

# Zoom Recherche Clinique

## SOMMAIRE

<b>Edito</b>	<b>page 1</b>
<b>Cancer du sein et fertilité : parlons-en</b>	<b>page 2</b>
<b>Cancer du col de l'utérus : faut-il choisir entre soins et économies ?</b>	<b>page 3</b>
<b>Une avancée pleine de promesses dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants</b>	<b>page 6</b>

Chers lecteurs,

ce premier semestre 2017 a été marqué par la poursuite du développement de 3 grandes classes thérapeutiques prometteuses : les inhibiteurs de CDK4-CDK6, les inhibiteurs de PARP et l'immunothérapie, à laquelle était dédié notre dernier numéro.

Les inhibiteurs de CDK4-CDK6 viennent potentialiser l'effet de l'hormonothérapie dans les cancers du sein hormonodépendants métastatiques et améliorent la survie des patientes traitées avec ces substances sans augmenter de façon conséquente la toxicité du traitement. Le développement de ces molécules s'étend avec de nouveaux essais thérapeutiques en situation adjuvante (post-opératoire) dans les cancers du sein présentant une atteinte ganglionnaire pour essayer de diminuer le risque de rechute tardive. Nous espérons que les résultats seront aussi conséquents chez ces patientes qu'en situation d'évolution métastatique. D'autres types de tumeur pourraient être sensibles à ces molécules utilisées seules ou en association et je pense qu'il faudra suivre attentivement leur développement dans les cancers autres que le sein.

PARP est une protéine importante pour la réparation des dommages de l'ADN dans les cellules. Les inhibiteurs de PARP empêchent cette réparation, ce qui peut conduire à une destruction des cellules en question. Il a été montré que les certains cancers de l'ovaire sont particulièrement sensibles à cette inhibition et l'olaparib, première molécule de cette classe thérapeutique, est d'ailleurs autorisé chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA suivies pour cancer de l'ovaire en évolution. D'autres molécules inhibitrices de PARP sont en cours de développement aux cotés de l'olaparib. Tout récemment, l'olaparib a montré son intérêt dans les cancers du sein BRCA mutés en évolution métastatique.

Concernant l'immunothérapie, son développement se poursuit avec de nouvelles indications validées, notamment dans les cancers du rein et de vessie. On constate néanmoins que tous les patients n'en tirent pas bénéfice sans comprendre clairement, pour le moment, ce qui influe sur la réponse ou non au traitement. Des combinaisons de traitements (plusieurs immunothérapies entre elles ou en association avec des chimiothérapies conventionnelles) sont actuellement proposées pour augmenter le taux de réponse chez les patients.



Dr Jérôme MARTIN-BABAU

En 2017, nous poursuivrons nos efforts au sein du centre CARIO-HPCA en termes d'accès à l'innovation thérapeutique puisque les 3 molécules inhibitrices des CDK4-CDK6 sont proposées dans des essais différents dans les cancers du sein avec autant de possibilités pour nos patients. Les inhibiteurs de PARP sont également à l'honneur avec des études dans les cancers du sein et de l'ovaire. Enfin les essais d'immunothérapie continuent avec l'ouverture récente d'une étude pour les cancers du sein de type triple-négatif, alors que les essais dans les tumeurs ORL, ovaire, estomac et rein se poursuivent. Nous proposerons prochainement une étude d'immunothérapie pour les tumeurs rares.

De belles études en cours avec autant d'options thérapeutiques pour nos patients !

Dr Jérôme MARTIN-BABAU

## Cancer du sein et fertilité : parlons-en

En France en 2010, 52 000 nouveaux cas de cancers du sein ont été diagnostiqués, dont 6 000 chez des patientes de moins de 40 ans.

Avec le recul actuel de l'âge de la première grossesse, la question de la fertilité devient centrale dès la prise en charge initiale du cancer du sein pour de nombreuses patientes n'ayant pas pu mener à bien leur projet parental.



Le traitement du cancer du sein localisé est fondé sur le profil de la patiente et les caractéristiques de la tumeur. Il repose sur une prise en charge multidisciplinaire associant chirurgie, radiothérapie et traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie).

