

## En Temps Réel SPECIAL ASCO 2020



CANCERS GENITO-URINAIRES



CANCERS PULMONAIRES



CANCERS DIGESTIFS



CANCERS DU SEIN



CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

# Best of ASCO 2020

Synthèse du 30 Mai 2020

## Directeur de publication

Pr. Hassaan ERRIHANI

## Comité de Coordination

Pr. Hind MRABTI  
Dr. Narjiss BERRADA

## Comité Scientifique

Pr. Hassan ERRIHANI  
Pr. Mohamed ICHOU

## Comité de Rédaction

### CANCERS DU SEIN

Dr. Narjiss BERRADA  
Pr. Fatimazahra EL MRABET  
Pr. Mouna BOURHAFOUR  
Dr. Youssef BENSOUDA

### CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Pr. Rachid TANZ  
Dr. Mustapha EL KABOUS  
Dr. Saoussane KHARMOUM  
Pr. Mohamed FADLI

### CANCERS GENITO-URINAIRES

Pr. Tarik MAHFOUD  
Dr. Ghizlane RAISS  
Dr. Halima ABAHSSAIN  
Pr. Mohamed FETOHI  
Dr. Kawtar HASSANI  
Pr. Karima OUALLA

### CANCERS DIGESTIFS

Pr. Hind MRABTI  
Pr. Saber BOUTAYEB  
Dr. Mouna KAIRAOUANI  
Pr. Rhizlane BELBARAKA  
Pr. Zined BENBRAHIM

### CANCERS PULMONAIRES

Pr. Ibrahim EL GHISSASSI  
Pr. Yassir SBITTI  
Dr. Hamza ETTAHRI  
Pr. Said AFKIR  
Dr. Lamyia BOULAAMANE  
Dr. Hind EL YACOUBI

# Editorial



Pr. Hassan Errihani

L'impact de la pandémie COVID-19 que traverse le monde en cette période est réel et palpable sur les maladies chroniques en général, et sur la cancérologie en particuliers, les conséquences à moyen terme représentent des défis majeurs.

Concernant la pratique médicale cancérologique, des adaptations ont été recommandées par les principales sociétés savantes internationales. Notre association, l'Association marocaine de formation et de recherche en oncologie médicale (AMFROM), a été l'une des premières dans le domaine de la cancérologie à établir, publier, éditer les premières recommandations « COVID-19 et cancer » adaptées au contexte marocain : la première version a été réalisée le 16 mars 2020, et une actualisation a suivi en Mai, d'autres versions seront disponibles en fonction de l'évolution de l'épidémie au Maroc.

La formation continue qui est essentielle et incontournable en médecine et plus particulièrement en oncologie s'est aussi adaptée en remplaçant la présence par le virtuel. Par conséquent, réunions scientifiques électroniques virtuelles ont remplacé les congrès, séminaires, tables rondes ...avec le même rendement scientifique.

Dans ce contexte le plus grand congrès mondial américain de l'oncologie médicale « ASCO » va se dérouler exclusivement en virtuel pendant trois jours successifs : les 29, 30 et 31 Mai. L'AMFROM saisit cette occasion pour accompagner ce grand congrès et le suivre pour vous en temps réel à travers des publications électroniques quotidiennes de notre journal le « Bulletin Marocain de l'Oncologie » (BMO) sous le thème « ASCO 2020 en temps réel ». Ces résumés synthétiques seront disponibles sur le site de l'AMFROM et seront diffusés par email.

La réalisation de ces résumés sera confiée à plusieurs oncologues motivés et spécialisés dans les cinq principales aires thérapeutiques : cancérologie mammaire, gynécologique, thoracique, digestive et génito-urinaire.

**Un webinar sélectionnant le best of ASCO suivra le 2 juin** et sera animé par les oncologues ayant réalisé les synthèses quotidiennes.

Je tiens à les remercier vivement pour leur compétence, disponibilité et dynamisme qu'ils ont toujours manifesté.

Pr Errihani Hassan  
Président de l'AMFROM



**Rendez-vous du  
30 Mai au 02 juin  
pour une synthèse  
journalière des  
principales  
communications  
de l'ASCO 2020 en  
temps réel.**

## Updates in Genito-urinary cancers from ASCO 2020 Virtual Meeting

A l'instar de la première journée de l'ASCO 2020, la 2<sup>ème</sup> journée était également très riche en études de grande ampleur. Dans ce cadre, notre équipe d'onco-urologie a procédé à la sélection des études qui vont impacter nos pratiques quotidiennes et par conséquent améliorer la prise en charge de nos patients.

# CANCERS

## GENITO-URINAIRES



### Cancer de prostate



## Cancer de prostate

La dernière décennie a été marquée par l'avènement d'hormonothérapies de nouvelle génération dans le traitement du cancer de la prostate en général, elles ont été testées dans le cancer de prostate métastatique résistant et sensible à la castration. Cette année a été marquée par la publication des résultats finaux de trois grands essais randomisés portant sur la place de ces hormonothérapies dans le traitement du **cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration** (nmCRPC). Il s'agit des études : **SPARTAN, ARAMIS et PROSPER**.

