

# GaLIEN

Centre Oscar Lambret  
UNICANCER HAUTS-DE-FRANCE

## N°41

La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 41 - JUIN 2021

## LE CHIFFRE DU MOIS

# 3

C'est le nombre de recommandations du plan Healthtech.

Intitulé « [Du vivier aux grandes réussites](#) », ce document prospectif vient d'être publié par Boston Consulting Group, Bpi France, Bio-up et France Biotech.

Il fait le constat que la révolution de la Healthtech est en train de se produire, caractérisée par des ruptures à la fois scientifiques (thérapies cellulaires) et technologiques (modélisation des interactions entre cibles thérapeutiques et candidats médicaments). L'innovation en santé est stratégiquement essentielle, mais nécessite une approche spécifique (durée, coût et risque élevé de développement d'un médicament).

Après avoir identifié les forces et les faiblesses de l'écosystème français, il préconise :

- d'attirer et d'accompagner la **montée en compétence des talents**
- de structurer une **politique industrielle en santé**, notamment pour concentrer les moyens et définir des « hubs » prioritaires
- de simplifier le **cadre administratif**, en particulier dans les domaines du transfert de technologie, des essais cliniques (attractivité à renforcer), de l'accès au marché (délais à raccourcir) et de la fixation des conditions de remboursement des médicaments innovants (visibilité à apporter).

Ce plan Healthtech plaide pour la création d'un nouvel acteur institutionnel transverse, l'Agence Innovation Santé.

En complément, le rapport [Panorama France Healthtech 2020](#) dresse un état des lieux de ce secteur.

## DANS L'ACTUALITE

### CANCER BRONCHIQUE : UNE PRISE EN CHARGE TRES EVOLUTIVE. ACTUALITES 2021

Cela fait maintenant plusieurs années consécutives que le vieil adage selon lequel il ne se passerait rien en oncologie thoracique n'est vraiment plus de mise.

Après les bouleversements thérapeutiques marqués par les thérapies ciblées et l'immunothérapie, cette année s'illustre déjà par de nombreuses nouveautés en termes de stratégies et de traitements. Le congrès ASCO 2021 démontre la réalité des évolutions et ce numéro de GaLIEN rapporte quelques-unes des présentations marquantes.

## 1. Immunothérapie (IO) : développements à tous les stades des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

### 1.1 IO dans les stades métastatiques

Les recommandations actuelles positionnent les inhibiteurs des checkpoints immunitaires (principalement les anti-PD1 et les anti-PDL1) en 1<sup>ère</sup> ligne en combinaison avec la chimiothérapie guidée par l'histologie tumorale.

Les principaux protocoles utilisés en France et en Europe consistent en platine/pemetrexed/pembrolizumab ou carboplatine/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab (CBNPC non épidermoïdes) ou carboplatine/paclitaxel/pembrolizumab (CBNPC épidermoïdes) et ceci quel que soit le statut PDL1 évalué au niveau tumoral. En cas d'expression tumorale  $\geq 50\%$ , il est possible de retenir une immunothérapie exclusive par pembrolizumab. La combinaison nivolumab/ipilimumab associée ou non à la chimiothérapie est moins utilisée en France en raison de ses effets indésirables plus marqués. Ces recommandations résultent d'essais de phase III comparant la chimiothérapie à l'association chimiothérapie/immunothérapie dont on sait maintenant la supériorité en termes de survie (gain de 6 mois de médiane de survie et taux de survie à 2 ans passant globalement de 30 % à 50 %). On ne dispose toutefois pas d'essais comparant l'association chimio/immunothérapie (CT/IO) à l'immunothérapie exclusive (IO).

