvrir bientôt pour confirmer l'intérêt de la CHIP en intervalle, mais également lors de chirurgie première.

Par ailleurs, chez les patients ayant une carcinose péritonéale non accessible à une résection à visée curative et/ou symptomatique (ascite abondante, syndrome subocclusif, douleurs abdominales...), le Centre Oscar Lambret propose désormais une nouvelle technique dite **PIPAC («Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy »)**, pour réduire l'intensité de la carcinose. L'objectif est de diminuer les symptômes de la maladie améliorant la qualité de vie des patients et d'envisager éventuellement une cytoréduction chirurgicale secondaire (+/- CHIP) en cas de réponse objective, à visée néo-adjuvante.

Publiée depuis 2013 ([Solaß](#)), cette technique permet d'administrer pendant 30 minutes, par coelioscopie, cisplatine (7,5 mg/m²) et de la doxorubicine (1,5 mg/m²), soit de l'oxaliplatine (92 mg/m²), soit de la mitomycine C (1,5 mg/m²). Les patients sont hospitalisés deux nuits, pour permettre une hydratation intra-veineuse avant l'administration de la chimiothérapie et une surveillance la nuit qui suit l'anesthésie générale. Un parcours clinique a été élaboré entre chirurgiens, anesthésistes et oncologues, accessible par tous sur ennov.

Dans les études publiées ([Nowacki 2018](#), [Gockel 2018](#)), la PIPAC intervient entre une à deux cures de chimiothérapie IV, toutes les 6 à 9 semaines d'intervalle. Une récente étude de phase I propose d'autres doses pour les chimiothérapies utilisées lors de carcinoses d'origine gynécologique : cisplatine à 10,5 mg/m², et doxorubicine 2,1 mg/m², mais sans avoir cherché la dose maximale tolérable ([Tempfer 2018](#)).

Les patients recevant une PIPAC au Centre Oscar Lambret sont inscrits au registre international des PIPAC et des études multicentriques sont en cours d'élaboration.

2 Essai CARMENA LBA3 ([Abstract LBA 3](#))

Le Pr Méjean (HEGP) présentait les résultats de cet essai de phase III, débuté en 2009 et auquel le Centre Oscar Lambret a participé. Il portait sur 450 patients présentant un **cancer du rein métastatique d'emblée**, les



randomisant entre néphrectomie puis sunitinib (traitement de référence) *versus* sunitinib seul.

En effet, avant l'arrivée des anti-angiogéniques en 2005, les essais de l'EORTC (30947) ou du SWOG (8949) prônaient une néphrectomie cytoréductrice avant immunothérapie.

Après un suivi médian de 50,9 mois, la médiane de survie globale était de 18,4 mois dans le groupe sunitinib seul *versus* 13,9 mois pour l'association médico-chirurgicale, soit un HR de 0,89 (IC 95% : [0,71-1,10] pour cette étude de non infériorité ayant pour objectif d'HR $\leq 1,2$). Le taux de survie sans récurrence et le bénéfice clinique (contrôle de la maladie au-delà de 12 semaines) étaient meilleurs également dans le **bras sunitinib seul**.

Les patients atteints d'un cancer du rein d'emblée métastatique de risque intermédiaire ou élevé en bon état général peuvent donc se voir proposer un traitement médical seul.

Remerciements : Dr A Carnot, Dr F El Hajbi, Dr N Hudry, Pr N Penel, Dr W Tessier

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

*Pr P. Arnaud (Paris), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Pr B. Décaudin (Lille),
Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux), Dr M. Yilmaz (Lille)*

CPPCC : Centre de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique en Cancérologie
Directeur de publication : Pr E. Lartigau - Directeur Général du Centre Oscar Lambret
Comité de rédaction : Pr JL. Cazin - Dr D. Cochelard