L'immunothérapie a été également un traitement phare dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, à l'instar des autres localisations. Dans ce cadre on a sélectionné 2 études intéressantes : **KEYNOTE-199 et KEYNOTE-365** qui ont discuté la place du PEMBROLIZUMAB dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration.

### I-Hormonothérapies des nmCRPC.

#### SPARTAN : (Résumé 5516)

Dans un premier essai, l'Apalutamide a démontré un bénéfice significatif en survie par rapport au placebo même après le crossover.

L'essai SPARTAN a évalué l'Apalutamide par rapport au placebo chez des patients atteints de nmCRPC avec un temps de doublement de PSA  $\leq 10$  mois. A noter que ces patients étaient sous castration. L'objectif primaire, la PFS a été précédemment rapporté avec un bénéfice significatif en faveur de l'Apalutamide.

Lors de ce meeting les résultats de survie ont été rapporté par les équipes américaines ayant participé à l'essai. Il s'agit d'un essai randomisé phase III, ayant inclus 1207 patients, répartis au hasard entre deux bras : l'Apalutamide (240 mg une fois par jour; 806 patients) placebo (401 patients). Il y a un crossover, puisque 76 patients recevant un placebo ont été switché sous Apalutamide. La médiane de suivi de l'étude est de 52 mois.

La médiane de survie globale (OS) avec l'apalutamide était de 73,9 mois, contre 59,9 mois pour le placebo (HR 0,784;  $p = 0,0161$ ). Dans une analyse de l'OS excluant les patients qui ont été switchés au bras expérimental, le groupe placebo avait une OS médiane de 52,8 mois (HR 0,685;  $p = 0,0002$ ). Le délai de recours à la chimiothérapie



cytotoxique a également été amélioré avec l'apalutamide; bien que la médiane n'ait pas encore été atteinte, le HR favorable à l'apalutamide était de 0,629 ( $p = 0,0002$ ).

### Commentaires :

Ce sont des résultats très intéressants pour deux raisons : l'apalutamide a permis non seulement de retarder l'apparition des métastases et des symptômes ce qui est très important pour nos patients, mais il a également eu un impact sur la survie de ces patients avec un gain significatif et sans équivoque. D'autant plus que ce bénéfice de survie persistait même si au moins 80% des patients du groupe placebo ont reçu de l'apalutamide soit à la progression soit par crossover.

"En d'autres termes, cette étude répond à la question suivante : est-il préférable d'introduire un agent actif tôt ou tard dans la prise en charge des nmCRPC ?

La réponse semble être clairement en faveur de l'introduction précoce de l'apalutamide.

Concernant la safety, lors de cette dernière analyse, il n'y a pas eu de surprises. Au total, 15,2% des patients sous apalutamide ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables, contre 8,4% dans le groupe placebo. Les événements indésirables de grade 3/4 liés au traitement qui présentent un intérêt particulier étaient les éruptions cutanées (5,2%), les fractures (4,9%), les chutes (2,7%) et les cardiopathies ischémiques (2, 6%). Un infarctus du myocarde, a été considéré comme potentiellement lié à l'apalutamide.

"Nous avons également appris de cette étude les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique sont à risque d'événements ostéoporotiques, tels que les fractures, et le traitement anti-resorptif doit être un standard.

### ARAMIS : (Résumé 5514).

Dans cette analyse finale de survie, les résultats ont montré que l'inhibiteur du récepteur des androgènes, le darolutamide, offrait également une amélioration significative de la SG par rapport au placebo, ainsi qu'un retard d'apparition des symptômes liés au cancer et un retard de recours à la chimiothérapie subséquente (Résumé 5514). Les résultats ont été présentés par Karim Fizazi.

L'essai a inclus 1509 patients avec nmCRPC randomisés en deux bras soit du darolutamide (600 mg deux fois par jour; 955 patients) ou un placebo (554 patients) tout en continuant la castration. Lors d'un meeting précédent, les résultats de survie sans métastases ont été présentés. Ils sont clairement en faveur du bras darolutamide par rapport au placebo (médiane de 40,4 mois contre 18,4 mois, respectivement). Comme pour l'essai SPARTAN, le crossover a été autorisé. Au total, 170 patients sont passés du placebo au darolutamide.

À l'analyse finale, la médiane de SG n'a pas été atteinte; néanmoins, le darolutamide a considérablement réduit le risque de décès de 31% (HR 0,69, IC à 95% [0,53, 0,88];



$p = 0,003$ ). Le délai médian avant la première chimiothérapie cytotoxique n'a pas non plus été atteint dans les deux bras (HR favorisant le darolutamide 0,58, IC à 95% [0,44, 0,76];  $p < 0,001$ ). De plus, le délai médian avant le premier événement squelettique symptomatique n'a pas été atteint (HR 0,48, IC à 95% [0,29, 0,82];  $p = 0,005$ ).

Le profil de tolérance était similaire à celui des rapports précédents et les incidences des événements indésirables d'intérêt, y compris les chutes, les effets sur le système nerveux central et l'hypertension, n'étaient pas différents de celles du placebo.

