**Revue de presse du 26/05/2020**

**Principe :** L’équipe de la revue de presse se réunit une fois par mois.

Chaque membre se voit attribuer une revue et y sélectionne un article de son choix, qu’il a trouvé important, original, novateur …

La revue de presse n’a pas vocation à être exhaustive, mais à faire découvrir des articles et à amener discussion et réflexion.

Bonne découverte !

**Participants : Pauline Corbeaux, Matthieu Delaye, Léah Mailly-Giacchetti, Adrien Procureur, Adrien Rousseau**

**Articles sélectionnés :**

**Léah : Annals of oncology**

**Adams S, Diéras V, Barrios CH, et al. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol. 2020;31(5):582‐589.**

**Contexte :**

- Octobre 2018, résultats de l’étude IMpassion130, essai de phase III randomisé, double aveugle avec placebo, multicentrique, comparant Atezolizumab + Nab-Paclitaxel versus Placebo+ Nab-Paclitaxel en première ligne dans les cancers du sein triples négatifs avancés ou métastatiques (mTNBC). Les résultats sont positifs en PFS et en OS dans la cohorte entière et dans le sous-groupe PDL1 positif avec de meilleurs résultats permettant une procédure accélérée auprès de l’EMA et de la FDA pour l’utilisation d’Atézolizumab en 1ère ligne pour les mTNBC exprimant PDL1 ≥ 1%

- Aujourd’hui, les progrès thérapeutiques permettant un allongement significatif des survies dans de nombreux cancers sont importants. Cependant les associations de patients demandent aux praticiens de ne pas oublier leur qualité de vie dans ces progrès, souvent mis en second plan. Ce point de vue permettrait aux patients de prendre les décisions en toute connaissance avec leur médecin, et aiderai le médecin à proposer la meilleure option pour son patient.

**Méthode :**

- Analyses secondaires et exploratoires de la qualité de vie des patientes dans cette étude en utilisant des outils validés : le questionnaire de l’EORTC QLQ30 et le QLQ30-BR23 (module cancer du sein).

- Ces questionnaires apportaient des informations sur l’aspect physique, social et cognitif de la tolérance au traitement, côtés de 0 à 100.

- Questionnaires remplis avant tout traitement, à J1 de chaque cycle, à la fin du traitement puis tous les 28 jours pendant 1 an après arrêt du traitement.

- Une détérioration était définie par une baisse de points d’au moins 10 points sur au moins 2 cycles consécutifs.

**Résultats :**

- 902 patients randomisés, 451 dans chaque bras. 185 PDL1 positif dans le bras Atézolizumab, 184 dans le bras placebo

- 92% de participants en baseline, 80% ont continué durant le traitement, en revanche perte d’observance sur la période de follow-up (l’année après arrêt du traitement) avec une participation de 17 à 41%.

- A noter, environ 50% des patients n’ont pas continué le traitement après C7.

- Score au baseline sont similaires dans les 2 bras et dans les deux sous-groupes PDL1+.

- Absence de différence entre les deux bras ainsi que dans les sous-groupes de score sur la qualité de vie globale, le fonctionnement physique, social et cognitif des patients durant la totalité de leur traitement. On observe de meilleurs scores dans le sous-groupe PDL1 + après 4 mois d’immuno, mais de manière non significative.

- Absence de détérioration lors du traitement. En revanche, apparition de détérioration dans les deux bras lors de la période de follow-up, non significative statistiquement au vu de la cohorte entière : du fait de progression ? non détaillé ici

**Conclusion/Discussion :**

- Ajout d’Atézolizumab n’a pas entrainé d’impact négatif sur la qualité de vie des patients, tout en allongeant significativement leur survie. Contrairement à beaucoup de polychimio ou même polytraitement qui permettent un gain de survie mais au prix une franche altération de la qualité de vie

Maintenant, instinctivement, du fait du profil de toxicité des traitements, on peut d’attendre à ce que la qualité de vie soit plus altérée par le taxane que par l’immunothérapie.

- Au vu des résultats des questionnaires, particulièrement bonne tolérance du Nab-Paclitaxel, non utilisé aujourd’hui en sénologie de manière standard.

- Cependant, gros biais après 7 cycles par la perte de près 50% des patients entrainant une baisse importante de la puissance

- Quel poids a eu Roche dans cette étude ?

**Matthieu : European Journal of Cancer (EJC)**

**Hemstock M, Amadi A, Kupas K, Roskell N, Kotapati S, Gooden K, et al. Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo for the adjuvant treatment of melanoma. Eur J Cancer. juin 2020;132:176‑86.**

Après le stade métastatique, le développement de l’immunothérapie et des thérapies ciblées a atteint le stade adjuvant dans le mélanome.

