



Anti-angiogéniques en oncologie thoracique

Eric Dansin

Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France

e-dansin@o-lambret.fr

Métastases cérébrales et bevacizumab (BVZ)

La tolérance du BVZ avait déjà été démontrée chez les patients atteints de métastases cérébrales (MC) de CBNPC non épidermoïdes prétraitées ; cependant, cette tolérance restait à évaluer dans le cas de MC non prétraitées. L'essai BRAIN a abordé cette question chez des patients asymptomatiques sur le plan neurologique et traités en 1^{re} ligne (n = 67) par BVZ (15 mg/kg)/carboplatine (AUC 6) et paclitaxel (200 mg/m²) ou en 2^e ligne (n = 24) par BVZ (15 mg/kg) plus erlotinib. Un seul cas d'hémorragie cérébrale a été observé. Il s'agissait d'un cas de grade 1 résolutif observé dans le bras BVZ plus chimiothérapie. L'arrêt du BVZ était le plus souvent lié à la progression tumorale extra-cérébrale. Les résultats en termes de réponse cérébrale, de survie sans progression (SSP) à 6 mois (objectif principal) et de survie globale (SG) apparaissent encourageants avec 61,2 % de réponses au traitement, 6,7 mois de SSP et 16 mois de SG pour la 1^{re} ligne et 20,8 % (réponses), 6,3 mois (SSP) et 12 mois (SG) pour la 2^e ligne [1].

Bevacizumab et sujets âgés

L'analyse du sous-groupe de patients âgés de 70 ans et plus (essai ECOG4599) avait suggéré une absence de bénéfice de l'adjonction du BVZ à une chimiothérapie par carboplatine – paclitaxel et une augmentation de la toxicité. Les auteurs ont, cette fois, regroupé les bras comportant du BVZ des essais ECOG 4599 (n = 434) [2] et PointBreak (phase III randomisée, carboplatine – pemetrexed – BVZ avec maintenance par pemetrexed – BVZ vs. carboplatine – paclitaxel – BVZ avec maintenance par BVZ, n = 467) pour évaluer les résultats en fonction des tran-

ches d'âge (< 75 ans et > 75 ans). Cette analyse confirme le bénéfice en termes de survie dans les groupes où BVZ était associé à la chimiothérapie chez les patients âgés de moins de 75 ans. Chez

les patients âgés de plus de 75 ans, l'adjonction du BVZ à la chimiothérapie n'a pas d'effet sur la survie et se montre plus toxique. Le *tableau 1* reprend les résultats [3].

Tableau 1. Regroupement des essais ECOG 4599 et PointBreak pour comparer leurs bras avec et sans BVZ en fonction de l'âge des patients.

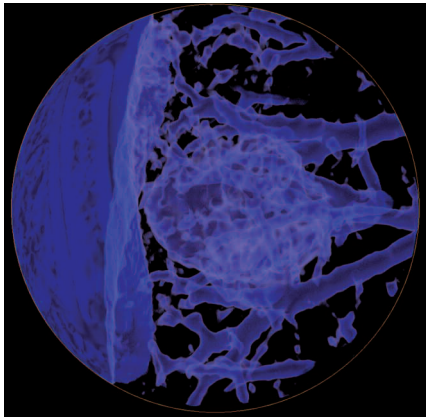
PB + E4599	< 65 ans n = 735	65 - 75 ans n = 453	70 - 75 ans n = 203	< 75 ans n = 1 188	≥ 75 ans n = 157
HR pour la survie globale	0,75	0,80	0,68	0,78	1,05
95 % CI	0,62 - 0,89	0,64 - 1,00	0,48 - 0,96	0,68 - 0,89	0,70 - 1,57
p	< 0,01	0,05	0,03	< 0,01	0,83
HR pour la survie sans progression	0,71	0,62	0,57	0,69	0,95
95 % CI	0,60 - 0,85	0,49 - 0,78	0,40 - 0,81	0,60 - 0,79	0,62 - 1,44
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,80
E4599	n = 499	n = 277	n = 129	n = 776	n = 102
Δ Grade ≥ 3 AEs,^a %	13	21	23	15	25
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

^a Par rapport au bras paclitaxel - carboplatine

Tableau 2. Maintenance par bevacizumab (BVZ). Données de survie globale.

