

Les inhibiteurs de l'angiogenèse pour le traitement du cancer du poumon

Jean Tredaniel

Service d'oncologie médicale, AP-HP Saint-Louis, Paris

<jean.tredaniel@sls.aphp.fr>

Le bevacizumab en question ?

Le standard actuel, pour ce qui est du traitement anti-angiogénique du cancer bronchique primitif, reste l'essai de l'ECOG montrant l'intérêt de l'adjonction du bevacizumab à l'association carboplatine-paclitaxel (Sandler *et al.* *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2542-50). L'an dernier avaient été présentés les premiers résultats de l'étude européenne, bâtie sur le même schéma que l'étude américaine mais avec une chimiothérapie différente, le doublet gemcitabine-cisplatine. Le critère principal de jugement de cette étude était la survie sans progression et s'était révélé d'emblée statistiquement significatif. Cependant, les données de survie n'étaient pas encore matures à l'ASCO 2007.

L'étude n'a pas été représentée cette année à l'ASCO. Lors de sa présentation à l'ESMO en septembre, le bénéfice additionnel du bevacizumab a été confirmé en PFS. Sachant qu'il est généralement admis que le cisplatine est probablement supérieur au carboplatine dans le traitement du cancer bronchique, se pose la question de l'interférence entre la qualité de la chimiothérapie et le bénéfice additionnel d'une thérapie ciblée.

Bevacizumab et tolérance : juste une toxicité prévisible

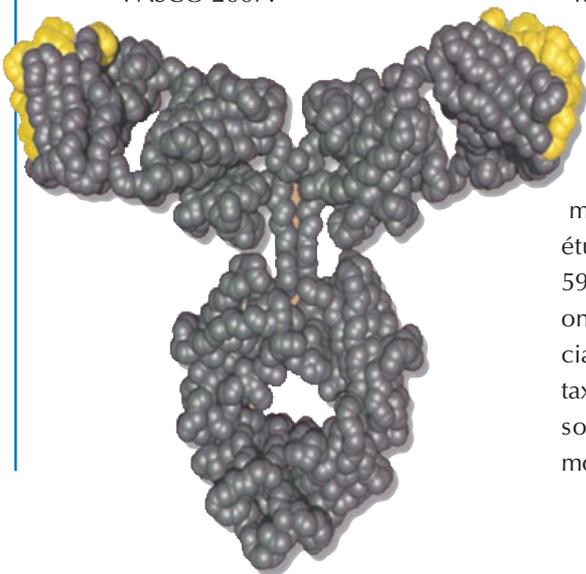
Un des problèmes posés par la prescription de bevacizumab est sa tolérance. De multiples contre-indications (dont les principales sont le caractère central de la lésion, son caractère hémorragique – même minime, sa nature épidermoïde, l'association à des métastases cérébrales) font que ce médicament semble, en fait, relativement peu utilisé depuis qu'il est disponible pour le traitement du cancer du poumon. Une étude observationnelle portant sur 598 patients (Polikoff, abst 8079) qui ont reçu du bevacizumab, en association avec soit carboplatine-paclitaxel, soit carboplatine-gemcitabine, soit carboplatine-docetaxel, ne montre pourtant qu'une toxicité prévi-

sible, tant en qualité qu'en quantité. L'étude se poursuit et a pour objectif de recueillir des données de tolérance chez 1 150 sujets.

Le problème de la tolérance du médicament chez les malades porteurs de métastases cérébrales a été spécifiquement posé par une équipe inter-hospitalière américaine (Akerley, abst 8043). Un total de 85 patients, inclus dans les protocoles ATLAS et PASSPORT, ayant été traités pour une ou des métastases cérébrales (par radiothérapie stéréotaxique, neurochirurgie ou irradiation de l'encéphale *in toto*) ont ensuite reçu du bevacizumab. Aucune hémorragie de grade ≥ 2 n'a été observée durant la phase où le cancer était non progressif et aucun effet inattendu n'a été relevé. Les auteurs plaident donc en faveur de la sécurité d'emploi du bevacizumab après traitement d'une métastase cérébrale.

Quant aux médicaments à action intracellulaire !

Le sorafenib a été évalué, en 3^e ligne thérapeutique, dans une stratégie d'enrichissement - le *randomized discontinuation design* - où seuls les patients ayant une maladie stabilisée après une première période sous traitement sont répartis au hasard entre sorafenib et placebo (les patients répondeurs conti-



nuant le médicament et les non répondeurs sortant d'emblée de l'essai) (Schiller, abst 8014). Les résultats montrent que, dans cette situation, le sorafenib prolonge la survie sans progression (3,6 *versus* 2 mois ; $p = 0,009$) et, bien que de manière non significative, la survie globale (11,9 *versus* 9 mois ; $p = 0,18$).

