



# Les anticancéreux disponibles en pratique courante

## NOUVEAUTÉS 2021, EN FRANCE



Dr Charline Lafayolle, Dr Romane Gille, Dr Natacha Chaumard, Dr Jérôme Fayette

Centre Léon Bérard, Lyon

Comme chaque année, nous vous proposons un tour d'horizon des nouvelles molécules disponibles en oncologie en France. En 2021, malgré un contexte encore perturbé par la pandémie, ce sont une vingtaine de traitements anticancéreux qui ont obtenu une approbation par les autorités de santé, avec, au premier plan, les anticorps conjugués et les thérapies ciblées. Les informations présentées dans ce dossier ont été rédigées selon les disponibilités en date du 31 décembre 2021.

### Résumé

En 2021, les patients ont eu accès à une vingtaine de nouveaux traitements anticancéreux grâce aux approbations des autorités de santé françaises. Suite à la refonte du régime des ATU et RTU, deux nouveaux régimes ont été mis en place : l'autorisation d'accès précoce et l'autorisation d'accès compassionnel. Malgré la pandémie de Covid-19, les progrès se poursuivent en oncologie.

**Mots-clés :** Accès compassionnel, Accès précoce, Thérapie ciblée, Anticorps conjugué, Immunothérapie

### Abstract

#### Anticancer treatments available to the oncologist in 2021 in France.

During 2021, about twenty new anticancer drugs were approved by the French health authorities, mainly through rapid procedures of pre-approval. Two new approvals have been introduced in July 2021 following the RTU and ATU regimes reform: early access and compassionate access. Despite the COVID-19 pandemic, progress continues in oncology.

**Keywords:**

Compassionate Access, Early Access, Targeted Therapy, Conjugated Antibody, Immunotherapy

### Introduction

L'année 2021 a été marquée par la réforme des ATU et RTU, par le biais de la *Loi de financement de la Sécurité sociale* (LFSS 2021). Cette dernière a pour objectif la refonte totale de deux régimes de prise en charge dérogatoire des médicaments :

- les autorisations temporaires d'utilisation (ATU)
- et les recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

#### ATU et RTU remplacées par accès précoce et accès compassionnel

Pour mémoire : les ATU permettaient de bénéficier d'un accès précoce au marché (avant l'octroi de l'AMM) ou d'un accès précoce à la prise en charge, alors que les RTU permettaient à l'ANSM d'encadrer des prescriptions non conformes à une AMM pour sécuriser l'utilisation de ces médicaments dans le

cadre d'un protocole dédié.

L'article 78 de la LFSS pour 2021 supprime les différentes ATU et la RTU pour les remplacer par les dispositifs d'accès précoce et d'accès compassionnel (Fig. 1). Attention toutefois à certaines indications qui ne pourront pas bénéficier des nouveaux modes de prise en charge dérogatoire issus de la LFSS 2021 et pourraient ainsi ne plus être prises en charge.

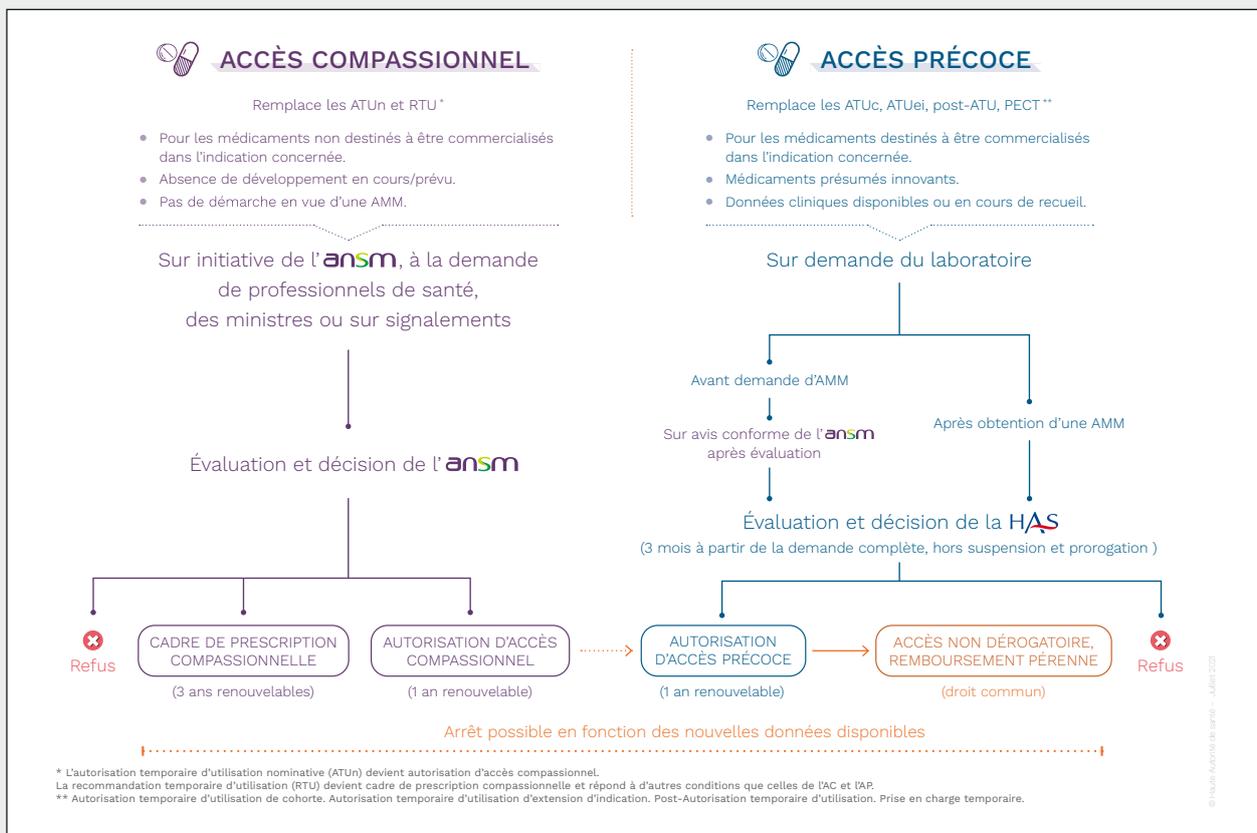


Figure 1

Infographie de la réforme des accès dérogatoires (1).