Essai	Induction	Maintenance	SG (mois)
ECOG 4599 (1)	Carbo/Pac/BVZ	BVZ	12,3
PointBreak (2)	Carbo/Pac/BVZ	BVZ	13,4
	Carbo/Pem/BVZ	Pem/BVZ	12,6
AVAPERL (3)	Cis/Pem/BVZ	Pem/BVZ	17,1
		BVZ	13,2
PARAMOUNT (4) (comparatif sans BVZ)	Cis/Pem	Pem	13,9

Carbo = carboplatine ; Pem = pemetrexed ; Pac = paclitaxel ; Cis = cisplatine.



L'analyse par tranches d'âge menée par Socinski uniquement à partir des données de l'essai PointBreak ne retrouve pas de différence entre les sous-groupes de patients en fonction de leur âge (moins de 70 ans, plus de 70 ans et plus de 75 ans). Pour cet auteur, les 2 stratégies thérapeutiques évaluées dans PointBreak sont équivalentes, en termes de survie globale, quel que soit l'âge des patients [4]. Schuette rapporte les résultats d'une phase III randomisée menée chez des patients âgés de plus de 65 ans répartis entre deux bras : pemetrexed – BVZ puis BVZ (PB, n = 118) ou carboplatine – pemetrexed – BVZ puis pemetrexed – BVZ (CPB, n = 133). L'âge médian était de 71 ans et 72 ans dans les deux bras de l'essai. La SSP (objectif principal) était de 4,8 mois dans le bras PB et de 6,8 mois dans le bras CPB. Le taux de réponse objective était significativement supérieur dans le bras CPB (44,4 % vs. 31,4 %, p = 0,034). La SG était également améliorée dans le bras CPB (15,2 mois vs. 11,6 mois). En revanche, dans le sous-groupe des patients de *performance status* (PS) 2, la survie globale était inférieure dans le bras CPB : 3,8 mois vs. 11,5 mois. Le profil de toxicité était comparable dans les 2 bras. Cet essai témoigne de l'intérêt de l'association carboplatine – pemetrexed – BVZ suivie d'une maintenance double (pemetrexed – BVZ) mais justifie une sélection pour écarter de cette stratégie les patients âgés de PS 2 [5].

Inhibiteurs de tyrosine kinase multicibles impliquant VEGFR (TKI-anti-VEGFR) : méta-analyse dans le CBNPC

Ce travail a recensé les résultats obtenus avec cinq TKI ciblant le VEGFR (vandetanib, sunitinib, cediranib, sorafenib, motesanib) provenant de 15 essais de phase II/III randomisés incluant un total de 8 854 patients. Le taux de réponse au traitement, de contrôle clinique et la SSP

sont meilleurs dans les bras comportant un TKI anti-VEGFR que dans les bras « contrôle ». Le bénéfice des TKI anti-VEGFR n'est toutefois pas significatif pour la SG. En revanche, le sorafenib n'apporte aucun bénéfice [6]. Les effets secondaires attendus avec ces agents sont observés : rash, diarrhées et HTA. Ces données sont certainement à revoir à la lumière des résultats à venir d'un nouvel anti-angiogénique multi-cible, le nintedanib, présentés lors de cet ASCO 2013 (cf infra).

Maintenance avec bevacizumab En prescrire ou pas ?

La question reste d'actualité et l'essai randomisé de phase III présenté par Zinner pouvait présager d'une réponse ; cependant, le design de l'essai indiquait d'emblée la gageure. En effet, les patients étaient randomisés *avant* leur induction (et non après comme le proposent les « vrais » essais de maintenance) entre carboplatine – pemetrexed suivi de pemetrexed (bras A, n = 182) ou carboplatine – paclitaxel – BVZ suivi de BVZ (bras B, n = 179). L'objectif principal était original puisqu'il s'agissait de la SSP sans toxicité de grade 4 (G4PFS). À ce titre, l'essai est négatif avec une médiane de G4PFS de 3,91 mois dans le bras A et de 2,86 mois pour le bras B (HR = 0,85, p = 0,17). Les toxicités étaient en revanche différentes avec une fréquence plus élevée des cas d'anémie et de thrombopénie dans le bras A, et de neutropénie et d'alopécie dans le bras B. Les 2 régimes sont donc globalement équivalents ; cet essai ne permet donc pas de

conclure sur le type de maintenance optimale à adopter [7]. À ce jour, après une induction ayant comporté du BVZ, une maintenance par BVZ (au moins...) demeure un standard thérapeutique (tableau 2).