### Commentaires :

"Pour la première fois chez les hommes atteints d'une maladie non métastatique, un traitement systémique en plus de la castration, en l'occurrence le darolutamide, améliore la SG", a déclaré le Dr Fizazi.

Il a souligné que le darolutamide offre d'autres avantages cliniques en plus de prolonger la survie des patients avec nmCRPC, pour qui le développement de métastases peut provoquer des symptômes qui affectent leur vie quotidienne ou impose la mise en route de traitements supplémentaires.

Il a également insisté sur le profil de tolérance du darolutamide qui semble très favorable.

### PROSPÉRER (Résumé 5515) :

A l'image de ses homologues SPARTAN et ARAMIS, un rapport précédent de l'essai PROSPER a noté une amélioration de la survie sans métastases avec l'enzalutamide versus placebo. L'analyse finale de la survie globale (SG), a de nouveau montré que le bénéfice en survie sans métastases s'est traduit par un bénéfice de SG de près d'un an chez les patients atteints de nmCRPC qui ont reçu de l'enzalutamide. Les résultats sont présentés par Cora N. Sternberg, MD, de Weill Cornell Medicine et NewYork-Presbyterian Hospital.

PROSPER a inclus des patients atteints de nmCRPC, avec temps de doublement du PSA  $\leq 10$  mois et d'un PSA  $\geq 2$  ng / ml lors du dépistage; ils ont été randomisés en deux bras : l'enzalutamide versus placebo, et tous les hommes ont maintenu sous castration.

Le HR pour la SG favorisant l'enzalutamide était de 0,73 (IC à 95% [0,61, 0,89];  $p = 0,0011$ ). La SG médiane était de 67,0 mois avec l'enzalutamide et de 56,3 mois pour le placebo, malgré le crossover.

La durée médiane du traitement était de 33,9 mois avec l'enzalutamide et de 14,2 mois avec le placebo. Un total de 303 patients dans le groupe placebo (65%) ont reçu un traitement néoplasique ultérieur. 84% des patients du groupe placebo ont reçu au moins un traitement après le traitement assigné à l'étude contre 33% des personnes du groupe enzalutamide.



"Le profil de tolérance était conforme au profil connu de l'enzalutamide", a déclaré le Dr Sternberg. Des événements indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 48% des hommes du groupe enzalutamide et 27% de ceux du groupe placebo; 16% et 6%, respectivement, étaient des événements indésirables liés au médicament. Ces événements indésirables étaient essentiellement les chutes (9 pour 100 patients-années contre 4), la fatigue (14 contre 12) et l'hypertension (7 contre 5).

### Commentaires : Cora N. Sternberg,

"Ces données sont rassurantes car la SG a été améliorée avec l'enzalutamide chez les patients atteints de nmCRPC", a déclaré le Dr Sternberg

### Comparaison de la sécurité entre les 3 essais : (Résumé 5561)

Enfin, une analyse des trois essais a confirmé l'argument du Dr Fizazi concernant la safety, constatant que le darolutamide a un profil de tolérance favorable par rapport aux deux autres agents.

L'analyse présentée par Neal D. Shore, MD, FACS, directeur du Carolina Urologic Research Center, a utilisé une comparaison indirecte ajustée par appariement qui ajuste l'hétérogénéité entre les essais.

Dans cette nouvelle analyse, le darolutamide présentait un risque significativement plus faible de chute, d'éruption cutanée et de fracture par rapport à l'apalutamide. La différence de risque [RD] pour la chute était de -6,3%, pour les éruptions cutanées de -16,0% et pour les fractures de -6,2% (p < 0,05 pour tous).

Comparé à l'enzalutamide, le darolutamide présente un risque significativement plus faible en ce qui concerne la chute (RD -6,3%), les vertiges (RD -4,9%), les troubles mentaux (RD -3,5%), l'hypertension (RD -3,9%) et la fatigue (RD -12,8%).

### Commentaires :

"Compte tenu des preuves précliniques, que le darolutamide ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, la diminution du spectre des effets secondaires neurocognitifs n'était pas surprenante et était conforme à nos hypothèses", a déclaré le Dr Shore.

Le Dr Halabi a ajouté que bien que les comparaisons indirectes puissent être utiles, des essais head to head sont toujours nécessaires. "Les essais cliniques de phase III sont la conception de référence et fournissent les preuves les plus solides pour comparer l'efficacité et la tolérance entre les bras de traitement", a-t-elle déclaré.



## II- Immunothérapie dans mCRPC

### KEYNOTE-199 cohorts (C) 4 and 5: Phase II study of pembrolizumab (pembro) plus enzalutamide (enza) for enza-resistant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

First Author: Christopher J. Hoimes, DO

Poster Session ; Abstract # 5543

Des études antérieures ont suggéré une activité de l'association pembro + enza chez des patients résistants à enza. Cette étude, phase II, KEYNOTE-199, a testé cette association (pembro + enza) chez des patients avec un mCRPC, naïfs de chimiothérapie et ayant progressé sous enza. Ces patients avaient une maladie mesurable RECIST (C4) ou à prédominance osseuse (C5).

