



Cancer colorectal métastatique

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif

<david.malka@igr.fr>

Régorafénib : un anti-angiogénique oral efficace en énième ligne

Van Cutsem E *et al.*, A3502.

Après l'essai GRID dans les GIST (voir brève correspondante), c'est au tour de l'essai CORRECT de démontrer l'efficacité du régorafénib dans le cancer colorectal métastatique (CCRm). Cet essai de phase III a randomisé 760 patients prétraités (au moins 3 lignes de traitement antérieures chez près de trois quarts d'entre eux) par 5-fluoro-uracile, oxaliplatine, irinotécan, bévacizumab et anti-EGFR (si statut tumoral KRAS sauvage) avant de recevoir soit le régorafénib (160 mg/j 3 semaines sur 4 (n = 505), soit un placebo (n = 255), en association avec les meilleurs soins de support.

L'étude a été arrêtée à la première analyse intermédiaire du fait d'un bénéfice très net en survie globale (SG), critère principal de jugement, dans le bras régorafénib (médiane de SG : 6,4 vs 5,0 mois ; ratio de risque [HR] : 0,77 [IC₉₅ : 0,64-0,94] ; p = 0,0052). De même, on notait un bénéfice en survie sans progression (SSP) (médiane de SSP : 1,9 vs 1,7 mois ; HR = 0,49 [IC₉₅ : 0,42-0,58] ; p < 0,000001). On notait un bénéfice net en termes de taux de contrôle tumoral (45 % vs 15 %) malgré un taux de réponse objective (RO) quasi nul (1 %). La toxicité était modérée (grade 3), proche de celle du sorafénib avec lequel le régorafénib partage une similarité de structure : syndrome main-pied : 17 % ; asthénie : 10 % ; hypertension artérielle : 7 %.

Voici donc une nouvelle ligne thérapeutique envisageable après échec des lignes actuelles chez les patients conservant un état général correct. Ces résultats montrent ainsi qu'un traitement anti-angiogénique peut être actif en énième ligne de traitement du CCRm. Le régorafénib est aussi le premier inhibiteur de tyrosine kinase oral efficace dans le CCRm.

Erlotinib : un autre « inib » actif en association au bévacizumab en maintenance post-première ligne

Tournigand C *et al.*, LBA3500.

L'erlotinib est le deuxième « inib » à démontrer une activité au cours du CCRm, cette fois-ci en association au bévacizumab en maintenance post-1^{re} ligne. Christophe Tournigand a en effet présenté dans la même session orale les résultats de l'essai OPTIMOX 3-DREAM. Cet essai de phase III international a inclus 700 patients en début de 1^{re} ligne, consistant en une association de chimiothérapie (FOLFOX, XELOX ou FOLFIRI, au choix de l'investigateur) et de bévacizumab. Après 3 à 6 mois de ce traitement d'induction, le dropout a concerné 254 patients ; 446 patients non-progressifs ont pu être randomisés en traitement d'entretien entre poursuite du bévacizumab (7,5 mg/kg/3 semaines) seul ou associé à l'erlotinib (150 mg/j per os), jusqu'à progression. Le critère de jugement principal était la SSP en maintenance.

La SSP a été significativement plus longue avec le traitement de maintenance combiné (médiane : 5,7 vs 4,6 mois ; HR = 0,73 ; p = 0,005). Les données de SG par bras ne sont pas encore disponibles, mais la SG dans la population totale de l'essai dépasse 25 mois, une première dans le CCRm. La toxicité imputable à l'erlotinib a été acceptable, consistant de façon attendue en une toxicité cutanée (grade 3-4 : 20 %) et digestive (diarrhée grade 3-4 : 9 %).

Les résultats de cet essai remettent donc à l'ordre du jour le concept de bi-biothérapie, anti-VEGF et anti-EGFR, enterré depuis les deux essais de phase III négatifs PACCE [1] et CAIRO-2 [2] ; difficile toutefois d'en faire une nouvelle ordonnance... On attend également les données de SG, et d'analyse selon le statut tumoral KRAS.

Aflibercept : efficace y compris après bévacizumab en 1^{re} ligne

Allegra CJ *et al.*, A3505.

