

Ramucirumab et Qualité de vie. Résultats de l'essai de phase III randomisé REVEL docetaxel +/- ramucirumab en 2^e ligne dans le CBNPC métastatique

Dansin Eric

Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France
e-Dansin@o-lambret.fr

Mots-clés : qualité de vie, association chimiothérapie et bévacicumab

Quality of life results from the phase 3 REVEL randomized clinical trial of ramucirumab-plus-docetaxel versus placebo-plus-docetaxel in advanced/metastatic non-small cell lung cancer patients with progression after platinum-based chemotherapy. Pérol M, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Lewanski CR, Thomas M, Dakhil S, Kim JH, Karaseva N, Yurasov S, Zimmermann A, Lee P, Carter GC, Reck M, Cappuzzo F, Garon EB. *Lung Cancer*. 2016. ☆☆
[http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(16\)30007-1/abstract](http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(16)30007-1/abstract)

☆☆ : intérêt réel, apports de données inédites

Après plus d'une décennie de statu quo, la prise en charge de 2^e ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique est en pleine évolution avec l'émergence de nouveaux anti-angiogéniques (nintédanib, ramucirumab) et de l'immunothérapie (nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab). Les essais LUME lung 1 et REVEL ont évalué respectivement le nintédanib (anti-angiogénique multi-kinases) et le ramucirumab (anticorps anti-VEGFR2) associés au docétaxel par rapport au docétaxel seul [1, 2]. Les essais Checkmate 017 et 057, Keynote 010 et Poplar ont exploré respectivement le nivolumab, le pembrolizumab et l'atézolizumab en monothérapie par rapport au docétaxel [3, 4, 5, 6]. Enfin, l'essai Lux-Lung 8 a évalué l'afatinib par rapport à l'erlotinib [7]. En montrant la supériorité de ces nouveaux agents sur le docétaxel ou l'erlotinib qui représentaient jusqu'à présent les traitements standards de 2^e ligne, ces essais randomisés apportent des alternatives potentielles bienvenues dans les CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique (figures 1 et 2).

Les progrès restent toutefois modestes et, dans cette situation de 2^e ligne, les aspects de qualité de vie des patients deviennent essentiels. À ce titre, les résultats de l'essai REVEL sur la qualité de vie sont à souligner [8]. Cet essai a inclus 1253 patients (73 % porteurs d'adénocarcinomes) randomisés entre docétaxel/placebo et docétaxel/ramucirumab. La survie globale et la survie sans progression ont été significativement augmentées dans le bras docétaxel/ramucirumab avec, respectivement, 10,5 vs. 9,1 mois (p=0,023) et 4,5 vs. 3,0 mois (p<0,0001). L'association docétaxel/ramucirumab majorait les toxicités de grade 3 – 4 par rapport au bras contrôle en termes de neutropénie (49 % vs. 40 %), neutropénie fébrile (16 % vs. 10 %), asthénie (14 % vs. 10 %) et hypertension artérielle (6 % vs. 2 %) [2]. Dans cet essai, la qualité de vie était évaluée par le questionnaire LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*). Les données étaient recueillies à l'inclusion puis toutes les 3 semaines lors des cycles de traitement, et enfin 1 mois après la fin de l'essai. Rappelons que le LCSS explore, via une échelle analogique visuelle, 6 signes fonctionnels (perte d'appétit, fatigue, toux, dyspnée, hémoptysies, douleur) et 3 paramètres globaux (détresse, difficultés pour les

activités quotidiennes, qualité de vie). Les analyses portaient sur un index ASBI correspondant à la moyenne des 6 symptômes (*Average Symptom Burden Index*) et sur un score global représentant la moyenne des 9 items du LCSS. Des valeurs élevées pour cet ASBI et le score LCSS témoignent donc du retentissement important et délétère des symptômes sur la qualité de vie des patients. L'évaluation du délai jusqu'à détérioration selon les bras de traitement avait été prévue par le protocole. Les caractéristiques des patients, et notamment le Performance Status (PS), étaient bien équilibrées dans chaque bras. La compliance globale vis-à-vis des questionnaires était de 75 % sans différence entre les bras. Globalement, on n'a pas observé de différence d'évolution des symptômes au cours des traitements dans les 2 bras. Les proportions de patients présentant une amélioration, une stabilité ou une détérioration de leurs symptômes durant leur traitement étaient comparables dans les 2 bras, hormis pour la fatigue et les hémoptysies plus souvent détériorés dans le bras docétaxel/placebo. Le délai jusqu'à détérioration était comparable entre les 2 bras de traitement ([figure 3](#)). Ces résultats suggèrent que le bénéfice en survie apporté par l'association du ramucirumab au docétaxel n'est pas obtenu au prix d'une détérioration de la qualité de vie. Cette information est importante vu les changements qui se profilent dans la prise en charge de 2^e ligne du CBNPC métastatique. Ils seront à intégrer aux éléments cliniques (sélection), biologiques (testing), réglementaires (AMM) et aux autres données de qualité de vie portant notamment sur l'immunothérapie.