Dans cet étude les patients ont déjà reçu de l'abiratéron et qui sont en progression sous enza après une réponse antérieure significative. Ces patients ont reçu 200 mg de pembro toutes les 3 semaines, avec une poursuite de l'enza jusqu'à 2 ans ou jusqu'à progression, toxicité ou refus. L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse objective (ORR) par RECIST v1.1 (C4) par une revue centrale indépendante en aveugle ; le délai de réponse objective (DOR) (C4), le délai de progression du PSA, la rPFS, la OS et la tolérance.

Un total de 126 pts (C4= 81; C5= 45) ont été traités. Le PSA médian était de 31 ng / ml (0,4 à 1667) en C4 et de 19 ng / ml (1 à 1750) en C5. Le temps médian entre le recrutement et la fin des données était de 15 mois pour C4 et 19 mois pour C5.

Pour les patients C4, l'ORR était de 12% et le DOR médian était de 6 mois ; 60% des pts avaient un DOR ≥ 6 mois. Le DCR (CR + PR + SD) était de 51% en C4 et C5. Le délai médian avant progression du PSA était de 4 mois en C4 et de 4 mois en C5. La rPFS médiane était de 4 mois pour C4 et de 4 mois pour C5; Le taux de rPFS sur 12 mois était de 17% pour C4 et de 23% pour C5. La SG médiane n'a pas été atteinte en C4 et était de 19 mois pour C5; Le taux de SG à 12 mois était de 70% chez les C4 et de 75% chez les C5.

Une SG médiane courte été associée à un traitement antérieur à l' enza de mois de 6 mois par rapport à un traitement ≥ à 6 mois. Les métastases hépatiques étaient associées à une SG médiane plus courte, cependant, la SG médiane dans les sous-groupes de maladies viscérales semblait plus longue que prévu. Des EI de tout





grade / grade  $\geq 3$  liés au traitement sont survenus dans 75% / 26% des pts C4 et 69% / 24% C5. Deux pts C5 sont morts d'EI immunitaires (syndrome de Miller Fisher et myasthénie grave). Les éruptions cutanées de tout grade / grade 3/4 étaient plus élevées par rapport à ceux rapportées par chaque traitement individuellement (33% / 6%).

L'association Pembro + enza, après résistance à l'enza, a montré une activité antitumorale chez les patients ayant un mCRPC mesurable RECIST et à prédominance osseuse avec une toxicité gérable. Cette combinaison est en cours d'évaluation dans un essai combiné de phase III.

### **Pembrolizumab (pembro) plus olaparib in patients (pts) with docetaxel-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): KEYNOTE-365 cohort A efficacy, safety, and biomarker results.**

**First Author: Evan Y. Yu, MD**

#### **Abstract # 5544**

L'association Pembro + olaparib a montré une activité antitumorale et une tolérance acceptable chez les patients inclus dans la cohorte A de l'étude phase I / II KEYNOTE-365 (NCT02861573). Ces patients avaient un cancer de prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) prétraités par docétaxel. Des résultats mis à jour avec de nouvelles données de biomarqueurs sont présentés.

Les patients ayant un mCRPC prétraité au docétaxel qui ont progressé dans les 6 mois suivant le screening ont reçu pembro 200 mg IV Q3W + olaparib 400 mg en gélule ou 300 mg en comprimé PO BID. Les patients pourraient avoir reçu 1 autre chimiothérapie et  $\leq 2$  thérapies ciblant les récepteurs aux androgènes de deuxième génération. Les critères d'évaluation principaux sont : le taux de réponse PSA (diminution  $\geq 50\%$  par rapport à la valeur de référence, confirmé par une deuxième valeur  $\geq 3$  semaines plus tard), ORR selon RECIST v1.1 et la tolérance. Les objectifs secondaires sont : DCR, DOR, rPFS et OS. Des échantillons biologiques (par exemple, du sang, des tissus) ont été collectés pour une analyse de biomarqueurs (expression des tissus PD-L1, expression du variant 7 du récepteur aux androgènes [AR-v7] dans les cellules tumorales circulantes [CTC]) et un profil d'expression génique inflammatoire des cellules T [GEP]).

84 des 87 patients inclus ont été traités ; 48/84 (57,1%) avaient une maladie mesurable.



Le taux de réponse PSA confirmé était de 9% (IC 95%, 3,5-16,8) chez 82 patients avec une évaluation de base du PSA. Temps médian de progression du PSA: 3,8 mois (IC à 95%, 2,9-4,4). Chez 24 patients présentant une maladie mesurable et un suivi  $\geq 27$  semaines, le TRG était de 8,3% et le DCR  $\geq 6$  mois était de 20,8%. Le DOR médian n'était pas atteint (12,0+ à 21,4+ mois); 2 pts avaient DOR  $\geq 12$  mois. Chez tous les pts, la rPFS médiane était de 4,3 mois et la SG médiane était de 14,4 mois. Le taux des effets secondaires relatifs au traitement (TRAE) de grade  $\geq 3$  était de 35%.

