



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 58 - DECEMBRE 2023

## Le chiffre du mois

# 2

**C'est le nombre d'études détaillées dans le travail : « Evaluation de l'impact de la réforme de l'accès précoce sur l'accès à l'innovation en oncologie en France ».**

Cette communication orale de Martin T. et al. a reçu le premier prix des [14<sup>èmes</sup> journées nationales Actualités en oncologie](#) (Société Française de Pharmacie Oncologique).

- Cent dix décisions d'accès précoces ont été publiées par la **Haute Autorité de Santé** de juillet 2021 à fin décembre 2022, suite à des études de haute qualité méthodologique. Le taux d'acceptation a été de 80 %, avec 52 % d'indications en oncologie.
- L'analyse des données issues du **Système National des Données de Santé (SNDS)**, a montré une augmentation du nombre d'indications en oncologie (30 en 2019, 86 en 2022) et du coût (42 millions d'euros en 2019, 526 en 2022).  
En 2022, l'oncologie concernait 46,8 % des patients et 86,5 % des coûts.

*Rédacteur : Pr Jean-Louis Cazin*

# Dans l'actualité



## ACTUALITES ESMO 2023 EN ONCOLOGIE THORACIQUE

### 1. Immunothérapie dans les CBNPC localisés résécables

Après s'être imposée comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (en association ou non avec la chimiothérapie selon le niveau d'expression de PDL1) dans les stades métastatiques ([Gadgeel S. et al., J Clin Oncol 2020](#)) et en consolidation après chimio-radiothérapie des stades localement avancés non résécables ([Spigel D.R. et al., J Clin Oncol 2022](#)), l'immunothérapie chemine très rapidement vers les stades localisés résécables (stades IB, II et IIIAN2).

Nivolumab, atezolizumab, durvalumab et pembrolizumab ont fait l'objet d'essais de phase III en situation soit néoadjuvante exclusive, soit adjuvante ou encore en périopératoire. Dans la plupart des essais, l'immunothérapie était associée, en situation néo-adjuvante, à une chimiothérapie à base de platine « histo-dépendante » (ex : platine + pemetrexed dans les lésions non épidermoïdes, platine + gemcitabine en cas d'histologie épidermoïde, platine + paclitaxel) et utilisée en monothérapie en adjuvante.

L'hétérogénéité de ces essais (objectif principal variant de la réponse histologique à la survie sans événement (SSE), variété des chimiothérapies associés et des schémas d'administration...), le manque de recul (analyses intermédiaires, immaturité des données de survie globale...) rendent toute conclusion formelle délicate, mais les données présentées à l'ESMO 2023 représentent une étape importante dans le positionnement de l'immunothérapie dans ces stades résécables.

La présentation d'Awad M.M. et al. ([Abs 1261O](#)) sur les résultats du bras néo-adjuvant associant nivolumab / ipilimumab / chimiothérapie de l'essai de phase III **CheckMate 816**, qui avait ouvert la voie de l'induction par la combinaison chimiothérapie/immunothérapie *versus* chimiothérapie seule, nous apprend que cette double immunothérapie d'induction (anti-PD1 et anti-CTLA4) n'entraîne aucun bénéfice de survie (HR 0,73 [95 % CI 0,47 - 1,14]) ; taux de survie à 3 ans à 73 % *versus* 61 %.

En revanche, Spicer J.D. et al. ([Abs LBA56](#)) ont présenté les résultats de survie globale de l'essai randomisé de phase III **KEYNOTE 671**, qui évaluait un bras de traitement par chimiothérapie à base de cisplatine associée au pembrolizumab en pré-opératoire suivi du pembrolizumab en adjuvant *versus* un bras avec chimiothérapie exclusive en pré-opératoire et placebo en adjuvant (stratégie périopératoire). Sept cent quatre vingt dix sept patients atteints de cancers de stades I, II, IIIAN2 ont été inclus. Pour la première fois depuis l'évaluation de l'immunothérapie dans les stades résécables, les résultats démontrent un bénéfice en termes de survie globale (SG) en faveur du bras traitement périopératoire comportant une immunothérapie par pembrolizumab (SG non atteinte dans le bras pembrolizumab *versus* 52,4 mois dans le bras placebo, taux de SG à 36 mois de 71,3 % *versus* 64,0 %). Vu ce résultat favorable, la FDA a accordé en octobre 2023 une autorisation au pembrolizumab dans ces stades et selon ce schéma périopératoire.