### Objectifs

Ce nouveau dispositif répond à la volonté des pouvoirs publics de simplifier et d'accélérer l'accès à l'innovation, dans les situations regroupant cinq critères :

- avis favorable de l'ANSM en termes de rapport bénéfice/risque ;
- maladie grave, rare, invalidante ;
- absence de traitement approprié ;
- mise en œuvre du traitement non différable ;
- traitement présumé innovant.

L'objectif étant de les autoriser et les financer à une phase précoce de leur développement (pré-AMM) ou dans l'attente de leur inscription au remboursement (post-AMM), et ce, jusqu'à ce qu'ils intègrent le régime de droit commun d'autorisation et de remboursement des produits de

santé. L'accès précoce est donc désormais autorisé par la HAS, après avis de l'ANSM, permettant un interlocuteur unique.

### Principales différences entre ATU et accès précoce

- Le critère de "traitement innovant" qui pourrait entraîner certaines limitations.
- Les autorisations d'accès précoce seront octroyées pour une durée qui ne pourra excéder une limite fixée par décret, éventuellement renouvelable, contrairement aux ATU, dont la durée n'est aujourd'hui limitée par aucun texte.
- L'idée de l'autorisation par la HAS qui permettrait une procédure simplifiée et plus rapide, l'objectif étant que **les délais d'entrée dans le**

**dispositif d'accès précoce soient inférieurs à 80 jours** (contre 4 mois et demi pour les ATU).

### Principales différences entre RTU et accès compassionnel

- Il est destiné aux médicaments non nécessairement innovants, qui ne sont pas forcément destinés à obtenir une AMM dans l'indication concernée, mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique.
- Seuls sont éligibles à l'accès compassionnel les médicaments qui ne font pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales. Cette condition n'existait pas pour la RTU, qui pouvait donc bénéficier à des médicaments en cours de développement en France.

Les ATU et les accès précoces coexisteront jusqu'au 30 juin 2022.

L'année 2021 a ainsi été marquée par l'autorisation d'une vingtaine

de nouveaux traitements que nous allons détailler ci-après. ■



### SÉNOLOGIE ET



### GYNÉCOLOGIE

#### > Le pembrolizumab

Les dernières années de recherche ont permis de mettre en évidence, dans **les cancers du sein triple négatifs** qui restent le sous-groupe avec le pronostic le plus défavorable, un rôle majeur du microenvironnement, avec des interactions dynamiques entre les cellules tumorales et immunitaires tout au long de l'évolution de la maladie. De nombreux essais sur l'immunothérapie ont vu le jour, dont l'étude **KEYNOTE-355** (2).

Dans cet essai de phase III, 847 patientes présentant un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique en première ligne de traitement métastatique ont été randomisées selon un ratio 2:1 entre le bras pembrolizumab + chimiothérapie *versus* chimiothérapie seule, avec une stratification selon le statut PD-L1 et le score CPS.

Parmi les patientes présentant un score CPS  $\geq 10$ , un gain en survie sans progression a été observé, passant de 5,6 mois dans le bras chimiothérapie seule à 9,7 mois dans le bras chimio-immunothérapie (HR = 0,65 ; IC 95 % = 0,49-0,86 ; p = 0,0012), alors que le gain n'était pas significatif dans le bras CPS 1+ (de 5,6 à 7,5 mois).

Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 et + était de 68 % dans le bras pembrolizumab-chimiothérapie *versus* 67 % dans le bras chimiothérapie seule.

**Le pembrolizumab (Keytruda®) est désormais disponible en accès précoce à la dose de 200 mg**

**tous les 21 jours ou 400 mg tous les 42 jours, chez les patientes présentant un cancer du sein triple négatif non résecable ou métastatique, PD-L1+ avec un CPS  $\geq 10$  et naïf de chimiothérapie pour la maladie métastatique, en association à la chimiothérapie.**

#### > Le sacituzumab govitécan

Toujours dans **les cancers du sein triple négatifs avancés**, une des options thérapeutiques les plus intéressantes actuellement correspond aux anticorps conjugués (ADC), et notamment le sacituzumab govitécan (Trodelvy®). Cet anticorps humanisé correspond à un anti-TROP 2 (antigène de surface exprimé dans > 90 % des cancers du sein) couplé au SN-38, métabolite actif de l'irinotécan. La liaison des deux est assurée par un *linker* hydrolysable permettant la libération du SN-38 uniquement dans les cellules tumorales.

Dans l'essai de phase III **ASCENT** (3), 468 patientes présentant un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique (métastases cérébrales exclues) et progressif, après deux lignes de chimiothérapie, ont été randomisées entre le bras sacituzumab govitécan et le bras chimiothérapie au choix de l'investigateur.

Après un suivi médian de 17,7 mois, la survie sans progression dans le bras sacituzumab govitécan était de 5,6 *versus* 1,7 mois dans le bras chimiothérapie (HR = 0,41 ; IC 95 % = 0,32-0,52 ; p < 0,001), avec un gain

qu'on retrouve en survie globale, à 12,1 *versus* 6,7 mois (HR = 0,48 ; IC 95 % = 0,38-0,59 ; p < 0,001). Le pourcentage de réponse objective était de 35 % sous sacituzumab govitécan. Les résultats étaient observés dans tous les sous-groupes, notamment les patientes avec plus de trois lignes de traitement antérieures.

Les événements indésirables de grade 3 et + le plus souvent rapportés étaient la neutropénie (51 *versus* 33 % sous chimiothérapie) et les diarrhées (10 *versus* 1 %), avec trois décès liés au traitement rapportés dans chaque groupe.

**Le sacituzumab govitécan est disponible en accès précoce à la dose de 10 mg/kg à J1-J8 tous les 21 jours, chez les patientes présentant un cancer du sein triple négatif non résecable ou métastatique en échec après deux lignes de traitement par chimiothérapie.**

#### > Le talazoparib

La connaissance des mécanismes de réparation de l'ADN a permis le développement des inhibiteurs de PARP chez les patients mutées *BRCA1/2*, dans le cancer de l'ovaire, de la prostate, mais également désormais dans **les cancers du sein métastatiques HER2-**.

431 patientes présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- progressif après taxanes et anthracyclines (+ hormonothérapie pour les patientes RH+) ont

été incluses dans l'essai de phase III **EMBRACA** (4). Cet essai randomisé a comparé deux groupes de traitement selon un ratio 2:1 en faveur du groupe talazoparib *versus* chimiothérapie (capécitabine, éribuline, gemcitabine ou vinorelbine tous les 21 jours).