26% des patients avaient des tumeurs PD-L1 + (score positif combiné  $\geq 1$ ). 31 patients avaient des données sur CTC (cellules tumorales circulantes), 12,9% avaient un AR-v7 +. Aucune mutation BRCA1 / 2 n'a été détectée par GH360 (n = 42). Sur 57 points analysés par GH Omni, 2 avaient des mutations BRCA2, 1 avait une mutation BRCA1, 4 avaient des mutations ATM, 1 avait une mutation CHEK1 et 6 avaient des mutations CDK12. Sur 49 pts analysés par FICDx, 4 avaient des mutations BRCA; 1 patient avait une mutation de perte de nombre de copies non détectée par analyse d'ADNc. Le GEP n'était pas associé au ORR ou à la réponse PSA.

L'association de Pembro + olaparib a continué de montrer une activité et une innocuité acceptable chez les patients ayant un mCRPC prétraité au docétaxel. Une étude de phase III de cette combinaison est en cours (KEYLYNK-010, NCT03834519)



# Cancer du rein

Le cancer du rein au stade métastatique est un des plus grands défis thérapeutiques de la cancérologie. Il a connu l'avènement de plusieurs nouvelles drogues lors des dernières années à savoir les différents anti-angiogéniques ainsi que l'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoints de l'axe PD1/PDL1 et CTLA4 en plus de l'association des deux.

Par ailleurs la définition de biomarqueurs permettant une meilleure sélection des patients s'avère importante pour une meilleure prédiction de la réponse.

Également certaines histologies moins fréquentes comme le carcinome papillaire et le carcinome à composante sarcomatoïde peuvent avoir différents mécanismes moléculaires de carcinogénèse pouvant les rendre moins sensibles aux traitements habituels d'où la nécessité d'identifier de nouvelles cibles et d'évaluer de nouvelles drogues.

## SAVOIR: A phase III study of savolitinib versus sunitinib in pts with MET-driven papillary renal cell carcinoma (PRCC).

### Oral Abstract Session 5002

Le 29 Mai 2020, Toni K. Choueiri et al, ont présenté à l'ASCO annual meeting 2020 les résultats de l'étude SAVOIR, une étude phase III, randomisée, multicentrique comparant le savolitinib (un inhibiteur hautement sélectif de la tyrosine kinase MET), versus sunitinib en première ligne chez des patients atteints d'un carcinome rénal papillaire (CRP) avec altération MET.

Le CRP est le type histologique le plus fréquent des carcinomes rénaux non à cellules claires, en représentant 10 à 15%. Étant donné la présence des altérations de MET dans un sous-groupe du CRP, son inhibition MET est une approche prometteuse et son activité anti-tumorale a été déjà démontrée en phase II.

Dans l'étude SAVOIR actuellement présentée, des patients avec CRP métastatique présentant une amplification du MET et/ou de HGF, un gain du chromosome 7 et / ou mutations du domaine MET kinase, ont été randomisés pour recevoir le savolitinib 600 mg une fois par jour ou le sunitinib 50 mg (4 semaines /6).

L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) et les objectifs secondaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) et la tolérance. EN août 2019, la date de recueil des dernières données, seulement 60 des



180 patients prévus ont été randomisés (savolitinib n = 33; sunitinib n = 27). La plupart avaient un gain de chromosome 7 (savolitinib 91% ; sunitinib 96%) et n'avaient pas reçu un traitement antérieur (savolitinib 85%; sunitinib 93%). La SSP, la SG et le TRO ont été améliorés avec savolitinib vs sunitinib (tableau).

	SAVOLITINIB (n=33)	SUNITINIB (n=27)
PFS events n (%)	17 ( 52 )	20 (74)
Median PFS (95% CI), mo	7,0 ( 2,8, NR )	5,6 (4,1 , 6,9)
HR (95% CI)	0.71 ( 0,37 , 1,36)	p = 0,313
Deaths, n (%)	9 ( 27 )	13 (48)
Median OS (95% CI), mo	NR( 11,9 ,NR)	13,2 (7,6 , NR)
HR (95% CI)	0,51 ( 0,21 , 1,17)	p = 0,110
ORR n (%) (95% CI), All partial responses	9(27) (13,3 ,45,5)	2(7) (0,9 , 24,3)

NR , not reached

Les effets indésirables (EI) de grade 3 (CTCAE) ont été signalés dans 42% et 81% des patients ; les modifications de dose étaient liées aux EI dans 30% et 74% des cas avec savolitinib et sunitinib respectivement.

Les auteurs de l'étude ont conclu que malgré le nombre réduit et le suivi limité des patients, le savolitinib a démontré une efficacité encourageante et un profil de tolérance amélioré par rapport au sunitinib, avec moins d'EI de grade 3 et moins de recours à la modification de doses. Ainsi, d'autres études plus larges avec le savolitinib en tant que traitement ciblé du CRP avec altération du MET sont nécessaires.

## Étude Phase II du Nivolumab et l'association nivolumab + ipilimumab en rattrapage chez les patients avec carcinome rénal avancé naïfs de traitement (HCRN GU16-260).

### Oral Abstract Session : 5006

Rationnel : le Nivolumab (Nivo) est approuvé pour les patients avec un cancer à cellules rénales (CCR) résistant aux anti-VEGFR. L'association du Nivolumab et Ipilimumab (Ipi)



est également un standard en première ligne pour le cancer rénal avancé naïf de traitement de pronostic pauvre ou intermédiaire selon IMDC.

