

# GaLIEN

Centre Oscar Lambret  
UNICANCER HAUTS-DE-FRANCE

## N°32

La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 32 – JANVIER 2020

## LE CHIFFRE DU MOIS

# 8

C'est le nombre de tendances conduisant le changement dans le développement clinique en oncologie identifiées par l'IQVIA° Institute for human data science.

Cet institut est issu de la fusion entre IMS Health et Quintiles, organisation de recherche sous contrat.

Dans sa publication « [Global Oncology Trends 2019](#) », il livre sa vision sur les évolutions en termes de développement thérapeutique, clinique et les implications au niveau des systèmes de santé.

La rubrique « **activités de recherche et développement** » de ce document répertorie huit tendances lourdes :

- technologies digitales en santé
- Patient-Reported Outcomes Measures et Patient-Reported Experience Measures
- données de vie réelle
- analyses prédictives et intelligence artificielle
- nouveaux types de médicaments anticancéreux
- disponibilité et facilité d'utilisation de biomarqueurs
- patients présélectionnés et recrutement direct de patients
- changements des réglementations.

## DANS L'ACTUALITE

### ASCO 2019 : QUE RETENIR ? (PARTIE 2)

**1.1** Les **cancers du sein** sont une maladie hétérogène. Les **signatures génomiques** ont permis de les classer et d'estimer leur risque de récurrence pour orienter la stratégie thérapeutique. Pour le sous-type moléculaire luminal A, considéré comme de bon pronostic, il est recommandé de ne pas proposer de chimiothérapie adjuvante.



Cependant, dans le travail présenté par le Dr Hajjaji et al. ([Abstr. 3077](#)), des cas discordants de tumeurs luminal A à haut risque de récurrence ont été identifiés à partir d'une cohorte de 222 patientes testées au **Centre Oscar Lambret** avec la signature PAM50. Ils représentaient 19 % des patientes de la cohorte. Le profilage protéomique de ces cas au sein du Laboratoire de recherche partenaire PRISM (Inserm U1192) a révélé que ces cancers du sein luminal A à haut risque avaient probablement un défaut d'activation de l'inflammation et du système immunitaire qui les rendait plus agressifs. Pistes moléculaires intéressantes pour des tumeurs sans stratégie thérapeutique définie !

L'essai clinique de non-infériorité de phase III [TAILORx](#) (10 273 patientes ayant un cancer du sein RH+ HER2 négatif N0) avait déjà montré les très faibles taux de récurrence des patientes N0 ayant un risque génomique de récurrence bas traitées par hormonothérapie adjuvante. Les résultats présentés à l'ASCO de [TAILORx](#) ont montré

l'absence de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante chez les patientes de plus de 50 ans dont la tumeur a un risque de récurrence intermédiaire avec la signature génomique Oncotype DX (RS 11-25, 6711 patientes). Les résultats complémentaires présentés cette année (Sparano et al., [Abstr. 503](#) et [NEJM, 2019](#)) ont montré qu'un score associant à la fois facteurs cliniques/pathologiques et l'estimation génomique permettait une meilleure estimation du risque. Finalement, la génomique n'éclipse pas encore les facteurs cliniques et pathologiques !

Les experts nommés par l'HAS pour évaluer l'utilité clinique des signatures génomiques pour guider la décision de chimiothérapie adjuvante pour les cancers du sein au stade précoce ([Rapport 2019](#)) ont estimé que les données actuellement disponibles ne démontrent pas une utilité clinique de ces signatures. Elles restent ainsi sur un financement RIHN. Cependant, leur évaluation a permis d'identifier une population de patientes pour qui la HAS considère, qu'en l'état actuel des connaissances, il existerait potentiellement et dans le cadre de la recherche et de l'innovation, un intérêt à évaluer l'utilisation des signatures génomiques chez certaines patientes en incertitude décisionnelle : adénocarcinome infiltrant, pT1c-2 pN0-N1mi, de grade 2 et sans indication préalable de chimiothérapie au vu des autres critères de mauvais pronostic.

Les résultats de TAILORx ont été récemment intégrés aux recommandations de l'[ASCO](#) sur l'utilisation de biomarqueurs pour guider la décision thérapeutique chez des patientes traitées pour un cancer du sein à un stade précoce.

Une analyse exploratoire présentée au [congrès SABCS 2019](#) de l'essai clinique MINDACT (signature génomique MammaPrint) suggère que les patientes de 40 à 50 ans ayant une tumeur luminale HER2 négative à risque clinique de récurrence élevé, mais à risque génomique bas, tirent un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante plus important que les patientes de plus de 50 ans. Comme dans l'étude TAILORx, intégrer l'âge au risque génomique semble important.