Dans l'essai de 2^e ligne Checkmate 017, le nivolumab était mieux toléré que le docétaxel [[3](#)]. En revanche, avec la dégradation des symptômes observée sous docétaxel, on notait sous nivolumab un maintien, voire une amélioration de la qualité de vie au cours du temps [[9](#)] ([figure 4](#)). Les résultats de qualité de vie de l'essai REVEL représentent un des éléments à prendre en compte dans l'élaboration du prochain algorithme de la 2^e ligne des CBNPC métastatiques.

Liens d'intérêts : E. Dansin : Board Roche, Lilly, AstraZeneca.

Références

- [1] Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:143-55.
- [2] Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384:665-73.
- [3] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123-35.
- [4] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-39.
- [5] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Déc 18;pii:S0140-6736(15)01281-7.
- [6] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 9;pii:S0140-6736(16)00587-0.
- [7] Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:897-907.
- [8] Pérol M, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Quality of life results from the phase 3 REVEL randomized clinical trial of ramucirumab-plus-docetaxel versus placebo-plus-docetaxel in advanced/metastatic non-small cell lung cancerpatients with progression after platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer.* 2016;93:95-103.
- [9] Gralla RJ, et al. *J Thorac Oncol.* 2015;10:S233-4.

Illustrations

Figure.1 : Essais randomisés de phase III de 2^e ligne des CBNPC métastatiques (anti-angiogéniques/immunothérapie/thérapie ciblée)					
ESSAI Auteur (réf)	Traitements	N	Sélection histologique (ADK, %)	SSP (mois)	SG (mois)
LUME 1 Reck [1]	Docetaxel/Nintedanib vs Docetaxel/placebo	1314	Non (50%)	3,4 vs 2,7 (p = 0,0019)	ITT : 10,1 vs 9,1 (ns) ADK : 12,6 vs 10,3 (p = 0,03)
REVEL Garon [2]	Docetaxel /Ramucirumab vs Docetaxel/placebo	1253	Non (73%)	4,5 vs 3,0 (p < 0,0001)	10,5 vs 9,1 (p = 0,023)
CM 017 Brahmer [3]	Nivolumab vs Docetaxel	272	Epidermoïdes	3,5 vs 2,8 HR 0,62	9,2 vs 6 p < 0,001
CM 057 Borghaei [4]	Nivolumab vs Docetaxel	582	ADK (100%)	2,3 vs 4,2	12,2 vs 9,4 p = 0,002
KN 010 Herbst [5]	Pembrolizumab vs Docetaxel	1034	Epidermoïdes (20%) ADK (70%)	4 vs 4	10,4 vs 8,5
POPLAR Fehrenbacher [6]	Atezolizumab vs Docetaxel	287	Epidermoïdes ADK (66%)		12,6 vs 9,7 p = 0,04
LUX Lung 8 Soria [7]	Afatinib vs Erlotinib	795	Epidermoïdes	2,4 vs 1,9 p = 0,0427	7,9 vs 6,8 p = 0,0077

Figure 1. Essais randomisés de phase III de 2^e ligne des CBNPC métastatiques (anti-angiogéniques/immunothérapie/thérapie ciblée)