Peu d'informations sont disponibles sur l'efficacité et la toxicité du nivo en monothérapie chez les patients naïfs de traitement et aussi sur l'efficacité de l'association Nivo/Ipi chez les patients présentant des tumeurs résistantes au Nivo en monothérapie.

Cette étude de Michael B. Atkins et al a inclus des patients avec un CCR avancé naïfs de traitement pour recevoir Nivo 240 mg IV/2 sem x 6 doses puis 360 mg IV/3sem x 4 doses suivi de 480 mg/4 sem jusqu'à progression, intolérance ou achèvement de 96 semaines de traitement (séquence A).

Les patients avec une progression ou maladie stable persistante à 48 semaines de traitement étaient éligibles pour recevoir l'association Nivo (3 mg / kg) et Ipi (1 mg / kg) toutes les 3 semaines pour 4 cycles puis une maintenance par Nivo seul toutes les 4 semaines pendant 48 semaines (séquence B).

Un total de 123 patients a été rapporté avec un âge médian de 65 an, et dont 72% étaient des hommes. Selon IMDC le pronostic était favorable dans 25%, intermédiaire dans 65% et mauvais dans 10%. La composante sarcomatoïde était notée dans 18% des cas. 117 patients étaient évaluable.

Le taux de réponse objective (TRO) défini par RECIST était : 29,3%[CR 5 (4,3%), réponse partielle (24,8%)], la stabilité notée dans 40,2%, et la progression dans 30,7% des cas. Le TRO par irRECIST était de 35%. Le TRO selon les groupes pronostiques étaient : 41,4% pour le favorable, 25,3% pour intermédiaire / pauvre et 27,3% pour l'histologie sarcomatoïde. La durée de réponse médiane est de 13,8 mois (10,9, NA). La médiane de survie sans progression (mSSP) est de 7,4 mois (5,5, 10,9).

A ce jour 110 patients sont toujours vivants et 60 patients (54 avec progression et 6 avec stabilité persistante à 48sem) étaient éligibles à l'association de rattrapage par Nivo / Ipi (séquence B).

27 des 32 patients de la séquence B sont actuellement évaluable pour l'efficacité et 30 pour la toxicité. La réponse à nivo / ipi était une RP (11%), stabilité (30%) et progression (59%). Le TRO par irRECIST était de 19%. Les effets indésirables (EI) de grade 3-5 liés au traitement ont été observés dans 28 % avec nivo avec 1 seul décès dû à une insuffisance respiratoire. Les EI de grade 3-4 étaient vus dans 33% avec nivo / ipi sans aucun décès. Des études corrélatives sont en cours.

Michael B. Atkins a conclu que le Nivo en monothérapie est actif dans le traitement du CCR avancé naïf de traitement dans tous les groupes IMDC, avec un profil de tolérance déjà connu et qu'un traitement de rattrapage avec l'association Nivo / Ipi après Nivo en monothérapie était réalisable dans 53% des patients avec progression ou stabilité persistante à 48sem de traitement avec 11% de réponses.



## Biomarker analyses from the phase III CheckMate 214 trial of nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC).

### Clinical Science Symposium: 5009

Robert J. Motzer et al ont présenté les résultats de l'analyse exploratoire des biomarqueurs à partir des échantillons des cancers rénaux à cellules claires en prétraitement et leur association aux résultats thérapeutiques à partir de l'étude CheckMate 214. Cette étude qui avait déjà démontré la supériorité de l'association du nivolumab et ipilimumab (Nivo+Ipi) par rapport au sunitinib (S) chez les patients avec cancer rénal à cellules claires avancé. Dans l'actualisation la plus récente, avec un suivi minimum de 42 mois, cette combinaison a continué à démontrer une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) améliorées par rapport au sunitinib. Dans cette étude, les échantillons du cancer rénal étaient analysés par immunohistochimie (IHC). La grande majorité a été analysée pour l'expression du PD-L1 spécifique à la tumeur ou le score combiné positif. Un peu moins de la moitié des échantillons de chaque bras a subi un profilage d'ADN par séquençage de l'exome entier, et environ 100 échantillons de chaque bras ont été analysés par séquençage d'ARN.

Les résultats ont montré que ni le PDL-1 tumoral ni le score combiné n'avaient un impact sur la SG. Pour les échantillons soumis à un séquençage de l'exome entier, les quatre paramètres génomiques étudiés à savoir la charge mutationnelle tumorale, la charge indel tumorale, le statut de mutation PBRM1 et la zygosity HLA, n'ont montré aucune association avec la survie globale chez les patients traités par Nivo+Ipi, cependant, une charge indel tumorale élevée était associée à une SSP améliorée chez les patients traités par sunitinib.

les signatures d'expression d'ARN associées à l'angiogenèse ou à l'infiltration immunitaire ont été également appliquées. Les tumeurs traitées par sunitinib avec un score d'angiogenèse INMotion 150 élevé avaient une meilleure SSP (hazard ratio [HR] ~ 0,6, p = 0,02), mais cela ne s'étendait pas à la SG. Également aucune association entre la survie et les signatures d'expression génique liées au système immunitaire n'a été observée. Dr Motzer a noté que ces signatures ont été développées chez des patients traités avec des inhibiteurs de l'axe PD-1 / PD-L1 +/- des anti-VEGF et non chez des patients traités avec un traitement anti-CTLA4, ce qui peut limiter leur applicabilité dans ce contexte.

