**Revue de presse du 07/04/2021**

**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.

Elle est publiée chaque mois sur le site de l’AERIO.

Bonne découverte !

**Participants : Julier Chartier (Paris), Matthieu Delaye (Paris), Julien Vibert (Paris), Arnaud Saillant (Poitiers), Léah Mailly-Giacchetti (Paris)**

**Articles sélectionnés :**

**Recherche Clinique**

**Sélection de Iona : Tipifarnib in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With HRAS Mutations, JCO mars 2021**

Les cancers épidermoïdes de la tête et du cou (HNSCC) sont la 7ème cause de cancer dans le monde avec plus 500 000 cas par an. Au stade métastatique ou récidivant non opérable (HNSCC M/R), le traitement de référence de 1ère ligne est, depuis octobre 2019, l’association pembrolizumab-platine-5FU chez les patients ayant un CPS > 1%. Chez ceux ayant un CPS est < 1%, le traitement de référence reste le protocole EXTREM (platine-5FU-cetuximab). En lignes ultérieures peuvent être utilisées l’immunothérapie, les taxanes, le methotrexate, la capecitabine ou 5FU et le cetuximab. La médiane de survie globale chez ses patients est de 13-15 mois quand le CPS est > 1%.

HRAS est un proto-oncogène de la famille RAS, comme KRAS et NRAS. La protéine RAS est localisée à la membrane plasmique grâce à l’attachement d’un hydrophobe farnesyl à sa queue, catalysé par la farnesyltransferase. L’hypothèse avait été émise qu’inhiber la farnesyltransferase délocaliserait RAS et inhiberait la signalisation cellulaire en aval. Une absence d’efficacité des inhibiteurs de la farnesyltransferase (FTI) sur les mutations NRAS et KRAS a été montrée dans différents essais cliniques, expliquée par des alternatives à la farnesylation pour se maintenir à la membrane plasmique. HRAS est lui dépendant uniquement de la farnesylation. La mutation HRAS est présente dans 0.7% des cancers (majoritairement les carcinomes urothéliaux, adénocarcinomes pulmonaire, colique et prostatique). Elle est présente dans 4 à 8% des HNSCC R/M, principalement ceux HPV négatif et TP53 sauvage.

Le tipifarnib est un FTI en thérapie orale, autorisé pour le traitement des LAM en Belgique, UK et Irlande depuis le 10/03/2005, et pour lymphome T en Irlande et USA depuis le 19/10/2020. En France, il est autorisé depuis le 28/03/2019 en ATU nominative pour tumeur maligne avancée non hématologique avec mutation HRAS, après échec de traitement de référence.

L’étude présentée est une étude de phase II internationale, réalisée en ouvert, avec un seul bras traitement (900 ou 600 mg de tipifarnib PO x2/j de J1-7 puis J15-21/28j). Elle évalue l’efficacité et la tolérance du tipifarnib chez 30 patients HNSCC R/M muté HRAS avec une fréquence de variant allélique muté (VAF) > 20%. Le CJP est l’ORR et le CJS la tolérance. La PFS et l’OS ont été analysés comme critères exploratoires. Le design de l’étude est un Simon’s two stage design avec 2 cohortes de patients mutés HRAS : une cohorte de cancer de la thyroïde, arrêtée pour futilité, et une cohorte de cancer solide hors thyroïde. Après obtention d’une réponse partielle (PR) au 1er stade chez 2 des 3 patients HNSCC M/R muté HRAS de la cohorte 2, a été décidé une 1ère modification du protocole avec inclusion uniquement de patients HNSCC dans la cohorte 2 pour la suite de l’étude au stade 2 et ajout d’une 3ème cohorte pour l’étude de patients avec des carcinome épidermoïde muté HRAS hors HNSCC. Suite à l’ analyse des 16 premiers patients HNSCC montrant une meilleure efficacité du tipifarnib chez les patients avec une VAF > 20%, 2ème modification du protocole pour limiter l’inclusion aux patients avec mHRAS VAF > 20% et albumine > 35 ou mHRAS VAF > 35%. Finalement, 31 patients ont été inclus du 11-09-2015 au 10-04-2020 dont 22/31 patients avec VAF > 20%, et 20/22 évaluables. Les patients inclus avaient majoritairement des tumeurs de la cavité orale (10/22 soit 46%) et 31% étaient HPV+ (4/13 testé HPV). Tous sauf 2 avaient reçu des platines en 1ère ligne, 50% du cetuximab, 61% une immunothérapie et 23% les deux. Ils avaient reçu une médiane de 2 lignes précédentes (0-6).