Sur cette thématique de l'immunothérapie périopératoire, à noter également la présentation en session présidentielle des résultats de l'essai de phase III randomisé **CheckMate 77T**, qui comparait nivolumab plus chimiothérapie en néo-adjuvant puis nivolumab en adjuvant à la

chimiothérapie seule avant chirurgie dans les CBNPC résécables de stades II à IIIB ([Abs LBA1](#)). Deux cent vingt neuf patients étaient inclus dans le bras nivolumab/chimiothérapie puis nivolumab et 232 dans le bras chimio préopératoire seule. L'essai est positif, car la SSE est non atteinte dans le bras chimiothérapie/nivolumab en néo-adjuvant puis en adjuvant *versus* 18,4 mois dans le bras chimiothérapie seule (HR 0,58,  $p = 0,00025$ ). Le taux de réponse histologique complète était de 25,3 % (bras expérimental) *versus* 4,7 % (bras standard) et le taux de réponse histologique majeure était de 35 % *versus* 12 %. Il n'y avait pas de différence entre les bras sur les taux de résection effective (78 % *versus* 77 %) et de résections R0 (89 % *versus* 90 %).

Ces résultats peuvent changer nos pratiques, mais des questions demeurent encore : peut-on envisager en préopératoire une immunothérapie exclusive ? (réduction de la toxicité tout en gardant le bénéfice en termes de réponse histologique, réduction de la morbidité post-opératoire ...), une désescalade thérapeutique est-elle possible ? (en cas de réponse histologique majeure, en termes de durée de l'immunothérapie adjuvante...) et, surtout, faut-il sélectionner les candidats à ces traitements multimodaux selon le niveau d'expression de PDL1 ?... De nouveau, l'immunothérapie ouvre des espoirs et il s'agit cette fois de son indication dans les stades opérables. Cette perspective thérapeutique intéressante va impliquer de nombreux acteurs : oncologues, chirurgiens, anatomo-pathologistes...

## 2. Radiothérapie boostée par la TEP-FDG dans les CBNPC localisés non résécables

Les résultats de l'essai français **RTEP-7** auquel le Centre Oscar Lambret a fortement contribué (investigateur principal : Dr Florence Le Tinier) ont été présentés en session orale. Cette étude évaluait la faisabilité d'un boost de radiothérapie à 74 Gy conditionné par une TEP-FDG réalisée à 42 Gy dans des CBNPC inopérables de stade III traités par chimio-radiothérapie concomitante.

Les 158 patients inclus dans cette étude multicentrique étaient randomisés entre un bras expérimental recevant un boost de radiothérapie (74 Gy) en cas de lésion tumorale persistante en TEP-FDG faite à 42 Gy et un bras standard avec radiothérapie de 66 Gy pour les patients sans résidu tumoral en TEP-FDG à 42 Gy. L'objectif principal était le taux de contrôle local (TCL) à 1 an de la chimio-radiothérapie et les TCL, SSP et SG étaient également analysés à 3 ans de la fin du traitement.

L'étude a démontré la faisabilité de cette stratégie avec un TCL à 1 an de 77,6 % dans le bras expérimental, pour 71,2 % dans le bras standard. La SG n'était pas atteinte dans le bras expérimental (74 Gy) et était de 43,3 mois dans le bras standard (66 Gy). La SSP était respectivement de 22,3 mois (bras 74 Gy) et de 12,3 mois (bras 66 Gy). Les auteurs ne rapportaient pas de toxicités aiguës ou tardives majorées dans le bras comportant le boost de radiothérapie ([Abs 12910](#)).

## 3. Nouveaux traitements dans les CBNPC métastatiques avec addictions oncogéniques

Lors de cet ESMO 2023, plusieurs sessions orales étaient consacrées aux CBNPC présentant une addiction oncogénique. La question des lésions mutées KRAS G12C, EGFR rares (hors exon 20 et T790M) et ALK a été abordée avec les présentations des essais respectifs **KRYSTAL-7** ([Abs LBA65](#)), **ACHILLES** ([Abs LBA66](#)) et **ATLAS** ([Abs LBA67](#)). La description et les principaux résultats de ces essais sont présentés dans le Tableau 1.