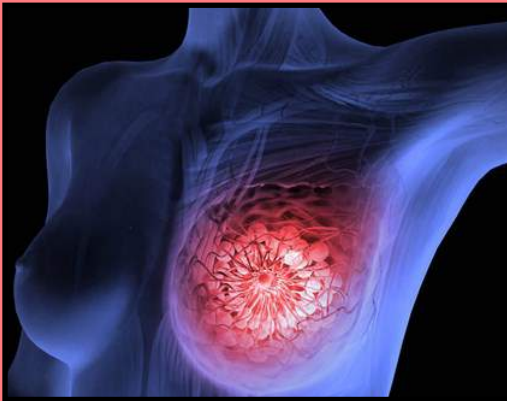
Les différents traitements mis en place peuvent avoir une répercussion sur la fertilité. Tout d'abord, la chimiothérapie va contribuer à diminuer la quantité et la qualité des ovules stockés au sein des ovaires. Ce stock n'étant pas renouvelable, la chimiothérapie peut être à l'origine du phénomène d'insuffisance ovarienne induit par les thérapeutiques anticancéreuses. Elle est définie comme étant une défaillance ovarienne de durée variable survenant avant la ménopause. Elle se distingue de la ménopause précoce qui, elle, est une défaillance ovarienne définitive survenant après la puberté et avant l'âge de 40 ans. On assiste fréquemment dès le début de la chimiothérapie à une aménorrhée (arrêt des règles). On estime sa fréquence entre 50 et 80 %. Cette aménorrhée chimio-induite est parfois réversible, mais peut être définitive.

Les principaux facteurs de risque de cette aménorrhée sont l'âge de la femme et certains paramètres de la chimiothérapie employée. En effet, plus la femme se rapproche de la quarantaine et plus son risque d'aménorrhée définitive est important. Par ailleurs, le protocole de chimiothérapie est d'une grande importance en ce qui concerne l'atteinte ovarienne : le nombre de cures et la dose cumulée sont corrélés au risque d'aménorrhée. Ainsi, plus le nombre de cures et les doses sont importants, plus le risque d'occasionner une aménorrhée est grand.

Pour toutes ces raisons, la décision de la chimiothérapie est toujours bien évaluée et respecte des règles strictes afin de minimiser le risque d'atteinte ovarienne chez les femmes jeunes. D'autres facteurs plus mineurs peuvent favoriser la survenue d'une insuffisance ovarienne induite par les thérapeutiques anticancéreuses, tels que le tabagisme, les carences alimentaires, la parité (nombre d'accouchements), l'index de masse corporelle et l'âge de la ménopause chez les apparentées.

La radiothérapie locorégionale, second maillon thérapeutique, n'a pas d'effet sur les ovaires. La chirurgie du cancer du sein n'a pas, non plus, de retentissement sur la fertilité. En revanche, elle peut avoir un impact sur le schéma corporel, sur la sexualité et sur l'humeur, et peut affecter la vie de couple. De même, les traitements anticancéreux, aboutissant parfois à une alopecie, une prise de poids, une sécheresse vaginale, à des peurs cachées ou avouées des rapports sexuels, peuvent entraîner des troubles de la vie de couple.

Enfin, en l'absence de contre-indications, le tamoxifène est l'hormonothérapie de référence pour les femmes jeunes présentant une tumeur hormono-sensible. Les répercussions du tamoxifène sur la fonction ovarienne varient selon l'âge de la patiente, la réserve ovarienne, l'administration préalable d'une chimiothérapie et la durée de la prescription.



L'étude ARTEMIS, étude observationnelle promue par l'Hôpital Privé des Côtes d'Armor, a pour but d'évaluer l'impact sur la fertilité du diagnostic et de la prise en charge d'un cancer du sein localisé diagnostiqué chez des patientes âgées de moins de 40 ans.

Cette étude vise également à enrichir les connaissances scientifiques sur les conséquences de la prise en charge de ces patientes en termes de retentissement sur l'estime de soi, la relation de couple et la sexualité afin de pouvoir mieux informer et mieux prendre en charge ces jeunes patientes.

