

Tolérance du premier anti-angiogénique dans le CBNPC métastatique : enseignements des études de phases IV

Éric Dansin

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

Le développement d'un nouvel agent anticancéreux est un long parcours semé de multiples embûches. La consécration est (presque) atteinte quand les essais de phase III démontrent un bénéfice significatif du nouveau traitement sur la survie dans le bras expérimental par rapport au bras standard. Toutefois, les autorités sanitaires et les cliniciens restent encore

demandeurs de données de sécurité et de tolérance du nouvel agent testé dans des échantillons de patients de plus grande taille et moins sélectionnés que ceux ayant été inclus dans les phases III ("la vraie vie"). Les études de phase IV (dites post-marketing) sont menées pour répondre à cette légitime attente (figure 1). Dans le cancer bronchique non à petites

Mots clefs : Tolérance, bevacizumab, CBNPC métastatique, essais phases IV, poumon.

cellules (CBNPC) métastatique, le bevacizumab associé à la chimiothérapie est maintenant, chez les patients éligibles, un standard thérapeutique vu son impact bénéfique en termes de survie [1]. À côté des principaux essais randomisés de phase III évaluant l'efficacité du bevacizumab dans le CBNPC métastatique (figure 2), les études de phase IV ARIES et SAIL,

Conditions et objectifs des études de phase IV

- Réalisation en conditions réelles d'utilisation après la commercialisation de l'agent
- Inclusion d'un nombre important de patients (> 1 000)
- Evaluation à grande échelle de la tolérance
- Déclaration de tous les évènements par les investigateurs (pharmacovigilance du laboratoire)
- Détection des effets indésirables rares non rapportés lors des phases précédentes des essais
- Analyse des interactions médicamenteuses
- Aide à la mise au point de nouvelles formes galéniques et/ou aux extensions d'indications thérapeutiques

Réf. [Suvaina V. Phase IV of drug development. *Perspect Clin Res* 2010 ; 1 : 57-60.](#)

Figure 1.

Bevacizumab dans le CBNPC métastatique (essais de phase III)

Auteur	Protocole	N	Sélection histologique	Maintenance	RO	SSP (mois)	MS (mois)
Sandler ECOG 4599	Carbo Paclitaxel	433	Oui	-	15 %	4,5	10,3
	Carbo Pac BVZ 15	417		BVZ	35 %*	6,2*	12,3*
Reck AVAIL	Cis Gemcitabine	347	Oui	-	22 %	6,1	13,1
	Cis Gem BVZ 7.5	345		BVZ	38 %*	6,7*	13,6
	Cis Gem BVZ 15	351		BVZ	35 %*	6,5*	13,4
Bartlési AVAPERL	Cis Pemetrexed BVZ 7.5	376	Oui	BVZ		3,7	13,2
				BVZ/Pem		7,4*	17,1
Patel POINTBREAK	Carbo Pem BVZ 15	472	Oui	BVZ/Pem	34,1 %	6	12,6
	Carbo Pac BVZ 15	467		BVZ	33 %	5,6	13,4

BVZ : bevacizumab
 Carbo : carboplatine
 Pac : paclitaxel
 Gem : gemcitabine
 Pem : pemetrexed

*différence significative

Sandler et al. *NEJM* 2006 ; 355 : 2542-50.
 Reck et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1227-34 & *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1804-9.
 Bartlési et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3004-3011 & *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 1044-5.
 Patel et al. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 4349-57.

Figure 2.

Méthodologie des études ARIES et SAIL

	ARIES Lynch et al. 2014	SAIL Crino et al. 2010
Période d'inclusion	2006-2009	2006-2008
Pays (n)	1	40
USA / Europe / Asie	Oui/non/non	Non/oui/oui
Objectif principal	Tolérance	Tolérance
Stade	III-IV	IIIb-IV
PS	0-3	0-2
Histologie	Non épidermoïde	Non épidermoïde
Exclusion des M1 cérébrales	Non	Oui
Exclusion des anticoagulants	Non	Curatif : oui/préventif : non
Critères radiologiques d'exclusion	Non	Invasion vasculaire proximale
Bevacizumab		
Posologie (mg/kg)	Libre	7,5 ou 15
Maintenance	Libre	Oui
Chimiothérapie		
Ligne	1 ^{re}	1 ^{re}
Nombre de cycles max	Libre	6
Protocole conseillé	Libre	Bithérapie à base de platine
Monothérapie autorisée	Oui	Oui (PS 2)

Figure 3

Caractéristiques cliniques. Etudes ARIES et SAIL (1/2)

	ARIES Lynch et al. 2014	SAIL Crino et al. 2010	ECOG 4599 Sandler et al. 2006 (bras BVZ)	AVAIL Reck et al. 2009 (bras BVZ)
N	1967	2212	417	696
Stade IV, n (%)	1641 (83 %)	1786 (80 %)	74 %	77 %
Âge médian (ans) [écart]	65 [31-93]	59 [24-86]	np	58 [20-83]
≥ 75 ans (n)	370 (19 %)	266 (12 %)*	np	np
H, n (%)	1049 (53 %)	1329 (60 %)	50 %	64 %
PS 0-1, n (%)	1666 (85 %)	2073 (94 %)	100 %	100 %
ADK, n (%)	1363 (69 %)	1781 (86 %)	88 %	85 %

* ≥ 70 ans

Lynch et al. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 1332-9.