L'intérêt d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante a été évalué par un 8<sup>ème</sup> essai clinique... L'essai italien de Del Mastro et al. ([Abstr. 504](#)) a randomisé 2 056 patientes ménopausées ayant reçu 2 à 3 ans de tamoxifène, pour recevoir, soit 2 à 3 ans de létrozole, soit 5 ans de létrozole (5 ans vs 8 ans d'hormonothérapie au total). Les résultats n'ont pas montré de différence sur la DFS (objectif principal de l'étude).

L'idéal serait d'avoir des outils permettant d'identifier quelles patientes peuvent tirer un bénéfice d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante. Ce besoin médical a été exploré par l'étude Trans-aTTom, réalisée à partir de l'analyse du sous-groupe N+ (n = 583) de l'essai aTTom (n = 6 956). Les résultats suggèrent que la signature génomique BCI (Breast Cancer Index) pourrait être prédictive d'un bénéfice de l'extension de l'hormonothérapie (Bartlett et al., [Abstr. 505](#)). En cas de validation de BCI, difficile d'amortir le coût avec une enveloppe RIHN... pour deux signatures génomiques en adjuvant dans les cancers du sein, une pour la chimiothérapie et une autre pour l'hormonothérapie...

*Remerciements : Dr N. Hajjaji*

## 1.2 Deux études, auxquelles le [Centre Oscar Lambret](#) a participé, ont conduit à une modification des pratiques de prise en charge des [cancers du sein métastatiques](#).

La première est l'étude [IMpassion130](#) ([Abstr. 1003](#)). Schmidt a présenté une mise à jour de la survie globale dans cette étude de phase III évaluant un traitement par nab-paclitaxel plus atezolizumab ou placebo chez des patientes présentant un cancer du sein triple négatif métastatique non précédemment prétraitées.

Neuf cent patientes ont été incluses. Une stratification a été réalisée selon le statut tumoral PD-L1 (avec évaluation centralisée, IHC 0 vs IHC 1, 2, 3), la présence de métastases hépatiques (oui vs non) et un traitement antérieur en situation (néo)adjuvante (oui vs non).

Les patientes ont été randomisées en deux bras (1:1) : atezolizumab (840 mg toutes les 2 semaines) + nab-paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup>, 3 semaines/4) versus Placebo + nab-paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup>, 3 semaines/4).

Les premiers résultats présentés lors de l'[ESMO 2018](#) et publiés ([NEJM, 2018](#)) avec un suivi médian de 13 mois montraient un allongement de 1,7 mois en Survie Sans Progression pour l'ensemble de la population (HR 0,80 ; IC 95 % 0,69 - 0,92 ;  $p=0,002$ ) et de 2,5 mois dans le groupe PD-L1 + (HR 0,62 ; IC 95 % 0,49-0,78 ;  $p < 0,001$ ). La Survie Globale était majorée de presque 10 mois (de 15,5 à 25 mois) dans le sous-groupe PD-L1 + (HR 0,62 ; IC 95 % 0,45 - 0,86), ce qui a conduit la FDA à accélérer l'approbation de l'association pour les cancers du sein triple négatifs PDL1 + en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.

Après un suivi médian de 18 mois, 24 patientes sont perdues de vue dans chaque bras. Sur les 900 patientes incluses, 255 et 279 sont décédées respectivement dans les bras atezolizumab et placebo ; 39 (9 %) et 13 (3 %) sont encore en traitement. L'étude est négative en termes de Survie Globale pour l'ensemble de la population, 21 mois dans le bras atezolizumab vs 18,7 dans le bras placebo (HR 0,86 ; IC 95 % 0,72 - 1,02 ;



$p=0,0777$  NS). La Survie Globale est significativement allongée de 7 mois dans le sous-groupe PD-L1 + (25 mois dans le bras atezolizumab vs 18 mois dans le bras placebo) (HR 0,71 [95 % CI : 0,54, 0,93]).

Depuis le 19 août 2019, l'atezolizumab (Tecentriq®) peut être utilisé dans le cadre d'une ATU de cohorte avec l'indication suivante : en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résecable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 1\%$  et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

La seconde étude est **MONALEESA-7** ([Abstr. 1008](#)).

Les résultats en Survie Globale de cette essai de phase III ont été présentés par Hurvitz et publiés ([NEJM, 2019](#)). Cette étude concernait exclusivement des patientes non ménopausées traitées par hormonothérapie + ribociclib ou placebo pour un cancer du sein métastatique récepteurs hormonaux positifs HER2 négatif, sans hormonothérapie préalable en situation avancée.