L'aflibercept (VEGF-trap) est une protéine de fusion soluble constituée de fragments du domaine extracellulaire des récepteurs 1 et 2 du VEGF (VEGFR1 et -2) couplés à un fragment Fc d'IgG1 humaine. Il cible le VEGF, mais aussi le PlGF. Les résultats de l'essai de phase III VELOUR avaient montré l'an dernier un bénéfice de SG avec l'aflibercept en association à une chimiothérapie par FOLFIRI par rapport à FOLFIRI seul en 2^e ligne chez des patients avec CCRm en échec d'oxaliplatine. Ces résultats ont été actualisés et détaillés en fonction de l'existence, ou non, d'un prétraitement par bevacizumab (n = 373, 30 %) en 1^{re} ligne. Le bénéfice en SSP reste significatif chez les patients prétraités par bévacizumab (6,7 vs 3,9 mois ; HR : 0,66 [IC₉₅ : 0,51-0,85]) ; le bénéfice en SG est quant à lui non significatif (12,5 vs 11,7 mois ; HR : 0,86 [IC₉₅ : 0,67-1,10]). Cette absence de différence en SG est peut-être due à une puissance statistique insuffisante ou à l'impact des lignes ultérieures. Les taux de RO ont été remarquablement bas chez les patients prétraités par bevacizumab comparativement aux patients « naïfs », tant dans le bras aflibercept (12 % vs 23 %) que dans le bras placebo (8 % vs 12 %).

Voici donc une nouvelle molécule s'ajoutant à l'arsenal thérapeutique du CCRm... En théorie toutefois ; en effet, la place de l'aflibercept par rapport à celle du bévacizumab est difficile à délimiter, notamment au vu des résultats de l'essai TML (cf. infra) qui démontre l'efficacité du bévacizumab en association à une chimiothérapie non seulement à base d'irinotécan, mais aussi d'oxaliplatine, chez des patients par définition tous prétraités par bévacizumab.



TML, ou la preuve de concept du blocage continu de l'angiogenèse

Arnold D *et al.*, CRA3503.

L'essai de phase III intergroupe TML (ML18147), mené dans 220 centres en Europe et en Arabie Saoudite, a comparé en 2^e ligne, après échec d'une 1^{re} ligne de chimiothérapie plus bévécizumab, la chimiothérapie alterne (*switch* irinotécan-oxaliplatine, ou *vice versa*) seule ou associée à la poursuite du bévécizumab. Au total, 820 patients (sans limite d'âge supérieure) avec CCRm (non résecable) ont été randomisés. Le critère de jugement principal était la SG. Les facteurs de stratification de la randomisation étaient :

- le type de chimiothérapie en première ligne (avec oxaliplatine ou avec irinotécan) ;
- la durée de la SSP en 1^{re} ligne (\leq ou $>$ 9 mois ; minimum autorisé : 3 mois) ;
- le délai depuis la dernière administration de bévécizumab (\leq ou $>$ 42 jours ; maximum autorisé : 3 mois) ;
- le statut de performance ECOG (0 ou 1 vs 2).

Les caractéristiques des patients étaient équilibrées entre les deux bras. L'objectif principal de l'essai a été atteint, démontrant une amélioration significative de la SG dans le bras avec bévécizumab (11,2 vs 9,8 mois ; HR = 0,81 ; IC₉₅ : 0,69-0,94 ; $p = 0,0062$) (figure 1). Ce bénéfice était observé dans tous les sous-groupes de patients, peut-être à l'exception des femmes (figure 2). Le test d'interaction sur ce critère n'était cependant pas significatif. La SSP était également significativement améliorée (5,7 vs 4,1 mois ; HR = 0,68 ; IC₉₅ : 0,59-0,78 ; $p < 0,0001$) (figure 3). En revanche, même si le taux de contrôle a été significativement amélioré (68 % vs 54 %, $p < 0,0001$), il n'y a pas eu de différence significative en termes de taux de RO, qui ont été, comme dans l'essai VELOUR (cf. supra), faibles tant dans le bras avec bévécizumab que dans le bras chimiothérapie seule (5,4 % vs 3,9 %, $p = 0,43$), suggérant une fois de plus que le bénéfice du bévécizumab serait mal apprécié par l'évaluation selon RECIST de la réponse tumorale. Les effets indésirables spécifiques du bévécizumab ont été assez peu fréquents, le plus fréquent ayant été comme d'habitude l'hypertension artérielle. En conclusion, il s'agit du premier essai randomisé confirmant que la poursuite du bévécizumab après progression est bénéfique chez les patients avec CCRm ayant échappé à une chimiothérapie de 1^{re} ligne avec bévécizumab. Ces résultats confirment donc le bénéfice de survie observé notamment dans les grandes

