

# GaLIEN

Centre  
Oscar Lambret  
UNICANCER HAUTS-DE-FRANCE

## N°31

La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 31 – DECEMBRE 2019

## LE CHIFFRE DU MOIS

# 4

C'est le nombre de grands impacts retenus par E. Minvielle sur le développement du numérique en cancérologie.

Lors de sa [présentation](#) en séance plénière aux XII<sup>èmes</sup> Journées Nationales Actualités en Oncologie 2019 de la Société Française de Pharmacie Oncologique, il a développé, à côté du métier d'assureur-santé et de la recherche :

- **l'offre de soins** (relations entre professionnels de santé, relations entre professionnels de santé et patients). L'Intelligence Artificielle (IA) constitue notamment une aide à la décision médicale et pharmaceutique, une aide à des réponses personnalisées. L'orientation s'opère vers des offres de soins intégrées au service d'un parcours personnalisé et coordonné.

- **le patient et le citoyen**. L'autonomie est renforcée grâce à l'information grand public, aux outils « self-quantified », à la médecine prédictive fondée sur les « big data ». L'IA apporte plus de prévention, un assistant virtuel pour un accompagnement thérapeutique et de bien-être.

Les premiers impacts perçus de l'IA sont détaillés : mutualisation des données, usages excessifs, impact sur le travail, éthique.

## DANS L'ACTUALITE

### ASCO 2019 : QUE RETENIR ? (PARTIE 1)

**1.1** L'essai académique international **STRASS** ([Abstr. 11001](#)), phase III randomisée, a comparé une radiothérapie (RT) préopératoire (50,4 Gy) associée à une chirurgie (C) *versus* une chirurgie seule chez des malades présentant un **sarcome rétropéritonéal** (protocole EORTC 62092-22092).

Cet essai randomisé a inclus 266 patients (74,5 % de liposarcomes). L'IMRT a été utilisée dans 95 % des cas.

Le critère principal était la survie sans récurrence abdominale (ARFS). Les critères secondaires étaient : la survie sans récurrence, la survie globale, le profil de toxicité aiguë de la RT, les complications peropératoires, les complications tardives et la qualité de vie.

Le Comité d'experts indépendants a recommandé une analyse de sensibilité, selon laquelle la progression locale sous RT n'était pas considérée comme un événement chez les patients qui bénéficieront ultérieurement d'une résection chirurgicale complète.

Le taux de réintervention pour complication était de 10,1 % (10,9 % et 9,4 % dans le groupe RT/C *versus* le groupe C). Quatorze pour cent des patients ont progressé pendant la RT, parmi lesquels 4 n'ont pas bénéficié de C.



Les ARFS à 3 ans étaient de 60,4 % (95 % IC 51,4 - 68,2 %) et 58,7 % (49,5 - 66,7 %) (HR = 1,01, 95 % IC 0,71 - 1,44, p = 0,954) dans le groupe RT/C *versus* le groupe C.

L'analyse de sensibilité a révélé que les ARFS à 3 ans étaient égales à 66,0 % (57,1 - 73,5 %) et 58,7 % (49,5 - 66,7 %) dans le groupe RT/C *versus* le groupe C (HR = 0,84, 95% IC 0,58 - 1,21, p = 0,340). Dans le sous-groupe liposarcomes, les ARFS à 3 ans étaient de 71,6 % (61,3 - 79,6 %) et 60,4% (49,8 - 69,5 %) dans le groupe RT/C *versus* le groupe C (HR = 0,64, 95 % IC 0,40 - 1,01, p = 0,049).

Considérant le critère principal, la population totale et avec une médiane de suivi de 43 mois, l'ARFS était similaire dans les deux groupes. Mais l'analyse de sensibilité a montré que l'ARFS était significativement meilleure après RT dans le sous-groupe liposarcomes. Les sarcomes de haut grade et les léiomyosarcomes ne semblent pas tirer bénéfice d'une RT préopératoire.

- 1.2** L'objectif de l'étude randomisée multicentrique européenne présentée par Gronchi et al ([Abstr. 11000](#)) était de comparer, en **néoadjuvant**, trois cycles d'épirubicine plus ifosfamide (EI) *versus* une chimiothérapie adaptée à l'histologie (CH) chez 287 malades présentant un sarcome des tissus mous localisé à haut risque (grade = 3 ; taille  $\geq$  5 cm).



Les schémas étaient les suivants : (gemcitabine plus docetaxel) dans les sarcomes pléomorphes indifférenciés (n = 97), trabectedine dans les liposarcomes myxoïdes à haut grade (65) ; ifosfamide haute dose en perfusion prolongée dans les sarcomes synoviaux (70) ; (étoposide plus ifosfamide) dans les tumeurs de la gaine nerveuse périphérique (27), (gemcitabine plus dacarbazine) dans les léiomyosarcomes (28).