Anne-Hélène BOIVIN

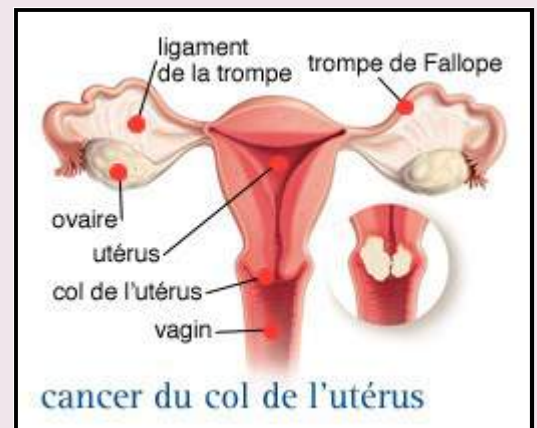
## Cancer du col de l'utérus : Faut-il choisir entre soins et économies ?

Le cancer du col de l'utérus représente la seconde cause des cancers féminins dans le monde avec près de 400 000 nouveaux cas annuels. Il est responsable de près de 200 000 décès annuels, dont plus des trois quarts dans les pays du tiers monde.

Ce cancer atteint des femmes plutôt jeunes, avec un âge moyen au diagnostic de 51 ans.

Le principal facteur de risque du cancer du col de l'utérus est l'exposition au Papillomavirus humain, plus connu sous le nom de HPV, dont il existe plusieurs types.

Près des deux tiers des femmes ayant une activité sexuelle seront en contact avec ce virus au cours de leur vie sexuelle, mais seulement 1 à 2% de ces femmes contaminées par le virus développeront un cancer du col de l'utérus.



Appareil génital féminin

La stratégie de lutte contre ce cancer repose en grande partie sur la prévention, qui comprend 2 volets :

- **Le frottis cervical**, que l'HAS (Haute Autorité de Santé) recommande de réaliser, de 25 à 65 ans, tous les 3 ans après 2 frottis normaux obtenus à un an d'intervalle,

**et**

- **La vaccination contre le virus HPV**, pratiquée chez les jeunes filles dès 11 ans, qui protège contre la plupart des types de virus HPV responsables du cancer du col de l'utérus. (attention, la vaccination ne dispense pas de la réalisation du frottis comme indiqué ci-dessus : il s'agit de 2 moyens complémentaires).

Malgré ces stratégies de prévention, le cancer du col de l'utérus est une maladie grave qui touche encore 3000 femmes chaque année en France et est responsable de plus de 1000 décès annuels.



**3000** nouveaux cas par an  
**11<sup>e</sup>** cause de cancer  
chez la femme

**1100** décès par an  
**12<sup>e</sup>** cancer le plus meurtrier  
chez la femme



Moyens de prévention  
**Vaccination** et **dépistage**

Populations cibles  
Vaccination : jeunes filles de **11 à 14** ans  
Dépistage : femmes de **25 à 65** ans

*Santé publique France 11e semaine européenne de prévention du cancer du col de l'utérus*

### Quels traitements pour le cancer du col de l'utérus au stade avancé ou métastatique ?

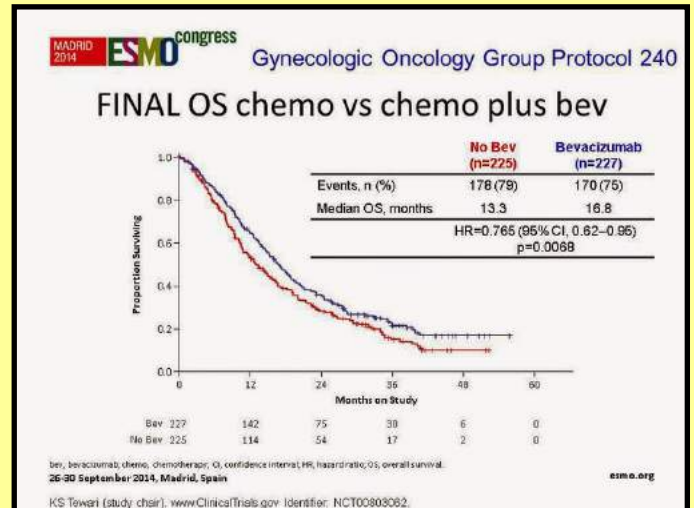
Le traitement de ce cancer repose sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Durant ces 20 dernières années, assez peu de progrès ont été réalisés en terme de nouveaux médicaments de chimiothérapie.