Le critère primaire était la survie sans progression, avec une différence significative en faveur du talazoparib à 8,6 *versus* 5,6 mois (HR = 0,54 ; IC 95 % = 0,41-0,71 ; p < 0,001). Le taux de réponse objectif était de 62,6 *versus* 27,2 % avec une durée médiane de réponse de 5,4 *versus* 3,1 mois dans le bras chimiothérapie.

Les événements indésirables de grade 3 et + hématologiques (principalement l'anémie) ont été rapportés chez 55 % des patients *versus* 38 % chez les patients traités par chimiothérapie, alors que les événements indésirables non hématologiques étaient rapportés chez respectivement 32 et 38 % des patients. La différence en survie globale n'était pas significative.

**Le talazoparib (Talzenna®) a désormais l'AMM chez les patientes présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-, avec mutation germinale de BRCA, progressif après taxanes et anthracyclines (+ hormonothérapie pour les patientes RH+), à la dose de 1 mg/j en continu.**

**> Le trastuzumab déruxtécán**

Le trastuzumab déruxtécán (Enhertu® ou T-DXd) correspond à un anticorps conjugué contenant un anticorps monoclonal anti-HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) lié de façon covalente au DXd, un dérivé de l'exatécán, inhibiteur de topoisomérase 1. Cet anticorps, comme son nom l'indique, est destiné aux patientes présentant un **cancer du sein HER2 surexprimé**.

L'essai de phase II **DESTINY-Breast-01** (5) a en effet étudié, dans un essai ouvert en simple bras, le T-DXd chez des patientes prétraitées par TDM1 pour un cancer du sein HER2 surexprimé métastatique.

Le critère primaire était le pourcentage de réponse objective qui s'est élevé à 60,9 % chez des patientes ayant tout de même reçu un nombre médian de traitements antérieurs égal à six. La durée médiane de réponse était de 14,8 mois, et la survie sans progression de 16,4 mois (IC 95 % = 12,7-NR).

Des pneumopathies interstitielles ont eu lieu chez 13,6 % des patientes, le plus souvent de grades 1 et 2, et les événements indésirables de grade 3 et + les plus fréquents étaient la neutropénie (20 %), les nausées (7,6 %) et l'anémie (8,7 %).

**Ces résultats ont mené à une autorisation accélérée d'utilisation en ATU du trastuzumab déruxtécán, à la dose de 5,4 mg/kg tous les 21 jours, en ATU et désormais en post-ATU, chez les patientes présentant un cancer du sein HER2 +++ (ou avec ratio ≥ 2 par hybridation *in situ* ou FISH), non résécable ou métastatique après échec de deux lignes de traitement. L'étude de phase III DESTINY-Breast-03 qui teste le T-DXd en deuxième ligne de traitement *versus* T-DM1 est en cours et pourrait donner lieu à une autorisation rapidement. Des essais sont en cours également chez les patientes HER2-low. Attention tout de même aux PID et au risque de toxicité foetale.**

**> Le tucatinib**

Toujours dans **les cancers du sein HER2 surexprimé**, le tucatinib (Tukysa®) s'est lui aussi imposé en

2021. Cet inhibiteur de tyrosine kinase puissant et sélectif de l'HER2 a été testé *versus placebo* en association au trastuzumab et à la capécitabine. Les patientes présentant des métastases cérébrales stables, mais sans méningite carcinomateuse, pouvaient être incluses.

L'essai **HER2-CLIMB** (6) de phase III a permis de randomiser 612 patientes, avec des résultats très intéressants : la survie sans progression à 1 an était de 33,1 % dans le groupe tucatinib-combinaison *versus* 12,3 % dans le groupe *placebo*-combinaison (HR = 0,54 ; IC 95 % = 0,42-0,71 ; p < 0,001), et la durée médiane de survie sans progression respectivement de 7,8 et 5,6 mois. Un gain est également observé en survie globale à 2 ans : 44,9 % dans le bras tucatinib-combinaison et 26,6 % dans le second bras. À noter que chez les patientes avec des métastases cérébrales, la survie sans progression à 1 an était de 24,9 % dans le bras tucatinib *versus* 0 % dans le bras *placebo* (HR = 0,48 ; IC 95 % = 0,34-0,69 ; p < 0,001).

Les événements indésirables les plus fréquents dans le bras tucatinib-combinaison incluent les diarrhées, le syndrome palmo-plantaire, l'asthénie et les nausées-vomissements. Les diarrhées et cytolyses de grade 3 étaient plus fréquentes dans le bras tucatinib.

**Le tucatinib est disponible en post-ATU, en rétrocession hospitalière, à la dose de 300 mg/j en continu en association avec le trastuzumab et la capécitabine pour les patientes avec un cancer du sein métastatique HER2 surexprimé progressif après deux lignes de traitement antérieures. Un traitement qui semble notamment être une option intéressante chez les patientes avec des lésions cérébrales connues.**



## Cancer bronchique non à petites cellules avec addiction oncogénique

### Mutation de l'exon 14 de c-MET

#### > Le capmatinib

Parmi les mutations oncogéniques retrouvées dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules de stade avancé, on note des mutations saut de l'exon 14 de *MET* dans 3-4 % des cas et des amplifications de *MET* dans 0,4 à 1,5 % des cas. Le capmatinib (Caprelsa®) est un inhibiteur de tyrosine kinase puissant et très sélectif du récepteur de *MET*.

L'étude **GEOMETRY-mono1** (7) est une phase II ayant évalué le capmatinib chez 364 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, sans mutation *EGFR* ou réarrangement de *ALK*, localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de *MET*, que ce soit une mutation saut d'exon ou une amplification.

L'étude a montré un bénéfice sur la réponse globale, l'objectif principal, avec 41 % de réponses complètes ou partielles chez les patients prétraités (IC 95 % = 29-53) et 68 % chez les non prétraités (IC 95 % = 48-84). La durée moyenne de réponse était respectivement de 9,7 (IC 95 % = 5,6-13,0) et 12,6 mois (IC 95 % = 5,4-NA). Parmi les patients avec amplification de *MET*, une activité a été retrouvée chez ceux qui avaient un nombre de copies supérieur ou égal à 10, avec un taux de réponse de 29 % (IC 95 % = 19-41) chez les prétraités et de 40 % (IC 95 % = 16-68) chez les non prétraités.