Analyses exploratoires de l'essai POINTBREAK

Dans cet essai de phase III randomisé les auteurs ont comparé une induction par carboplatine – pemetrexed – BVZ et une maintenance par pemetrexed – BVZ (bras A) à une induction par carboplatine – paclitaxel et une maintenance par BVZ (bras B). Pour les patients ayant reçu une maintenance (bras A : n = 292 et bras B : n = 298), les résultats de survie globale sont comparables (respectivement 17,7 et 15,7 mois). Le nombre médian de cures de maintenance était de 10 dans le bras A et de 9 dans le bras B. Les taux de survie à 2 ans étaient respectivement de 34,5 % et de 26,5 % (figure 1) [8]. À partir de ces données, il n'y a pas lieu de remettre en cause le schéma de référence carboplatine – paclitaxel suivi d'une maintenance par BVZ ; cependant, les résultats des essais de Barlesi *et al.* (AVAPERL avec une induction comportant cisplatine) et de Zinner *et al.* laissent le débat ouvert.

AVAPERL : dernières nouvelles de la survie

En attendant la publication de cet essai de phase III randomisé qui évalue les effets d'une induction par cisplatine – pemetrexed – BVZ suivie d'une maintenance

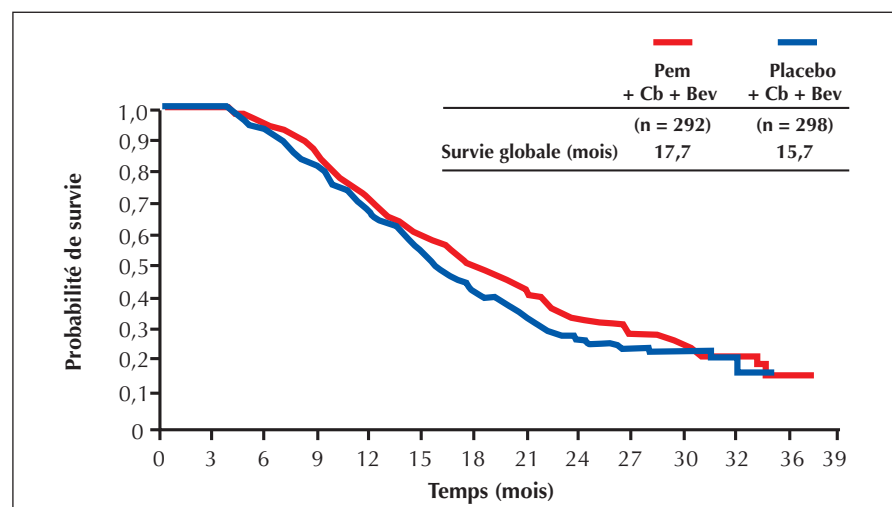


Figure 1. Survie globale du groupe maintenance de l'essai POINTBREAK (n = 590). D'après Patel *et al.* [8].

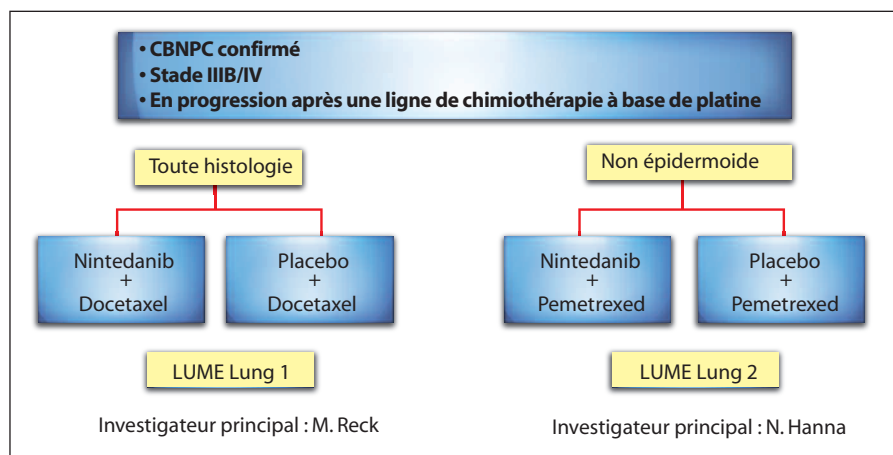


Figure 2. Nintedanib, essais LUME Lung 1 & 2. D'après Reck *et al.* [12] et Hanna *et al.* [13].

