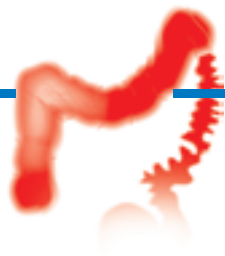


Le côlon



Quels enseignements peut-on tirer des essais cliniques anti-angiogéniques de phase II et III dans les cancers colorectaux ?

Thierry ANDRÉ
Service d'oncologie médicale, Hôpital Tenon,
4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20

Les essais cliniques randomisés de phase II et III effectués dans le cadre du traitement des cancers métastatiques colorectaux (CCRm) ont permis de valider l'intérêt en clinique du bevacizumab en association à une chimiothérapie. Les résultats des études randomisées dans le CCRm évaluant le bevacizumab associé à une chimiothérapie de première ligne à base de 5-FU sont résumés dans le

tableau 1 (3 études indépendantes [1-3] et une étude combinée [4]). Celles à base de fluoropyrimidines ± irinotecan (1 étude [5]) ou oxaliplatine (2 études [6-8]) sont résumées dans le tableau 2. Aucun marqueur biologique prédictif de l'intérêt des anti-angiogéniques dans la prise en charge du CCRm, n'est actuellement disponible. En deuxième ligne, l'étude E3200 a

comparé Folfox 4 + bevacizumab (10 mg/kg/2 semaines) versus Folfox 4 versus bevacizumab seul (10 mg/kg/2 semaines) chez des patients ayant déjà reçu du 5-FU et de l'irinotecan [9, 10]. Les résultats d'efficacité montrent que bevacizumab + Folfox 4 améliore de façon significative le taux de réponse (RO : 21,8 versus 9,2 %), la survie sans progression (SSP : 7,2 versus 5,5 mois)

Tableau 1. Résumé des résultats d'efficacité de bevacizumab associé à une chimiothérapie à base de 5-FU bolus et AF dans le cancer colorectal métastatique en première ligne métastatique.

Auteur	Traitement	N	Survie globale médiane (mois)	Survie sans progression médiane (mois)	Taux de réponses objectives (%)
Kabbinavar <i>et al.</i> [1] Phase II	Placebo + 5-FU/AF	36	13,6 vs 17,7 vs 15,2	5,2 vs 9,0 vs 7,2	17 vs 40 vs 24
	Bev 5 mg/kg + 5-FU/AF	35	p = 0,073	p = 0,0049	p = 0,029
	Bev 10 mg/kg + 5-FU/AF	33	p = 0,978	p = 0,217	p = 0,43
Kabbinavar <i>et al.</i> [2] Phase II	Placebo + 5-FU/AF	105	12,9 vs 16,6	5,5 vs 9,2	15,2 vs 26
	Bev + 5-FU/AF	104	p = 0,16	p = 0,0002	p = 0,055
	Bev : 5 mg/kg/2 sem				
Hurvitz <i>et al.</i> [3] Phase II-III	Placebo + IFL	100	15,3 vs 18	6,8 vs 8,8	37 vs 40
	Bev + 5-FU/AF	110	Pas de p	Pas de p	Pas de p
	Bev : 5 mg/kg/2 sem				
Kabbinavar <i>et al.</i> [4] (Phase II analyse combinée)	5-FU/AF	241	14,6 vs 17,9	5,6 vs 8,8	24,5 vs 34,1
	Bev + 5-FU/AF	249	p = 0,008	p ≤ 0,0001	p = 0,019
	Bev : 5 mg/kg/2 sem				

Tableau 2. Résumé des résultats d'efficacité de bevacizumab associé à une chimiothérapie par fluoropyrimidines et irinotecan ou oxaliplatine dans le cancer colorectal métastatique en première ligne métastatique.

