



L'immunothérapie et les tumeurs rares à l'honneur

Le congrès européen de cancérologie (ECC) a continué cette année de décliner l'immunothérapie dans différents cancers, de conjuguer les thérapies entre elles et d'orthographier les noms complexes des molécules en phase précoce. Cependant, la spécificité de cette édition a été les résultats d'études très prometteurs rapportés dans des tumeurs assez rares que sont les cancers du rein, du poumon à petites cellules (CBPC) ou les tumeurs neuroendocrines.

De réelles avancées dans le cancer du rein métastatique

En effet, l'immunothérapie s'est à nouveau retrouvée au premier plan avec de nouvelles données démontrant son efficacité dans le cancer du rein.

Chez 821 patients atteints d'un cancer du rein avancé, l'essai de phase III CheckMate 025^(1,2) a révélé une augmentation de la survie globale (SG), objectif principal, de plus de 5 mois sous nivolumab, par rapport à l'évérolimus (25 versus 19,6 mois ; $p = 0,0018$) (figure 1).

Publiée simultanément dans le *New England Journal of Medicine*, cette étude montre également une amélioration du taux de réponse sous nivolumab (25 % versus 5 % ; $p < 0,0001$) mais sans impact sur la survie sans progression (SSP : 4,6 versus 4,4 mois ; $p = 0,11$). De plus, la tolérance était meilleure chez les patients sous nivolumab avec 19 % de toxicités grade 3-4 contre 37 % pour l'évérolimus. Le millésime 2015 de l'ECC s'est avéré très propice aux résultats positifs dans le cancer du rein métastatique. En effet, l'étude de phase III METEOR^(3,4), publiée concomitamment au *New England*, a comparé chez 658 patients le cabozantinib à l'évérolimus.

Par contre, l'objectif principal n'était plus la SG mais la SSP. Ainsi, le cabozantinib permettait un doublement de la SSP (de 3,8 mois avec l'évérolimus à 7,4 mois pour le cabozantinib ; $p < 0,001$) et une augmentation de la réponse de 5 % à 21 % ($p < 0,001$) (figure 2).

Au niveau de la SG, même si une tendance en faveur du cabozantinib se dessine à l'analyse intermédiaire, les résultats ne sont pas encore suffisamment matures pour conclure.

En revanche, les effets secondaires ont nécessité des réductions de doses de l'ordre de 60 % avec le cabozantinib contre 25 % pour l'évérolimus. Ainsi, « À la même session présidentielle, ont été présentés deux essais de phase III susceptibles de faire changer les pratiques.

Pour les patients avec un cancer du rein avancé en rechute, nous avons maintenant deux nouvelles options thérapeutiques, chacune avec un mécanisme d'action

différent » commente le Pr Pete Naredi, co-président du congrès. Cependant, ces résultats soulèvent la question de la stratégie thérapeutique à adopter en seconde ligne métastatique des cancers du rein. De par sa meilleure tolérance, le nivolumab pourrait être préféré en deuxième ligne et le cabozantinib devenir, dans ce cas, une option de troisième ligne.

Cancer du poumon : résultats prometteurs du Rova-T et de l'atézolizumab

Souvent moins bien desservi dans les congrès au niveau des actualités scientifiques que le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le CBPC a cette année été l'objet de résultats de phase I très encourageants concernant un nouvel anticorps conjugué. Agissant sur la voie Notch, le rovalpituzumab tesirine (Rova-T) se lie à la protéine DLL3 (*Delta Like Protein 3*) exprimée chez 70 % des CBPC. Dans cette étude réalisée en 2^e et 3^e ligne métastatique⁽⁵⁾, une réponse était observée chez 23 % des 53 patients évaluable et 44 % des 27 patients DLL3 +.

De plus, la durée de réponse atteignait plus de 189 jours. Avec une injection seulement toutes les 6 semaines, Rova-T était également bien toléré. À part 9 % de thrombocytopenie, peu de toxicités sévères étaient constatées.

