

« BEYOND » : carboplatine/paclitaxel en première ligne associé au bévécizumab ou au placebo chez des patients chinois atteints de cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïdes

Journal of Clinical Oncology, Juillet 2015.

Bernard Lévy

Institut des vaisseaux et du sang, Paris, France

<bernard.levy@inserm.fr>

BEYOND est un essai de phase III qui a été initié pour confirmer l'efficacité du bévécizumab en première ligne associé à une chimiothérapie dans une population de patients chinois.

Patients et méthodes

Les patients étaient âgés de plus de 18 ans, atteints de cancer du poumon non à petites cellules, non épidermoïdes, à un stade avancé ou en récurrence. Ils ont été répartis, par randomisation, dans un groupe recevant carboplatine (aire sous la courbe = 6) et paclitaxel (175 mg/m²) (groupe CP) en injection intraveineuse à J1 puis toutes les 3 semaines pendant 6 cycles associé à un placebo (bras CP+PI)

ou associé au bévécizumab (15 mg/kg IV) (bras CP+B) jusqu'à progression, toxicité intolérable ou décès. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression ; les critères d'évaluation secondaires étaient le taux de réponses objectives, la survie globale, les dosages de biomarqueurs et la tolérance.

Résultats

276 patients ont été inclus dans l'étude, 138 dans chacun des bras. La survie sans progression était prolongée dans le bras CP+B par rapport au bras CP+PI : médiane 9,2 vs. 6,5 mois (HR = 0,40 ; Intervalle de confiance à 95 % : 0,29 à

0,54 ; $p < 0,001$). Le taux de réponses objectives était meilleur dans le bras CP+B que dans le bras CP+PI : 54 % vs. 26 %. La survie globale était également prolongée dans le bras CP+B : médiane 24,3 vs. 17,7 mois (HR = 0,68 ; IC à 95 % : 0,50 à 0,93 ; $p = 0,0154$). La médiane de survie sans progression était de 12,4 mois dans le bras CP+B et de 7,9 mois dans le bras CP+PI (HR : 0,27 ; IC à 95 % : 0,12 à 0,63) dans le sous-groupe des tumeurs portant une mutation d'EGRF et 8,3 et 5,6 mois dans le groupe des tumeurs des patients n'ayant pas cette mutation (HR : 0,33 ; IC à 95 % : 0,21 à 0,53). La toxicité et la tolérance étaient similaires à celles rapportées dans les études précédentes ; aucun nouveau « signal » de toxicité n'a été signalé.

Conclusion

L'addition de bévécizumab au carboplatine/paclitaxel est bien tolérée et a des effets cliniques significatifs dans une population chinoise atteinte de cancer du poumon non à petites cellules, non épidermoïdes, à un stade avancé ou en récurrence.

• Zhou C, Wu YL, Chen G, *et al.* BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 2197-204.

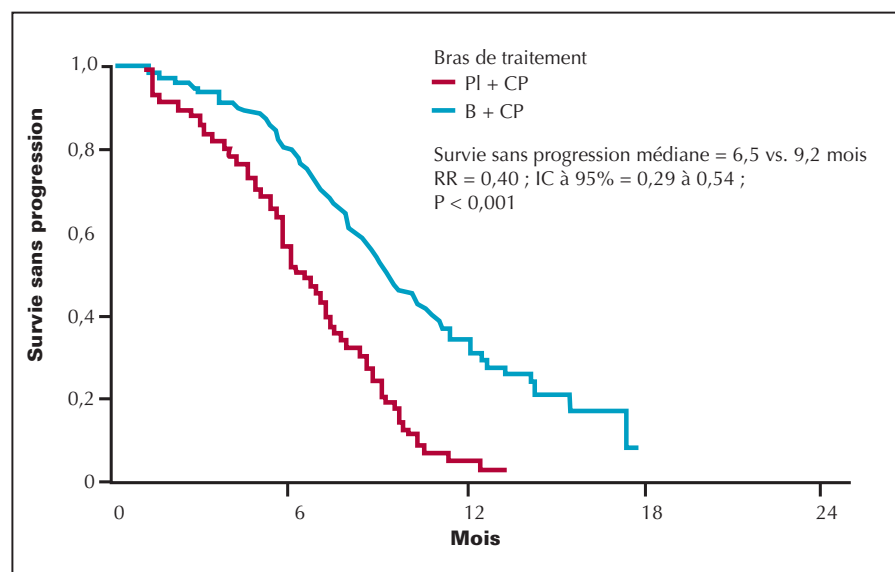


Figure 1. Survie sans progression dans les deux bras de traitement de l'étude BEYOND : carboplatine + paclitaxel + placebo vs. carboplatine + paclitaxel + bévécizumab.