Tableau 3. Nintedanib (AA) en 2^e ligne. Essai LUME lung 1.

	Nintedanib + docetaxel N = 655	Placebo + docetaxel N = 659	
DCR (sous groupe ADK)	60,2 %	44 %	
RO (%) (sous groupe ADK)	4,7 %	3,6 %	
SSP mois (ITT)	3,4	2,7	HR 0,79 p = 0,0019
SG ITT	10,1	9,1	P = 0,27
SG (sous groupe ADK)	12,6	10,3	HR 0,83 P = 0,03
Diarrhées (≥ gr 3)	7 %	2 %	
Neutropénie (≥ gr 3)	32 %	30 %	
HTA, hémorragies, thromboses	< 3 %	< 3 %	Idem

par BVZ (bras A, n = 125) ou pemetrexed – BVZ (bras B, n = 128), Rittmeyer rapportait les dernières données de SG. Rappelons que cet essai était positif avec une différence significative en termes de SSP (objectif principal) en faveur de la maintenance double (10,2 vs. 6,6 mois, HR = 0,58 [0,45-0,76], p < 0,0001). La SG n'était pas significativement augmentée dans le bras maintenance pemetrexed – BVZ : 19,8 mois vs. 15,9 mois à partir de l'induction (HR = 0,88 [0,64-1,22], p = 0,32) ou de la randomisation (17,1 vs. 13,2 mois, HR = 0,87 [0,63-1,21], p = 0,29).

Le type de réponse à l'induction (stable vs. répondeur) n'influçait pas les résultats de survie. Cette différence de survie de près de 4 mois, bien que non significative, positionne la double maintenance par pemetrexed – BVZ comme une option

intéressante après induction par l'association cisplatine – pemetrexed – BVZ [9].

Nouveaux anti-angiogéniques

En 1^{re} ligne, le NGR-hTNF dans les CBNPC

Le NGR-hTNF résulte de la fusion du peptide NGR avec le TNF (*Tumor Necrosis Factor*) humain. Le NGR se lie de façon spécifique avec la protéine CD13 exprimée exclusivement au niveau des cellules endothéliales tumorales. L'expression de CD 13 est corrélée, via l'angiogenèse tumorale, avec la prolifération, l'invasion et le potentiel métastatique. L'impact thérapeutique de NGR-hTNF a été évalué dans un essai de phase II randomisé en asso-

ciation avec une chimiothérapie de 1^{re} ligne. Selon l'histologie de la biopsie, les patients recevaient cisplatine – pemetrexed ou cisplatine – gemcitabine avec (bras A, n = 62) ou sans (bras B, n = 59) NGR-hTNF administré jusqu'à progression. Les SSP (objectif principal) étaient respectivement de 5,8 et de 5,6 mois (HR = 0,92), les taux de réponse de 25 % et de 21 % et les survies à 1 an de 53 % et 53 %. Dans le sous-groupe des tumeurs épidermoïdes les résultats étaient plutôt en faveur de l'association chimiothérapie + NGR-hTNF : la SSP était de 5,6 vs. 4,3 mois (HR = 0,75), la SG de 14,2 mois vs. 9,7 mois (HR = 0,49 ; p = 0,07) et le taux de réponse de 38 % vs. 27 %. Un anti-angiogénique prometteur dans les CBNPC épidermoïdes ? [10].

En 2^e ligne, le bavituximab

Le bavituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la phosphatidylsérine (PS) qui induit une réaction immunitaire anti-angiogénique. Cet essai de phase II randomisé en double aveugle évaluait en 2^e ligne docetaxel + bavituximab (3 mg/kg/semaine jusqu'à progression, n = 41) ou docetaxel + placebo (n = 80). Les résultats du bras bavituximab – docetaxel sont supérieurs à ceux du bras contrôle avec respectivement 17,1 % vs. 13,8 % de réponses objectives, 4,5 vs. 3,3 mois de SSP et 11,7 vs. 7,3 mois de SG. Une phase III est programmée [11]. Nouvel agent à suivre...