Dans ce contexte, l'analyse menée par la FDA est intéressante. Leur analyse poolant les résultats de 8 essais randomisés ont permis de comparer le devenir de 639 patients traités par CT/IO et de 529 patients traités par IO seule. Les auteurs ont démontré la **supériorité de la combinaison CT/IO** avec une médiane de survie globale de 21,4 mois pour 14,5 mois pour le traitement par IO exclusive [HR 0,68 (0,52-0,90)] (Akinboro. [Abstract 9001](#)). Ce résultat va encore renforcer l'utilisation en pratique de cette stratégie combinant chimiothérapie et immunothérapie dès la 1<sup>ère</sup> ligne.

Paz-Arès ([Abstract 9016](#)) a aussi rapporté les résultats de survie à 4 ans de la combinaison **nivolumab/ipilimumab (NIVO/IPI)** en 1<sup>ère</sup> ligne comparativement aux bras de monothérapie par nivolumab (NIVO) ou chimiothérapie (CT). Dans le sous-groupe des lésions PDL1  $\geq 1\%$ , les taux de survie à 4 ans sont supérieurs pour NIVO/IPI *versus* NIVO et CT avec respectivement 29 %, 21 % et 18 %. Le bénéfice est aussi retrouvé dans les sous-groupes PDL1  $\geq 50\%$  et PDL1 négatif.

### 1.2 IO en stades localisés

Les résultats de l'IO administrée avant ou après la chirurgie des stades localisés résecables ont soulevé un vif intérêt. L'immunothérapie induit des réponses histologiques majeures dans 30 % à 45 % des cas et ne complique pas la résection (faisabilité, taux de résection complète, suites opératoires).

L'essai de phase III CheckMate 816 explorait l'association nivolumab/chimiothérapie en induction. La réponse tumorale à ce traitement est très élevée (10 % de cellules tumorales résiduelles) et la faisabilité de la résection est aussi confirmée (Spicer. [Abstract 8503](#)). La notion de réponse histologique majeure, définie par un pourcentage de tumeur viable inférieur à 10 %, est le critère principal utilisé dans les études d'immunothérapie en induction, mais la corrélation avec la survie globale reste à confirmer sur de plan large effectif de patients. De nombreux essais sont en cours avec des schémas intégrant IO+/- chimio avant et même après la résection. L'IO en situation adjuvante est aussi en cours d'évaluation.

Les résultats préliminaires de l'essai IMPower 110 comparant après la chirurgie **atezolizumab** *versus* placebo attestent d'un bénéfice significatif en survie sans progression (42 *versus* 35 mois) au prix toutefois d'une toxicité sévère dans 22 % des cas (Wakelee. [Abstract 8500](#)). Dans cette situation adjuvante, les nombreux essais en cours viendront valider ou non ce nouveau positionnement en adjuvant de l'immunothérapie. Occasion de rappeler la place essentielle de l'immunothérapie dans les stades localement avancés (stade III) relevant de la chimio-radiothérapie avec le durvalumab en consolidation qui fait maintenant référence (essai PACIFIC, Antonia. [NEJM 2017](#)). L'apport du **durvalumab** de consolidation a encore été confirmé par la présentation de Spigel ([Abstract 8511](#)) des résultats à 5 ans de l'essai PACIFIC avec un taux de survie à 5 ans de 43 % avec ce traitement alors qu'il est de 33 % dans le bras placebo

## 2. Thérapies ciblées dans les CBNPC métastatiques avec addiction oncogénique

Dans ce domaine, les données cliniques permettent maintenant de disposer de traitements de 1<sup>ère</sup> ligne bien établis. Les données moléculaires génèrent des espoirs en identifiant de nouvelles cibles pouvant faire l'objet de



traitement innovants, mais aussi des interrogations en décrivant des mécanismes de résistances aux thérapies ciblées de plus en plus complexes.

Les CBNPC EGFR mutés ou ALK réarrangés relèvent respectivement de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par osimertinib et alectinib. La conduite à tenir après progression sous osimertinib est complexe et relève sûrement de nouveaux agents ciblant les mécanismes de résistances acquises en maintenant ou non la thérapie ciblée initiale (ex : essais en cours sur osimertinib + savolitinib si la nouvelle documentation moléculaire identifie un mécanisme de résistance acquise impliquant MET).