Lors de l’analyse finale en avril 2020, l’ORR était de 55% (11/20) chez les patients HNSCC M/R mHRAS VAF > 20%. L’efficacité du tipifarnib semble supérieure chez les patients mHRAS > 35% vs mHRAS VAF < 35% (ORR 58,3% vs 50% respectivement). Parmi les 11/20 patient ayant eu une réponse partielle, la réponse semble obtenue rapidement (< 8sem pour 8/11) et durable (> 6 mois chez 7/11). Chez les 6 patients ayant eu d’emblée une dose de 600mg de tipifarnib, 5/6 ont eu une PR. Les 9/20 patients n’ayant pas eu de PR ont tous eu une stabilité de la maladie dont 3/9 pendant 7 mois. 3/20 patients poursuivaient le tipifarnib lors de l’analyse finale. Les critères exploratoires montre une mPFS de 5.6mois et une m0S de 15.4mois. Le traitement semble bien toléré, sans décès dû au traitement rapporté et aucun arrêt pour toxicité. Des diminutions de doses ont du être réalisées chez les 9/15 patients ayant débuté le traitement à 900mg du fait d’effet indésirable hématologique de grade 3. L’hématotoxicité était l’effet indésirable le plus fréquent avec 37% d’anémie et 13% de lymphopénie.

Le tipifarnib est donc efficace dans les HNSCC M/R mHRAS VAF > 20%, permettant une réponse objective rapide et prolongée (100% d’efficacité chez les 20 patients analysés). Le taux de variant allélique muté semble être un biomarqueur prédictif de la réponse au tipifarnib. Cependant, cette étude est réalisée en ouvert, non randomisé, avec peu de patients inclus et de nombreuses modifications de protocole. Des études de phase 2b ou 3 sont nécessaires. Une autre étude internationale de phase 2 de plus grande envergure est actuellement en cours pour évaluer plus précisément l’efficacité et la tolérance du tipifarnib dans les HNSCC mHRAS, incluant des patients tous VAF pour mieux définir son rôle en tant que biomarqueur prédictif : Safety and Efficacy of Tipifarnib in Head and Neck Cancer With HRAS Mutations and Impact of HRAS on Response to Therapy (AIM-HN/SEQ-HN). Concernant les autres localisations de cancers, l’efficacité du ciblage des mutations HRAS semble être influencée par la lignée cellulaire car l'activité du tipifarnib observée dans les cancers salivaires mHRAS et les carcinomes urothéliaux lors du stade 1 diffère des HNSCC. L’étude en cours de la cohorte 3 pourra apporter plus de réponse.

**Sélection de Matthieu : Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Liu et al. Lancet oncology**

Le cancer du cavum représente une entité particulière au sein des cancers de la tête et du cou tant sur le plan histologique, des facteurs de risque et de sa répartition géographique que de la prise en charge thérapeutique. La première ligne de traitement au stade localisé est une chimio-radiothérapie. En revanche, la prise en charge en cas de rechute locale fait débat, entre proposer une ré-irradiation avec chimiothérapie ou une chirurgie. Cette chirurgie dans une zone peu accessible et en territoire irradié est délicate et morbide, la ré-irradiation également. S’est développée, depuis une petite dizaine d’année, la nasopharyngectomie endoscopique, une nouvelle modalité chirurgicale mini-invasive endoscopique. Aucun essai n’avait comparé cette modalité à la ré-irradiation, en cas de rechute locale.

L’idée de cette étude (réalisée dans 3 centres en Chine) est donc de comparer les deux modalités chez des patients en bon état général (Karnofsky > 70%) ayant une rechute locale, évaluée comme opérable. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit un traitement endochirurgical, soit pour recevoir une radiochimiothérapie (60-70 Gy en modulation d’intensité). Le critère de jugement principal était la survie globale à 3 ans.