Les principales toxicités étaient des œdèmes et des nausées dans environ 50 % des cas, majoritairement de grade 1 ou 2.

**Le capmatinib a obtenu en juin 2021 une ATU de cohorte (ou autorisation d'accès précoce), en monothérapie, à la dose de 400 mg deux fois par jour en continu, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon-14 de c-MET ayant déjà reçu au moins une première ligne de traitement par chimiothérapie plus ou moins immunothérapie.**

À noter qu'en ce qui concerne le **tépotinib** (Tepmetko®), autre inhibiteur de *MET*, le laboratoire Merck a informé l'ANSM le 26/07/2021 ne pas s'engager à soumettre une demande d'accès précoce dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique présentant une mutation de *c-MET* affectant l'exon 14, indication pour laquelle un développement est en cours en vue de l'obtention d'une AMM.

### Mutation de l'EGFR par insertion de l'exon 20

#### > Le mobocertinib

Les mutations de l'*EGFR* par insertion de l'exon 20 sont présentes dans 4 à 12 % des cancers bronchiques non à petites cellules mutés *EGFR*. Elles confèrent une résistance aux inhibiteurs de l'*EGFR* classique comme l'osimertinib. Les patients sont donc traités en première ligne par une chimiothérapie

à base de platine. Le mobocertinib (TAK-788, Exkivity®) est un inhibiteur de tyrosine kinase irréversible ciblant spécifiquement les mutations par insertion de l'exon 20 de l'*EGFR* et *HER2*.

Dans une étude de phase I/II (8), 210 patients localement avancés ou métastatiques prétraités par chimiothérapie à base de platine ont reçu du mobocertinib à la dose de 160 mg *per os* par jour.

Le taux de réponse objective était de 28 % avec une durée de réponse moyenne de 17,5 mois. La médiane de survie sans progression était de 7,3 mois (IC 95 % = 5,5-9,2), et la médiane de survie globale était de 24 mois (IC 95 % = 14,6-28,8).

Les événements indésirables les plus fréquents étaient des diarrhées et un rash cutané, avec tout de même 91 % de diarrhées, tout grade confondu. Un essai de phase III, **EXCLAIM-2**, est en cours.

Le mobocertinib avait obtenu en juin 2020 une ATU nominative en deuxième ligne après échec des platines.

**Depuis août 2021, le mobocertinib bénéficie d'une autorisation d'accès compassionnel dans le cancer bronchique non à petites cellules avec mutation *EGFR* par insertion dans l'exon 20, en progression après une première ligne de chimiothérapie à base de platine.**

#### > Le poziotinib

Le poziotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les mutations par insertion de l'exon 20 de l'*EGFR* et de *HER2*.

Trente patients, dont 22 présentant une mutation par insertion de l'exon 20 de l'*EGFR*, ont reçu le poziotinib à la dose de 16 mg par jour *per os* dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel à Milan (9). Les patients étaient majoritairement en seconde ligne ou plus (83,4 %).

Les résultats ont montré un taux de contrôle de la maladie de 80 % avec une médiane de survie sans progression de 5,6 mois (IC 95 % = 3,6-6,7) et une médiane de survie globale de 9,5 mois (IC 95 % = 5,3-NA).

L'étude **ZENITH20** (10) est une étude de phase II, présentée à l'ASCO, qui a rapporté chez 90 patients présentant une mutation par insertion de l'exon 20 de *HER2* un taux de réponse objective de 27,8 % (IC 95 % = 18,9-38,2) et un taux de contrôle de la maladie de 70 % (IC 95 % = 59,4-79,2).

Les événements indésirables rapportés avec le poziotinib étaient des rashs cutanés (90 %), dont 48,9 % étaient de grade 3 ou +, des diarrhées (82 %), dont 25,6 % étaient de grade 3 ou + et des mucites (70 %), dont 24,4 % étaient de grade 3 ou +.

Le poziotinib avait obtenu en décembre 2020 une ATU nominative.

Depuis août 2021, le poziotinib bénéficie d'une autorisation d'accès compassionnel en monothérapie dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules avancés ou métastatiques porteurs d'une mutation de l'*EGFR* affectant l'exon 20, ayant déjà reçu une première ligne de traitement.

## Fusion de *RET*

### > Le pralsétinib

Les fusions de *RET* sont des *drivers*

oncogéniques dans 1 à 2 % des cancers bronchiques non à petites cellules.

Le pralsétinib (Gavreto®) est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant sélectivement les fusions et mutations de *RET* (*REarranged during Transfection*).

L'étude **ARROW** (11) est une phase I/II ayant testé le pralsétinib chez 233 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une fusion de *RET*.

Là encore, la thérapie ciblée fait ses preuves avec 61 % (IC 95 % = 50-71) de réponses globales chez les patients prétraités par chimiothérapie, et 70 % (IC 95 % = 50-86) chez les patients naïfs de tout traitement. À la dose de 400 mg par jour *per os*, la tolérance était correcte avec une toxicité surtout hématologique avec notamment 18 % de neutropénies, et vasculaire avec 11 % d'hypertension artérielle.

Une étude de phase III, **AcceleRET-Lung**, est en cours.

Le pralsétinib a obtenu en mars 2021 une ATU de cohorte (ou autorisation d'accès précoce) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, exprimant une fusion positive de *RET*, ayant reçu au moins une ligne de traitement à base de sel de platine.

### > Le selpercatinib

Le selpercatinib (Retsevmo®) est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant spécifiquement *RET*, à l'instar du pralsétinib, et déjà utilisé dans le cancer médullaire de la thyroïde.

L'étude **LIBRETTO-001** (12) est une étude de phase I/II qui a évalué le selpercatinib chez 105 patients prétraités par une ligne de chimiothérapie à base de platine.

Les résultats rapportaient 64 % (IC 95 % = 54-73) de réponses objectives, avec une durée moyenne de réponse de 17,5 mois (IC 95 % = 12-NA). Les toxicités de grade 3 et + les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (14 %), l'augmentation des transaminases (10-12 %), l'hyponatremie (6 %) et la lymphopénie (6 %).