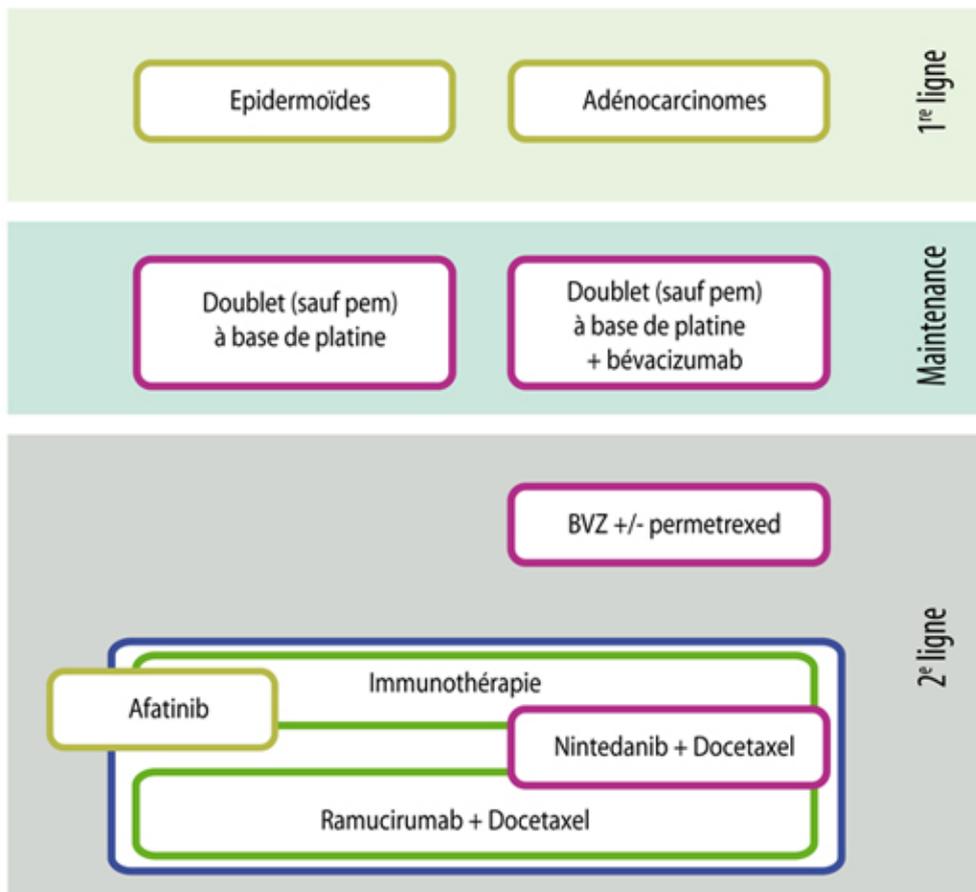


Figure 2. Algorithme thérapeutique pour la 2^e ligne des CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique (*proposition de l'auteur sans prise en compte des AMM en mars 2016*)