De nouveaux médicaments, à action souvent multicibles, font leur apparition dans le cadre de ce domaine thérapeutique. Ainsi en est-il du pazopanib qui a été donné 2 à 6 semaines en situation d'induction chez 26 patients devant être opérés d'un cancer du poumon (Altorki, abst 7557). Il faut noter que le médicament n'a été arrêté que 7 jours avant l'intervention. Trois réponses partielles ont été enregistrées, sans qu'il y ait de difficulté particulière de tolérance, y compris en périopératoire immédiat.

L'ère des thérapeutiques biologiques ciblées du cancer bronchique est née avec le gefitinib et l'erlotinib. Nous savons, depuis maintenant plusieurs années, que ces médicaments sont d'autant plus efficaces que la tumeur arbore une mutation du récepteur de l'EGF. Les malades ont malheureusement appris à leurs dépens que, même dans ces cas favorables, la tumeur réévolue au bout de quelques mois en raison, le plus souvent, de l'apparition d'une seconde mutation qui surmonte l'effet protecteur de la première, la mutation T790M. Une seconde génération d'inhibiteurs des récepteurs à activité tyrosine kinase est ainsi en train de naître. Parmi eux se trouve XL647 (qui a pour cible EGF-R, HER2 et VEGF-R2). Le produit a été évalué, avec des signes d'activité et une bonne tolérance, chez des patients ayant échappé à l'erlotinib (Miller, abst 8028). Affaire à suivre...

Progrès et innovation : un coût ou une valeur ?

Jean-Louis Misset

Service d'oncologie médicale, APHP Saint-Louis, Paris
<jean-louis.misset@sls.aphp.fr>

Le *Wall Street Journal* du 8 août 2008, relayé par l'ASCO informe les investisseurs d'abord, la communauté scientifique et médicale ensuite (!...) de la recommandation édictée par le programme NICE à l'intention du gouvernement anglais de ne pas prendre en charge financièrement les quatre nouveaux médicaments récemment reconnus actifs dans le cancer du rein dont trois ciblent l'angiogenèse (bevacizumab, sunitinib, sorafenib et temsirolimus). Cette recommandation est motivée par l'insuffisance du bénéfice en regard du coût de ces médicaments. Si cette recommandation est suivie d'effet, les patients anglais n'auront pas accès à ces médicaments, sauf à les payer eux-mêmes.

Depuis sa création, le programme NICE, dont les deux dernières lettres voudraient signifier *Clinical Excellence* s'est donné pour rôle de restreindre et de différer au maximum, pour des raisons budgétaires, l'accès à l'innovation, notamment en cancérologie.

Ce n'est pas dans *VEGF-Actu* qu'il y a lieu de rappeler que le ciblage de l'angiogenèse dans le cancer du rein est en concordance totale avec les mécanismes de l'oncogenèse dans cette néoplasie et que les résultats acquis aujourd'hui avec ces médicaments, pour modestes qu'ils soient encore mais ce ne sont que les

premiers et rappelons-nous des résultats en phase II de l'herceptine seule, ont déjà totalement bouleversé le paysage médical du cancer du rein.

Mais au-delà de l'incohérence médicale et scientifique et du sentiment légitime de frustration que peuvent en ressentir les patients privés d'accès, une telle décision peut-elle avoir des conséquences en termes de santé publique alors que ces médicaments ne sont administrés aujourd'hui qu'en situation palliative, c'est-à-dire à des patients qui *in fine* décèderont néanmoins de leur cancer du rein ? Les études EURO CARE réalisées avec le soutien de la Communauté européenne et étudiant les résultats finaux des traitements des cancers dans les pays européens, apportent un éclairage sur cette question. Dans la version 2 parue en 1999, il apparaît que le taux de survie à 5 ans de la plupart des localisations cancéreuses, et notamment de tous les « grands cancers » type sein ou côlon, était au Royaume-Uni de 15 % inférieur à ce qu'il était dans les autres pays européens comme la Suisse, la France, l'Italie ou l'Espagne. Dans la version 3 publiée en 2003, l'écart s'est réduit mais reste de 12 % pour le côlon et 8 % pour le sein.

Autrement dit, et si l'on admet ce qui semble raisonnable que le taux de survie