Crino et al. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 733-40.

Sandler et al. *NEJM* 2006 ; 355 : 2542-50.

Reck et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1227-34 & *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1804-9.

Figure 4

Localisation tumorale : poumon

publiées respectivement en 2010 et 2014, apportent des informations complémentaires sur la tolérance de la combinaison bevacizumab/chimiothérapie de 1^{re} ligne [2, 3].

Ces deux études multinationales ont permis l'inclusion de 1 967 et 2 212 patients traités par bevacizumab et chimiothérapie de 1^{re} ligne (selon le choix des investigateurs). La méthodologie des études ARIES et SAIL témoigne bien de l'aspect pragmatique de ces cohortes prospectives : les critères de sélection clinique, histologique et radiologique sont moins restrictifs que dans les essais prélabiles de phase III (figure 3). Les caractéristiques des patients correspondaient bien à une population moins sélectionnée de CBNPC métastatiques en termes d'âge (plus élevé), de PS \geq 1, de type histologique (plus varié), de profil métastatique (localisations céré-

brales acceptées), de présentation clinique (antécédent d'hémoptysie autorisé), de traitements concomitants cardiovasculaire et/ou anticoagulant (figures 4 et 5). Les critères radiologiques de l'étude ARIES étaient encore moins restrictifs que ceux de l'étude SAIL avec notamment 49 % et 26 % de tumeurs proximales (exclues des essais de phase III) et avec 15 % et 3 % de cavitations tumorales préexistantes (figure 6). La bonne tolérance globale du bevacizumab rapportée par l'étude SAIL (hémorragies pulmonaires et cérébrales de grade \geq 3 à 0,7 % et 0,1 % respectivement) se trouve confirmée par les résultats de l'étude ARIES [4]. Dans l'étude ARIES, les taux d'hémoptysies et d'hémorragies (grade \geq 3) étaient de 1,2 % et 0,2 %. Les complications à type d'HTA sévère étaient comparables entre les 2 études (4 % et 6 %), mais les thromboses veineuses s'avé-

raient plus fréquentes dans la cohorte ARIES (6 % versus 1 %) (figure 7).

En termes d'efficacité et sous réserve des limites méthodologiques liées aux critères retenus dans les études ARIES et SAIL, les résultats (réponse objective [RO], survie sans progression [SSP] et survie globale [SG]) apparaissaient concordants avec les données issues des essais de phase III. Dans ARIES et SAIL, les taux de RO étaient respectivement de 49 % et 52 % et les médianes de SG de 13 et 14,6 mois (figure 8). Ces études de phase IV ARIES et SAIL sont convergentes. Elles démontrent que les résultats favorables du bevacizumab, en termes de tolérance et d'efficacité obtenus dans les essais de phase III, sont reproductibles dans "la vraie vie" c'est-à-dire chez des patients moins sélectionnés et donc plus représentatifs des patients pris en charge en

Caractéristiques cliniques. Etudes ARIES et SAIL (2/2)

	ARIES Lynch et al. 2014	SAIL Crino et al. 2010	ECOG 4599 Sandler et al. 2006 (bras BVZ)	AVAIL Reck et al. 2009 (bras BVZ)
N	1967	2212	417	696
Fumeurs/ex-fumeurs, n (%)	1715 (87 %)	1542 (70 %)	np	np
M1 cérébrales, n (%)	150 (8 %)	Exclus	Exclusion	Exclusion
ATCD hémoptysie, n (%)	141 (7 %)	Exclus	Exclusion	Exclusion
TT anticoagulants, n (%)	168 (13 %)*	83 (4 %)	Exclusion	Exclusion
HTA, n (%)	989 (50 %)	699 (32 %)	np	np

* échantillon n = 1290
np : non précisé

Lynch et al. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 1332-9.
Crino et al. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 733-40.

Sandler et al. *NEJM* 2006 ; 355 : 2542-50.
Reck et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1227-34.
& *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1804-9.

Figure 5.