Auteur	Traitement	N	Survie globale médiane (mois)	Survie sans progression médiane (mois)	Taux de réponses objectives (%)
Hurwitz <i>et al.</i> [5] (AVF 2107) Phase III	Placebo + IFL	411	15,6 vs 20,3 vs 18,3 p < 0,0001	6,2 vs 10,6 vs 8,8 p < 0,0001	34,8 vs 44,8 vs 39 p = 0,004
	Bev + IFL	402			
	Bev + 5-FU/AF Bev : 5 mg/kg/2 sem	110			
Hochster [6] Phase II	mFolfox + Bev 5 mg/kg/2 sem	71	26	9,9	53
	Xelox + Bev : 7,5 mg/kg/3 sem	72	27	10,3	48
	Fufol bolus + oxaliplatine 5 mg/kg/2 sem	70	20,7	8,3	41
Cassidy <i>et al.</i> [7]	Xelox ou Folfox	699	-	8 vs 9,4	49 vs 47
Saltz <i>et al.</i> [11] Phase III	+ placebo Xelox ou Folfox + Bev : 7,5 mg/kg/3 sem ou 5 mg/kg/2 sem	701		p = 0,0024	p = 0,9

et la survie globale (SG : 12,5 *versus* 10,7 mois) par rapport au Folfox 4, le bevacizumab seul n'ayant pas démontré son intérêt. La SG et la SSP des patients (134/240), chez qui une réduction de dose à 5 mg/kg de bevacizumab était nécessaire n'ont pas été diminuées [10]. Les études de 1^{re} ligne ont permis au bevacizumab d'obtenir l'Autorisation de mise sur le marché à la posologie de 5 mg/kg en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse avec 5-FU/AF avec ou sans irinotecan en Europe. Aux États-Unis, le cadre de prescription est plus étendu, en première ligne en élargissant aux chimiothérapies avec fluoropyrimidines ± irinotecan ou oxaliplatine, et en deuxième ligne en association avec fluoropyrimidines et oxaliplatine. Beaucoup de questions restent posées sur l'optimisation de l'utilisation du bevacizumab dans le traitement du CCRm.

L'étude Tree 2 est la comparaison en première ligne de 3 différents schémas d'administration de fluoropyrimidines et d'oxaliplatine (Folfox, 5-FU bolus/AF et oxaliplatine = bFol, capecitabine-oxaliplatine = Xelox) associé au bevacizumab [6]. De cette étude de phase II randomisée, on peut retenir que les trois

schémas d'administration sont efficaces avec des SG de 26 et 27 mois pour les schémas Folfox et Xelox associés au bevacizumab. Le bras bFol obtient des taux de RO plus faibles et une SSP inférieure aux autres schémas avec une SG également inférieure de 20,7 mois [6]. Les études américaines en première ligne n'avaient pas utilisé de schéma associant oxaliplatine et fluoropyrimidines en schéma infusional ou oral. Les résultats de cette phase II randomisée sont très encourageants et font espérer que des associations de chimiothérapie plus efficaces (Folfox, Xelox, LV5-FU2 et irinotecan, Folfiri = LV5-FU2 simplifié et irinotecan) associés à du bevacizumab auront des médianes de survie globale supérieure ou égale à 25 mois.

L'étude de phase III NO 16966 a évalué en première ligne le bevacizumab associé à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines et d'oxaliplatine [7, 8]. Cette étude internationale, randomisée de phase III en double aveugle avait pour objectif principal l'amélioration de la SSP par l'adjonction de bevacizumab à une chimiothérapie de type Xelox-Folfox 4. Les résultats ont été présentés pour la première fois à l'ESMO en 2006 [7]. Dans le bras Xelox, les patients recevaient le bevacizumab à la dose de