Le Dr Pietanza, qui présente cette étude, précise que « La première ligne de traitement n'a pas changé depuis 40 ans et il n'y a actuellement pas de troisième ligne, il est donc clair que Rova-T pourrait répondre à un réel besoin des patients ». Ces résultats méritent donc d'être confirmés par des études ultérieures de phase II et III.

D'autre part, différentes études ont également confirmé l'activité des anticorps monoclonaux (nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab), seuls ou associés, dans le CBPC. Ainsi, le nivolumab en monothérapie ou associé à l'ipilimumab a démontré son activité chez les patients en rechute après un traitement à base de platine (RO : 12,7 % en monothérapie et 31,1 % en association ; SSP à 9 mois : 10,2 % et 30,4 % ; SG

à 1 an : 27,1 % et 47,5 %) [6].

Quelques résultats intéressants ont aussi été présentés dans le CBNPC. En effet, un anticorps immunomodulateurs anti-PD-L1, l'atézolizumab, confirme son efficacité en monothérapie dans deux études de phase II. L'essai BIRCH [7] réalisé chez 667 patients, montre l'activité de l'atézolizumab en 1^{re}, 2^{de} et 3^e ligne métastatique. Les taux de réponse, similaires quelle que soit la ligne de traitement, sont de 17 à 19 % et atteignent 25 % environ dans le sous-groupe de tumeurs très fortement positives. Dans la mise à jour de l'étude POPLAR [8], déjà présentée à l'ASCO 2015, l'atézolizumab confirme son efficacité en termes de SG par rapport au docétaxel (12,6 versus 9,7 mois ; p = 0,04). Cependant, si la SG est identique dans les deux bras lorsque la tumeur n'exprime pas PD-L1, elle est améliorée par l'atézolizumab en cas d'expression de PD-L1.

Ainsi, la sélection des patients par immunohistochimie (IHC) joue un rôle crucial. Dans cet essai, la quantification de l'expression de PD-L1 par IHC se faisait non seulement à la surface des cellules tumorales mais également des cellules immunitaires. Ainsi, l'expression de ce biomarqueur au niveau des cellules à la fois tumorales et immunitaires conditionnerait la réponse à l'immunothérapie.

D'autres études, de phase II et III, sont prévues afin d'évaluer davantage l'atézolizumab.

Concernant les anticorps anti-PD1, la mise à jour de l'essai de phase III CheckMate 057 [9] est venue confirmer le bénéfice en survie apporté par le nivolumab, par rapport au docétaxel, dans les CPNPC épidermoïdes (survie à 12 mois et 18 mois de 51 % versus 39 % et 39 % versus 23 % respectivement ; p = 0,001).

Deux études majeures dans les tumeurs neuroendocrines

À la fois rares et hétérogènes, les tumeurs neuroendocrines (TNE) font peu fréquemment l'objet d'essais cliniques. Ainsi, les deux études positives RADIANT-4 et NETTER-1 présentées à l'ECC ont été remarquées. En effet, l'essai de phase III RADIANT-4 [10] présenté par le Pr Yao, étudiait l'évérolimus en comparaison au placebo chez 302 patients. Les localisations tumorales les plus fréquentes dans le bras évérolimus étaient le poumon (31 %) et l'iléon (23 %).

Les résultats mettaient en évidence une réduction de 52 % du risque de progression, soit une amélioration de la SSP de 7,1 mois avec l'évérolimus (11 versus 3,9 mois ; p < 0,00001), selon le comité d'experts indépendants. L'augmentation de SSP s'élevait à 8,5 mois selon les investigateurs de l'étude (14 versus 5,5 mois ; p < 0,00001).

En termes de SG, l'analyse intermédiaire était en faveur de l'évérolimus avec une réduction du risque de décès de 37 %. L'analyse définitive est escomptée pour fin 2016.

Le profil de tolérance révélait peu de toxicités sévères (9 % de stomatites, 7 % de diarrhées et d'infections) chez les patients sous évérolimus.

