

GaLIEN

Centre Oscar Lambret
UNICANCER HAUTS-DE-FRANCE

N°46

La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 46 - FEVRIER 2022

LE CHIFFRE DU MOIS

2

C'est le nombre de cellules créées au sein de la DEAI.

La [Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation](#) vient d'être mise en place au sein de l'HAS.

La première cellule de cette nouvelle entité est consacrée aux **données en vie réelle**. Elle est chargée de :

- l'optimisation des procédures de suivi des demandes de données complémentaires en vie réelle
- la standardisation de l'utilisation de ces données pour les (ré)évaluations des produits de santé
- l'affirmation du rôle de la HAS dans la mise en place des registres en France et en Europe
- l'amélioration de la visibilité externe de la HAS sur les données en vie réelle.

La seconde cellule est centrée sur **l'activité médico-économique**, prenant en compte les nouvelles composantes de l'évaluation : impact organisationnel, enjeux numériques...

Rédacteur : Pr JL Cazin

DANS L'ACTUALITE



R3 : UNE NANOPARTICULE COMME AGENT THERAPEUTIQUE POUR LES CARCINOMES DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES (VADS) ?

Depuis plusieurs années, le Centre Oscar Lambret travaille en partenariat avec la société Nanobiotix sur le développement d'un nouvel agent anticancéreux potentiellement ubiquitaire : le **R3**.

Cette nanoparticule est un cristal d'hafnium dont les promesses en sarcomes et carcinomes épidermoïdes VADS sont encourageantes.

1. Qu'est qu'une nanoparticule et comment marche le R3 ?

Par définition, une nanoparticule est un objet dont le diamètre est inférieur à 100 nm (1).

Le R3 est composé par un cœur d'hafnium entouré de groupes phosphates.

Grace à un numéro atomique très élevé ($Z = 72$), le R3 apporte au sein de la matière une quantité d'atomes bien plus importante que dans le cas d'un tissu biologique classique (sain ou tumoral).

Or l'efficacité de la radiothérapie (Rt) est liée aux interactions entre les photons qui la composent et les atomes présents dans la matière. Ainsi, quand un faisceau de radiothérapie interagit dans un milieu comprenant du R3, plus d'interactions se font et donc le dépôt de dose est localement neuf fois plus élevé qu'habituellement. On peut donc dire que le R3 est un **agent « radio-amplificateur »**.

Actuellement, la méthode pour administrer le R3 est par injection directe en intra-tumorale, soit sous anesthésie générale, soit par voie radiologique.

2. Quelles sont les données récentes autour de NBTXR3 ?

Les deux indications les plus développées de cet agent radioamplificateur sont les sarcomes des membres et les carcinomes épidermoïdes des VADS.

Dans les **sarcomes des membres**, un essai randomisé de phase III a comparé la Rt pré-opératoire seule à la Rt pré-opératoire amplifiée par R3.

180 patients ont été inclus, 90 par bras. Le résultat pertinent est la réponse complète analysée en post-opératoire : 16 % dans le bras RT-R3 et 8 % dans le bras Rt seule. Hormis des douleurs au point d'injection, aucune toxicité aigüe ou tardive n'a été relevée (2).

Ce résultat a ouvert la voie à un développement plus large, notamment en VADS.

Pour les patients porteurs de **cancers de la cavité orale et de l'oropharynx localement avancés**, une étude de phase I-II (NBTXR3 – 102) a été ouverte.

Le Centre Oscar Lambret a grandement participé en incluant le plus de patients au niveau français. Les patients incluables étaient des patients non éligibles à une radiothérapie potentialisée (standard thérapeutique) porteurs de carcinomes localement avancés de la cavité orale ou de l'oropharynx (Stade 3 ou 4). L'objectif de l'étude était la sécurité et l'efficacité préliminaire. La population représentée était comme attendu fragile : 43 patients d'âge moyen de 71 ans, 70 % de comorbidité cardiaque, 44 % de troubles métaboliques ou nutritionnel. Sur la population évaluable sur le plan de l'efficacité, le taux de réponse complète était de 68 % et le taux de réponse objective de 84 % après 8 mois de suivi médian (3).

Ceci suggère un taux de réponse élevé à confirmer dans une future étude randomisée. Au printemps 2022, le Centre va ouvrir NANORAY, cette étude de phase III randomisée. Elle inclura des patients porteurs de tumeurs localement avancées inéligibles au cisplatine, qui seront randomisés entre RtR3 vs RtR3-cetuximab vs Rtcetuximab.

L'hafnium est un nouveau radio amplificateur très prometteur en raison de son excellente tolérance et de son effet démultiplicateur de l'efficacité ubiquitaire de la radiothérapie. Mais sa principale limite est la difficulté à amener les nanoparticules au sein de la tumeur de façon homogène.

Divers travaux sont en cours sur les métastases hépatiques ou pulmonaires (4), sur l'association avec l'immunothérapie (5) et, plus largement, l'apport des nanoparticules en cancérologie est encore un champ de recherche en plein développement.

Bibliographie

- (1) Page Wikipédia [« nanoparticule »](#)
- (2) Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, Carrère S, Ducassou A, Sunyach MP et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy *versus* radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc) : a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial, *Lancet Oncol*, 2019, 20, 8, 1148-59
- (3) Hoffmann C, Calugaru V, Borcoman E, Moreno V, Calvo E, Liem X et al. Phase I dose-escalation study of NBTXR3 activated by intensity-modulated radiation therapy in elderly patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx. *Eur J Cancer*, 2021, 146, 135-44



- (4) Le Tourneau C, Calugaru V, Takacs-Nagy Z, Liem X, Papai Z, Fijuth J et al. Phase I study of novel radioenhancer NBTXR3 activated by radiotherapy in Cisplatin-ineligible locally advanced HNSCC patients. 2021 ASTRO annual meeting, [abstract 2805](#)
- (5) Shen C, Frakes JM, Niu J, Rosenberg AJ, Weiss J, Caudell JJ et al. NBTXR3 activated by radiotherapy in combination with nivolumab or pembrolizumab in patients with advanced cancers : a phase I trial. 2021 ASTRO annual meeting, [abstract 2739](#)

Rédacteur : Dr X. Liem

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

*Pr D. Allorge (Lille), 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)*

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