

GaLIEN

Centre
Oscar Lambret
un|cancer HAUTS-DE-FRANCE



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 52 - MARS 2023

Le chiffre du mois

10

C'est le nombre de propositions issues de la [plateforme participative d'Unicancer](#).

Cette consultation a couvert les thématiques suivantes :
mortalité, prévention et dépistage, parcours de soins, accès aux soins et à l'innovation, patients et proches aidants, stratégie de santé, parcours des professionnels de santé, établissements de santé relevant du service public, financements, recherche et innovation.

Concernant ce dernier point, la synthèse a souligné les nombreux freins existant aujourd'hui, de même que les difficultés thérapeutiques, organisationnelles et technologiques d'accès aux innovations. Elle plaide pour la mise à disposition d'un **environnement favorable à la recherche et à l'innovation**, en soulignant les (r)évolutions en cours, parmi lesquelles les **anticancéreux**, toujours plus efficaces.

Rédacteur : Pr Jean-Louis Cazin

Dans l'actualité



COMBINAISONS IMMUNOTHERAPIES ET INHIBITEURS DE TYROSINE KINASES (TKI)

1. Cancers du rein (Dr D. Pannier)

Pendant de longues années, le traitement de référence dans le cancer du rein en première ligne métastatique, quel que soit le groupe pronostique de la classification IMDC (bon pronostic, intermédiaire ou défavorable), fut le sunitinib, un TKI anti-angiogénique oral.

Depuis 2018 et la publication de l'essai de RJ Motzer et al. (N Eng J Med, 378, 1277-90) démontrant un bénéfice en survie globale (HR = 0,63 ; $p < 0,01$) de l'association d'une **double immunothérapie** par nivolumab + ipilimumab en première ligne dans le cancer du rein à cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable, le traitement des cancers du rein s'est totalement modifié.

Après la double immunothérapie, c'est une **combinaison d'immunothérapie** (pembrolizumab) **et de thérapie ciblée anti-angiogénique orale** (axitinib) qui a montré son efficacité par rapport au sunitinib en survie globale (HR = 0,53 ; $p < 0,0001$) et survie sans progression : 15,1 mois pour la combinaison *versus* 11,1 mois pour le sunitinib, HR = 0,69 ; $p < 0,0001$ (Rini BI et al., N Engl J Med, 2019, 380, 1116-27). Elle a trouvé sa place en première ligne dans tous les groupes pronostiques (AMM en mars 2020).

Depuis quelques semaines, une autre association d'immunothérapie + TKI anti-angiogénique oral (nivolumab + cabozantinib) vient d'obtenir son remboursement en France (AMM novembre 2021) avec un bénéfice pour l'association en survie globale (HR = 0,60 ; $p = 0,01$), en survie sans progression (16,6 mois contre 8,3 mois pour le sunitinib ; HR = 0,51 ; $p < 0,001$).

Une troisième association (pembrolizumab + lenvatinib) est en attente de remboursement dans cette même indication après son AMM obtenue en mars 2022 : bénéfice en survie sans progression de 23,9 mois dans le bras association *versus* 9,2 mois dans le bras sunitinib (HR 0,39 ; $p < 0,001$).

Toutes ces associations (immunothérapie + TKI) présentent cependant des toxicités attendues qui nécessitent un **suivi attentif et pluridisciplinaire coordonné** (cardiologique, néphrologique, dermatologique, gastroentérologique et endocrinien). En effet, outre les toxicités immuno-médiées, on retrouve les effets indésirables connus des anti-angiogéniques (HTA, syndrome mains pieds...), plus ou moins redoutables en fonction de la molécule : par exemple, les toxicités de grade supérieur ou égal à 3 étaient présentes chez 83,4 % des patients recevant l'association (lenvatinib + pembrolizumab) et chez 71,8 % dans le bras sunitinib.

Le **choix du traitement de première ligne** est désormais multiple et s'effectue en fonction des contre-indications de l'une ou l'autre classe thérapeutique (immunothérapie et TKI anti-angiogénique), des comorbidités et de l'observance du patient, de l'envahissement osseux ou encore de l'importance d'une réponse rapide. Le sunitinib reste pour sa part indiqué en première ligne en cas de contre-indication à l'immunothérapie ou en cas de carcinome rénal non à cellules claires.

2. Cancers de l'endomètre avancés (Dr C. Bellier)

La publication du TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) en 2013 a permis de mettre en évidence une classification moléculaire qui se compose de 4 groupes pronostiques :

- ultramuté POLE (polymérase ϵ)
- hypermuté MSI (instabilité microsatellitaire)
- haut nombre de copies mutées TP53
- NSPM (no specific molecular profile).

Bien que cette classification concerne la prise en charge des cancers de l'endomètre localisés, elle ouvre des perspectives pour la prise en charge des cancers de l'endomètre avancés.

Un temps réservée aux cancers de l'endomètre de profil MSI (essai GARNET avec le dostarlimab), l'immunothérapie est désormais accessible en combinaison à un TKI pour le traitement des cancers de l'endomètre de profil MSS (stabilité microsatellitaire). Il s'agit de l'étude de phase III [Keynote-775](#) qui a comparé la combinaison (pembrolizumab + lenvatinib) à une chimiothérapie standard au choix de l'investigateur (doxorubicine ou paclitaxel), qui a permis l'obtention de ce traitement en accès précoce, chez les patientes ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et qui ne sont pas accessibles à un traitement curatif de chirurgie ou de radiothérapie.

Huit cent vingt sept patientes ont été randomisées dans cette étude : 697 avaient un profil MSS (microsatellite-stable or mismatch repair - proficient : pMMR) et 130 un profil MSI (micro-satellite mismatch repair - déficient : dMMR). La survie sans progression a été allongée dans le bras expérimental chez les 2 populations :

- pMMR : 6,6 mois *versus* 3,8 mois (HR = 0,60, $p < 0,001$)
- dMMR : 10,7 mois *versus* 3,8 mois (HR = 0,56, $p < 0,001$).

Cette combinaison a également permis un allongement de la survie globale chez les deux populations.

Néanmoins, la combinaison (pembrolizumab + lenvatinib) est responsable de plus d'effets indésirables notamment digestifs, avec un risque de diarrhée important : 8,9 % d'effets indésirables de grade ≥ 3 *versus* 72,7 % dans le bras chimiothérapie standard. Une réduction de dose du lenvatinib en raison de toxicités est survenue chez 67 % des patientes.

Ceci nécessite donc une [collaboration étroite](#) entre tous les professionnels de santé prenant en charge ces patientes avec un suivi adapté et personnalisé afin d'obtenir une meilleure tolérance du traitement et ainsi une meilleure qualité de vie.

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

*Pr D. Allorge (Lille), Pr P. Arnaud (Ajaccio), 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)*

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