7,5 mg/kg toutes les 3 semaines. Dans le bras Folfox 4, les patients recevaient le bevacizumab à la dose de 5 mg/kg toutes les 2 semaines. Au total 1 400 patients ont été inclus. La comparaison des bras [Xelox/Folfox 4] associés à bevacizumab ou à un placebo a montré une SSP évaluée par les investigateurs de 9,4 mois *versus* 8 mois, respectivement [HR : 0,83 ; IC 0,72-0,95 ; p = 0,0023] dans la population en ITT. L'étude étant positive concernant l'objectif principal, une analyse de sous-groupes était autorisée, et a montré que cette différence était significative dans le sous-groupe Xelox (avec bevacizumab 9,3 mois et sans 7,4 mois ; HR : 0,77 ; IC = 0,63-0,94 ; p = 0,026), mais pas dans le sous-groupe Folfox 4 (avec bevacizumab 9,4 et sans 8,6 mois ; HR : 0,89 ; IC = 0,73-1,08 ; p = 0,18) ; à noter que le bras Folfox 4 + bevacizumab était en valeur absolue le bras qui avait la meilleure SSP. Les résultats de cette étude ont été actualisés et présentés par Saltz à l'ASCO GI en 2007 [8]. Saltz a souligné que la mesure de la SSP n'a pas été effectuée de la même façon dans l'étude de Hurwitz [5] et dans cette étude. Dans l'étude d'Hurwitz [5] la SSP était de type SSP « sous traitement », c'est-à-dire définie selon les événements suivants : progression ou décès survenus

dans les 28 jours après la fin du traitement, le patient était censuré au jour du dernier scanner montrant une maladie non progressive. Il s'agit donc d'une SSP « per protocole », la SSP « classique » étant une SSP « en intention de traiter ». Dans l'étude NO16966, l'objectif principal était la SSP définie de façon « classique » sur les événements suivants : maladie progressive ou décès quelle que soit la cause, le calcul (prévu initialement au protocole) de la SSP « sous traitement » permet de trouver une plus grande amplitude de bénéfice. Selon cette méthode de mesure de la SSP, il existe une amélioration significative de la SSP par l'adjonction de bevacizumab dans les 2 sous-groupes Xelox (7 *versus* 9,5 mois ; $p < 0,0001$) et Folfox (8,4 *versus* 10,6 mois ; $p < 0,0001$). Les taux de RO n'étaient cependant pas différents avec ou sans bevacizumab, que ce soit avec le Folfox 4 ou avec le Xelox. C'est la seule étude randomisée dans le CCRm où le bevacizumab n'améliore pas le taux de RO. Saltz a également donné les résultats de la SSP mesurés par des experts indépendants, l'analyse de l'objectif principal ayant été effectuée sur la SSP mesurée par les investigateurs [8]. La SSP était améliorée par le bevacizumab (8,5 *versus* 11 mois ; $p < 0,0001$) dans l'analyse globale (Xelox + Folfox) et dans l'analyse de sous-groupe Xelox et Folfox [8]. L'analyse de la durée du traitement par bevacizumab a montré que seulement 46 % des patients étaient traités par bevacizumab dans les 4 semaines précédant une progression de la maladie ou le décès contre 77 % des patients dans l'étude pivot [5]. Dans cette étude, les arrêts de traitement par bevacizumab, en majorité pour des événements indésirables non liés à bevacizumab, étaient trois fois plus fréquents que dans l'étude pivot [5]. De plus, la durée médiane de traitement par bevacizumab était de 6 mois, identique au bras placebo alors que dans l'étude pivot [5], la durée médiane de traitement par bevacizumab était de 8 mois alors qu'elle était inférieure à 6 mois dans le bras avec placebo. En cas d'arrêt de la chimiothérapie pour toxicité, notamment neurotoxicité de l'oxaliplatine, les investigateurs n'avaient pas de consigne précise alors que dans l'étude pivot [5], le

bevacizumab devait être maintenu jusqu'à progression ou toxicité limitante. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour tenter d'expliquer une amélioration de la SSP, certes statistiquement significative mais plus modérée (+ 1,4 mois dans le bras bevacizumab) par rapport à l'étude pivot [5] (+ 4,4 mois dans le bras bevacizumab) : 1) la durée de traitement par bevacizumab et un arrêt trop précoce du bevacizumab dans l'étude NO 16966 ; 2) une action du bevacizumab moindre avec une chimiothérapie par fluoropyrimidine infusé et oxaliplatine (Xelox ou Folfox) par rapport au 5-FU bolus du schéma IFL ; 3) une méthodologie différente pour mesurer la SSP dans ces 2 études.