Mutations	Ligne	Agents	Design	Résultats
KRAS G12C Essai KRYSTAL-7 ( <a href="#">Abs LBA65</a> )	1 <sup>ère</sup> ligne	Adagrasib + pembrolizumab	Phase II	RO de 63 % sous-groupe des PD-L1 ≥ 50 %
EGFR rares hors exon 20 et T790M Essai ACHILLES ( <a href="#">Abs LBA66</a> )	1 <sup>ère</sup> ligne	Afanitib	Phase III randomisée <i>versus</i> chimiothérapie	SSP en faveur afanitib 10,6 <i>versus</i> 5,7 mois <i>p</i> = 0,0007
EGFR/ALK Essai ATLAS ( <a href="#">Abs LBA67</a> )	Post TKI anti- EGFR ou ALK	Atezolumab/bevacizum ab/carboplatine/ paclitaxel (ABCP)	Phase III randomisée <i>versus</i> platine/ pemetrexed	SSP en faveur ABCP (8,48 <i>versus</i> 5,62 mois <i>p</i> = 0,004), mais sans différence de SG (20,63 <i>versus</i> 20,27 mois, <i>p</i> = 0,975)

Tableau 1

Pour améliorer les résultats de l'osimertinib administré en 1<sup>ère</sup> ligne des CBNPC EGFR mutés (mutations EGFR communes exon 19 et L858R), des essais ont évalué l'adjonction, soit de la chimiothérapie (essai [FLAURA2](#)) ([Abs LBA68](#)), soit du ramucirumab (essais [OSIRAM-1](#) et [RAMOSE](#)) ([Abs LBA70](#), [Abs LBA71](#)).

Autant l'association osimertinib+chimiothérapie donne des résultats favorables en termes de SSP et de réponse au niveau cérébral et pourrait représenter un nouveau standard thérapeutique, autant la combinaison osimertinib+ramucirumab laisse dubitatif, vu les résultats contradictoires des essais OSIRAM-1 et RAMOSE.

Concernant toujours les CBNPC EGFR mutés (del19/L858R), l'amivantamab se positionne en challenger de l'osimertinib en 1<sup>ère</sup> ligne, en association avec le lazertinib, dans l'essai [MARIPOSA](#) ([Abs LBA14](#)) ou de la chimiothérapie, en association avec la chimiothérapie +/- lazertinib, après progression sous osimertinib dans l'essai [MARIPOSA-2](#) ([Abs LBA15](#)). Après progression sous osimertinib, la combinaison amivantamab/chimiothérapie pourrait représenter un nouveau standard thérapeutique. La description et les principaux résultats de ces essais sont présentés dans le Tableau 2.

Mutations communes EGFR	Ligne	Agent	Design	Résultats
FLAURA2 ( <a href="#">Abs LBA68</a> )	1 <sup>ère</sup> ligne	Osimertinib	Phase III randomisée <i>versus</i> osimertinib+plati- ne/pemetrexed	osimertinib+chimiothérapie : -bénéfice en SSP (29,4 <i>versus</i> 19,9 mois, HR 0,62, <i>p</i> = 0,0002)  -efficacité au niveau des M+ cérébrales avec réduction du risque de progression et RO de 73 %
OSIRAM-1 ( <a href="#">Abs LBA70</a> )	1 <sup>ère</sup> ligne Asie	Osimertinib	Phase II randomisée <i>versus</i> osimertinib +ramucirumab	Essai négatif (SSP 20 mois pour osimertinib+ramucirumab <i>versus</i> 24 mois pour osimertinib, <i>p</i> = 0,82)
RAMOSE) ( <a href="#">Abs LBA71</a> )	1 <sup>ère</sup> ligne USA	Osimertinib	Phase III randomisée <i>versus</i> osimertinib +ramucirumab	Essai positif (SSP 24,8 mois pour osimertinib+ramucirumab <i>versus</i> 15,6 mois pour osimertinib, <i>p</i> = 0,023)

