

# Anti-angiogéniques et cancer colorectal métastatique

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

<david.malka@igr.fr>

Comme souvent, les communications scientifiques les plus marquantes concernant les anti-angiogéniques en oncologie digestive lors de cette cuvée 2013 ont intéressé le bévacicumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM), tant en induction qu'en maintenance.

## Traitement d'induction

L'étude FIRE-3 est le premier essai randomisé de phase III comparant en première ligne le bévacicumab à un anti-EGFR – le cétuximab –, en association à une chimiothérapie par FOLFIRI [1]. Par définition, les 592 patients inclus avaient un statut tumoral KRAS sauvage. Le taux de réponse objective (RO) tumorale (évalué par les investigateurs : pas de relecture centralisée indépendante) était le critère de jugement principal, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) étant des objectifs secondaires.

L'étude a été négative pour son critère de jugement principal, avec un taux de RO en intention de traiter (population globale de l'essai,  $n = 592$ ) non significativement différent entre les deux bras (62 % pour le bras cétuximab contre 58 % pour le bras bévacicumab,  $p = 0,18$ ). La différence devenait significative (72 % vs 63 % ;  $p = 0,02$ ) dans la population évaluable ( $n = 526$ ), définie comme celle des patients ayant eu au moins trois cycles de traitement et au moins une imagerie d'évaluation tumorale (42 patients exclus dans le bras cétuximab, 24 dans le bras bévacicumab). La médiane de SSP était également similaire dans les deux bras (10,0 vs 10,3 mois ; rapport de risque (HR) : 1,06,  $p = 0,55$ ). La SG était significativement supérieure dans le bras cétuximab (28,7 vs 25,0 mois ; HR : 0,77,  $p = 0,017$ ), avec une différence semblant se manifester au-delà de la première année après la randomisation. Les hypothèses et spéculations sont allées bon train pour tenter d'expliquer ce bénéfice apparent de SG alors que taux de RO et SSP n'étaient pas significativement différents. En l'absence d'explication univoque, le fait que cette

étude soit négative pour son objectif principal (la SG n'étant qu'un objectif secondaire) incite à la prudence et il serait sans doute prématuré de modifier nos pratiques. Pour conclure définitivement, il faudra attendre les résultats, courant 2014, de l'essai de phase III intergroupe américain CALGB/SWOG 80405, conduit chez près de 1500 patients.

Une autre étude randomisée (PEAK), celle-ci de phase II, a comparé chez 285 patients le bévacicumab à un autre anti-EGFR, le panitumumab, en première ligne de traitement du CCRM KRAS sauvage, en association ici à une chimiothérapie par FOLFOX [2]. Outre les mutations « classiques » de l'exon 2 de KRAS (dont la présence rendait par définition inéligibles les patients), les auteurs ont cherché des mutations dans les exons 3 et 4 de KRAS (présentes dans 4 % et 7 % des cas, respectivement), ainsi que dans les exons 2, 3 et 4 de NRAS (présentes dans 5 %, 6 % et 0 % des cas, respectivement). Ce sont donc 22 % de mutations RAS supplémentaires qui ont ainsi été détectées. La médiane de SSP a été de 13,0 mois dans le bras panitumumab dans le sous-groupe des patients RAS sauvages ainsi définis (contre 10,9 mois dans la population KRAS sauvage définie par l'absence des mutations « classiques » de l'exon 2 uniquement). En revanche, la SSP médiane a été similaire dans le groupe bévacicumab tant dans le sous-groupe de patients avec CCRM RAS sauvage que dans la population KRAS sauvage « classique » (mutations de l'exon 2) (10,1 mois), la différence entre les deux bras de traitement dans le sous-groupe RAS sauvage devenant significative par rapport à l'analyse initiale sur la population KRAS sauvage « classique » (HR = 0,66 ; intervalle de confiance à 95 % [IC<sub>95</sub>] = 0,46-0,95 ;  $p = 0,03$ ). De même, la SG des patients RAS sauvages a été plus améliorée dans le bras panitumumab (41,3 mois) que dans le bras bévacicumab (28,9 mois), atteignant presque la significativité statistique (HR = 0,63 ; IC<sub>95</sub> : 0,39-1,02 ;  $p = 0,06$ ). En revanche, les taux de RO ont été très peu modifiés par cette sélection moléculaire

tumorale. On notera qu'à l'instar des mutations de l'exon 2, ces nouvelles mutations de KRAS et NRAS sont associées à un effet délétère (médiane de SSP plus courte) en cas d'administration du panitumumab.