« IMELDA » : capécitabine et bévacyzumab ou bévacyzumab seul chez les patientes atteintes de cancer du sein métastasé HER2 négatif ?

Lancet Oncology, 2014.

Bernard Lévy

Institut des vaisseaux et du sang, Paris, France

<bernard.levy@inserm.fr>

Une durée prolongée de chimiothérapie en première ligne chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastasé permet une survie et une survie sans progression plus longues. Les auteurs ont testé l'efficacité de l'ajout de capécitabine au bévacyzumab, en maintenance, après un traitement initial par bévacyzumab et docétaxel.

Méthodes

Il s'agit d'une étude de phase III, ouverte, randomisée, effectuée dans 54 hôpitaux dans 10 pays (Brésil, Chine, Egypte, France, Hong Kong, Inde, Italie, Pologne, Espagne et Turquie). Les patientes incluses dans l'étude étaient atteintes de métastases et porteuses de tumeurs HER2-négatives. Chacune a reçu, en première ligne, 3 à 6 cycles de bévacyzumab (15 mg/kg) et de docétaxel (75-100 mg/m²) toutes les 3 semaines. Les patientes sans progression étaient randomisées (1:1) et recevaient soit bévacyzumab et capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour de J1 à J14 toutes les 3 semaines) soit bévacyzumab seul (15 mg/kg) jusqu'à progression. Le retrait de l'AMM du docétaxel-bévacyzumab a contraint à l'arrêt des inclusions, alors que 185 patientes seulement avaient été incluses, faisant perdre de la puissance statistique à l'étude. Des analyses de sous-groupes ont été faites : selon le statut des récepteurs des œstrogènes (positif ou négatif), la présence ou l'absence de métastases viscérales, la réponse au traitement (stable, répondeur ou non-mesurable), et la concentration de lactate déshydrogénase (inférieure ou supérieure à 1,5 fois les valeurs limites normales). L'étude était ouverte : les patients et les soignants connaissaient le traitement administré. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression à partir de la date de randomisation.

Résultats

Entre juillet 2009 et mars 2011, parmi les 284 patientes qui avaient reçu le traitement initial bévacyzumab et docétaxel, 185 (65 %) ont été incluses dans l'étude : 91 dans le bras bévacyzumab et capécitabine et 94 dans le

bras bévacyzumab seul. L'étude a été interrompue avant son terme.

La survie sans progression était significativement plus longue dans le groupe bévacyzumab et capécitabine que dans le groupe bévacyzumab seul : médiane 11,9 mois (intervalle de confiance à 95 % : 9,8-15,4) vs. 4,3 mois (IC : 3,9-6,8).

Le rapport des risques (HR) stratifié était de 0,38 (IC à 95 % : 0,27-0,55, p < 0,0001), et la survie globale médiane de 39,0 mois (IC à 95 % : 32,3-non atteint) vs. 23,7 mois