En résumé, il n'y avait pas une association entre les biomarqueurs évalués et la survie des patients traités par nivo + ipi, bien que la charge indel tumorale élevée et l'expression du score d'angiogenèse aient été associées à une amélioration de la SSP chez les patients traités par sunitinib. Ainsi une analyse plus approfondie est nécessaire pour identifier des biomarqueurs supplémentaires pertinents.





# Cancer de vessie

## I-Tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM)

Deux abstracts intéressants ont été présentés dans la session de poster affichés et discutés ayant montré la place de l'immunothérapie dans les TVNIM réfractaire à la BCG :

### **Abstract #5041, Arjun Balar : Pembrolizumab (pembro) pour le traitement des patients atteints de cancer de la vessie non infiltrant le muscle (CVNIM), à haut risque (HR) et réfractaires Bacillus Calmette-Guérin (BCG), suivi de KEYNOTE-057 sur plus de deux ans**

Les patients atteints d'un cancer de la vessie non invasif musculaire présentent un risque élevé de récurrence et de progression. En particulier, les patients atteints d'une maladie de haut grade et ceux atteints d'un carcinome in situ présentent un risque particulièrement élevé. Bien qu'un traitement adjuvant, généralement avec le bacille intravésical Calmette-Guérin (BCG), d'une manière adaptée soit administrée, de nombreux patients ne répondent pas à cette approche. La cystectomie radicale, une thérapie intravésicale supplémentaire, y compris la chimiothérapie intravésicale, la thérapie systémique et les essais cliniques constituent les options thérapeutiques proposés à ces patients.

Pembro a récemment reçu l'approbation de la FDA pour le traitement du cancer de la vessie non infiltrant le muscle (CVNIM) HR sur la base des résultats de l'étude de phase 2 KEYNOTE-057 (NCT02625961).

Pour rappel, l'essai KEYNOTE-057 est un essai de phase II à un seul bras du pembrolizumab chez des patients atteints de CVNIM à haut risque et ne répondant pas au BCG pour les patients atteints d'un carcinome in situ avec ou sans tumeurs papillaires (cohorte A de l'essai). Les patients ont reçu 200 mg de pembrolizumab toutes les trois semaines pendant une période pouvant aller jusqu'à deux ans, jusqu'à l'apparition d'une récurrence, d'une progression ou d'une toxicité importante. Les premiers résultats de l'essai KEYNOTE-057 ont été présentés en février 2019,



démontrant un taux de réponse complète de 38,8% à trois mois. Lors de ce congrès, les résultats d'innocuité, d'efficacité et de post-traitement avec un suivi > 2 ans de la cohorte A du KEYNOTE-057 ont été présentés par Dr Arjun Balar de l'université de New York lors de la session d'affiches sur le cancer génito-urinaire.

Parmi 102 patients, 96 ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. La durée médiane de suivi était de 28,4 mois. Le taux de réponse complète était de 40,6 et la durée médiane de réponse était de 16,2 mois. La survie médiane sans progression et la survie globale n'ont pas été atteintes. La survie sans progression était de 82,7% à 12 mois et la survie globale était de 97,9%.

Après l'arrêt du traitement de l'étude, 36 patients (37,5%) ont subi une cystectomie radicale, dont neuf sur 22 (40,9%) des patients qui ont eu une récurrence après une réponse complète initiale et 27 sur 57 (47,4%) des patients qui n'ont pas répondu au traitement. Dans cette analyse mise à jour, les événements indésirables liés au traitement étaient similaires à l'analyse initiale : Chez 102 patients traités par pembro, des EI liés au traitement sont survenus chez 67 (65,7%) patients ; les plus fréquemment signalées étaient la fatigue, le prurit et la diarrhée (10,8% chacun). Des EI de grade 3/4 se sont produits chez 13 patients (12,7%) et 21 patients (20,6%) ont présenté des EI à médiation immunitaire. Il n'y a eu aucun décès lié au traitement.

Le pembrolizumab peut être considéré comme présentant une activité durable et cliniquement significative chez les patients présentant un CIS à haut risque ne répondant pas au BCG, avec ou sans tumeurs papillaires.

### **Abstract #5022, Peter Black : Essai de phase II de l'atézolizumab dans le cancer de la vessie non infiltrant le muscle non réactif au BCG : SWOG S1605**

Sur la base de l'efficacité rapportée de l'atézolizumab dans le carcinome urothélial métastatique et de l'expression connue de PD-L1 dans le NMIBC après le traitement par le BCG, Peter Black et ses collaborateurs ont rapporté cet essai conçu pour évaluer l'activité de l'atézolizumab dans les TVNIM à haut risque ne répondant pas au BCG.