Le groupe italien GONO a conduit un essai randomisé de phase III (TRIBE) comparant une tétrathérapie par FOLFOXIRI et bévacizumab à une trithérapie par FOLFIRI et bévacizumab [3] – prolongeant logiquement en cela leur essai précédent ayant démontré la supériorité de la trithérapie FOLFOXIRI sur la bithérapie FOLFIRI. Les 504 patients inclus étaient très sélectionnés (âge inférieur à 75 ans, statut de performance [PS] 0 dans 90 % des cas). La SSP, critère de jugement principal de l'essai, a été nettement améliorée avec la tétrathérapie par rapport à la trithérapie (12,1 vs 9,7 mois), de même que le taux de RO (65 % vs 53 %,  $p = 0,006$ ). Les données de SG, encore immatures, sont encourageantes (31,0 vs 25,8 mois ; HR stratifié = 0,79, IC<sub>95</sub> : 0,63-1,00 ;  $p = 0,054$ ). En revanche, malgré un taux de RO supérieur, le taux de résection chirurgicale des métastases n'a pas été significativement amélioré (15 % vs 12 %). Toutefois, seuls 20 % des patients, dans cette population non sélectionnée sur la résecabilité potentielle, avaient une maladie exclusivement hépatique. La toxicité, forcément supérieure notamment en termes de mucite, de diarrhée et de neutropénies, est restée acceptable (pas plus de neutropénies fébriles). Il n'y a pas eu d'augmentation des effets indésirables imputables au bévacizumab. En conclusion, la tétrathérapie FOLFOXIRI-bévacizumab constitue une nouvelle option de première ligne particulièrement attractive, laissant entrevoir des perspectives de traitement d'induction « maximal » bref, avec désescalade thérapeutique rapide, chez des patients sélectionnés.

À l'inverse, la bithérapie capécitabine-bévacizumab se confirme comme une option de choix chez les patients âgés et/ou fragiles. L'essai randomisé de phase III AVEX a ainsi comparé en première ligne chez 280 patients de plus de 70 ans (âge médian : 76 ans ; extrêmes : 70-87 ans) avec CCRM une chimiothérapie par capécitabine (à dose quelque peu réduite d'ailleurs : 1 000 mg/m<sup>2</sup> x 2/j de J1 à J14, J1 = J21) à l'association capécitabine-bévacizumab [4]. La SSP, critère de jugement principal de l'essai, a été significativement augmentée dans le bras bévacizumab (9,1 vs 5,1 mois ; HR = 0,53 ; IC<sub>95</sub> : 0,41-0,69 ;  $p < 0,01$ ). La

différence n'atteignait pas la significativité statistique pour la SG (20,7 vs 16,8 mois ; HR = 0,79 ; IC<sub>95</sub> : 0,57-1,09 ;  $p = 0,18$ ), l'étude était, de fait, sous-dimensionnée pour avoir la puissance statistique nécessaire pour démontrer une telle différence. Dans cette population âgée, le traitement par bévacizumab a été bien toléré, avec cependant plus d'accidents thromboemboliques veineux (8,2 % vs 4,4 %) et artériels (3,7 % vs 1,5 %). L'allongement de la SSP apporté par le bévacizumab est donc maintenu chez les patients âgés, avec un bénéfice ici très consistant (HR : 0,53). L'étude française PRODIGE 20, actuellement en cours, apportera des informations complémentaires sur l'effet du bévacizumab en association avec d'autres schémas de chimiothérapie chez le patient âgé.