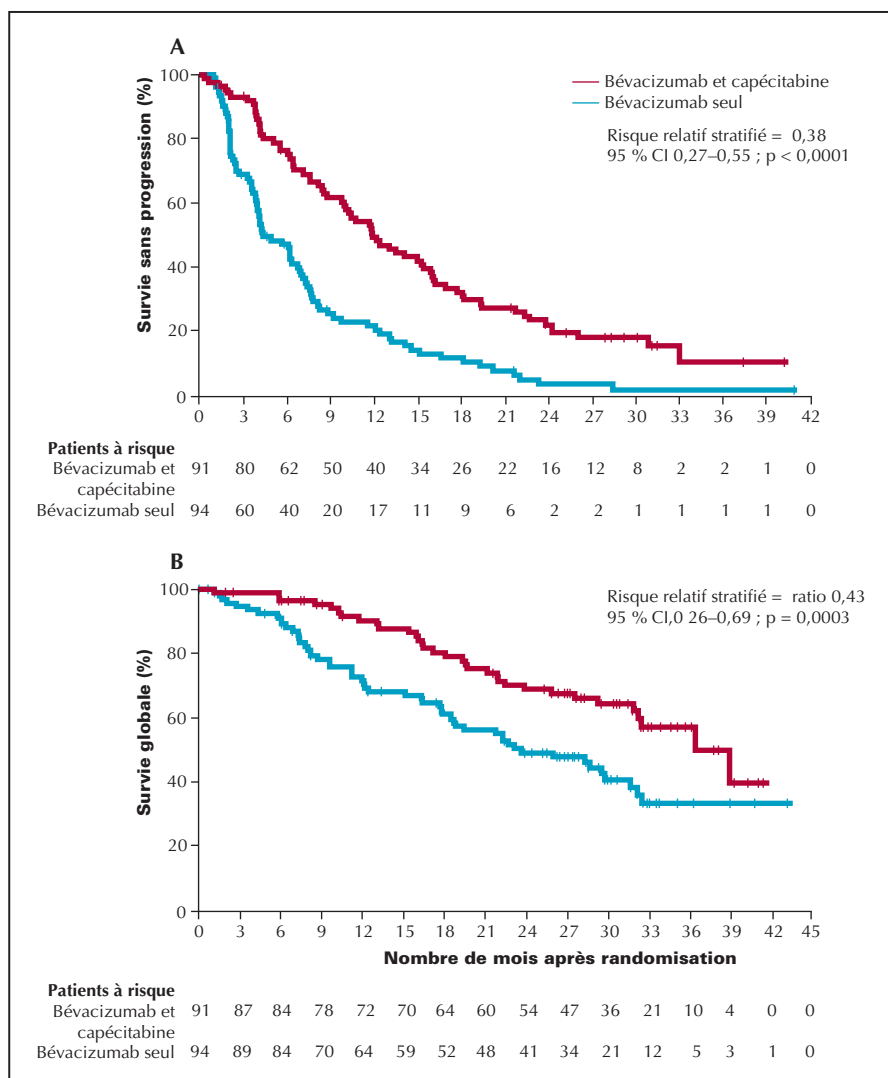


Figure 2. Représentation selon Kaplan-Meier de la survie sans progression (A) et de la survie globale (B) après randomisation.

Rôle du VEGF dans l'épuisement des lymphocytes T intratumoraux

Médecine Science - 2015.

Bernard Lévy

Institut des vaisseaux et du sang, Paris, France

<bernard.levy@inserm.fr>

(18,5-31,7) dans groupe bévacizumab seul. Le rapport des risques (HR) stratifié est de 0,43 (IC à 95 % : 0,26-0,69, $p = 0,0003$).

Les résultats du temps jusqu'à progression étaient cohérents avec ceux de la survie sans progression : 78 (86 %) des patientes du groupe bévacizumab et capécitabine et 72 (77 %) du groupe traité par bévacizumab seul présentaient une réponse objective. Un bénéfice clinique était constaté chez 92 (98 %) des patientes recevant bévacizumab seul et chez 90 (99 %) de celles recevant bévacizumab et capécitabine. Le score global de santé ne différait pas entre les deux groupes de patientes.

Les effets secondaires les plus sérieux (grade 3 ou plus) ont été plus nombreux, pendant la phase de maintenance, dans le groupe bévacizumab et capécitabine que dans le groupe bévacizumab seul (45 patients [49 %] vs. 25 [27 %]). Les effets secondaires les plus fréquents ont été :

- syndrome main-pied : 28 (31 %) dans le groupe bévacizumab et capécitabine vs. 0 (aucun) dans le groupe bevacizumab seul ;
- hypertension artérielle (8 [9 %] vs. 3 [3 %]) ;
- protéinurie (3 [3 %] vs. 4 [4 %]).

Des effets secondaires graves ont été rapportés pour 10 (11 %) patientes du groupe bévacizumab et capécitabine et pour 7 (8 %) patientes du groupe bévacizumab seul.