En 2^e ligne, le nintedanib

Le nintedanib a fait l'objet d'une présentation orale et d'un poster qui rapportent les essais LUME Lung 1 et 2 (figure 2). Il s'agit d'un anti-angiogénique oral multible inhibiteur de VEGFR, FGFR et PDGFR. Les résultats de l'essai LUME lung 1, présentés en communication orale par M. Reck, ont suscité de nombreux commentaires. LUME Lung 1 est un essai de phase III randomisé de 2^e ligne évaluant docetaxel – nintedanib (bras DN, n = 655) vs. docetaxel – placebo (bras DP, n = 659). Les patients atteints de carcinomes épidermoïdes et/ou traités en 1^{re} ligne par BVZ pouvaient être inclus, les patients présentant des lésions cavitaires ou nécrotiques étaient en revanche exclus. L'objectif principal était la SSP, et les analyses de SG selon l'histologie étaient prévues. Les caractéristiques cliniques des patients étaient bien équilibrées dans les 2 bras. On notait respectivement, dans les bras DN et DP, 49 % et 51 % d'adénocarcinomes (ADK). L'essai est positif avec une

Anti-angiogéniques à Chicago

différence significative de SSP en faveur du nintedanib : 3,4 mois vs. 2,7 mois (HR = 0,79, $p = 0,0019$) (tableau 3 et figure 3). Cet effet favorable de l'association docetaxel – nintedanib sur la SSP était constaté dans les lésions épidermoïdes et les ADK. Le sous-groupe des patients ayant progressé rapidement pendant ou après la 1^{re} ligne a retiré le plus de bénéfice du nintedanib (HR = 0,72) ; on peut cependant discuter de la pertinence du cut-off retenu (intervalle inférieur à 9 mois entre la 1^{re} ligne et l'inclusion...). Sur l'ensemble de l'effectif, la SG était identique dans les 2 bras de traitement (DN : 10,1 vs. DP : 9,1 mois, $p = 0,27$) ; cependant, elle différait selon l'histologie. En effet, la SG est meilleure chez les patients atteints d'un adénocarcinome et recevant le nintedanib : 12,6 vs. 10,3 mois (HR = 0,83, $p = 0,03$) et le taux de survie à 2 ans également (25,7 % vs. 19,1 %) (figure 4). Cet impact favorable du nintedanib n'était pas confirmé dans les cancers épidermoïdes : la SG était de 8,6 mois pour le bras DN et 8,7 mois dans le bras DP (HR = 1,01, $p = 0,89$). Le taux de contrôle clinique était plus élevé dans les bras DN : 60,2 % vs. 44 % dans les adénocarcinomes et 49,3 % vs. 35,5 % dans les épidermoïdes. Les traitements ultérieurs étaient bien répartis dans les 2 bras quelle que soit l'histologie. La tolérance du nintedanib apparaissait correcte ; on a surtout rapporté des diarrhées et une cytolyse hépatique ; les toxicités vasculaires (hypertension artérielle, hémorragies ou thromboses) n'étaient pas majorées par le nintedanib [12].

Cet essai soulève des interrogations sur la place du nintedanib dans la prise en charge des adénocarcinomes traités en 1^{re} ligne par une chimiothérapie associée au BVZ. Va-t-on vers la distinction des patients qui, progressant « rapidement » pendant le traitement de 1^{re} ligne, relèveront alors du nintedanib ?

Ira-t-on plutôt vers une stratégie multilignes anti-angiogénique mixte associant en 2^e ligne nintedanib et BVZ ?

Des études précliniques et les essais stratégiques à venir (par exemple AVAall...) permettront d'avancer sur ces questions.

LUME Lung 2 évaluait dans un essai de phase III randomisé le pemetrexed associé au nintedanib (bras PN, $n = 353$) ou au placebo (bras PP, $n = 360$). Il était prévu 1 300 inclusions mais l'essai a été arrêté prématurément en raison d'un résultat positif en faveur du nintedanib. LUME lung 2 concernait les CBNPC non épidermoïdes, avec comme objectif principal la SSP évaluée par une revue centralisée. Le