## Traitement d'entretien

L'essai randomisé de phase III suisse SAKK 41/06 a comparé la maintenance par bévacizumab en monothérapie à la pause thérapeutique complète chez 262 patients non progressifs au terme de 4 à 6 mois de traitement d'induction par bévacizumab et chimiothérapie (majoritairement avec de l'oxaliplatine) [5]. Le temps jusqu'à progression a été de 4,4 mois dans le bras bévacizumab, contre 2,9 mois dans le bras pause thérapeutique (HR = 0,74 ; IC<sub>95</sub> : 0,57-0,95). La non-infériorité du bras pause thérapeutique (objectif principal de l'étude) n'a donc pas été démontrée (il aurait fallu pour cela que la borne inférieure de l'IC<sub>95</sub> du HR soit en deçà de 0,727), avec même, de fait, un temps jusqu'à progression supérieur dans le bras bévacizumab. Les médianes de SSP et de SG – mesurées depuis le début de la première ligne de chimiothérapie plus bévacizumab – ont été également plus élevées dans le bras bévacizumab que dans le bras pause thérapeutique (SSP : 9,5 vs 8,5 mois ; HR = 0,75 ; IC<sub>95</sub> : 0,58-0,96 ; SG : 25,1 vs 22,8 mois ; HR = 0,83 ; IC<sub>95</sub> : 0,61-1,12). À noter que l'effectif n'était pas calculé pour observer une différence en SG et qu'aucune information n'a été donnée sur les traitements administrés après progression. Cette étude ne permet donc pas de conclure définitivement sur l'intérêt d'un traitement de maintenance par bévacizumab en monothérapie pendant la pause de chimiothérapie. L'étude PRODIGE 9 actuellement en cours en France devrait apporter des informations complémentaires sur un plus grand nombre de patients.

L'essai randomisé de phase III néerlandais CAIRO3 a, lui, comparé la pause de

chimiothérapie à un traitement d'entretien par capécitabine et bévacizumab chez 558 patients ne progressant pas après un traitement d'induction par six cycles de capécitabine et oxaliplatine (CAPOX) plus bévacizumab [6]. L'association CAPOX-bévacizumab était réintroduite lors de la progression tumorale. La SSP1 était définie par la première progression après la randomisation et la SSP2, critère de jugement principal de l'étude, par la progression après la réintroduction de l'association CAPOX-bévacizumab. En cas de non-réintroduction de l'association CAPOX-bévacizumab, la SSP2 était assimilée à la SSP1. Les critères secondaires étaient la SG, ainsi que le temps jusqu'à seconde progression (TTP2), défini comme le temps jusqu'à progression ou décès après la première progression quel que soit le traitement introduit. Le traitement de maintenance a amélioré significativement la SSP1 (8,5 vs 4,1 mois, HR = 0,44 ; IC<sub>95</sub> : 0,36-0,53 ;  $p < 0,00001$ ), la SSP2 (11,8 vs 10,5 mois, HR = 0,81 ; IC<sub>95</sub> : 0,67-0,98 ;  $p = 0,028$ ) et le TTP2 (19,8 vs 15,0 mois, HR = 0,67 ; IC<sub>95</sub> : 0,55-0,81 ;  $p < 0,00001$ ). La SG médiane a été également améliorée (21,7 vs 18,2 mois, HR = 0,87 ; IC<sub>95</sub> : 0,71-1,06 ;  $p = 0,156$ ), la différence devenant significative après ajustement sur les paramètres pronostiques déséquilibrés à la randomisation (HR = 0,80 ;  $p = 0,035$ ). La toxicité, logiquement plus élevée dans le bras maintenance pendant la période protocolaire, a été en règle peu sévère. Les données de qualité de vie n'ont pas été présentées. Ces deux études, et notamment l'étude CAIRO3, positive sur son critère de jugement principal ainsi que pour la SG (après ajustement), confortent le concept de traitement de maintenance, et suggèrent l'intérêt potentiel d'associer au bévacizumab une monochimiothérapie par capécitabine.

**Liens d'intérêts :** Roche, Merck Serono, Sanofi Aventis, Amgen, Bayer

## Références

1. Heinemann V, *et al.* 2013 ASCO Annual Meeting. Abst LBA3506.
2. Schwartzberg L, *et al.* 2013 ASCO Annual Meeting. Abst 3631.
3. Falcone A, *et al.* 2013 ASCO Annual Meeting. Abst 3505.
4. Saunders P, *et al.* 2013 ASCO Annual Meeting. Abst 3521.
5. Koeberle D, *et al.* 2013 ASCO Annual Meeting. Abst 3503.
6. Koopman M, *et al.* 2013 ASCO Annual Meeting. Abst 3502.