MARIPOSA ( <a href="#">Abs LBA14</a> )	1 <sup>ère</sup> ligne	Amivantamab + lazertinib	Phase III randomisée <i>Versus</i> simertinib	Bénéfice amivantamab+lazertinib <i>versus</i> osimertinib : SSP 23,7 <i>versus</i> 16,6 mois HR, 0, 70 ; p < 0,001, mais toxicité supérieure (thromboses)
MARIPOSA-2 ( <a href="#">Abs LBA15</a> )	Post osimertinib	Amivantamab + chimiothérapie +/- lazertinib	Phase III randomisée <i>versus</i> chimiothérapie	Bénéfice amivantamab + chimiothérapie <i>versus</i> chimiothérapie : -SSP 6,3 <i>versus</i> 4,2 mois HR, 0,48 ; p < 0,001 -RO 64 % <i>versus</i> 36 % -SSP cérébrale 12,5 <i>versus</i> 8,3 mois Bras amivantamab+lazertinib+chimiothérapie amendé car vu la toxicité

**Tableau 2**

Pour les CBNPC présentant des altérations oncogéniques addictives ALK, RET et EGFR exon 20, trois essais présentés en session présidentielle risquent fortement de changer les pratiques. Les essais **ALINA**, **LIBRETTO-431** et **PAPILLON** concernaient respectivement les CBNPC ALK+ réséqués traités par alectinib en adjuvant ([Abs LBA2](#)), RET+ traités en 1<sup>ère</sup> ligne par selpercatinib ([Abs LBA4](#)) et EGFR mutés exon 20 insertion traités par amivantamab et chimiothérapie ([Abs LBA5](#)). Les résultats présentés devraient manifestement changer les pratiques actuelles. La description et les principaux résultats de ces essais sont présentés dans le Tableau 3.

Altérations oncogéniques	Situation	Agent	Design	Résultats	Evolution possible Référentiel actuel ↓ <b>Nouveau standard</b>
ALK+ Essai ALINA ( <a href="#">Abs LBA2</a> )	Adjuvante des stades IB à IIIA réséqués	Alectinib	Phase III randomisée <i>versus</i> platine/pemetrexed	SSP NA <i>versus</i> 44,4 mois HR 0,24, p < 0,0001	Suivi ou chimio ↓ <b>Alectinib pendant 2 ans en adjuvant</b>
RET Essai LIBRETTO-431 ( <a href="#">Abs LBA4</a> )	1 <sup>ère</sup> ligne métastatique	Selpercatinib	Phase III randomisée <i>versus</i> platine/pemetrexed +/- pembrolizumab	SSP 24,8 <i>versus</i> 11,2 mois	Chimiothérapie + immunothérapie ↓ <b>Selpercatinib en 1<sup>ère</sup> ligne</b>
EGFR exon 20 insertion PAPILLON ( <a href="#">Abs LBA5</a> )	1 <sup>ère</sup> ligne métastatique	Amivantamab+ chimiothérapie	Phase III randomisée <i>versus</i> chimiothérapie	SSP 11,4 <i>versus</i> 6,7 mois HR 0,40 p < 0,001	Chimiothérapie ↓ <b>Amivantamab + chimio en 1<sup>ère</sup> ligne</b>

**Tableau 3**

#### 4. Nouveaux traitements de 2<sup>ème</sup> ligne des CPC métastatiques

L'association platine/étoposide/immunothérapie, durvalumab ([Goldman J.W. et al., Lancet Oncol 2021](#)) ou atezolizumab ([Horn L. et al., N Engl J Med 2018](#)) représente maintenant le standard thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne, mais le besoin de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne reste criant.

Quelques nouveaux agents postulent à cette mission : la combinaison lurbinectedin + pembrolizumab ([Abs 1989MO](#)), le sacituzumab govitecan (AC anti-Trop-2 conjugué à un inhibiteur de topoisomérase) ([Abs 1990MO](#)) et le tarlatamab (AC bispécifique anti-DLL3 des cellules tumorales et CD3 des lymphocytes T ([Abs LBA92](#))). Les principaux résultats de ces essais sont présentés dans le Tableau 4. A la lecture de ces résultats limités, il reste possible d'annoncer que besoin demeure...