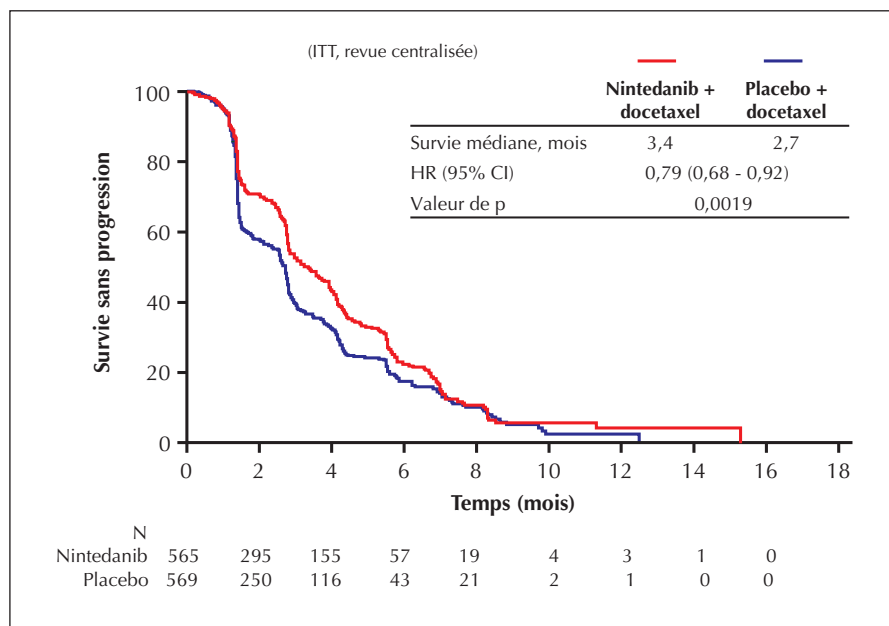


Figure 3. Essai LUME lung 1 : survie sans progression. D'après Reck *et al.* [12].

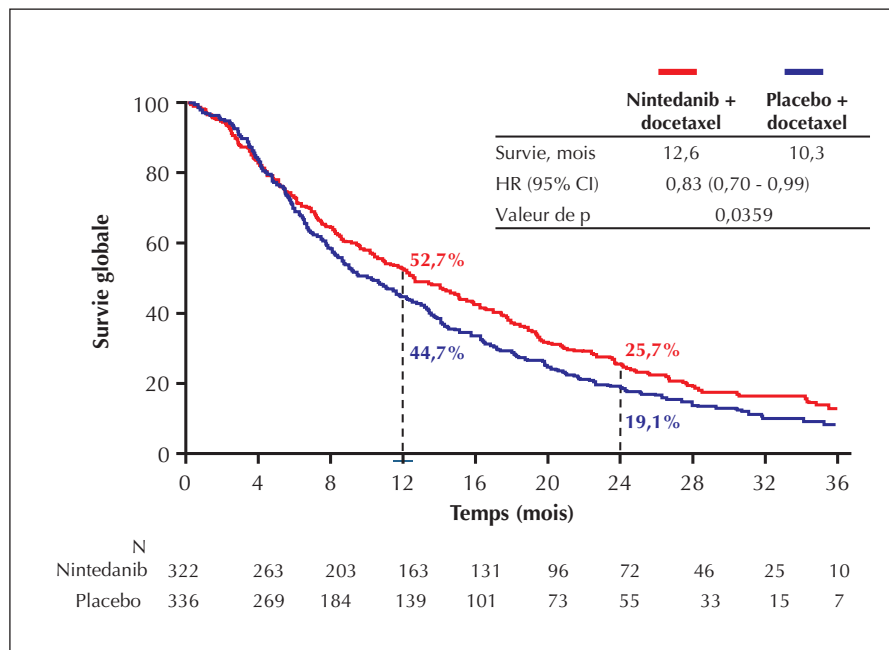


Figure 4. Essai LUME lung 1 : survie globale. D'après Reck *et al.* [12].

taux de réponse était comparable dans les 2 bras (9 %) avec toutefois un taux de contrôle clinique (DCR) statistiquement supérieur dans le bras PN (61 % vs. 53 %, $p = 0,039$). La SSP était supérieure dans le bras PN (4,4 vs. 3,6 mois) et réduction du risque de décès de 17 %. Les principales toxicités étaient hépatique (cyto-

lyse) et digestive (diarrhées) avec respectivement, pour les bras NP et PP, 23 % vs. 7 % et 3 % vs. 1 % d'événements indésirables. En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 bras de traitement pour HTA, thrombose, hémorragies. La SG était identique dans les 2 bras (tableau 4) [13].

