



Revue de presse du 19/07/2021

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 : Julie Chartier (Paris), Adrien Procureur (Paris), Adrien Rousseau (Paris), Matthieu Delaye (Paris)

Articles sélectionnés :

Recherche Clinique

Sélection d'Adrien R : NEJM

De nombreux articles majeurs dans le NEJM de ce mois-ci, nous vous en présentons, entre autres, trois :

Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Sartor et al.

Le PSMA est un antigène transmembranaire, spécifique de la prostate, qui est fortement exprimé sur les cellules cancéreuses prostatiques. Son expression élevée est un facteur indépendant de mauvais pronostic. Le Lutetium 177 est un isotope radioactif émetteur de particule Bêta moins. Le 177Lu-PSMA-617 est une radiothérapie métabolique qui délivre les radiations ionisantes directement dans les cellules PSMA positives et leur microenvironnement.

VISION est une phase 3 randomisée multicentrique ouverte. L'essai a été désigné, interprété et analysé par le sponsor Novartis. La population source était les hommes avec un cancer de prostate résistant à la castration, avec au moins une métastase PSMA positive et qui progressaient après au moins une hormonothérapie de seconde génération et une chimiothérapie par taxane. Les patients ont été randomisés 2 pour 1 entre 177Lu-PSMA-617 + soins standards versus soins standards. Le 177Lu-PSMA-617 était administré à la dose de

7.4GBq toutes les 6 semaines pour 4 cycles, avec possibilité à la discrétion du clinicien de poursuivre 2 cycles supplémentaires. La réponse était évaluée par IRM ou TDM, plus scintigraphie au Tc99m. Les critères de jugement principaux étaient la PFS et l'OS; l'analyse statistique a été réalisée en ITT. Les analyses principales étaient univariées au risque 2.5%, avec un log rank stratifiée sur les facteurs de randomisation.

Un nombre important (56%!!) de retrait de consentement a été observé dans certains centres dans le groupe contrôle, pour cause de mécontentement, entraînant un amendement dans le protocole pour repousser la date de début d'analyse et ajouter des mesures éducationnelles.

831 patients furent randomisés, sans différences majeures entre les groupes sauf le retrait de consentement. Le patient type était un homme de 70 ans, OMS0-1, avec des métastases osseuses et lymphatiques, majoritairement sans prostatectomie préalable et traité par docétaxel et une hormonothérapie de seconde génération. La PFS médiane était augmentée significativement de 5.2 mois et l'OS médiane de 4 mois. Les courbes ne se croisaient pas. L'incidence d'évènements de grade 3 était significativement plus élevée dans le groupe 177Lu-PSMA-617 avec 52.7%, les plus fréquents étant la fatigue, la sécheresse buccale, la nausée et l'anémie.

Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. Tutt et al.

Environ 5% des patients avec un cancer du sein présentent un variant pathogène de BRCA1 ou 2. Les patients BRCA1 sont particulièrement prédisposés aux tumeurs triples négatives, tandis que les BRCA2 plutôt aux oestrogène-dépendantes. BRCA1/2 sont des gènes qui codent des protéines critiques pour la recombinaison homologue (un des mécanismes de réparation de l'ADN). L'inhibition des enzymes PARP chez les patients présentant ces déficits de réparation entraîne la mort tumorale par létalité synthétique.

OlympiA est un essai de phase 3 randomisé multicentrique en double aveugle. Les patients se voyaient allouer 1 an d'Olaparib 300mg/j ou de placebo après leur traitement standard. Une analyse intermédiaire par un comité d'adjudication était préspecifiée. Une stratification était prévue sur le statut hormonal, le timing de chimio et l'utilisation de sels de platine. La population source est les patients avec une mutation germinale de BRCA1/2 (défini par testing central ou local), HER-2 négatif, à haut risque (définis dans l'article pour chaque sous type), après traitement par chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante. La thérapie locale (y compris radiothérapie) devait être terminée depuis au moins 2 semaines mais pas depuis plus de 12 semaines. Le critère de jugement principal était la survie sans maladie. L'analyse statistique était réalisée en intention de traiter, avec des modèles de Cox stratifié. Le nombre de sujet nécessaire était de 1800 patients, avec une analyse à partir de 330 évènements. Cela permettait une puissance de 90% de détecter une diminution de 30% de la DFS avec une risque alpha bilatérale. Un contrôle de l'inflation du risque alpha était prévu, avec une procédure hiérarchique (seuil de 0.01 pour l'OS notamment).