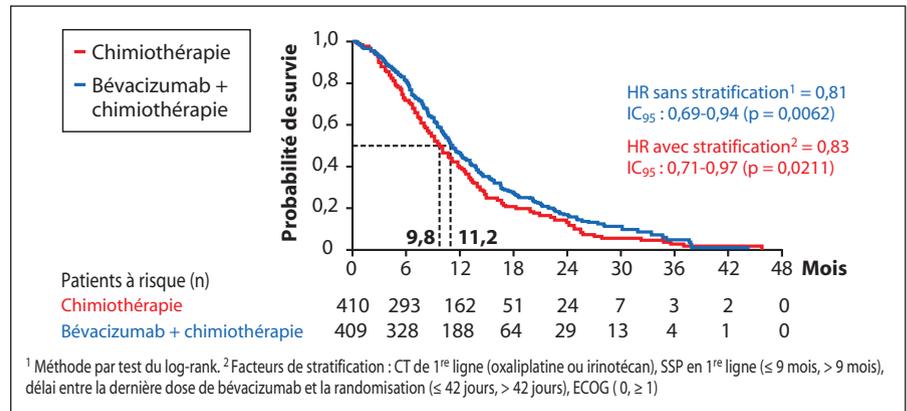


Figure 1. Survie globale (ITT).

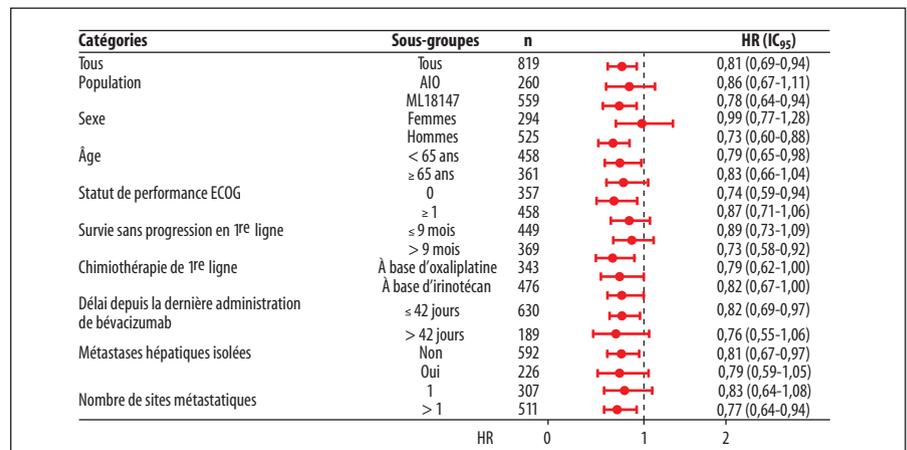


Figure 2. Analyse de sous-groupes pour la survie globale (ITT).

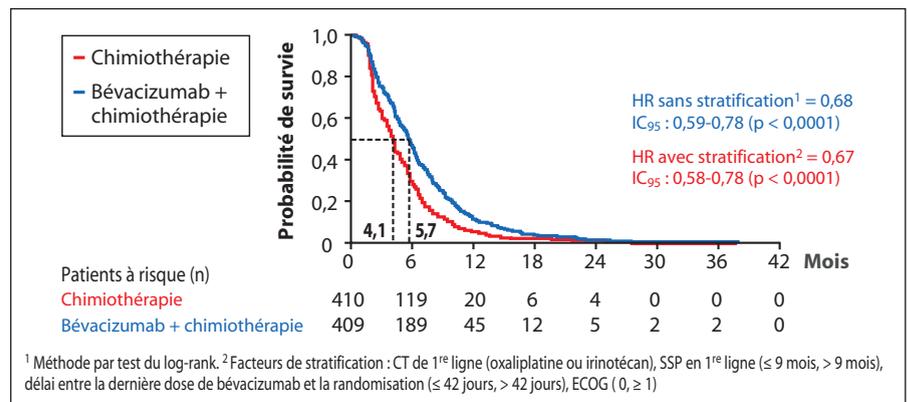


Figure 3. Survie sans progression (ITT).

cohortes observationnelles BRiTE [3] et ARIES (4), et constituent une preuve du concept de blocage continu, multi-lignes, de l'angiogenèse au cours du CCRm. On attend avec impatience les résultats, chez les patients avec CCRm *KRAS* sauvage, des essais randomisés *head-to-head* (bévécizumab contre anti-EGFR) en 1^{re} ligne (CALGB 80405, FIRE-3, PEAK) et en 2^e ligne (PRODIGE 18, SPIRITT) (voir *VEGF Actu* n° 25, page 15).

Conflits d'intérêts : Roche, Sanofi-Aventis, Merck Serono, Amgen.

Références

1. Hecht JR, *et al.* *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 672-80.
2. Tol J, *et al.* *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 563-72.
3. Grothey A, *et al.* *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5326-34.
4. Cohn AL, *et al.* *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (Suppl.) : abst 3596.