L’Ipilimumab a montré sa supériorité au placebo. Puis le Nivolumab a montré sa supériorité à l’Ipilimumab. Aucun essai n’avait comparé frontalement le Nivomulmab contre placebo.

Ici, il s’agit d’un essai de comparaison indirect des traitements : en prenant l’essai Nivo vs Ipi (CheckMate 238 )et l’essai Ipi vs Placebo (EORTC 18071) -et via une méthodologie spécifique (ici :Bucher) – on aboutit à la comparaison Nivo vs Placebo.

Pour que ce montage méthodologique ait une valeur, il faut que les études « rassemblées » soient suffisamment proche : dans les populations étudiées, dans les doses administrées, dans les échelles utilisées.

Ici, les essais étaient globalement proches à part des différences sur les durées maximales de traitement possible et sur les stades inclus.

Sans surprise, le Nivolumab fait mieux que le placebo en termes de survie sans progression et de survie sans métastases (données d’OS non matures). Les données de sécurité sont satisfaisantes, et les évaluations de qualité de vie sont comparables (mais difficile d’interprétation dans ce genre d’étude)

L’intérêt de cet essai est plus méthodologique qu’autre chose.

Bien qu’ici la comparaison entre le Nivolumab et le placebo n’ait pas beaucoup d’intérêt pour la pratique, ce genre d’essai pourrait être intéressant dans d’autres situations où plusieurs molécules ou combinaisons de molécules ont été comparé au même traitement de référence et où la sélection du protocole standard est devenue difficile.

On peut prendre comme exemple le cancer du rein métastatique où les traitements de référence ont tous été comparés au Sunitinib.

**Adrien P: New Englang Journal of Medicine (NEJM)**

**Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 14 2020;382(20):1894‑905.**

Il existe dans le CHC un rationnel pour l’utilisation d’anti-angiogénique et un rationnel pour l’utilisation des immune checkpoint inhibitors.

Cependant la Phase 3 étudiant anti PD1 2ème ligne était décevante : pas d’amélioration significative de l’OS.

Les alternativesproposées dans les études actuellements:

* Les combinaisons d’immunothérapie (plusieurs à l’étude, dont Ipi + Nivo)
* L’association immuno + antiangiogénique : dont parle notre essai actuellement

Le rationnel de l’association: premièrement une partie des patients n’aura pas de 2ème ligne, donc l’association permet sans doute d’augmenter les taux de réponse en 1ère ligne.

Deuxièmement : la normalisation vasculaire permettant une moindre immunosuppression entre autres

Il s’agit de l’essai Imbrave 150, phase 3, essai ouvert, randomisé 2/1.

Beva+atezo (toutes les 3 semaines) vs Sorafenib

CJP : Coprimary endpoint : OS et PFS qui se partagent le risque alpha (0.5=0.48+0.02)

Vitesse de réalisation record : 500 patients sur 111 sites en 9 mois !

Stratification, notamment extrême-orient ou pas, du fait de métabolismes probablement différents.

Résultats : résultats déjà significatifs avec un suivi médian de 9 mois. HR : 0,58 pour l’OS et 0,59 pour la PFS

Taux de réponse 30%. Taux de réponses complètes : 5%

Tolérance ok. Peu d’évènement hémorragique grave, que l’on pouvait craindre vu le profil de traitement (à noter : exclusion des patients avec varices œsophagiennes non traitées, mais inclus si VO traitées)

Commentaires :

La population ne correspond pas à la population du CHC français : ici VHB +++ VHC++ et assez peu d’OH. Réponse à l’immunothérapie différente selon la cause du CHC ?

Vu le nombre d’essai en cours, cet essai sera probablement prochainement rejoint ou dépassé par d’autres essais.

Il faudra affiner quoi proposer à quel sous-groupe de patients (OH, NASH, VHB, VHC, moyen orient)

**Adrien : JAMA oncology**

**Chino et al. Incidence of Opioid-Associated Deaths in Cancer Survivors in the United States, 2006-2016: A Population Study of the Opioid Epidemic. JAMA oncology 2020**

**Graetz et al. Association of Mandatory-Access Prescription Drug Monitoring Programs With Opioid Prescriptions Among Medicare Patients Treated by a Medicalor Hematologic Oncologist. JAMA oncology 2020**

La crise des opiacés aux Etats-Unis est une véritable problématique de santé publique. En 2016, 40 000 américains sont décédés d’une overdose d’opiacés, devant la première cause de mortalité accidentelle dans le pays. Conséquence, l’espérance de vie des américains est en baisse, fait historique pour un pays développé.  
Au centre du scandale sanitaire, l’Oxycontin, dont les principaux producteurs pharmaceutiques ont été attaqués en justice pour leur éventuel rôle dans la crise, à base de publicités frauduleuses destinées aux patients et aux prescripteurs.