**L'association amivantanab (anticorps anti-EGFR et anti-Met) et lazertinib (TKI-EGFR)** permet d'obtenir un taux de réponse de 36 % chez des patients EGFR mutés en progression sous osimertinib et de 90 % dans le sous-groupe surexprimant en immunohistochimie (IHC) EGFR et MET (Bauml. [Abstract 9006](#)).

La prise en charge des lésions EGFR mutés exon 20 est aussi difficile car les TKI-EGFR de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération sont inefficaces dans cette situation. Il faudra suivre le développement du [DZD9008](#), un nouveau TKI-EGFR, qui s'avère puissant *in vitro* et intéressant en phase I avec un taux de réponse de 21 % (Yang. [Abstract 9008](#)).

Les mutations KRAS sont retrouvées dans 30 % des adénocarcinomes bronchiques et ne faisaient l'objet d'aucun traitement spécifique jusqu'à ce jour. L'essai de phase CodeBREAK 100 a démontré une activité intéressante du [sotorasib](#) en cas de mutation KRAS G12C (40 % des mutations de KRAS) avec 37 % de réponse et 80 % de contrôle tumoral (Skoulidis. [Abstract 9003](#)). Une ATU est disponible pour cette situation moléculaire.

En cas de réarrangement ROS1 en progression sous crizotinib (traitement de référence de 1<sup>ère</sup> ligne), Daga ([Abstract 9040](#)) a rapporté une efficacité du [brigatinib](#). En cas de tumeur MET muté exon 14, plusieurs thérapies ciblées démontrent des résultats encourageants chez des patients déjà traités ou non par crizotinib : capmatinib, savolitinib, tepotinib. La séquence thérapeutique optimale de ces nouveaux agents reste toutefois à déterminer.

Pour les lésions RET réarrangés, une piste thérapeutique crédible s'ouvre avec les résultats de l'essai Libretto-001 présentés par Besse ([Abstract 9065](#)). L'auteur a rapporté 64 % et 85 % de réponse objective obtenu par le [selpercatinib](#) administré respectivement chez des patients pré-traités ou non par chimiothérapie première.

L'efficacité et la place de nombreuses nouvelles molécules restent à évaluer dans le CBNPC et le **Comité d'oncologie thoracique du Centre Oscar Lambret** participe à cette recherche clinique dans la mesure de ses moyens et grâce au soutien de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation.

A ce titre, nous avons eu l'opportunité de participer à l'évaluation de l'alectinib chez des patients ALK+ en progression sous crizotinib avec des résultats publiés très encourageants (Yang. [J Thorac Oncol 2017](#)). Le succès n'est cependant pas toujours au rendez-vous comme a pu le rapporter Besse ([Abstract 9095](#)) lors de cet ASCO 2021 avec la présentation des résultats négatifs de l'essai SAFIR auquel le Centre avait participé (essai ombrelle de maintenance par différentes thérapies ciblées guidées par un séquençage moléculaire).

Le Comité est aussi engagé dans le consortium ESME-UNICANCER (Chouaid. [Abstract 9062](#)) et dans des essais d'immunothérapie (+/-chimiothérapie) associée à la radiothérapie (Nirvana, Airing, Immuno-SABR).

Cet engagement se poursuivra dans le cadre du projet « Alliance Cancer » sur un parcours de soins partagé avec l'équipe de pneumo-oncologie du CHU de Lille pour les patients atteints de CBNPC métastatique.

A travers ces quelques lignes, il semble possible de prédire une actualité thérapeutique en oncologie thoracique riche au cours de l'année 2021. Le fléau que représente le cancer bronchique justifie cette mobilisation collective.

*Rédacteurs : Dr E Dansin, Dr E Gaye*

#### 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