Le selpercatinib a obtenu une AMM conditionnelle en février 2021, en monothérapie, dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant une fusion du gène *RET*, après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine. La commission de la transparence de la HAS a rendu un avis favorable à son remboursement en juin 2021, conditionné à la réévaluation sur la base des résultats des études de phase III LIBRETTO-431 (première ligne) et LIBRETTO-531 (deuxième ligne).

## Mutation G12C de *KRAS*

### > Le sotorasib

Les mutations activatrices de *KRAS* sont retrouvées dans 25 à 30 % des cancers bronchiques non à petites cellules, ce qui en fait le *driver* oncogénique le plus fréquent. Parmi elles, la mutation G12C de *KRAS* est le variant le plus fréquent, avec une prévalence d'environ 13 %. Le sotorasib (Lumykras®) est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant spécifiquement et de manière irréversible les mutations G12C de *KRAS*.

La phase I de l'étude **CodeBreaK100** (13) a étudié l'activité du sotorasib chez des patients atteints d'une tumeur solide avec mutation G12C de *KRAS*. Dans le sous-groupe des cancers bronchiques non à petites cellules (n = 59), 32,2 % ont obtenu une réponse objective et 88 % un contrôle de la maladie. Dans la phase II (14), le sotorasib était administré à la dose de 960 mg *per os* par jour.

Parmi les 126 patients inclus, 80,6 % (IC 95 % = 72,6-87,2) ont montré un contrôle de la maladie. La durée médiane de réponse était 11,1 mois (IC 95 % = 6,9-NA). La médiane de survie sans progression était de 6,8 mois (IC 95 % = 5,1-8,2).

Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient des diarrhées (50,8 %), des nausées (31 %), une asthénie (25,4 %), des arthralgies (21,4 %), une élévation des transaminases (20,6-21,4 %).

Une étude de phase III, **Code-Break200**, testant sotorasib *versus* docétaxel chez des patients prétraités est en cours.

**Le sotorasib a obtenu une ATU de cohorte (ou autorisation d'accès précoce) en juin 2021 en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules *KRAS* p.G12C muté métastatique, prétraités.**

### Cancer bronchique à petites cellules

#### > La lurbinectédine

La lurbinectédine (Zepzelca®) est une chimiothérapie dont la structure est similaire à la trabectédine. Elle est issue d'un organisme marin

sessile appelé *Ecteinascidia turbinata*. Son activité antinéoplasique réside dans l'inhibition de la transcription oncogénique, car elle se fixe aux régions riches en guanine-cytosine des promoteurs géniques de l'ADN.

L'étude de phase II **PM1183-B-005-14** (15) a évalué l'activité en monothérapie de la lurbinectédine dans le cancer bronchique à petites cellules après échec d'une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Cent cinq patients ont été inclus, présentant une rechute platine sensible dans 57 % des cas et une rechute platine résistante dans 43 % des cas. Les patients devaient avoir reçu une seule ligne de traitement préalable, et ne devaient pas présenter de métastases cérébrales. La lurbinectédine était administrée à la dose de 3,2 mg/m<sup>2</sup> en intraveineux, tous les 21 jours, jusqu'à progression ou toxicité limitante.

Les événements indésirables les plus fréquents étaient les cytopénies avec 29 % de neutropénies, dont 5 % fébriles.

Les résultats obtenus ont rapporté 35 % de réponses objectives (IC 95 % = 26,2-45,2), avec des médianes de survie modestes : 3,5 mois de survie sans progression (IC 95 % = 2,6-4,3) et 9,3 mois en survie globale (IC 95 % = 6,3-11,8). Faisant ainsi la preuve de son activité en seconde ligne, la lurbinectédine avait obtenu en juin 2020 une ATU nominative.

**Depuis août 2021, la lurbinectédine bénéficie d'une autorisation d'accès compassionnel dans le cancer bronchique à petites cellules avancé ayant progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine.**

### Mésothéliome pleural

Le mésothéliome pleural malin est une maladie agressive, le plus souvent non résécable au diagnostic, avec un pronostic qui reste sombre sous traitement de première ligne par platine-pémétréxed +/- bévacizumab selon les régions et la disponibilité.

#### > L'association nivolumab-ipilimumab

L'immunothérapie qui a été énormément développée dans les cancers thoraciques reste un traitement de deuxième ligne, mais le combo par anti-PD-1 (nivolumab) et anti-CTLA-4 (ipilimumab) a été testé en première ligne récemment.

L'essai de phase III **CheckMate 743** (16), incluant 713 patients, a permis la randomisation de 605 patients dans les bras nivolumab + ipilimumab (NIVO-IPI) ou chimiothérapie. Après un suivi médian de 29 mois, la survie globale était significativement supérieure dans le bras NIVO-IPI, à 18,1 *versus* 14,1 mois (HR = 0,74 ; IC 96,6 % = 0,60-0,91 ; p = 0,002) avec un bénéfice d'autant plus marqué dans le sous-groupe non épithélioïde. La survie à 2 ans était de 41 *versus* 27 % toute histologie confondue, mais la survie sans progression était similaire entre les deux groupes de traitement aux alentours de 7 mois.

Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 et + était de 30 % dans le bras immunothérapie et de 32 % dans le bras chimiothérapie.

**Le combo nivolumab 360 mg/21 j + ipilimumab 1 mg/kg/42 j est donc désormais disponible en accès précoce dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résécable en première ligne.**



UROLOGIE

> **L'enfortumab védotin**

L'enfortumab védotin (EV) (Padcev®) est un anticorps conjugué de la famille des ADC dirigé contre la nectine-4, antigène de surface très largement exprimé par les cellules tumorales **des carcinomes urothéliaux** et qui joue un rôle dans la croissance cellulaire et la prolifération tumorale. La chimiothérapie couplée correspond à une molécule de la famille des antimétabolites, la mmAE (monométhyl auristatine E) qui, lorsqu'elle est libérée, permet un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

Une étude de phase III, **EV-301** (17), a été présentée à l'AGO-GU en 2021 : cette étude, comportant 608 patients, s'intéressait aux patients présentant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique progressif après un doublet à base de platine et après une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1. Les patients étaient randomisés soit dans le bras EV 1,25 mg/kg J1-J8-J15 tous les 28 jours, soit dans le bras chimiothérapie (au choix de l'investigateur, J1-J21).