Il s'agit d'un essai de phase 2 à un seul bras testant l'atézolizumab systémique (1200 mg IV) toutes les 3 semaines pendant un an incluant 135 patients (70 CIS et 65 non-CIS) avec TVNIM à haut risque, ne répondant pas au BCG et histologiquement prouvé, avec cystectomie radicale inadaptée ou refusé. Les auteurs ont rapporté les



résultats du sous-groupe avec CIS (avec ou sans Ta / T1 concomitant) parmi les patients qui ont reçu au moins un traitement protocolaire. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse complète (RC) pathologique à 6 mois tel que défini par la biopsie obligatoire.

75 patients avec CIS éligibles ont été inscrits. L'âge médian des patients était de 73,4 ans et le nombre médian de doses antérieures de BCG était de 12. Une RC a été observée chez 30 patients (41,1% ; IC 95% 29,7%, 53,2%) à 3 mois et 19 (26,0% ; IC 95% 16,5%, 37,6%) à 6 mois. Tout événement indésirable (AE) lié au traitement, a été observé chez 61 patients (83,6%). Les EI les plus fréquents étaient la fatigue 36 (49,3%), le prurit 8 (11,0%), l'hypothyroïdie 8 (11,0%) et les nausées 8 (11,0%). Des EI de grade 3-5 sont survenus chez 9 (12,3%) patients et il y a eu un décès lié au traitement (myasthénie grave avec insuffisance respiratoire et septicémie). La réponse observée à l'atezolizumab à 3 et 6 mois chez les patients atteints de CIS réfractaire au BCG était similaire à celle rapportée dans des essais similaires récents tels que le KEYNOTE-057 précédemment rapporté. Il faudra attendre la durée de la réponse qui déterminera s'il s'agit d'une option de traitement appropriée pour les patients atteints de CIS à haut risque ne répondant pas au BCG.

## II-Tumeurs de vessie métastatique :

### Caractéristiques tumorales, immunitaires et stromales associées aux résultats cliniques de l'étude de phase III IMvigor13 évaluant Atezolizumab (atezo) + chimiothérapie à base de platine (PBC) ou monothérapie atezo (mono) versus PBC dans le cancer urothélial métastatique (CUM)

Clinical Science Symposium Abstract #5011, Matt D. Galsky

En 2019, les investigateurs ont précédemment présenté les résultats de l'essai randomisé de phase III IMvigor130, qui a montré une amélioration de la survie sans progression et une tendance vers un bénéfice de survie global en ajoutant l'atezolizumab à l'association chimiothérapie à base gemcitabine et de platine avec un potentiel bénéfice chez les patients exprimant PD-L1(5%).

Par ailleurs, les biomarqueurs prédictifs de la réponse à la thérapie anti-PD-L1 continuent d'être caractérisés. La réponse à l'atezolizumab en monothérapie dans l'essai IMvigor 210 était associée à une expression PD-L1 sur les cellules tumorales, une signature d'expression d'ARN du phénotype effecteur CD8 + T dans les tumeurs et une



charge mutationnelle tumorale plus élevée. Inversement, la signalisation du gène TGF-b dans le stroma tumoral et l'exclusion des cellules immunitaires (immun exclus ou immun desert) ont été associées à une absence ou mauvaise réponse. (Mariathasan, Nature, 2018).

Cette année et afin d'explorer le rôle prédictif potentiel de ces biomarqueurs identifiés, le Dr Matthew Galsky a présenté une analyse moléculaire corrélative d'échantillons de prétraitement de patients traités dans l'essai IMvigor130.

Les analyses de biomarqueurs exploratoires prévues comprenaient l'expression de PD-L1, TMB (FoundationOne) et T-effectector GE (RNA-seq).

851 patients des 1213 avaient des échantillons de tumeurs traités pour le séquençage d'ADN et d'ARN (patients à biomarqueurs évaluables PBE). L'expression de PD-L1 supérieure à 5% (IC2 / 3) était associée à une SG significativement plus longue pour l'Atezo mono vs placebo + Chimio

Dans le même sens, une combinaison de PD-L1 IC2 / 3 avec une TMB élevé (> 10 muts / Mb) ont identifié un sous-ensemble pt (≈ 14% des PBE) avec des résultats particulièrement favorables avec atezo mono vs placebo + Chimio ; des résultats similaires pour PD-L1 et TMB n'ont pas été observés avec atezo + Chimio vs placebo + Chimio.

Par séquençage de l'ADN, une charge tumorale tumorale (TMB) plus élevée a été associée à la signature mutationnelle APOBEC, qui est la signature mutationnelle prédominante présente dans les carcinomes urothéliaux. Chez les patients traités par atezolizumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, la présence de la signature mutationnelle APOBEC ont été associées à une survie globale améliorée alors l'expression d'une signature de réponse TGF-b dans les fibroblastes tumoraux a été associée à une survie globale inférieure avec atezo mono.

Ces résultats renforcent la nature prédictive potentielle des biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'Atézo et peuvent aider à prédire quels patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique tirant le plus grand bénéfice d'un traitement anti-PD-L1 initial avec l'atezolizumab.

# BMO

**Bulletin Marocain de l'Oncologie**

Organe de l'Association Marocaine de Formation  
et de Recherche en Oncologie Médicale

Supplément 1, Jour 2, 30 Mai 2020