« Bien que nous sachions par les études précédentes que l'évérolimus pouvait retarder la croissance

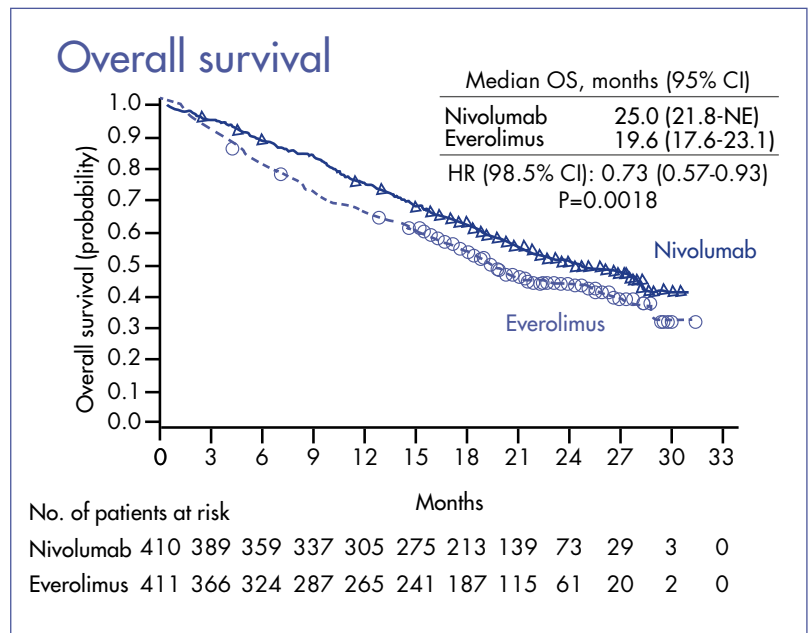


Figure 1 : Étude CheckMate 025 : survie globale comparant le nivolumab à l'évérolimus.

tumorale des TNE pancréatiques, c'est la première fois que nous avons pu montrer son efficacité dans d'autres localisations de TNE », explique le Pr Yao.

L'étude de phase III NETTER-1 [11] concernait un traitement émergent, dénommé thérapie radionucléide par récepteur de peptide (TRRP), qui cible les tumeurs à l'aide de peptides analogues à la somatostatine marqués radio-activement. Ainsi le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®), peptide analogue de la somatostatine

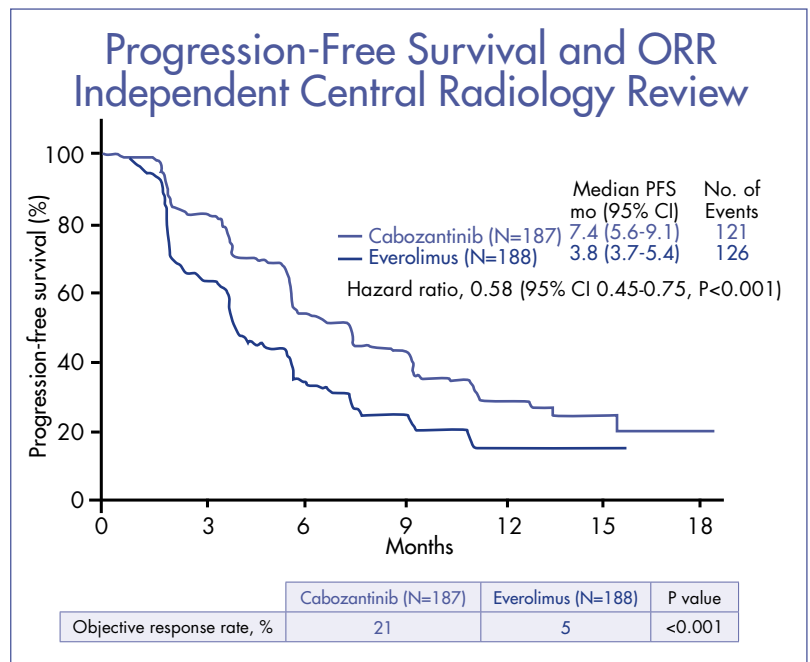


Figure 1 : Étude METEOR : survie sans progression comparant le cabozantinib à l'évérolimus.

marqué au lutetium-177 (Lu-177), a été évalué en association à l'ocréotide (30 mg/j) chez 230 patients métastatiques atteints de tumeurs endocrines de l'intestin moyen, en progression et exprimant des récepteurs à la somatostatine.