298 patients ont été screenés et finalement 200 patients (100 dans chaque bras) ont été inclus. Les patients non inclus l’étaient car maladie localement non opérable, maladie métastatique ou toxicité trop importante résiduelle de la radiothérapie. Les patients inclus avaient 46 et 49 ans d’âge médian, avaient en grande majorité un Karnofsky > 90%, avaient pour 60 % d’entre eux une tumeur initiale de stade III ou IV avec un temps médian de rechute de 30 mois environ.

L’étude est positive sur son critère de jugement principal : le taux de survie globale à 3 ans était de 85.8% dans le bras chirurgie versus 68 % dans le bras ré-irradiation. Ce résultat n’était pas vérifié dans le sous-groupes des tumeurs les plus localement avancées à la rechute (nommées rIII). On observait significativement moins de rechutes loco-régionales. Le taux de rechute à distance était identique dans les deux groupes.

Les données de toxicité sont préoccupantes, particulièrement dans le bras ré-irradiation. On observe en effet 13 % de toxicité de grade II-V dont 5% de toxicité de grade V dans le groupe chirurgie et 37 % de toxicité de grade III-V dans le groupe ré-irradiation avec 20% de toxicité de grade V (hémorragie, mucite, encéphalopathie). Ainsi, dans cette population sélectionnée, de patients jeunes, en excellent état général avec une récidive locale de leur tumeur, 20% des patients décèdent de la toxicité de la ré-irradiation. Cette différence de toxicité explique, en partie, la différence en survie globale qui est observée entre les deux bras de traitement.

La chirurgie endoscopique mini-invasive semble donc être une option thérapeutique très intéressante : efficace et moins morbide et, disons-le, moins mortelle. Elle nécessite une expertise que tous les centres n’auront pas, notamment dans les pays à majorité caucasienne dans lesquelles cette tumeur est rare.

**Sélection Julie: Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. *Thomas Powles et al. March 25, 2021.***

**Contexte :** Les carcinomes urothéliaux avancés possèdent une agressivité intrinsèque et ne bénéficient que d’un faible arsenal thérapeutique à l’heure actuelle (essentiellement chimiothérapie par platines, anti-PD1/PDL1). Au stade métastatique, ils présentent très fréquemment à leur surface la protéine Nectine 4 au rôle supposé de croissance et prolifération. L’Enfortumab Vedotin, conjuguant un Anticorps monoclonal humain spécifique de la Nectine 4 et une molécule de chimiothérapie (Monomethyl Auristatine E), apparaît être une potentielle arme thérapeutique.

**Objectifs** : Parmi les carcinomes urothéliaux métastatiques ou localement avancés ayant bénéficié d’une chimiothérapie par platine et d’une immunothérapie anti-PD1/PDL1, cet essai évalue la survie globale des patients traités par Enfortumab Vedotin par rapport à ceux traité par une chimiothérapie au choix (Docetaxel/Paclitaxel/Vinflunine). Les critères secondaires regroupent la réponse RECIST et la réponse clinique, la survie sans progression, la qualité de vie.

**Méthode**: Il s’agit d’un essai de phase III en ouvert, multicentrique (191 centres – 19pays), randomisant 608 patients dans 2 bras : 301 patients dans le groupe Enfortumab Vedotin et 307 patients dans le groupe chimiothérapie (au choix, déterminée avant randomisation).

Etaient exclus les patients avec neuropathie grade≥2, métastases cérébrales, un diabète incontrôlé, des kératites/ulcérations cornéennes, antécédent de plus d’un traitement par chimiothérapie.

**Résultats**: L’analyse intermédiaire de cet essai ayant été positive, les résultats présentés correspondent à ceux de cette dernière.

 A 11 mois de suivi, est montrée une diminution de 30% du risque de décès dans le groupe Enfortumab Vedotin avec une survie médiane de 12,88mois dans le groupe placebo contre 8,97mois dans le groupe chimiothérapie. Ce bénéfice est mis en évidence dans de nombreux sous-groupes excepté, notamment, parmi les plus de 75ans et les femmes (à noter de faibles effectifs dans ces sous-groupes).