Après un suivi de 11,1 mois, on note un bénéfice franc en survie globale qui est passée de 8,97 à 12,88 mois (HR = 0,70 ; IC 95 % = 0,56-0,89 ; p = 0,001), mais également en survie sans progression, passant de 3,71 à 5,55 mois (HR = 0,62 ; IC 95 % = 0,51-0,75 ; p = 0,001).

Le taux d'événements indésirables était identique dans les deux groupes de traitement, ainsi que pour les grades 3 et + (51,4 % pour l'EV *versus* 49,8 % pour la chimiothérapie). Les effets indésirables à noter sont notamment l'hyperglycémie, la neuropathie périphérique et l'atteinte

cutanée potentiellement sévère (syndromes de Steven Johnson et syndromes de Lyell décrits).

**L'enfortumab védotin bénéficie d'une autorisation d'accès compassionnel chez les patients présentant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique progressif après un traitement à base de platine et après immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1.**

Le début d'année 2022 a été marqué par une suspension temporaire des initiations suite à la survenue de quatre cas graves de toxicités cutanées mettant en jeu le pronostic vital, dont deux cas d'issue fatale. Il paraît donc important de surveiller de manière attentive tout signe d'atteinte cutanée chez ces patients afin de suspendre rapidement le traitement si nécessaire.

> **L'avélumab**

La première ligne de traitement **des carcinomes urothéliaux localement avancés ou métastatiques** est fondée sur une chimiothérapie à base de platine (doublet avec de la gemcitabine ou MVAC). Malgré une bonne réponse initiale (40 à 50 % de réponse objective), la survie sans progression reste limitée aux alentours de 9 mois. L'avélumab (Bavencio®) correspond à un anticorps monoclonal humain dirigé contre la protéine de surface immunomodulatrice PD-L1. Il appartient donc à la famille des inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire et a été testé en entretien après chimiothérapie en l'absence de progression sous platine du fait de la forte expression par les cellules urothéliales du

PD-L1 et de leur charge mutationnelle majeure.

Une étude de phase III, **JAVELIN Bladder 100** (18), s'est donc intéressée aux patients présentant des carcinomes urothéliaux ne progressant pas sous chimiothérapie à base de platine (réponse complète ou partielle et maladie stable). Ces patients ont été randomisés entre le bras avélumab + soins de support et le bras soins de support seuls (contrôle).

Parmi les 700 patients inclus, l'ajout d'avélumab a permis une amélioration de la survie globale passant de 14,3 à 21,4 mois (HR = 0,69 ; IC 95 % = 0,56-0,86 ; p = 0,001) et de la survie sans progression, passant de 2 à 3,7 mois (HR = 0,62 ; IC 95 % = 0,52-0,75 ; p = 0,0047).

Les patients sous immunothérapie ont présenté 47 % d'événements indésirables de grade III *versus* 25 % dans le bras contrôle, événements généraux et auto-immuns classiques de l'immunothérapie.

**L'avélumab a obtenu en 2021 une AMM en entretien de première ligne chez les patients présentant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ne progressant pas sous chimiothérapie à base de platine, à la dose de 800 mg IV tous les 15 jours.**

> **L'enzalutamide**

L'enzalutamide, qui correspond à un inhibiteur des récepteurs aux androgènes, a tout d'abord montré son efficacité dans les cancers de prostate résistants à la castration, métastatiques ou non. Mais après l'arrivée des études **CHARTEED** et

**LATITUDE**, il paraissait évident de réaliser une étude pour **les cancers de prostate métastatiques hormono-sensibles**.

C'est le cas de l'essai **ARCHES** (19), évaluant l'enzalutamide en association à la déprivation androgénique (ADT) *versus* ADT seule, le critère primaire correspond à la survie sans progression.

Avec plus de 1 150 patients inclus dans cet essai de phase III, l'objectif

a été atteint avec une réduction du risque de progression radiologique et de décès de 61 % (HR = 0,39 ; IC 95 % = 0,30-0,50 ;  $p < 0,001$ ), avec une médiane non atteinte dans le bras enzalutamide *versus* 19 mois dans le bras ADT seule. Les résultats étaient concordants pour les patients avec un haut ou bas volume, ayant précédemment reçu du docétaxel ou non.

Des événements indésirables de grade 3 et + étaient rapportés dans

24,3 % des cas chez les patients sous enzalutamide + ADT *versus* 25,6 % des cas sous ADT seule.

**L'enzalutamide (Xtandi®) est disponible en post-ATU, en rétrocession hospitalière, chez les patients présentant un cancer de prostate métastatique hormono-sensible, pour lesquels l'abiratérone et le docétaxel ne peuvent être réalisés, à la dose de 160 mg/j en continu.**



## SARCOME

### > Le péxidartinib

**Les tumeurs à cellules géantes téno-synoviales** sont des tumeurs rares touchant les gaines tendineuses, qui sont dites bénignes, mais qui ont un potentiel agressif local. Elles peuvent présenter une altération génétique de *CSF1*, ou *Colony Stimulating Factor 1*, menant à une surproduction de cette cytokine pro-inflammatoire. Le péxidartinib (Turalio®) est un inhibiteur oral du récepteur de *CSF1*, mais également de *KIT* et *FLT3-ITD*.

L'étude de phase III **ENLIVEN** (20) a inclus 120 patients atteints de tumeur à cellules géantes téno-synoviales inopérables. L'étude randomisait péxidartinib *versus* placebo.

Le taux de réponse globale était de 39 % dans le groupe péxidartinib *versus* 0 % dans le groupe placebo (IC 95 % = 27-52 ;  $p < 0,0001$ ).

Les toxicités de grade 3 ou 4 les plus souvent rapportées concernaient l'élévation des transaminases (10 %), des phosphatases alcalines

(7 %), de l'hypertension artérielle (5 %). Une dépigmentation des cheveux était présente dans 67 % des cas. La toxicité hépatique est à surveiller tout particulièrement, car était responsable de diminutions et d'arrêts de traitement chez 38 % des patients traités par péxidartinib.

**Le péxidartinib a une autorisation d'accès compassionnel dans le traitement des patients atteints d'une tumeur à cellules géantes téno-synoviale avancée et invalidante, en échec.**

### > Le riprétinib

**Les tumeurs stromales gastro-intestinales** (GIST) sont des tumeurs conjonctives avec mutation *driver* concernant *KIT* dans 85 % des cas, parfois *PDGFRA*. Elles sont traitées par des inhibiteurs de tyrosine kinase spécifiques de *KIT* comme l'imatinib en première ligne, puis, le traitement cible les mutations de résistance, avec le sunitinib en

seconde ligne et le régorafénib en troisième ligne. Le riprétinib est un inhibiteur de *KIT* et *PDGFRA*.