Compte tenu de la multiplicité des voies dérégulées au sein de la cellule tumorale, il paraît logique de vouloir inhiber plusieurs voies en même temps. C'est certainement un axe de recherche très intéressant et prometteur compte tenu des résultats obtenus séparément par chaque molécule et par l'absence de toxicités croisées entre les inhibiteurs d'EGFR et du VEGF. D'autre part, certaines molécules en développement ont cette capacité *in vitro* d'inhiber plusieurs voies. Ce sont généralement des inhibiteurs de tyrosine kinase d'administration orale. Combiner un anticorps anti-VEGF et un inhibiteur de tyrosine kinase oral anti-EGFR est également une approche prometteuse. L'étude Optimox 3 (Dream study) va évaluer une stratégie de chimiothérapie *stop and go* (Folfox 7 modifié *versus* Xelox modifié) avec du bevacizumab chez tous les patients pendant la chimiothérapie et poursuivi pendant les pauses. Une randomisation sera faite après 3 mois de traitement pour les patients stables ou répondeurs, entre traitement d'entretien par bevacizumab seul ou associé à de l'erlotinib (inhibiteur d'EGFR). Enfin, une étude de phase II randomisée [11] a comparé les associations bevacizumab/cetuximab/irinotecan (CBI) et bevacizumab/cetuximab (BV) chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotecan (100 %) et à l'oxaliplatine (89 %). Le taux de RO était de 37 % dans le bras CBI *versus* 20 % dans le bras CB et de la SSP médiane (7,9 *versus* 5,6 mois) dans le bras CBI par rapport au bras

CB. L'association cetuximab + bevacizumab est réalisable sans majoration de la toxicité et permet d'obtenir des résultats prometteurs dans cette phase II randomisée. Le CALGB mène actuellement un essai de phase III à 3 bras en première ligne : Folfox ou Folfiri + cetuximab, Folfox ou Folfiri + bevacizumab et Folfox ou Folfiri + cetuximab + bevacizumab.

En conclusion dans le CCRm

1. L'intérêt du bevacizumab est clairement démontré en première ligne avec des chimiothérapies à base de 5-FU bolus + AF ± irinotecan, les essais randomisés montrant une amélioration des RO, de la SSP et de la SG.
2. L'association de bevacizumab avec le schéma Folfox 4 améliore le taux de RO, la SSP et la SG en deuxième ligne.
3. L'association de bevacizumab avec le schéma Folfox 4 ou le schéma Xelox en première ligne améliore la SSP, mais pas les taux de réponses. Les résultats en termes de survie globale de l'étude NO 16966 ne sont pas encore disponibles.
4. L'optimisation de l'utilisation du bevacizumab est une nécessité.
5. L'intérêt de bevacizumab en association à une chimiothérapie combinant fluoropyrimidines et oxaliplatine est en cours d'évaluation en situation adjuvante dans le cancer colique (Essai Avant et C08 du NSABP).

Références

1. Kabbinar F, *et al. J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 60-5.
2. Kabbinar FF, *et al. J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3697-705.
3. Kabbinar FF, *et al. J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3706-12.
4. Hurwitz HI, *et al. J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3502-8.
5. Hurwitz H, *et al. N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-42.
6. Hochster HS, *et al. Proc Am Soc Clin Oncol* 2006 ; 148s : 3510a.
7. Cassidy J, *et al. ESMO* 2006 : LBA3.
8. Saltz LB, *et al. ASCO GI* 2007 ; abst. 238.
9. Giantonio BJ. *Semin Oncol* 2006 ; 33(5 Suppl. 10) : S15-8.
10. Giantonio BJ, *et al. Proc Am Soc Clin Oncol* 2006 ; 156s : 3538a.
11. Saltz LB, *et al. Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 24 : 3508a