La survie sans progression est également significativement allongée dans le groupe Enfortumab Vedotin (5,55mois contre 3,71 dans le groupe chimiothérapie, HR=0,62).

A noter une réponse clinique totale supérieure dans le groupe Enfortumab Vedotin : réponse complète (4,9% vs 2,7% dans le groupe chimiothérapie) et contrôle de la maladie (71,9% vs 53,4%)

**Effets indésirables :** Les proportions d’effets indésirables apparaissent similaires dans les 2 groupes mais présentent des profils de toxicité différents. Parmi les réactions les plus fréquentes dues à l’Enfortumab Vedotin, sont notamment notés les réactions cutanées (43,9%), les neuropathies périphériques (46,3%) et les hyperglycémies (au mécanisme non précisé à l’heure actuelle) (6,4%).

**Discussion/Perspectives :** Cette étude suggère une place pour l’Enfortumab Vedotin dans l’arsenal thérapeutique des carcinomes urothéliaux avancés, notamment lors d’une rechute après maintenance par anti-PDL1.

Sont actuellement en cours un essai de phase II évaluant la combinaison Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab en 1ere ligne métastatique des carcinomes urothéliaux avancés et d’autres essais évaluant des combinaisons impliquant l’Enfortumab Vedotin en 1ere ligne ou en périopératoire.

La confirmation de l’efficacité de l’Enfortumab Vedotin parmi les populations des différents sous-groupes ainsi que le potentiel lien entre la protéine Nectine 4 et la survenue de réactions cutanées pourront également faire l’objet de recherches.

**L’instant Fonda**

**Sélection de Julien: Targeting a neoantigen derived from a common TP53 mutation. Hsiue et al., Science 371, eabc8697 (2021)**

Le gène suppresseur de tumeur TP53 est l’un des plus fréquemment mutés dans tous les types de cancers. Récemment de nombreuses études ont montré la possibilité de cibler des peptides dérivés de gènes mutés par des approches d’immunothérapie, ces peptides constituant des néoantigènes spécifiques de la tumeur présentant cette mutation. Dans cette étude, des chercheurs de l’université américaine Johns Hopkins développent un système d’immunothérapie capable de faire reconnaître à des lymphocytes T cytotoxiques un peptide dérivé d’une des mutations les plus fréquentes du gène TP53 entraînant la substitution d’une arginine par une histidine en position 175 de la protéine p53 (R175H).

Tout d’abord ils confirment que le peptide de 9 acides aminés dérivé de cette protéine mutée (HMTEVVRHC) est bien présenté par le complexe MHC à la surface de cellules tumorales portant cette mutation, en l’occurrence dans le cadre de l’allèle HLA-A\*02 :01 du MHC, l’un des plus fréquents en population générale, toutefois dans des quantités très faibles (moins de 10 copies par cellule). Ensuite par des expériences de sélection de fragments variables de chaînes de TCR exprimés dans des librairies de phages, ils identifient plusieurs fragments reconnaissant de façon robuste et spécifique le peptide muté, à l’exclusion notamment du peptide « sauvage ». Pour développer une immunothérapie cellulaire, ils utilisent une stratégie dite d’anticorps bispécifiques, c’est-à-dire qu’ils fusionnent d’une part le fragment de TCR reconnaissant le peptide muté, à une autre partie d’anticorps reconnaissant le CD3, récepteur des lymphocytes T. Cette construction permet en théorie donc de non seulement reconnaître le peptide muté à la surface des cellules tumorales, mais également de recruter les lymphocytes T cytotoxiques nécessaires à l’élimination des cellules tumorales ainsi reconnues. Ce système, déjà présent en clinique notamment en hématologie avec le blinatumomab (où il cible CD19), permet à l’inverse des CAR-T cells de se passer de l’étape de production autologue des lymphocytes utilisés et offre une possibilité attractive d’immunothérapie cellulaire « off-the-shelf » prête à l’utilisation.

