

# Étude VELOUR

## Résultats de l'aflibercept dans le cancer colorectal en 2<sup>e</sup> ligne métastatique

Emmanuel Mitry

Institut Curie - Hôpital René Huguenin, Saint-Cloud

<emmanuel.mitry@curie.net>

Jusqu'à présent, seul le ciblage direct du VEGF par un anticorps monoclonal, le bevacizumab, avait montré son efficacité dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques ; les inhibiteurs de tyrosine kinases ciblant l'angiogenèse (cediranib – études HORIZON (ESMO 2010, VEGF Actu n° 21), vatalanib – étude CONFIRM) n'étant pas efficaces dans cette indication.

Le «VEGF trap», aflibercept, est une protéine de fusion soluble composée de fragments du domaine extracellulaire des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (VEGF-R1 et VEGF-R2) associé à un fragment Fc d'IgG1 humaine. Ce composé permet de « piéger », avec une affinité très supérieure à celle des récepteurs naturels, les différents isoformes du VEGF-A, le VEGF-B et le PlGF.

Les données précliniques et une étude de phase I suggérant une bonne efficacité antitumorale de l'association aflibercept/5FU-irinotecan, cette association a été évaluée dans une étude randomisée de phase III en traitement de 2<sup>e</sup> ligne de cancers colorectaux métastatiques en progression après une première ligne de chimiothérapie à base d'oxaliplatine, éventuellement en association avec le bevacizumab. Les résultats de cette étude (EFC10262-VELOUR) ont été rapportés lors du congrès mondial de cancérologie digestive en juin à Barcelone. Un peu plus de 1 200 patients ont été randomisés dans les bras FOLFIRI plus placebo ou FOLFIRI plus aflibercept. Environ 28 % des patients dans chaque bras avaient reçu une association chimiothérapie plus bevacizumab en première ligne de traitement.

L'objectif principal de l'essai a été atteint avec une amélioration significative de la survie globale des patients recevant l'association FOLFIRI plus aflibercept : survie médiane 13,5 vs 12,1 mois (HR = 0,82 [95% CI : 0,71–0,94],  $p = 0,0032$ ) (figure 1). Une analyse par sous-groupe montrait que le bénéfice de l'aflibercept était observé chez les patients n'ayant pas reçu de bevacizumab antérieurement ( $n = 853$ , HR = 0,79 [95% CI : 0,67–0,93]) et qu'il existait également une tendance, mais non significative, chez les patients ayant progressé sous un premier traitement contenant du bevacizumab ( $n = 373$ , HR = 0,86 [95% CI : 0,67–1,10]).

La survie sans progression et le taux de réponse objective étaient améliorés chez les patients recevant l'association FOLFIRI plus aflibercept (PFS médiane : 6,9 vs 4,7 mois, HR = 0,76,  $p = 0,00007$  ; taux de réponse objective : 19,8 vs 11,1 %,  $p = 0,0001$ ).

La tolérance de l'association FOLFIRI plus aflibercept était acceptable avec cependant une augmentation du risque de diarrhée sévère (19,3 vs 7,8 %), de neutropénie sévère (36,7 vs 29,5 %), d'asthénie sévère (16,9 vs 10,6 %) et de mucite sévère (13,7 vs

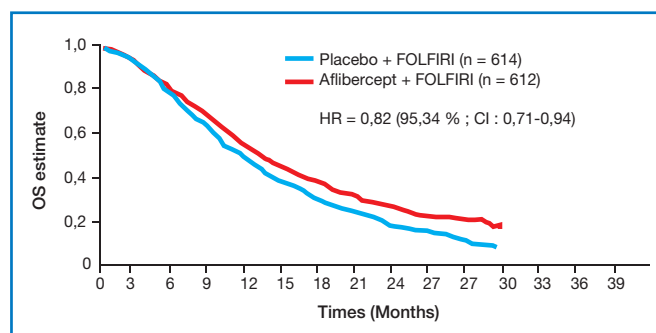


Figure 1. Courbe de survie globale.

5,0 %). Les effets grade 3-4 spécifiquement liés à l'action anti-VEGF de l'aflibercept étaient : HTA 19,3 %, protéinurie 7,9 %, hémorragie 2,9 %, thrombose veineuse profonde 7,9 %, embolie pulmonaire 4,7 %, événement thrombo-embolique artériel 8 %, perforations digestives 0,5 %.

Cette étude est la première à montrer l'efficacité d'un traitement anti-angiogénique autre que le bevacizumab dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. Ces résultats sont comparables et confirment ceux de l'étude E3200 qui avaient montré l'intérêt de l'association FOLFOX plus bevacizumab après progression sous irinotecan (aucun patient n'ayant reçu de traitement anti-angiogénique en première ligne dans cette étude). La grande question stratégique qui reste à ce jour encore non résolue dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques est de savoir s'il est bénéfique de poursuivre en deuxième ligne un traitement anti-angiogénique après progression. La tendance observée dans cette étude pour le sous-groupe des patients ayant reçu du bevacizumab en première ligne, bien que non significative, peut-être par manque de puissance, est en faveur de la poursuite du traitement anti-angiogénique (ou en tout cas de l'introduction de l'aflibercept après le bevacizumab) ; cependant, il faudra attendre les résultats des études en cours pour pouvoir répondre formellement à cette question. D'autres études seront également nécessaires pour préciser la place de l'aflibercept dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques, en particulier son positionnement vis-à-vis du bevacizumab et son intérêt dans le traitement de première ligne.

**Conflits d'intérêts :** interventions ponctuelles pour Roche.