L'étude **INVICTUS** (21) est une étude de phase III randomisée ayant testé le riprétinib *versus* placebo chez 129 patients multitraités, ayant reçu trois lignes ou plus antérieurement. La médiane de survie sans progression était significativement meilleure avec le riprétinib à 6,3 *versus* 1 mois (HR = 0,15 ; IC 95 % = 0,09-0,25 ;  $p < 0,0001$ ).

Les toxicités rapportées les plus fréquentes étaient l'alopécie (49 %), les myalgies (27 %), les nausées (25 %) et la fatigue (24 %).

**Depuis août 2021, le riprétinib bénéficie d'une autorisation d'accès compassionnel dans le traitement des patients atteints d'une GIST inopérable ou métastatique, ayant reçu trois lignes de traitements antérieurs, dont l'imatinib.**



## DIGESTIF

### > L'atézolizumab

Concernant les carcinomes hépatocellulaires (CHC), l'essai de phase III **IMbrave 150** (22) a permis de démontrer la supériorité de l'association atézolizumab (immunothérapie anti-PD-L1) et bécavizumab sur le sorafénib. Plus de 500 patients atteints d'un CHC non résécable, Child-Pugh A et naïfs de traitement systémique ont été randomisés dans cet essai de phase III.

Le bénéfice était retrouvé en survie globale à 12 mois, avec un taux passant de 54,6 à 67,2 % (HR = 0,58 ; IC 95 % = 0,42-0,79 ;  $p < 0,001$ ) et en survie sans progression avec une durée passant de 4,3 à 6,8 mois (HR = 0,59 ; IC 95 % = 0,47-0,76 ;  $p < 0,001$ ).

L'atézolizumab avait obtenu, en 2020, une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

**La commission de la transparence a rendu un avis favorable au remboursement de l'atézolizumab dans cette indication en février 2021, et il est, depuis septembre 2021, pris en charge à l'hôpital, dans le cadre de son agrément aux collectivités et du remboursement en sus des GHS.**

### > Le pémigatinib

Le cholangiocarcinome est un cancer de mauvais pronostic dont les alternatives thérapeutiques sont très restreintes au stade localement avancé ou métastatique. Le pémigatinib est un inhibiteur oral de FGFR

(*Fibroblast growth factor Receptor*) 1, 2 et 3. Les fusions ou réarrangements de *FGFR2* sont rencontrés dans 10 à 16 % des cholangiocarcinomes intrahépatiques, et jouent un rôle dans la tumorigenèse en participant à la prolifération et la migration cellulaire.

L'étude de phase II **FIGHT-202** (23) a inclus 146 patients présentant une altération moléculaire de *FGFR2*. Les patients recevaient un traitement par pémigatinib à la dose de 13,5 mg *per os* par jour, 2 semaines sur 3.

Le taux de réponse objective était de 35 % (IC 95 % = 26,5-45,4). La médiane de survie sans progression était de 6,9 mois (IC 95 % = 6,2-9,6) et de 21,1 mois (IC 95 % = 14,8-NA) pour la survie globale. À noter que les patients présentant d'autres altérations qu'une fusion ou réarrangement de *FGFR2* n'ont pas montré de réponse au traitement.

En ce qui concerne la tolérance, le profil était plutôt acceptable avec des hyperphosphorémies dans 60 % des cas, une alopécie, des diarrhées, une fatigue, et une dysgueusie, rarement de grade supérieur à 2.

Une étude de phase III en cours de recrutement a pour but d'évaluer la place du pémigatinib en première ligne *versus* une chimiothérapie par gemcitabine cisplatine (**FIGHT-302**, NCT03656536).

**Le pémigatinib (Pemazyre®) a obtenu une AMM européenne en mars 2021 en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement de *FGFR2* en rechute ou réfractaires après au moins une**

### ligne de traitement systémique.

**La prise en charge en France se fait au titre de l'accès précoce, en attendant le remboursement. La commission de la transparence a rendu un avis favorable en septembre 2021.**

À noter que la recherche d'une fusion de *FGFR2* doit se faire par séquençage ARN et non pas ADN, attention donc à bien vérifier les techniques de biologie moléculaire utilisées dans le rendu des résultats.

### > L'ivosidénib (AG120)

Toujours dans le cholangiocarcinome, une autre thérapie ciblée fait son entrée. L'ivosidénib est un inhibiteur oral d'*IDH1* (*Isocitrate dehydrogenase 1*), déjà utilisé dans les leucémies aiguës myéloïdes. Les mutations d'*IDH1*, connues en tumeurs solides dans les glioblastomes, sont détectées dans environ 13 % des cholangiocarcinomes intrahépatiques.

L'essai de phase III **ClarIDHy** (24) est une étude randomisée, qui a évalué l'ivosidénib *versus placebo* chez 185 patients prétraités par une ou deux lignes thérapeutiques ayant comporté du 5-fluorouracile ou de la gemcitabine. La mutation d'*IDH1* la plus fréquemment rencontrée était R132C (70 %).

La médiane de survie sans progression était de 2,7 mois dans le groupe ivosidénib *versus* 1,4 mois dans le groupe placebo, un gain modeste dans les chiffres, mais avec un fort HR à 0,37 (IC 95 % = 0,25-0,54 ;  $p < 0,0001$ ). La survie sans progression à 6 mois était de 32 % dans le groupe ivosidénib *versus* 0 % dans le groupe placebo (IC 95 % = 23-42).

La tolérance était correcte avec des effets indésirables classiques de type diarrhées, fatigue et nausées.

L'ivosidénib a obtenu en 2021, à

la dose de 500 mg per os par jour en continu, une autorisation d'accès compassionnel dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints

de cholangiocarcinome avancé non résecable ou métastatique avec une mutation *IDH1* en progression après deux lignes de traitement.



### DERMATOLOGIE

#### > Le tébentafusp

Le **mélanome uvéal**, qui compte pour 3 à 5 % des mélanomes, a un pronostic beaucoup plus sombre que les mélanomes cutanés, du fait notamment d'une faible prévalence des mutations *BRAF* et d'une sensibilité limitée aux inhibiteurs de *checkpoint* immunitaires. Le tébentafusp correspond à un anticorps bispécifique contenant un récepteur T modifié ciblant la protéine gp100 présente à la surface des cellules en cas de statut HLA-A\*0201 positif, ainsi qu'un effecteur anti-CD3 qui permet d'activer les lymphocytes T vis-à-vis de la cellule tumorale.