Conclusion

Malgré l'interruption prématurée de l'étude et le manque d'informations sur la progression après traitement, la survie sans progression et la survie globale ont été significativement améliorées par un traitement en maintenance par bévacizumab et capécitabine par rapport au traitement par bévacizumab seul. Ces résultats permettront d'initier de nouvelles études de traitement de maintenance et de reconsidérer les stratégies de traitement en première ligne des cancers du sein métastatisés HER2 négatifs.

- Gligorov J, Doval D, Bines J, *et al.* Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1351-60.

Cet article de revue fait le point, de manière synthétique et en langue française, sur les bases immunologiques nécessaires pour mieux comprendre les stratégies récentes de traitement des cancers.

La reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire et la capacité de ce dernier à réprimer le développement des tumeurs, ou immuno-surveillance, ont été évoquées il y a plus d'un siècle par Paul Ehrlich. Ce concept est, à l'heure actuelle, à la base des études d'immunologie antitumorale.

Les cellules tumorales acquièrent progressivement des propriétés qui leur permettent d'échapper au contrôle de leur prolifération par le système immunitaire. Elles sont en particulier capables de créer un microenvironnement immuno-suppresseur favorisant l'accumulation de cellules immuno-régulatrices, telles que les lymphocytes T régulateurs (Treg) et les cellules myéloïdes suppressives (MDSC), ainsi que l'inhibition des fonctions des lymphocytes T effecteurs (LT CD8+). Cette perte de fonction, appelée « épuisement », est associée à l'expression de molécules inhibitrices telles que PD-1 (*programmed cell death 1*), TIM-3 (*T-cell immunoglobulin and mucin 3 domain*), CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) et LAG-3 (*lymphocyte activation gene 3*).

La liaison de ces molécules à leurs ligands aboutit à une perte graduelle des fonctions des leucocytes infiltrant les tumeurs. Au sein de ce microenvironnement tumoral, le VEGF-A a longtemps été étudié pour ses propriétés pro-angiogéniques. Cependant, le VEGF-A possède également des propriétés immuno-modulatrices favorisant l'échappement des cellules tumorales à la surveillance par le système immunitaire

(induction de Treg et cellules myéloïdes suppressives).

Le format de ce résumé est trop court pour rendre compte en détail de cette excellente revue que nous vous encourageons vivement à consulter directement (<http://dx.doi.org/10.1051/medsci/20153105004>).

En résumé, on dispose de données expérimentales et cliniques qui permettent d'affirmer :

1- que le blocage de la voie VEGF-A/VEGF-R diminue l'expression de PD-1 à la surface des lymphocytes T CD8+ infiltrant la tumeur et favorise donc l'épuisement de ces cellules.

Il semble que l'effet antitumoral observé après traitement par anti-VEGF-A n'est pas seulement lié à une activité anti-angiogénique, mais également à un effet stimulant de l'immunité antitumorale ;

2- que le VEGF-A agit directement sur l'expression de PD-1 sur les lymphocytes T CD8+ activés.

L'équipe d'Eric Tartour a montré que l'expression des récepteurs du VEGF est associée à l'activation des lymphocytes et que le VEGF-A permet d'augmenter l'expression de PD-1 à la surface des LT CD8+ ;

3- que le VEGF-A module le degré d'épuisement des lymphocytes T cytotoxiques infiltrant la tumeur.

Le VEGF-A module directement l'expression de PD-1 à la surface des LT CD8+ activés et est également responsable d'une augmentation de l'expression d'autres molécules de co-stimulation inhibitrices (TIM-3, CTLA-4) et d'une augmentation de la densité de ces molécules (TIM-3, CTLA-4 mais aussi LAG-3). De plus, le VEGF-A favorise la co-expression simultanée de ces molécules, qui est associée à un degré d'épuisement plus important du

lymphocyte. L'administration d'un anti-VEGF-A permet enfin de réduire la proportion de LT CD8+ intratumoraux co-exprimant trois ou quatre molécules de co-stimulation inhibitrices.