Comparés à un bras ocréotide seul (60 mg/j), les résultats en termes de SSP (objectif principal), présentés par le Pr Ruzsniwski, étaient très significatifs. En effet, après 25 mois de suivi, la SSP était de 8,4 mois pour l'ocréotide alors qu'elle n'était pas encore atteinte avec l'ajout du 177Lu-DOTATATE ($p < 0,0001$). La réduction du risque de progression s'élevait ainsi à 79 % environ. Le taux de réponse objective atteignait 19 % avec l'association contre 3 % pour l'ocréotide seul ($p < 0,0004$).

Concernant la SG, l'analyse intermédiaire était en faveur du bras 177Lu-DOTATATE (13 décès *versus* 22 dans le bras comparateur ; $p < 0,0186$). Avec 9 % de toxicités sévères liées au traitement (*versus* 1 %), le profil de tolérance dans le groupe traité par 177Lu-DOTATATE était favorable (7 cas d'effets secondaires hématologiques). Dans l'attente de l'approbation de ce médicament orphelin par les autorités de santé, « nous aimerions voir des études complémentaires évaluer son efficacité dans d'autres

types de TNE comme, par exemple, le pancréas et le poumon », formule le Pr Ruzsniwski.

Cette nouvelle édition de l'ECC aura à la fois permis de confirmer l'efficacité des dernières molécules, notamment d'immunothérapie, mais également de révéler de nouvelles données aptes à modifier les pratiques dans des cancers peu fréquents comme le rein, le CBPC ou les tumeurs neuroendocrines. D'ailleurs, c'est également dans des tumeurs plus rares comme les carcinomes de Meckel et les cancers de l'anus que l'immunothérapie s'est illustrée en phase I lors du congrès, portant ainsi à 17 le nombre de localisations tumorales investiguées.

Ainsi, si l'activité des thérapies innovantes se révèle dans de multiples cancers, l'étude de leur association aux thérapies conventionnelles permettra probablement de dessiner les stratégies thérapeutiques à venir.

*Karelle Goutorbe,
rédactrice médicale.*

*Déclaration publique d'intérêts :
participation au voyage de presse
organisé par Novartis.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Choueiri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Results of the randomized phase 3 METEOR trial. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (S3) : Abst 41BA.
2. Choueiri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* October 15, 2015.
3. Sharma P et al. CheckMate 025: a randomized, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (S3) : Abst 31BA.
4. Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* October 15, 2015.
5. Pietanza et al. Safety, activity, and response durability assessment of single agent rovalpituzumab tesirine, a delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody drug conjugate (ADC), in small cell lung cancer (SCLC) al. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (S3) : Abst 71BA.
6. Calvo E et al. Nivolumab (NIVO) monotherapy or in combination with ipilimumab (IPI) for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC). *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (S3) : Abst 3098.
7. Besse B et al. Phase II, single-arm trial (BIRCH) of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for locally advanced or metastatic PD-L1-selected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (S3) : Abst 161BA.
8. Vansteenkiste et al. Atezolizumab monotherapy vs docetaxel in 2L/3L non-small cell lung cancer: Primary analyses for efficacy, safety and predictive biomarkers from a randomized phase II study (POPLAR). *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (S3) : Abst 141BA.
9. Horn L et al. Phase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) vs docetaxel (DOC) in advanced non-squamous (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC): Subgroup analyses and patient reported outcomes (PROs). *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (S3) : Abst 3010.
10. Yao. Everolimus in advanced nonfunctional neuroendocrine tumors (NET) of lung or gastrointestinal (GI) origin: Efficacy and safety results from the placebo-controlled, double-blind, multicenter, Phase 3 RADIANT-4 study] et al. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (S3) : Abst 51BA.
11. Ruzsniwski P et al. 177Lu-Dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumours: Results of the phase III NETTER-1. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (S3) : Abst 61BA.