C'est en 2013, lors du congrès de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), le plus grand congrès mondial de cancérologie clinique, qu'une porte s'est ouverte pour mieux lutter contre cette maladie : les résultats d'une étude clinique majeure, l'étude GOG 240, ont été présentés lors de ce congrès, puis publiés en 2014 dans la revue scientifique The New England Journal of Medicine.

Cette étude de phase III comparait, chez 452 patientes souffrant d'un cancer du col de l'utérus à un stade avancé, une chimiothérapie standard dans cette situation et cette même chimiothérapie à laquelle on ajoutait du Bevacizumab, commercialisé sous le nom d'Avastin®.

Les résultats de l'étude GOG 240 ont montré que l'Avastin permettait d'allonger la survie des patientes, faisant passer la survie globale de 13 à 17 mois.

Ce chiffre peut paraître faible mais nous devons nous rappeler que cette même survie globale, il y a 30 ans, était de seulement 7 mois.



*Etude clinique GOG 240 : courbes de survie globale.*

C'est donc bien en développant de nouveaux médicaments et en les évaluant par la recherche clinique, que nous faisons progresser, pas à pas, les traitements contre le cancer.

Ces résultats ont constitué un véritable espoir pour les cancérologues et leurs patientes. Il fallait ensuite attendre que les agences du médicament de chaque pays donnent leur accord pour l'utilisation et le remboursement de l'Avastin®.

En août 2014, la FDA (Food and Drug Administration) américaine s'est prononcée favorablement, l'agence européenne EMA (European Medicine Agency) ayant fait de même en avril 2015.

En France, le Ministère de la santé a mis 3 ans à instruire ce dossier, et sa décision est lourde de conséquences.

## En France, qui décide d'autoriser et de rembourser un nouveau médicament ?

Dans notre pays, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) qui octroie l'autorisation de commercialisation (Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM) à un nouveau médicament. Mais il faut ensuite que son prix et son remboursement soient fixés par la Haute Autorité de Santé (HAS).

### Qu'est-ce que l'ASMR ?

La commission de transparence de l'HAS établit un classement, appelé ASMR pour « Amélioration du Service Médical Rendu », cotée de 1 à 5. Une ASMR 1 est jugée comme une amélioration majeure alors qu'une ASMR 5 est considérée comme une amélioration inexistante.

### Qu'est-ce que la « liste en sus » ?

Dans notre pays, les médicaments anticancéreux dits « coûteux » font l'objet d'un financement spécifique et sont inscrits sur une liste appelée « liste en sus ». Ils sont remboursés aux établissements de soins directement par l'Assurance Maladie. Sans cela, les hôpitaux et cliniques ne pourraient pas « se payer » de tels traitements, qui dépassent le budget dont ils disposent pour traiter les cancers.

### Et l'Avastin® ?

L'Avastin®, également utilisé pour traiter d'autres types de cancer, fait partie de ces médicaments coûteux puisqu'une seule cure de traitement coûte environ 2 000 €.

Pour le traitement du cancer du col de l'utérus, ces cures sont répétées toutes les 3 semaines.



L'Avastin® a obtenu une extension d'AMM pour le cancer du col de l'utérus en mars 2015.

Il y a un an, en juillet 2016, la Commission de transparence de l'HAS a considéré que l'Avastin® constituait un « progrès thérapeutique mineur » et lui a octroyé une ASMR 4 pour le traitement de cette pathologie.

En décembre 2016, il a également été décidé de ne pas inscrire l'Avastin® sur la liste en sus dans cette situation thérapeutique, faisant peser son coût sur le budget des établissements de santé.



Un véritable coup de massue pour la communauté médicale et les patientes qui attendaient de pouvoir bénéficier de ce traitement.