378 patients HLA-A\*0201 positifs présentant un mélanome uvéal non

résecable et non précédemment traité ont été randomisés dans une étude de phase III (25) selon un ratio 2:1 entre le bras tébentafusp et le bras contrôle (au choix de l'investigateur, monothérapie par dacarbazine, pembrolizumab ou ipilimumab).

La survie globale était de 73 % à 1 an dans le bras tébentafusp versus 59 % dans le bras contrôle (HR = 0,51 ; IC 95 % = 0,37-0,71 ; p = 0,001). La survie sans progression à 6 mois était également significativement augmentée, à 31 versus 19 % (HR = 0,73 ; IC 95 % = 0,58-0,94 ; p = 0,01).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les syndromes de relargage cytokinique et les réactions cutanées (par

réaction croisée) : 83 % de rash, 76 % de fièvre et 69 % de prurit, mais avec une incidence et une sévérité en décroissance après trois ou quatre injections et seulement 2 % d'arrêt du traitement secondaire à ces effets indésirables.

Ainsi, le tébentafusp est disponible en autorisation d'accès compassionnel chez les patients HLA-A\*0201 positifs, présentant un mélanome uvéal métastatique ou non résecable, en progression après les traitements standard incluant la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies locales et n'étant pas inclusibles dans un essai thérapeutique.



### TÊTE ET COU

#### > Le tipifarnib

Le tipifarnib (Zarnestra®) est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de la farnesyltransférase (FTase), enzyme qui permet l'activation des protéines membranaires HRAS par farnétylation. En empêchant leur activation, la voie des MAPK est inhibée, avec un blocage du cycle cellulaire, inhibant la prolifération tumorale. En cas de mutation *NRAS* ou *KRAS*, une voie complémentaire (par le biais de la

géranyl-géranyltransférase) permet une activation des protéines malgré les inhibiteurs de FTase.

Du fait de la prévalence de la mutation *HRAS* dans les **carcinomes épidermoïdes ORL** (HNSCC), soit environ 6 % au DG initial et jusqu'à 15 % après résistance au cétuximab, une étude de phase II évaluant 20 patients a montré un taux de réponse de 55 %, avec une survie sans progression de 5,6 versus 3,6 mois

dans le bras traitement standard. La survie globale était de 15,4 mois.

Des résultats intéressants sont également à l'étude chez les patients présentant des carcinomes urothéliaux, des carcinomes indifférenciés de la thyroïde ou des carcinomes des glandes salivaires. En revanche, cette molécule n'a montré que très peu d'efficacité dans les cancers du poumon, de prostate, du pancréas, les cancers colorectaux ou les mélanomes. À noter des anémies et

lymphopénies dans respectivement 37 et 13 % des cas.

**Le tipifarnib est disponible en**

**accès compassionnel en rétrocession hospitalière pour les tumeurs malignes avancées non hématologiques avec mutation**

**HRAS, après échec du traitement de référence, à la dose de 600 mg matin et soir.**

## CONCLUSIONS

Cette vingtaine de nouvelles molécules disponibles clôt l'année 2021, avec un succès évident des anticorps conjugués. Cette arme thérapeutique majeure en termes de développement actuel présente un objectif non dissimulé d'étoffer l'arsenal thérapeutique des maladies

malheureusement toujours résistantes et donc avec un pronostic très sombre. Les thérapeutiques ciblées continuent elles aussi leur chemin grâce aux progrès incessants de la biologie moléculaire. L'enjeu économique reste évidemment de taille, ainsi que l'accessibilité de ces

molécules, ce qui explique les réformes de l'année 2021.

✳ *Natacha Chaumard déclare avoir des liens d'intérêt avec Roche, Abbvie, Pfizer, Celgène, Gilead et BMS.*

✳ *Jérôme Fayette déclare avoir des liens d'intérêt avec BMS, MSD, AstraZeneca, Innate Pharma, Merck Serono, Roche.*



## Bibliographie

- HAS. Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments. Juillet 2021. [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces\\_precoces\\_-\\_infographie\\_de\\_la\\_reforme.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces_precoces_-_infographie_de_la_reforme.pdf).
- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020 ; 396 : 1817-28.
- Spring LM, Nakajima E, Hutchinson J et al. Sacituzumab govitecan for metastatic triple-negative breast cancer: clinical overview and management of potential toxicities. *Oncologist* 2021 ; 26 : 827-34.
- Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020 ; 31 : 1526-35.
- Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 610-21.
- Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 597-609. Erratum in: *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 586.
- Wolf J, Seto T, Han JY et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 944-57.
- Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM et al. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: a phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021 ; 7 : e214761.
- Prelaj A, Bottiglieri A, Proto C et al. Poziotinib for EGFR and HER2 exon 20 insertion mutation in advanced NSCLC: Results from the expanded access program. *Eur J Cancer* 2021 ; 149 : 235-48.
- Le X, Cornelissen R, Garassino M et al. Poziotinib in non-small-cell lung cancer harboring HER2 exon 20 insertion mutations after prior therapies: ZENITH20-2 trial. *J Clin Oncol* 2021 ; JCO2101323.
- Gainor JF, Curigliano G, Kim DW et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 959-69.
- Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 813-24.
- Hong DS, Fakih mg, Strickler JH et al. KRAS G12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1207-17.
- Skoulidis F, Li BT, Dy GK et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 2371-81.
- Trigo J, Subbiah V, Besse B et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 645-54.
- Baas P, Scherpereel A, Nowak AK et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021 ; 397 : 375-86.
- Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1125-35.
- Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1218-30.
- Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 2974-86.
- Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; 394 : 478-87.
- Blay JY, Serrano C, Heinrich MC et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 923-34.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 1894-905.
- Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 671-84.
- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 796-807.
- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 1196-206.
- Ho AL, Brana I, Haddad R et al. Tipifarnib in head and neck squamous cell carcinoma with HRAS mutations. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 1856-64. Erratum in: *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 3192.



**Retrouver les actualités et les rendez-vous de l'industrie sur [www.onko.fr](http://www.onko.fr) en accès libre.**