La probabilité de survie sans récurrence et de survie globale à 60 mois étaient égales à 0,48 et 0,55 (HR : 1,232 ; 95 % IC : 0,875 - 1,733 ; log rank p = 0,323) et 0,66 et 0,76 (HR : 1,766 ; 95 % IC : 1,101 - 2,831 ; log rank p = 0,018), respectivement dans les bras HT et EI.

L'analyse finale a montré une différence non statistiquement significative de la survie sans récurrence en faveur de EI sur CH, avec une différence statistiquement significative en survie globale.

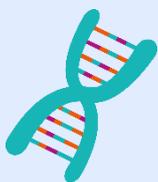
EI devrait rester le traitement de choix lorsqu'une chimiothérapie néoadjuvante est utilisée dans le traitement des sarcomes des tissus mous localisés à haut risque. Cependant, cet essai ne peut être utilisé comme une preuve formelle de l'efficacité de la chimiothérapie (néo)adjuvante en soi.

*Remerciements : Pr N. Penel*

- 2.** Les inhibiteurs de PARP (PARPi), tel l'olaparib, ont déjà fait leur preuve dans le traitement du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine (en traitement relais de la chimiothérapie pour rechute, mais également, dans un second temps, en relais d'une 1ère ligne), puis dans le traitement du cancer du sein, essentiellement chez les patients avec un défaut de réparation de l'ADN par mutation BRCA ([Galien 1](#)).

Dans moins de 10 % des cas, les cancers du pancréas se développent dans le cadre d'un syndrome de prédisposition : mutations de CDKN2A, STK11, MMR... et BRCA (environ 5 %).

L'étude **POLO**, présentée en session plénière par Kindler et al. ([Abstr. LBA4](#)), puis publiée ([Golan et al., NEJM 2019](#)), est une étude internationale de phase III ayant testé, en double aveugle contre placebo, l'efficacité de l'olaparib en monothérapie (300 mg x 2/j) chez des patients porteurs d'une **mutation germinale de BRCA** et atteints d'un **cancer du pancréas métastatique non progressif** après au moins 16 semaines d'une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine.



3351 patients ont été testés, permettant l'identification de 247 patients avec mutation germinale BRCA, puis la randomisation (3:2) de 151 patients d'âge médian 57 ans (soit 4,5 % de la population initiale). Le **Centre Oscar Lambret** a participé activement à cette étude, avec plusieurs patients screenés (une vingtaine), dont 3 ont été inclus et randomisés, avec un patient toujours actuellement sous traitement.

L'étude est positive, avec une amélioration significative de la survie sans progression en relecture centralisée (objectif principal) : 7,4 vs 3,8 mois (HR : 0,53 (0,35 - 0,82) p = 0,038). L'effet bénéfique de l'olaparib était retrouvé dans tous les sous-groupes étudiés : type de première ligne, réponse ou stabilisation sous L1, mutation BRCA1 ou 2, âge inférieur ou supérieur à 65 ans...

Le taux de réponse objective était également majoré dans le bras olaparib (23,1 vs 11,5 %) ainsi que la durée de réponse : 24,9 vs 3,7 mois. En revanche, l'analyse intermédiaire de survie (46 % de maturité) ne montrait pas de différence (18,9 vs 18,1 mois) ; notons néanmoins qu'environ 15 % des patients du bras placebo (n = 9) avaient reçu l'olaparib ultérieurement.



Enfin, l'olaparib entraînait une toxicité majorée (grade  $\geq 3$  : 39,6 vs 23,3 %) avec, au premier rang, fatigue, nausée et diarrhée.

Au total, cette étude positive ouvre la voie à la prescription d'olaparib dans le cancer du pancréas métastatique stabilisé ou répondeur à une chimiothérapie de première ligne de type à base de platine (donc le FOLFIRINOX) chez les patients avec mutation germinale BRCA... et à l'organisation de la filière oncogénétique pour assurer cette prise en charge dans les délais compatibles avec l'objectif thérapeutique ! Ne boudons pas notre plaisir de voir une étude largement positive avec une thérapie « ciblée » dans le cancer du pancréas, mais il faudra probablement pousser la réflexion au-delà de cette bonne nouvelle : doit-on démarrer l'olaparib dès la 16<sup>ème</sup> semaine ou faut-il poursuivre une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne efficace jusqu'à 6 mois ? La recherche de mutation BRCA pourrait-elle se faire en somatique et avec quel intérêt ? Et restons vigilants sur la toxicité et les résultats finaux de survie globale, ainsi que le prix onéreux de ces nouvelles molécules lors de leur mise sur le marché dans cette indication (impact médico-économique).

*Remerciements : Dr F. El Hajbi*

#### 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