Notre pays a donc autorisé l'Avastin® pour le traitement du cancer du col de l'utérus avancé ou métastatique, mais a créé en même temps les conditions qui rendent impossible sa prescription.

Il est fort probable que les raisons de cette décision soient exclusivement financières, mais elle aboutit à une perte de chances de survie pour les patientes.

Double peine, car les études cliniques de nouveaux médicaments dans le cancer du col de l'utérus ne s'adressent aujourd'hui qu'aux patientes ayant déjà été traitées par Avastin®. En somme, la privation d'accès à ce médicament implique ipso facto l'impossibilité de bénéficier ensuite de médicaments nouveaux dans le cadre de la recherche.

Au sein de la quasi-totalité des établissements, les oncologues se voient imposer de ne pas prescrire, en totale contradiction avec leur éthique. Dans le même temps, l'Avastin® étant de toute façon sur le marché, il est en revanche tout à fait possible de le prescrire à une patiente étrangère qui aurait les moyens de couvrir la dépense, ou plus généralement à des patientes soignées dans certains établissements plutôt que d'autres, au gré de choix locaux, ou enfin à certaines patientes plutôt qu'à d'autres :

Une situation en totale contradiction avec l'exercice de la médecine...

Notre pays est en train de régresser dans la possibilité d'accès des patients à l'innovation thérapeutique et dans les délais de mise à disposition des médicaments, comme le montrent les études internationales les plus récentes. Ce n'est pas le cas, par exemple, des Etats-Unis où les patients, mieux organisés, ont les moyens médiatiques et juridiques de se faire entendre.

Cette politique d'économie préfigure le déclassement de la cancérologie française qui est pourtant l'une des toutes meilleures au monde. Tout cela pour des économies modestes : la prise en charge du cancer représente 10 % des dépenses de l'Assurance Maladie. Le coût des médicaments anticancéreux représente environ 1,5 % de ces dépenses.

Il est temps de se mobiliser pour rappeler que le système de santé doit être au service des patients et qu'il doit d'abord protéger les plus vulnérables d'entre eux.

Aude VINCENT

**Portez-vous acteur d'un changement de décision avec l'Association IMAGYN :**

**<http://www.mesopinions.com/petition/sante/imagyn-appelle-retour-remboursement-avastin-patientes/28048>**

## Les inhibiteurs des kinases dépendantes de la cycline 4 - 6 :

### Une avancée prometteuse dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants.

De nouvelles thérapies prometteuses sont en cours de développement clinique pour les cancers du sein hormonodépendants.

L'hormonothérapie, qui est de nos jours considérée comme le traitement de référence en 1ère ligne pour ce type de cancer, se montre parfois moins efficace car la maladie peut devenir résistante au traitement.

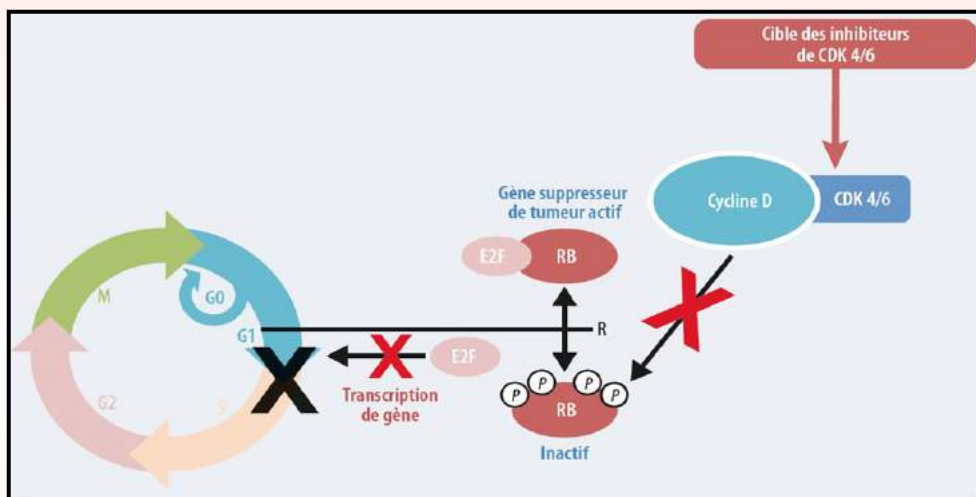


Fig.1 - Rôle des inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes 4-6 dans la progression du cycle cellulaire tumoral.