Intérêt d'une combinaison thérapeutique associant un anti-VEGF-A à un anti-PD-1

Avec le développement récent de nouvelles stratégies d'immunothérapie anticancéreuse bloquant les molécules de co-stimulation inhibitrices (anti-CTLA-4, anti-PD-1) et offrant des réponses objectives prolongées, les stratégies thérapeutiques visant à restaurer une immunité antitumorale efficace semblent prometteuses. Toutefois, ces réponses objectives ne sont pas observées chez tous les patients (31 % de réponses objectives dans le mélanome avec un anti-PD-1 [10] et 11 % avec un anti-CTLA-4, suggérant que, chez certains patients, cette restauration de l'immunité pourrait être insuffisante). En diminuant la proportion de LT CD8+ épuisés exprimant différentes molécules de co-stimulation inhibitrices, un traitement par anti-VEGF-A pourrait permettre d'accroître la sensibilisation des tumeurs à des immuno-modulateurs tels que l'anti-PD-1. L'équipe a analysé l'effet d'un traitement par anti-PD-1 sur des sarcomes murins produisant du VEGF-A (MEF) ou non (MEF-KO). De façon intéressante, l'effet anti-tumoral de l'anti-PD1 n'a été observé

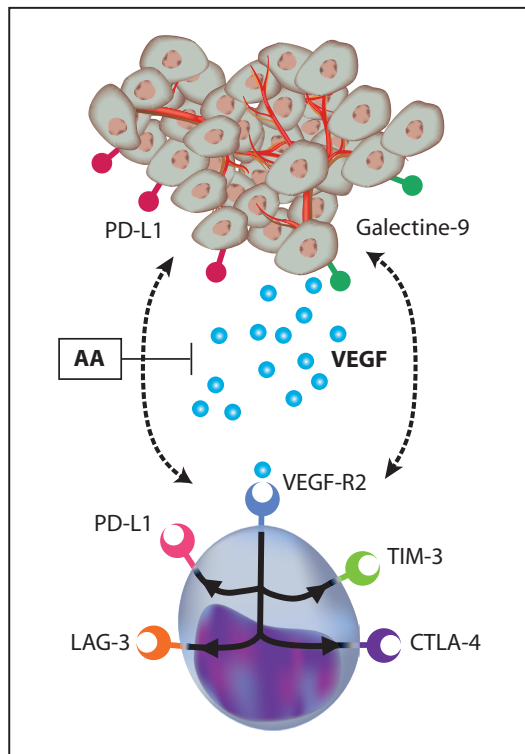


Figure. Le VEGF sécrété par la tumeur augmente l'expression des molécules de co-stimulation inhibitrices (PD-1, TIM-3, CTLA-4, LAG-3) à la surface des LT CD8+ infiltrant la tumeur, via le VEGFR-2. Cet effet peut être inhibé par l'utilisation de molécules anti-angiogéniques (AA) ciblant la voie VEGF-A/VEGFR. La liaison de ces molécules de co-stimulation inhibitrices à leurs ligands, présents dans le microenvironnement tumoral (PD-L1 et galectine-9, les ligands de PD-1 et TIM-3 étant exprimés en partie par les cellules tumorales, les ligands de CTLA-4 et LAG-3 étant exprimés par les cellules présentatrices d'antigène présentes dans le microenvironnement tumoral), induit l'épuisement de ces LT CD8+.

que sur les tumeurs MEF-KO, ce qui suggère que le VEGF-A intratumoral limite l'action de l'anti-PD-1. De même, le traitement par anti-PD-1 seul paraît inefficace sur les tumeurs CT26, alors qu'une association anti-PD-1 + anti-VEGF-A a un effet anti-tumoral supérieur à celui d'un traitement par anti-VEGF-A seul.

Conclusion

Les résultats rapportés par Voron *et al.* montrent pour la première fois le rôle clé, et direct, du VEGF-A présent dans le

microenvironnement tumoral sur l'épuisement des LT CD8+ intratumoraux. Deux essais cliniques associant le bévacicumab (anti-VEGF) à un anti-PD-1 sont en cours pour évaluer l'intérêt d'une telle combinaison dans le cancer du rein métastatique (NCT02348008) et dans le cancer pulmonaire non à petites cellules métastatique (NCT02039674).

- Voron T, Tartour É, Taieb J, *et al.* Rôle du VEGF dans l'épuisement des lymphocytes T intratumoraux. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 473-5.