Agent(s)	Ligne	Design / patients (N)	Résultats
Lurbinectedin + pembrolizumab Essai LUPER ( <a href="#">Abs 1989MO</a> )	2 <sup>ème</sup> ligne	Phase I/II N = 28	RO 46 %, SSP 5,3 mois
Sacituzumab govitecan Essai TROPICS-03 ( <a href="#">Abs 1990MO</a> )	2 <sup>ème</sup> ligne	Phase II N = 30	RO 37 %, (RO+SD) 87 %
Tarlatamab Essai DeLLphi-301 ( <a href="#">Abs LBA92</a> )	2 <sup>ème</sup> ligne (dont IO)	Phase II N = 220	RO 40 %, SSP 4,9 mois Toxicité : syndrome de relargage cytokinique (51 %)

Tableau 4

#### 5. Anticorps monoclonaux conjugués (Antibody drug conjugates, ADC) : développement dans les CBNPC

Alors qu'ils représentent déjà une option thérapeutique établie dans les carcinomes mammaires, les ADC se développent maintenant rapidement dans les CBNPC métastatiques avec plusieurs objectifs : remplacer la chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne, monter en 1<sup>ère</sup> ligne en association avec la chimio+/- immunothérapie pour tous ou représenter une option spécifique en cas de cible moléculaire identifiée au diagnostic et/ou secondairement comme mécanisme de résistance.

Le Tableau 5 recense les **ADC en cours de développement** et leurs principales caractéristiques.

Agent <i>Laboratoire</i>	Cible	Programme de développement - positionnement	Toxicités spécifiques	Résultats ESMO 2023
Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) <i>Daiichi Sankyo</i>	HER2	DESTINY-Lung -CBNPC HER2mutés Prévision : phase III randomisée 1 <sup>ère</sup> ligne versus chimiothérapie	Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) : 13 % - 28 %. % dose dépendant Hématologique Digestive	RO au niveau cérébral : 25 %  ( <a href="#">Abs 1321MO</a> )

Patritumab-deruxtecan (HER3-DXd) <i>Daiichi Sankyo</i>	HER3	HERTHENA-Lung -EGFR mutés post TKI et chimio Prévu : Phase III randomisée EGFR mutés post TKI		RO au niveau cérébral : 20 % <a href="#">(Abs 1319MO)</a>
Cofetuzumab-pelidotin (Cofe-P) <i>Pfizer</i>	PTK7	-CBNPC PTK7+		RO 30 % chez PTK7 ≥ 90 % <a href="#">(Abs 655Q)</a>
Telisotuzumab-vedotin (Teliso-V) <i>AbbVie</i>	MET	LUMINOSITY -CBNPC MET+ (IHC) Prévu : phase I EGFR mutés cMET+ post osimertinib	PID (7%) Neuropathie Nausée Hypoalbuminémie	Développement en fonction de l'expression de cMET (IHC)
Datopotamab-deruxtecan (Dato-DXd) <i>Astra Zeneca</i>	TROP2	TROPION-Lung -CBNPC mutés post TKI et chimio Prévu : Phase III randomisée en 1 <sup>ère</sup> ligne versus chimio, 2 <sup>ème</sup> ligne versus docetaxel	PID Stomatite Tox hémato	RO : 36 % <a href="#">(Abs 1314MO)</a> RO non liée à l'expression de TROP2
Sacituzumab-govitecan <i>Gilead</i>	TROP2	EVOKE Prévu : Phase III randomisée en 2 <sup>ème</sup> ligne versus docetaxel, en 1 <sup>ère</sup> ligne + pembrolizumab		
Tusamitamab-ravtansine <i>Sanofi</i>	CEACAM5	CARMEN-LC -CBNPC CEACAM5+	Kératite (38 %, grade ≥ 3 : 10 %) Hématologique	RO liée à l'expression de CEACAM5

**Tableau 5**

L'expérience des oncologues déjà prescripteurs des ADC sera utile aux pneumo-oncologues pour optimiser la prise en charge des patients atteints de CBNPC traités par ADC : prévention, détection et traitements des toxicités spécifiques notamment.

*Rédacteur : Dr Eric Dansin, Comité Thorax, Pôle d'oncologie médicale*

**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