L'hormono-résistance est favorisée par la surexpression de la Cycline D induite par les récepteurs hormonaux. Or la cycline D participe à l'activation des kinases dépendantes des cyclines 4-6 (CDK 4/6) et ce complexe est un facteur stimulant l'évolution du cycle cellulaire au niveau de la phase G1. L'action du complexe Cycline D - CDK 4/6 entraîne une perte de contrôle de la prolifération des cellules tumorales.



Afin d'améliorer l'efficacité de l'hormonothérapie, une nouvelle option thérapeutique est d'y associer des médicaments ciblés qui permettent de réguler l'action des CDK 4/6.

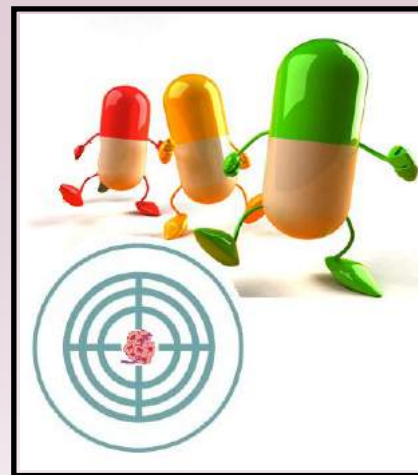
Les inhibiteurs de CDK 4/6 contribuent ainsi à freiner la division cellulaire tumorale en stoppant la progression des cellules au niveau de la phase G1 (fig 1). Les inhibiteurs de CDK 4/6 permettent donc que les cellules cancéreuses ne se répliquent plus de manière incontrôlable.

Les inhibiteurs de CDK 4/6 en cours de développement clinique sont des traitements oraux à prendre à domicile. Leur administration est donc moins contraignante que la plupart des chimiothérapies qui nécessitent une injection et une hospitalisation de jour. A la différence de la chimiothérapie, ces traitements sont moins toxiques pour les patients car leur action est ciblée uniquement sur les cellules tumorales sur-exprimant les CDK 4/6. Ils sont donc mieux supportés par les patients du fait qu'ils génèrent moins d'effets indésirables au niveau digestif ou de perte de cheveux.

Le développement clinique de trois inhibiteurs de CDK 4/6 est particulièrement bien avancé : **Palbociclib** (Pfizer), **Ribociclib** (Novartis) et **Abemaciclib** (Lilly). Leur action va potentialiser l'effet de l'hormonothérapie qui est administrée conjointement (Femara®, Arimidex®, Aromasine® ou Faslodex®).





Ces trois inhibiteurs de CDK 4/6 peuvent être proposés aux patients du centre CARIO-HPCA dans le cadre d'essais cliniques. Ces médicaments se présentent sous forme de comprimés à prendre en une ou deux prises par jour.

Les différences les plus notables entre les inhibiteurs de CDK 4/6 sont dans leur profil de toxicité et leur posologie (tableau 1).



Thérapie ciblée par voie orale

Tableau 1. Caractéristiques des trois inhibiteurs des kinases dépendantes de la cycline 4 - 6

Médicament 	Palbociclib (Pfizer) PD0332991 Ibrance®	Ribociclib (Novartis) LEE011 Kisqali®	Abemaciclib (Lilly) LY2835219 <i>Pas de nom commercial</i>
Posologie 	125 mg/jour 3 semaines consécutives, 1 semaine de pause	600 mg/jour 3 semaines consécutives, 1 semaine de pause	200 mg 2 fois par jour  en continu
Effets secondaires nécessitant une adaptation du traitement 	Diminution des globules blancs et des plaquettes	Diminution des globules blancs et des plaquettes	Diarrhée, fatigue
Autres effets secondaires 	Sensation de fatigue, appétit diminué, anémie, nausées, diarrhée	Aphtes, augmentation du QTc (paramètre cardiaque), nausées	Diarrhée, nausées-vomissements, élévation de la créatinine



Cellules ciblées

La chute du nombre de globules blancs (neutropénie) est la principale toxicité entraînant une réduction de posologie pour le **Palbociclib** et le **Ribociclib**. On observe cette toxicité particulière chez environ 40 % des patients prenant l'un ou l'autre des 2 médicaments.





