

GaLIEN

Centre Oscar Lambret
UNICANCER HAUTS-DE-FRANCE

N°36

La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 36 - SEPTEMBRE 2020

LE CHIFFRE DU MOIS

3

C'est le nombre de thèmes retenus par le Conseil Scientifique International de l'Institut National du Cancer.

Parmi les [recommandations](#) émises, le Conseil a retenu les **thèmes** suivants :

- améliorer la prévention
- améliorer la qualité de vie des patients
- cibler certains types de cancers dont les taux de survie sont les plus faibles.

Le [dernier rapport](#) du **Plan cancer 2014-2019** présenté au président de la République détaille les actions réalisées dans les 17 objectifs. Parmi celles-ci : encadrement du déploiement des thérapies par CAR-T cells, accompagnement des patients et des professionnels autour des médicaments innovants, déploiement d'un horizon scanning, programme d'analyse prospective.

La **stratégie décennale** de lutte contre les cancers (2021-2031) est attendue pour la fin d'année, après consultation. La [contribution d'Unicancer](#) a fait état de 20 propositions, au sein desquelles :

- intensifier les efforts de recherche permettant d'identifier de nouvelles mutations somatiques afin de développer des médicaments ciblés moins toxiques et adaptés à celles-ci
- répondre aux problématiques liées aux médicaments innovants (évaluation précoce de la réponse à ces traitements, RCP moléculaires, centres de référence, données de vraie vie).

DANS L'ACTUALITE

IMMUNOTHERAPIES ET ANTI-ANGIOGENIQUES

Les années 2000 ont vu l'émergence des **traitements anti-angiogéniques**, ciblant notamment le VEGF ou son récepteur, dont le chef de file, le *bevacizumab*, anticorps monoclonal autorisé en France en 2004, a rapidement pu être rejoint par la classe des Tyrosines Kinases Inhibiteurs (TKI), tels que le *sunitinib*, autorisé en France en 2006 ou le *sorafenib*. Depuis, de nombreux autres médicaments (*afibercept*, *ramucirumab*, *axitinib*, *regorafenib*, *pazopanib*, *vandetanib*, *cabozantinib*, *lenvatinib*, *cediratinib*) ont été commercialisés, ayant une activité anti-angiogénique plus ou moins pure, les TKI étant souvent multicibles.

Durant la dernière décennie, et alors que le développement des anti-angiogéniques se poursuivait, c'est bien la révolution de l'**immunothérapie** qui s'est mise en marche, avec les résultats des anti-PD1 et anti-CTLA4 dans le traitement du mélanome (*nivolumab* et *ipilimumab*), puis dans d'autres pathologies et l'arrivée de nouveaux médicaments, ciblant notamment le complexe PD1/PDL1 ou le CTLA4 (*pembrolizumab*, *cemiplimab*, *avelumab*, *durvalumab*, *atezolizumab*, *tremelimumab*).



Ces deux types de traitements sont dirigés chacun contre l'une des dix caractéristiques des cellules tumorales : l'induction de l'angiogénèse et l'échappement au système immunitaire¹.

Dès lors, la question de l'utilisation d'une **combinaison de ces deux classes thérapeutiques** s'est posée. En effet, le VEGF tumoral, en sus de son rôle dans l'angiogénèse qui aboutit à une néo-angiogénèse anormale tumorale, induit l'expression de PDL1 et 2 sur les cellules endothéliales (freinant la prolifération, l'adhésion et l'extravasation des lymphocytes T) et inhibe la maturation des cellules dendritiques. Il induit également l'expression de PDL1 sur les cellules dendritiques matures et une prolifération de lymphocytes T régulateurs qui vont recruter les MDSC et TAMs et supprimer la prolifération, la viabilité et l'action des lymphocytes T effecteurs. L'action d'un anti-angiogénique va donc lever cette immunosuppression et normaliser transitoirement le système vasculaire tumoral favorisant l'infiltration des lymphocytes T².

Le modèle tumoral idéal pour le développement de cette association est le **cancer du rein**. En 2019, trois essais de phase III ont été publiés, évaluant une combinaison de traitement *versus* le traitement de référence en première ligne qu'était le *sunitinib* :

- l'essai **KEYNOTE 426** évaluait l'association *pembolizumab + axitinib*. Cette combinaison est ressortie positive sur la survie à un an (89,9 % vs 78,3 %), sur la PFS, sur le taux de réponse objective (59,3 % vs 35,7 %), avec un profil de toxicité similaire³. **Depuis quelques semaines, cette combinaison est disponible et remboursée dans le cadre d'une AMM.**
- l'essai **JAVELIN RENAL 101**, qui étudiait l'association *avelumab + axitinib*, a montré une amélioration de la PFS (13,8 vs 8,4 mois) et du taux de réponses objectives (55,2 vs 25,5 %), avec également un profil de toxicité similaire⁴.
- Enfin l'essai **IMmotion 151**, qui évaluait l'association *atezolizumab + bevacizumab*, a retrouvé une amélioration de la PFS chez les patients PDL1+ (11,2 vs 7,7 mois), une amélioration du taux de réponse objective (59,3 vs 35,7 %), avec moins de toxicité (40 vs 54 %)⁵.



Au-delà du cancer du rein, cette combinaison *atezolizumab + bevacizumab* permet un bénéfice en survie globale et en survie sans progression *versus sorafenib* dans le cadre du traitement du **carcinome hépatocellulaire avancé** (étude **IMbrave150**)⁶. **Une ATU de cohorte a été accordée récemment et nous permet d'instaurer ce traitement dès la première ligne.**

De nombreux essais de phase I, II ou III sont en cours sur ce sujet et nous permettront peut-être d'accéder à une telle combinaison dans d'autres situations cliniques, comme, par exemple, dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, chez lequel nous attendons les résultats de l'étude de phase III **IMpower150**.

Sources :

1 : Hanahan D. et al., Cell (2011)

2 : Missiaen R. et al., Semin Cancer Biol (2018)

3 : Rini BI et al., N Engl J Med (2019)

4 : Motzer RJ et al., N Engl J Med (2019)

5 : Rini BI et al., The Lancet (2019)

6 : Finn RS et al., N Engl J Med (2020)

Remerciements : Dr A. Carnot

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
Rédacteur en chef : Pr JL Cazin