En ce mois de mai 2020, via deux *Letter*, le JAMA Oncology fait l’état des lieux de cette problématique dans le domaine de la cancérologie, où la prescription d’opiacé est légion.

**La première**, par Chino et al. rapporte les statistiques des certificats de décès du National Center for Health Statistics de 2006 à 2016 aux Etats-Unis. Sur cette période, il y a eu 193 500 morts imputables aux opioïdes et 895 dans la population cancéreuse. Si de 2006 à 2016 le taux de mortalité reliée aux opioïdes pour 100 000 habitants est passé de 5,33 à 8,97 dans la population générale, il n’a augmenté « que » de 0,52 à 0,66 chez les cancéreux. Cette population cancéreuse était plus éduquée, plus âgée, plus féminine et plus souvent en couple que la population générale.

Les patients ORL étaient surreprésentés avec 12% des décès pour seulement 4% d’incidence aux Etats-Unis sur cette période, tout comme les patients avec un cancer du poumon (13,5% d’incidence vs 22% des décès). A l’inverse, les cancers de la prostate et urologiques représentaient 18% d’incidence mais 10% des décès, et les cancers du sein 15% d’incidence mais 7% des décès.

On peut supposer ici une relation avec les facteurs de risques liés aux localisations, puisque les patients avec un cancer ORL ont plus souvent une intoxication alcoolo-tabagique associée, et donc un terrain d’addiction.

La faiblesse évidence de cette étude est son caractère rétrospectif, en effet si au moment du décès le cancer n’avait pas été signalé, le décès est alors comptabilisé dans la population générale. Le nombre de décès chez les cancéreux est alors probablement surestimé. De plus, chez un certain nombre de patients de cancérologie, notamment de stade avancé, l’origine du décès est multifactorielle, et la participation des morphiniques peut ne pas être signalées sur le certificat de décès.

**La seconde**, par Graetz et al. nous éclaire sur les pratiques de prescription d’opiacés d’oncologues américains depuis la mise en place de programmes de contrôle de prescription. Il s’agit de bases de données que le prescripteur doit vérifier afin de chercher une prescription préalable d’opiacés, dans le but de limiter les prescriptions frauduleuses ou inadaptées. En 2017, 21 états américains avait adopté un tel système de contrôle, dont 5 qui incluait une exemption pour les patients avec un cancer.

Etaient analysées les prescriptions réalisées par un oncologue. Les auteurs trouvent que dans les états avec un programme de contrôle, il y a 0,67% d’ordonnances en moins, y compris dans ceux qui étaient censés exclure les patients avec cancers (-1,15%).

Les auteurs s’alarment de cette baisse et d’un manque de contrôle de la douleur chez une population particulièrement concernée, pour des raisons de lourdeur administrative.

L’une des principales faiblesses de cette étude est d’ignorer le type et le stade du cancer. Peut-être la baisse est-elle due à une population différente, ou alors que les systèmes de contrôle ont permis de limiter des prescriptions réellement abusives.

Des études à caractère prospectif seront nécessaires pour évaluer l’impact de la prescription d’opiacés dans le contexte cancérologique pour une épidémie qui verra probablement le jour en France (augmentation de la prescription de 150 % entre 2006 et 2017). Bien que le mode sécurisé de prescription et les habitudes différentes en limitent le risque.

Les données françaises évoquent d’ailleurs plutôt une responsabilité des opioïdes de pallier 2, et notamment du Tramadol, comme cause d’hospitalisations et de morbidité notamment chez le sujet âgé. Le Tramadol est très prescrit en France, avec un circuit moins sécurisé et une tolérance moins bonne que les paliers 3.   
S’il est évident que l’utilisation d’opiacés dans le respect de l’AMM dans la douleur cancéreuse reste à l’ordre du jour, il convient de rester particulièrement vigilant chez des patients aux conduites addictives dont l’espérance de vie est importante.

Ce sujet avait d’ailleurs déjà été abordé dans la revue de presse de décembre 2019.

**Intéressé par la revue de presse ? N’hésite pas à contacter l’AERIO.**

**A bientôt !**