

beaucoup fait parler d'elle puisque rapportant une amélioration significative de la survie globale lors d'un traitement par chimiothérapie + anti-EGFR, alors qu'il n'existait pas de différence en termes de réponse tumorale (objectif principal de l'essai) ou survie sans progression. Le statut RAS (*KRAS* exons 2-3-4 et *NRAS* exons 2-3-4) a pu être estimé chez 407 patients (69 % de la population initialement incluse). L'analyse réalisée dans la sous-population de 342 patients RAS non mutés a été comparée à l'analyse initiale chez les 592 patients où seules les mutations de l'exon 2 de *KRAS* avaient été recherchées. Comme dans l'analyse initiale, il n'existait pas de différence significative en ce qui concerne le taux de réponse ou la durée médiane de survie sans progression entre les patients recevant l'association chimiothérapie + cetuximab ou chimiothérapie + bevacizumab. Le taux de réponse objective après traitement par FOLFIRI-cetuximab passait de 62 % dans la population initiale à 65,5 % dans la population sélectionnée et la SSP médiane était peu modifiée, passant de 10,0 à 10,4 mois. La survie globale était significativement augmentée dans le groupe FOLFIRI-cetuximab (médiane 33,1 mois, à comparer aux 28,7 mois de la population initiale) par rapport aux patients traités par FOLFIRI-bevacizumab (survie médiane 25,6 mois, à comparer aux 25,0 mois de la population initiale). Le *hazard ratio* était de 0,70 avec $p = 0,011$ (figure 1).

Les résultats actualisés de l'étude CAIRO 3 (cf. *VEGF Actu* n° 32, ASCO 2013) ont également été présentés. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien par l'association capecitabine + bevacizumab par rapport à une pause thérapeutique complète chez les patients présentant une stabilité tumorale ou une réponse partielle après traitement d'induction par CAPOX + bevacizumab. L'actualisation des résultats confirme la supériorité d'un traitement d'entretien par rapport à une pause thérapeutique complète en termes de SSP et temps jusqu'à progression, mais également pour la survie globale avec une survie médiane dans le bras entretien à 21,7 mois vs. 18,2 mois dans le bras observation (*hazard ratio* ajusté = 0,8, $p = 0,035$). Les données préliminaires de qualité de vie suggèrent une très bonne tolérance du traitement d'entretien dont on peut rappeler les modalités d'administration : capecitabine 625 mg/m² 2 fois par jour en traitement continu, en association avec bevacizumab 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.

Liens d'intérêts : Roche (interventions ponctuelles).

Quelles nouvelles dans le cancer de l'ovaire ?

Anne Floquet

Institut Bergonié, Bordeaux, France

a.floquet@bordeaux.unicancer.fr

Des données solides en première ligne avec le bevacizumab !

Les résultats de l'analyse finale de survie globale de l'essai ICON 7 ont été présentés par le professeur Pujade-Lauraine. Sur la population totale étudiée, soit 1 528 patientes, aucune différence n'a été observée entre traitements par carboplatine-paclitaxel avec ou sans bevacizumab. Par contre, dans le groupe défini à haut risque (stades III avec chirurgie sub-optimale, définie comme la persistance d'un résidu supérieur à 1 cm, stades IV et patientes inopérables), concernant 502 patientes, l'adjonction de bevacizumab à 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines à la chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel a amélioré de façon significative la survie globale, avec une médiane passant de 30,3 mois à 39,7 mois, soit un gain de 9,4 mois (HR = 0,78, IC 95 % : 0,63-0,97), donnée très convaincante en pratique clinique. Ces résultats n'autorisent toutefois pas à diminuer l'effort chirurgical initial quand il est possible.

En *rechute précoce*, les femmes de plus de 65 ans tirent également bénéfice d'une association chimiothérapie-bevacizumab !

Dans le cadre de l'essai AURELIA, comparant chimiothérapie (DoxLipeg, topotécan, paclitaxel hebdomadaire) avec ou sans bevacizumab (bev) en situation de rechute précoce, l'analyse du sous-groupe des femmes de plus de 65 ans a été présentée par le docteur Sorio. Les objectifs de cette étude exploratoire étaient la tolérance et l'efficacité. Un total de 361 patientes a été inclus dont 133 patientes de plus de 65 ans. À l'inclusion, 19 % de ces patientes prenaient un traitement anti-hypertenseur (13 % dans le bras bev et 6 % dans le bras sans bev) vs. 2 % pour

les patientes de moins de 65 ans (bras sans bev). Il n'a été observé aucune différence entre les femmes de plus et de moins de 65 ans, en termes de durée de traitement par chimiothérapie avec ou sans bev. Le traitement par bev a été arrêté un peu plus souvent chez les femmes de plus de 65 ans (26 % des cas vs. 20 %) pour toxicité (hypertension et protéinurie ≥ 2 g/L, majoritairement) ce qui n'est pas vraiment surprenant au vu du profil tensionnel initial. En ce qui concerne l'efficacité, le taux de réponse enregistré est plus important avec l'ajout de bev, que ce soit dans le groupe des moins de 65 ans ou des plus de 65 ans, données pertinentes quand on s'adresse à une population en rechute précoce volontiers très symptomatique. Un gain de survie sans progression (SSP) est également observé, de 3,6 mois (moins de 65 ans) et de 4,3 mois (plus de 65 ans) (tableau 1).