1836 patients ont été randomisés. Le patient type était une femme de 42 ans préménopausée, avec une mutation BRCA1, une tumeur triple négative, traitée par mastectomie, anthracycline et taxane, soit adjuvant soit néoadjuvant. La DFS à 3 ans était améliorée significativement de 8.8% et l'OS à 3 ans de 3.7%, à la limite de la significativité. Les analyses de sous-groupes n'ont pas retrouvé d'hétérogénéité particulière des

traitements. En terme de tolérance, il n'existait pas d'évènements de grade 3 avec une fréquence d'au moins 1% chez avec le placebo, tandis qu'il existait avec l'olaparib 8,7% d'anémie G3, 4,8% neutropénie G3 et 5,8% de transfusion. Les 3 décès toxiques étaient un arrêt cardiaque dans le groupe olaparib et une LAM et un cancer de l'ovaire dans le groupe placebo.

Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. Skoulidis et al.

Les récentes avancées dans les cancers pulmonaires n'ont pas bénéficié pleinement aux patients mutés KRAS. Ces mutations, présentes dans 25 à 30% des cancers pulmonaires non épidermoïdes, sont les plus fréquentes. Pourtant, elles restent très hétérogènes moléculairement et dans leur impact clinique. La plus fréquente est la KRAS pG12C, retrouvée dans 13% des adénocarcinomes pulmonaires. Cette mutation favorise la forme active de KRAS, entraînant une activation de la voie de MAPK et la prolifération cellulaire. Pendant plusieurs décennie, KRAS a été considéré comme "undrugable", jusqu'à ce que le Sotorasib, un inhibiteur sélectif de KRASG12C, retrouve des résultats intéressants en phase I CodeBreak100.

L'étude présentée est une phase 2 multicentrique monobras, en ouvert, évaluant l'efficacité du Sotorasib en monothérapie chez des patients métastatiques ou localement avancés avec un cancer du poumon KRASG12C, progressant après immunothérapie ou chimiothérapie ou immuno-chimiothérapie. Les critères d'exclusions notables étaient principalement des métastases cérébrales actives non traitées et plus de 3 lignes de traitements. 960mg de Sotorasib était administré une fois par jour, le critère de jugement principal était la réponse objective selon RECIST 1.1 déterminée par un comité d'adjudication centralisé, indépendant et en aveugle. Le sponsor a participé au design de l'essai, à l'analyse statistique et à l'écriture du manuscrit. Le nombre de sujet nécessaire a été calculé à 105 patients pour montrer au moins 23% de réponse, au risque alpha 5% (unilatéral ?), avec une puissance de 90%.

126 patients ont été inclus. Le patient type était âgé de 63 ans, blanc, ancien fumeur, OMS 1, sans métastases cérébrales, avec un adénocarcinome métastatique ayant eu 1 ou 2 lignes de traitement, par chimiothérapie et anti PD1/L1. 3.2% ont eu une réponse complète et 33.9% une réponse partielle. Une diminution tumorale a été observé chez 82.3% des patients. Parmi les répondeurs, le temps médian pour atteindre la réponse était de 1.4mois, tandis que le temps médian de réponse était de 11.1 mois. La PFS médiane était de 6.8 mois et l'OS médiane était de 12.5 mois. Les évènements indésirables les plus fréquents étaient les diarrhées (50.8%), les nausées (31%), la fatigue (25.4%), les arthralgies (21.4%) et les cytolyses (20.6%). Il y avait 42,1% de grade 3 et 15.9% de grade 5, dont aucun n'a été considéré comme en rapport avec le traitement.

Conclusion :

Le 177Lu-PSMA-617 a démontré un bénéfice en survie globale dans une population aux rares ressources thérapeutiques. On notera toutefois un taux de retrait de consentement préoccupant et il faudra vérifier le bénéfice en donnée de vie réelle. Quid également de l'accessibilité à la radiothérapie métabolique et au TEP PSMA en France ?

L'Olaparib se pose en nouveau blockbuster en oncologie, avec une entrée dans la phase

adjuvante du cancer du sein. Avec plus de recul, l'OS devrait revenir positive. La méthodologie de cet essai est probablement la plus solide des trois présentées. A surveiller le coût économique en adjuvant, et les leucémies aiguës secondaires qui pourraient survenir avec plus de recul.

Le Sotorasib marque une avancée majeure en cancérologie, offrant une ressource thérapeutique pour des malades dans l'impasse avec des maladies agressives. On a déjà hâte de connaître la meilleure séquence et la meilleure combinaison pour maximiser son efficacité. Il a déjà obtenu une autorisation accélérée, mais on est en droit d'attendre une phase 3 randomisé en raison du caractère non rare de la maladie et des toxicités tout de même élevées.

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

A bientôt !