Dans les études sur l'**Abemaciclib**, la toxicité hématologique est moins importante, ce qui permet à ce traitement d'être administré sans interruption d'une semaine par cycle, contrairement aux deux autres molécules.

Par contre, la toxicité gastro-intestinale (diarrhée) est plus fréquente chez l'**Abemaciclib** que chez les autres inhibiteurs de CDK 4/6. Dans ce cas, pour réduire la gravité de l'effet secondaire, l'utilisation de traitements prophylactiques est recommandée.

Il faut également remarquer que l'**Abemaciclib** traverse la barrière hémato-encéphalique, ce qui en fait un médicament potentiel privilégié en cas de métastases cérébrales ou pour traiter d'autres pathologies comme les tumeurs malignes du système nerveux central primaire et secondaire.



Tableau 2. Etudes avec inhibiteurs des kinases dépendantes de la cycline 4 - 6 auxquelles participent le centre CARIO—HPCA

<b>Médicament</b> 	<b>Palbociclib (Pfizer)</b> <b>PD0332991</b> <b>Ibrance®</b>	<b>Ribociclib (Novartis)</b> <b>LEE011</b> <b>Kisqali®</b>	<b>Abemaciclib (Lilly)</b> <b>LY2835219</b> <b>Pas de nom commercial</b>
<b>Titre de l'Etude</b>  <b>Promoteur</b>	<b>PADA-1</b> <b>Fédération UNICANCER</b>	<b>CompLEEment-1</b> <b>Laboratoire Novartis</b>	<b>MonarchE</b> <b>Laboratoire Lilly</b>
<b>Population de patients étudiée</b> 	Patientes atteintes d'un <b>cancer du sein métastatique</b> avec des récepteurs aux oestrogènes positif et Her2 négatif	Patients (hommes ou femmes) atteints d'un <b>cancer du sein avancé</b> avec des récepteurs hormonaux positifs et Her2 négatif, naïf de traitement hormonal au stade avancé de la maladie	Patients atteints (hommes ou femmes) d'un <b>cancer du sein précoce à haut risque de récurrence (non métastatique)</b> , avec atteinte ganglionnaire, récepteurs aux hormonaux positifs et Her2 négatif
<b>Objectif principal</b> 	Phase 1 : Évaluer le profil de toxicité global de l'association palbociclib + hormonothérapie. Phase 2 : Évaluer si le changement d'inhibiteur d'aromatase vers le fulvestrant en association avec palbociclib entraîne un bénéfice pour les patientes chez qui une mutation <i>ESR1</i> au niveau de l'ADN serait détectée durant la phase 1.	Evaluer l'innocuité et la tolérance de l'association ribociclib plus létrozole.	Évaluer, en situation adjuvante, l'efficacité de l'association abemaciclib et traitement anti-hormonal en comparaison au traitement anti-hormonal seul.

Le tableau 2 résume trois études dans lesquelles le centre CARIO-HPCA peut inclure des patientes. Ces essais cliniques étudient la tolérance et l'efficacité des trois nouvelles molécules.

Dans les études PADA-1 et CompLEEment-1, le traitement s'adresse aux patients qui présentent une maladie avancée ou métastatique que ce soit en première ligne de traitement ou après une récurrence de la maladie.

Dans l'étude MonarchE, le traitement est proposé en première ligne de traitement aux patients qui ne présentent pas de métastase ; il est initié en situation adjuvante suite de la chirurgie définitive de la tumeur.



*Les résultats des études en cours devraient permettre, d'une part, de préciser la place de ces nouveaux agents dans les stratégies thérapeutiques et, d'autre part, de mieux définir le profil des patients qui pourraient bénéficier le plus de cette approche.*