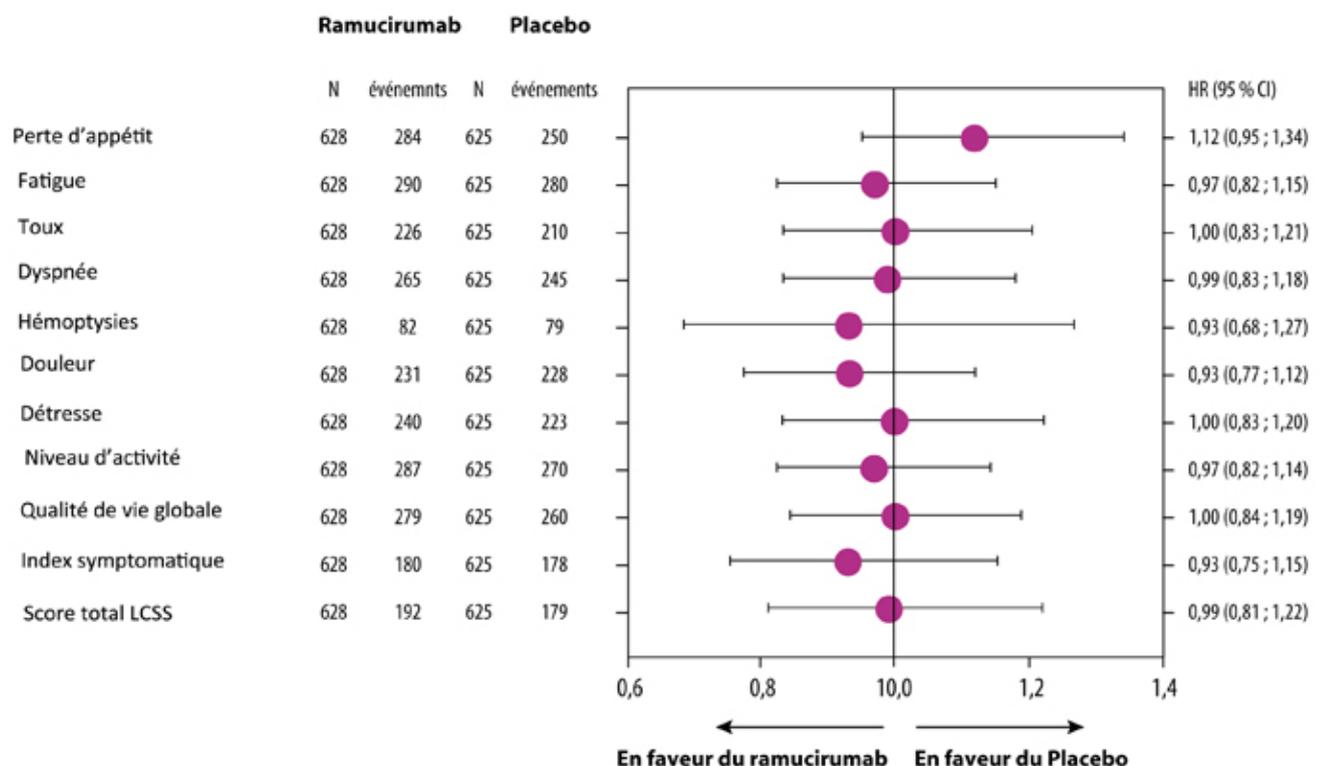


Figure 3. Essai REVEL: résultats de qualité de vie. Temps jusqu'à dégradation selon le Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)

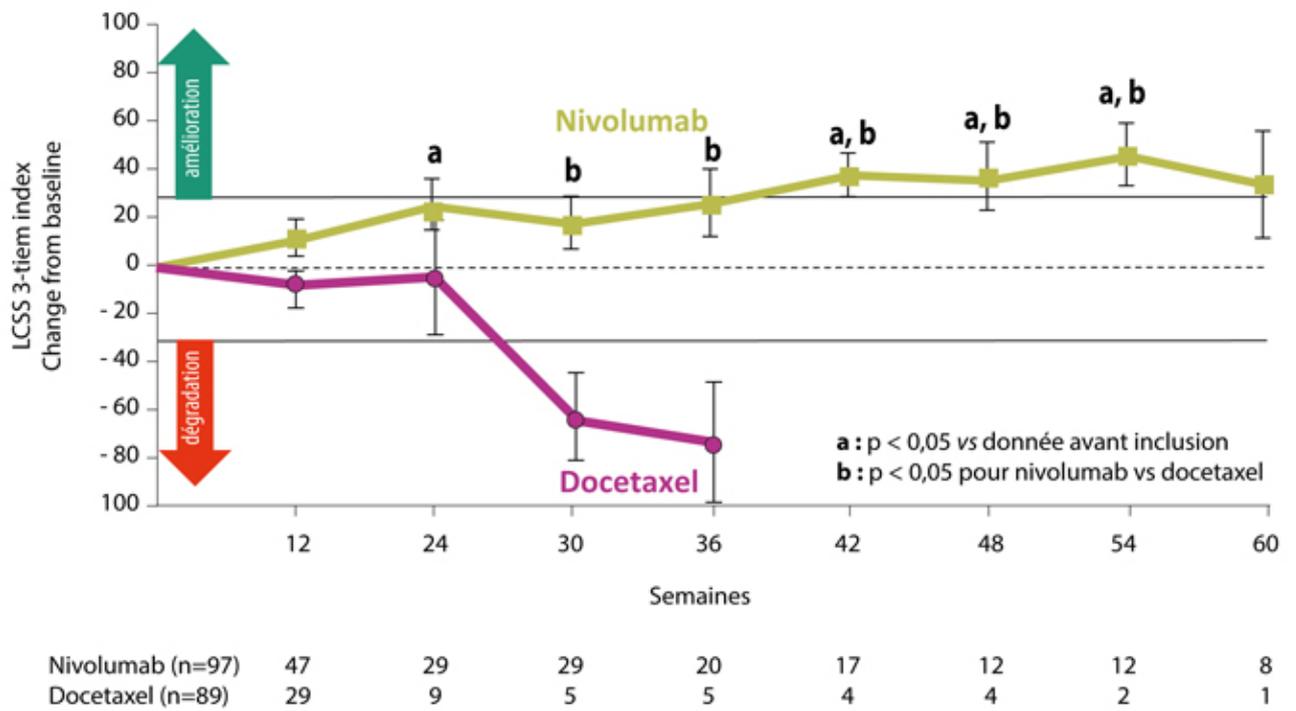


Figure 4. Essai CM 017 : résultats de qualité de vie. Evolution symptomatique selon le traitement [3 items du Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)]