Les patientes recevaient, au choix de l'investigateur, soit du tamoxifène, soit un inhibiteur de l'aromatase associé à la gosereline. Elles étaient randomisées (1:1) pour recevoir, en association, soit du ribociclib soit un placebo. Six cent soixante-douze patientes ont été incluses. Une stratification a été réalisée selon la présence de métastases hépatiques ou pulmonaires (oui vs non), une ligne de chimiothérapie antérieure en situation avancée (oui vs non) et l'hormonothérapie associée (tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase + gosereline).

La Survie Sans Progression est le critère principal, mais la Survie Globale, dans cette étude, est un critère secondaire clé, ce qui signifie que l'étude était construite pour pouvoir détecter une différence de Survie Globale.

Cette analyse pré-spécifiée a été réalisée après la survenue de 192 événements. Après 34,6 mois de suivi, 35 % des patientes du bras ribociclib sont toujours en cours de traitement, contre 17 % dans le bras placebo. La médiane de Survie Globale est de 40,9 mois dans le bras placebo et n'est pas encore atteinte dans le bras test, avec un HR de 0,71,  $p=0,00973$ .

La PFS 2 (temps écoulé entre la randomisation et la progression sous une prochaine ligne de traitement), est également plus longue dans le bras ribociclib, médiane non atteinte, contre 32 mois dans le bras placebo. L'analyse de sous-groupes ne permet pas d'identifier de facteurs réellement prédictifs du bénéfice du ribociclib.

Il s'agit de la première étude démontrant un bénéfice en Survie Globale d'un inhibiteur de CDK4/6 chez des patientes non ménopausées.

Depuis, l'étude MONARCH 2 a montré un bénéfice en survie globale de l'abemaciclib associé au fulvestrant chez des patientes pré ou post ménopausées traitées pour un cancer du sein RH positifs HER2 négatif ayant progressé sous une première ligne d'hormonothérapie ([JAMA, 2019](#)).

Le ribociclib est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, RH positifs et HER2 négatif en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LHRH.

*Remerciements : Dr A. Mailliez*

- 2.1** L'essai randomisé **TPExtreme** ([Abstr. 6002](#)) a comparé le schéma TPEX au protocole de référence EXTREME ([Vermorken et al., NEJM, 2008](#)) en première ligne chez 539 patients présentant un **carcinome de la tête et du cou** en récurrence ou métastatique (1:1).

Le bras expérimental TPEX était constitué de 4 cycles de cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) - docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) - cetuximab (anti-EGFR à 400 mg/m<sup>2</sup>) avec G-CSF, toutes les trois semaines, suivis d'une maintenance toutes les deux semaines par cetuximab (500 mg/m<sup>2</sup>).

Le bras de référence EXTREME était constitué de 6 cycles de cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup>) - 5 fluorouracile (4 000 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion de 96 h) - cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup>), toutes les trois semaines, suivis d'une maintenance hebdomadaire par cetuximab (250 mg/m<sup>2</sup>).

La survie globale médiane était de 14,5 mois dans le bras TPEX vs 13,4 mois dans le bras EXTREME. Différence non significative : HR = 0,87 (IC 95 % : 0,71 – 1,05,  $p=0,15$ ).



Les toxicités de grade supérieur ou égal à 4 étaient de 34 vs 50 % ( $p < 0,001$ ).

En pratique, le protocole TPEx est mieux toléré, mais attention aux entérocrites neutropéniques au taxotère. Il permet de gagner du temps (4 cycles au lieu de 6) et de s'affranchir de la recherche d'un déficit en DPD (pas de 5 fluorouracile). Cetuximab (500 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines) est validé en maintenance.

L'avenir sera-t-il une immunothérapie en première ligne ? Pembrolizumab (KEYNOTE 048) ou l'association nivolumab - ipilimumab ?



**2.2** Présentée par Even et al. ([Abstr. 6032](#)), l'étude multicentrique non contrôlée de phase II **TOPNIVO**, à laquelle le **Centre Oscar Lambret** a participé, a inclus 199 patients présentant un carcinome de la tête et du cou en récurrence et/ou métastatique résistant au platine en progression. Ils recevaient le nivolumab (3 mg/kg) toutes les 2 semaines.

L'analyse intermédiaire de cet essai n'a pas montré de toxicités additionnelles du nivolumab par rapport à ce qui avait été précédemment décrit ; la fréquence des toxicités de haut grade a confirmé les résultats précédents de survie globale (7,7 mois) et apporté de nouvelles données de survie chez les sous-groupes de malades.

*Remerciements : Dr G Lefebvre*

#### 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