D’abord dans des modèles cellulaires in vitro où ils démontrent l’activation des cellules T à la reconnaissance du peptide muté et la cytotoxicité vis-à-vis des cellules tumorales, puis ensuite dans des modèles in vivo de souris, les auteurs montrent une efficacité clinique remarquable de cet anticorps bispécifique sur des tumeurs présentant la mutation de p53 étudiée. Ils montrent également de façon convaincante la raison de la spécificité de leur anticorps vis-à-vis du peptide muté en résolvant la structure tridimensionnelle du complexe MHC-peptide-anticorps, qui met en évidence un rôle essentiel de l’acide aminé muté pour la reconnaissance par l’anticorps. Enfin par des expériences de mutations dirigées du peptide ils montrent que l’anticorps ne devrait théoriquement pas reconnaître d’autres peptides et donc éviter des toxicités « off-target ».

Au total, même si cette thérapie n’est pas encore au niveau d’une efficacité prouvée chez l’humain, elle ouvre des perspectives intéressantes et montre qu’il est possible avec les techniques actuelles de cibler spécifiquement et efficacement des peptides mutés dérivés de gènes altérés par le cancer avec des immunothérapies cellulaires, y compris des gènes suppresseurs de tumeur comme TP53, ce qui ouvre la voie à de multiples potentialités vu la diversité des néoantigènes spécifiques de tumeurs pouvant être retrouvés, et la possibilité également de se passer d’une étape de production à partir de lymphocytes autologues place les anticorps bispécifiques comme une alternative intéressante face aux CAR-T cells.

**L’instant Onco-néphrologie**

**Sélection d’Arnaud :**

**A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant – Kidney International.** **https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.015**

Cette étude rétrospective américaine s’intéresse à la question de l’immunothérapie chez le patient greffé rénal. D’une part l’immunothérapie est à risque de favoriser le rejet de la greffe via notamment les Lymphocytes T, d’autres part la prise d’immunosuppresseurs chez ces patients risque de diminuer l’efficacité de l’immunothérapie.

Cette étude est composée de deux parties :

D’abord une analyse rétrospective de 69 patients greffés ayant reçu de l’immunothérapie entre 2010 et 2020, pour déterminer l’incidence et les facteurs de risque d’un rejet, puis une analyse cas-témoin pour les patients greffés traités par immunothérapie pour un cancer cutané pour analyser les taux de réponses.

**Résultats de l’analyse sur le risque de rejet du greffon :**

* 69 patients entre 2010 et 2020 (65% de tumeurs cutanées)
* **29 patients (42%) ont développé** un rejet aigu du greffon, parmi eux 19 ont eu recours à la dialyse.
* **La durée médiane de survenue du rejet était de 24 jours**, et 80% des épisodes ont eu lieu dans les 60 premiers jours.
* Les **facteurs protecteurs d’un rejet de greffe** était **l’utilisation des inhibiteurs de mTOR** (HR=0.78), le **type de transplantation**, avec moins d’évènements chez les patients greffés à partir d’un donneur mort (résultat significatif uniquement retrouvé dans l’analyse univarié) et **l’augmentation du nombre d’immunosuppresseurs à partir de l’association de 3 molécules** (HR= 0.67). Il semble y avoir également moins d’événements chez les patients traités par anti-PDL1. (Aucun rejet pour les 6 patients traités).

**Résultats de l’analyse de l’efficacité de l’immunothérapie :**

Dans le groupe mélanome le taux de réponse à la combinaison anti-PD1/Anti-CTLA4 était de 77.8%, et celui aux anti-PD1 utilisés seuls de 9.1%. Le taux de réponse objective ne variait pas selon le nombre d’immunosuppresseurs utilisé. La médiane de survie globale était de 13.5 mois.

Dans le groupe carcinome épidermoïde, le taux de réponse à l’immunothérapie était de 36.4% avec une médiane de survie globale à 19.8 mois.

**Une analyse intéressante montrant le taux élevé de rejet de greffon, et sa survenue très rapide, qui diffère du délai de survenue des effets secondaires « classiques » de l’immunothérapie. Quelques pistes intéressantes pour diminuer ce risque.**

**Les analyses d’efficacité ont été réalisées sur des petits effectifs mais tendent à montrer des bons taux de réponses malgré l’immunosuppression.**

**L’immunothérapie chez les patients greffés montrent des chiffres importants de risque de rejet de greffe et semble à réserver pour des tumeurs dont le taux de réponse attendue est élevé.**

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

**A bientôt !**