Comparativement aux patientes de moins de 65 ans, cette analyse montre, pour celles de 65 ans et plus, la faisabilité de l'association chimiothérapie plus bev, en prenant en compte la présence d'une hypertension artérielle traitée plus fréquente, nécessitant un monitoring pendant le traitement, et un bénéfice comparable, en faveur de l'association, en termes de réponse et de SSP.

Et les autres anti-angiogéniques ?

Les résultats de l'étude multicentrique AGO-OVAR 12 en première ligne ont été présentés par le professeur du Bois. Cette phase III randomisée (2:1) en double aveugle contre placebo a comparé chimiothérapie +/- nintedanib. Le nintedanib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant VEGFR, PDGFR et FGFR administré par

Tableau 1. Survie sans progression (médiane en mois).

	Moins de 65 ans	Plus de 65 ans
Bras chimiothérapie	3,4 m (IC 95% : 2,1-3,8)	3,5 m (IC 95% : 2,0-4,4)
Bras chimiothérapie + bev	6 m (IC 95% : 5,6-7,6)	7,8 m (IC 95% : 5,0-10,4)
HR	0,49 (IC 95% : 0,32-0,70)	0,47 (IC 95% : 0,36-0,65)

voie orale et donné, dans cette étude, deux fois par jour à la dose de 200 mg, durant la chimiothérapie puis en entretien pendant un maximum de 120 semaines. Un total de 1 366 patientes présentant des stades IIB-IV ont été incluses après chirurgie, de décembre 2009 à juillet 2012, avec, de façon classique, une majorité de stades III et IV de type séreux. La moitié des patientes dans chaque bras avaient bénéficié d'une chirurgie macroscopiquement complète. Les toxicités observées avec l'association au nintedanib ont été hématologiques (légèrement supérieures à celles observées avec la chimiothérapie seule) et extra-hématologiques, typiques de la classe, notamment gastro-intestinales (diarrhées, augmentation des transaminases). De fait, une réduction des doses de chimiothérapie et/ou de nintedanib a été plus fréquente dans le bras expérimental. Néanmoins, le nombre

moyen de cycles de chimiothérapie n'a pas été différent dans les deux groupes (5,8 cycles pour le bras placebo et 5,5 cycles pour le bras nintedanib). L'objectif principal de l'étude a été atteint avec un gain en survie sans progression (SSP) de 0,7 mois (médiane passant de 16,6 mois dans le bras placebo à 17,3 mois dans le bras nintedanib, HR = 0,84 (IC 95% : 0,72-0,98)). La progression était déterminée selon les critères RECIST 1.1 et par une élévation du CA 125 avec signes cliniques d'occlusion. En considérant essentiellement la progression selon les critères RECIST 1.1, objectif secondaire de l'étude, la différence reste significative avec un gain en SSP de 1,7 mois (HR = 0,83, IC 95% : 0,72-0,97). Enfin, en évaluant le sous-groupe à haut risque comme défini précédemment dans le cadre de l'essai ICON 7, de façon très intéressante, il n'y a plus de différence entre les deux groupes

de traitements (HR = 0,99, IC 95% : 0,80-1,24). Les données en survie globale ne sont pas matures.

Conclusion

Il s'agit de la 4^e étude avec un anti-angiogénique montrant un gain en SSP en primo-traitement du cancer de l'ovaire au prix de toxicités de classe gérables. L'efficacité du nintedanib apparaît principalement dans les situations de faible résidu tumoral, complétant ainsi les données de l'essai OVAR 16 avec le pazopanib en consolidation, contrastant avec les données actuelles de l'essai ICON 7 en faveur d'un gain en survie globale en cas de volume plus important.

Liens d'intérêts : Roche (essai ICON 7, essai AURELIA) Boehringer Ingelheim (essai OVAR 12).





lettre de l'angiogenèse

☐ Je m'abonne pour 1 an (4 n°) à **VEGF Actu** au tarif de **40 euros**

MES COORDONNÉES

NOM : _____ Prénom : _____
 Service : _____ Raison sociale : _____
 Adresse : _____
 Code postal : _____ Ville : _____ Pays : _____
 Téléphone : _____ Fax : _____

Conformément à la loi "Informatique et Libertés" du 06/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant.

PAIEMENT Ci-joint mon règlement d'un montant de : **40 €**

☐ par chèque à l'ordre de **John Libbey Eurotext**

☐ par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard / Mastercard ☐ American Express

N° _____ Date d'expiration _____

Notez les trois chiffres inscrits au dos de votre carte _____ Date et signature : _____



BULLETIN À RETOURNER
 accompagné de votre règlement
 aux Éditions John Libbey Eurotext
 127, Avenue de la République
 92120 Montrouge