Caractéristiques radiologiques. Etudes ARIES et SAIL

	ARIES Lynch et al. 2014	SAIL Crino et al. 2010	ECOG 4599 Sandler et al. 2006 (bras BVZ)	AVAIL Reck et al. 2009 (bras BVZ)
N	1967	2212	417	696
Taille tumorale (3-4 cm), n (%)	310 (33 %)*	np	np	np
Taille tumorale (> 4 cm), n (%)	690 (46 %)*	np	np	np
Tumeur proximale, n (%)	731 (49 %)*	578 (26 %)	np	Exclusion
Cavitation tumorale, n (%)	217 (15 %)*	56 (3 %)	np	np

* échantillon n = 1489
np : non précisé

Lynch et al. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 1332-9.
Crino et al. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 733-40.

Sandler et al. *NEJM* 2006 ; 355 : 2542-50.
Reck et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1227-34.
& *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1804-9.

Figure 6.

Tolérance dans les études ARIES et SAIL

Grade \geq 3	ARIES Lynch et al. 2014	SAIL Crino et al. 2010	ECOG 4599 Sandler et al. 2006 (bras BVZ)	AVAIL Reck et al. 2009 (bras BVZ)
N	1967	2212	417	696
Arrêt définitif du bevacizumab pour toxicité (%)	14 %	9 %	np	np
Décès toxique n, (%)	33 (1,7 %)	57 (3 %)	3,3 %	2,5 %
Thrombose artérielle (%)	43 (2 %)	28 (1 %)	np	7 %
Thrombose veineuse (%)	120 (6 %)	13 (1 %)	np	7 %
Hémoptysie n, (%)	23 (1,2 %)	15 (< 1 %)	1,9 %	1,1 %
Hémorragies cérébrales n, (%)	3 (0,2 %)	2 (< 1 %)	0,7 %	np
Complication de cicatrisation n, (%)	1 (0,1 %)	2 (< 1 %)	np	np
HTA n, (%)	86 (4 %)	125 (6 %)	7 %	7 %
Perforation digestive n, (%)	22 (1 %)	27 (1 %)	np	< 1 %
Protéinurie	np	67 (3 %)	3 %	1 %

np : non précisé

Lynch et al. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 1332-9.
Crino et al. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 733-40.

Figure 7

Efficacité dans les études ARIES et SAIL

	ARIES Lynch et al. 2014	SAIL Crino et al. 2010
N	1967	2212
Dose médiane de bevacizumab n, [écart]	6 [1-88]	7 [1-43]
Chimio à base de platine (%)	91 %	87 %
Principal protocole (%)	carbo/paclitaxel (62 %)	Doublet avec carbo (49 %)
RO (%)	49 %	52 %
SSP (mois)	6,6	7,8
SG (mois)	13	14,6

RO : réponse objective, SSP : survie sans progression, SG : survie globale

Lynch et al. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 1332-9.
Crino et al. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 733-40.

Figure 8.

pratique courante (figure 9). Les effectifs importants de ces deux cohortes ARIES et SAIL apportent aussi des données intéressantes sur différents sous-groupes comme ceux des tumeurs proximales, des sujets âgés ou encore des patients recevant une maintenance par bevacizumab [4, 5, 6, 7]. La prise en compte de ces données de tolérance du bevacizumab apportées par ces études de phase IV est importante. Elle consolide, en pratique, la décision thérapeutique en faveur du bevacizumab chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïdes métastatiques et conforte son développement dans d'autres situations cliniques (induction, mutation EGFR, à progression...). Les études de phase IV demeurent un élément central dans le dispositif d'évaluation et de sécurisation des traitements en général et particulièrement des agents anticancéreux en raison de l'importance des enjeux médico-économiques.

Liens d'intérêts : soutien Roche à un projet de recherche, honoraires pour participation aux boards Roche. Essais cliniques : étude SAIL.

Faits marquants sur les études ARIES et SAIL

- Nombre important de patients inclus (> 4 000)
- Critères (cliniques/radiologiques) moins sélectifs que dans les essais de phase III
- Patients moins sélectionnés (âge, comorbidités, traitements associés...) et plus représentatifs de la « vraie vie »
- Variété des chimiothérapies combinées au bevacizumab
- **Pas de signal de toxicité majorée**
- Données d'efficacité convergentes avec celles des essais de phase III

Lynch et al. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 1332-9.

Crinò et al. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 733-40.

9

Figure 9.

Références

1. Soria JC, et al. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 20-30.
2. Lynch TJ Jr, et al. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 1332-9.
3. Crinò L, et al. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 733-40.
4. Dansin E, et al. *Lung Cancer* 2012 ; 76 : 373-9.
5. Wozniak AJ, et al. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015 ; 27 : 187-96.
6. Laskin J, et al. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 203-11.
7. Kosty MP, et al. *Target Oncol* 2015 ; sous presse.