

Erbix[®] en traitement de première intention dans le cancer colorectal métastatique

Bénéfice thérapeutique chez les patients avec RAS-wt

Les anticorps anti-EGFR administrés en première intention dans le traitement du cancer colorectal métastatique en cas de mutation RAS de type sauvage (wt) apportent un bénéfice en termes de survie, mais aussi de réponse tumorale, par rapport au bévacizumab qui inhibe l'angiogénèse.

Le cancer colorectal (CCR) est la quatrième cause de mortalité par cancer dans le monde (1). En Suisse, entre 2008 et 2012, 1669 personnes sont décédées chaque année en moyenne et 4157 nouveaux cas ont été enregistrés (2). Les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années ont conduit à une nette amélioration de la durée médiane de survie chez les patients atteints d'un CCRm laquelle s'établit désormais à plus de 30 mois dans les études (3,4). L'amélioration des chimiothérapies systémiques et des médicaments biologiques ciblés y ont contribué (anticorps monoclonaux ainsi qu'inhibiteurs multikinases qui empêchent la néo-angiogénèse et la prolifération des cellules tumorales) (5-7).

Souvent diagnostiqué à un stade avancé

Au moment du diagnostic, près de 25 % des patients CCR présentent déjà des métastases (8). Le taux de ces patients qui ne sont pas résecables initialement est de 80 % (9). Ces patients doivent recevoir un traitement néoadjuvant efficace avec une réponse tumorale élevée afin d'atteindre l'objectif de résecabilité. Il faut toutefois noter que même les patients CCRm non résecables (traitement palliatif) tirent profit d'une bonne réponse tumorale.

Statut mutationnel de RAS

Les mutations activées du gène RAS sont présentes dans 50 % des CCRm et ont un impact négatif sur la réponse aux anticorps anti-EGFR (10, 11). L'existence d'un gène RAS de type sauvage semble donc correspondre à un marqueur prédictif concernant l'efficacité des anticorps anti-EGFR (12). L'étude CRYSTAL (13) a permis de démontrer qu'un traitement de première intention administré à 1198 patients CCRm, randomisés 1:1 dans le bras FOLFIRI + cétuximab et le bras FOLFIRI seul, réduit le risque de progression de la maladie et présente un bénéfice thérapeutique

pour les patients avec gène KRAS-wt. L'analyse des sous-groupes intégrant le statut de mutation étendu de RAS a mis en évidence un bénéfice significatif dans la population RAS-wt traitée par cétuximab en termes de SG (HR 0.69; p=0.0024; 28.4 vs 20.2 mois), de SSP (HR 0.56; p=0.001; 11.4 vs 8.4 mois) et d'ORR (66.3 % vs 38.6 %, p < 0,001) (14).

Traitement de première intention

Le choix du traitement de première intention dépend de nombreux facteurs, y compris lorsque l'objectif est palliatif. Parmi ces facteurs figurent le patient, mais aussi la tumeur et le traitement. Le choix de ce premier traitement et l'enchaînement des lignes suivantes doivent répondre à une stratégie adaptée selon chaque individu, en gardant toujours comme point de mire un contrôle tumoral cliniquement significatif.

Dans la mesure où le traitement de première intention est le plus efficace en termes de réponse tumorale et que celle-ci diminue nettement avec les lignes de traitement suivantes, l'objectif consistant à obtenir la survie globale la plus longue possible avec la première ligne est d'une importance majeure. Une évaluation spécifique du registre des tumeurs iOMEDICO indique que le pourcentage de patients CCRm recevant plusieurs lignes de traitement s'amenuise au fil du temps: patients recevant une deuxième ligne: 68 %, une troisième ligne: 45 %, une quatrième ligne: 25 % (15).

Etude FIRE-3

Dans l'étude randomisée de phase III FIRE-3, 592 patients CCRm présentant des tumeurs avec exon 2 de type sauvage sur le gène KRAS ont été traités en première intention par cétuximab+FOLFIRI (flurouracile, leucovorine, irinotécan) (n=297) ou bévacizumab+FOLFIRI (n=295) (4). Le taux

de réponse objective (ORR), calculé par les médecins investigateurs des centres d'étude régionaux, a constitué le critère d'évaluation principal. Les critères d'évaluation secondaires ont été la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), le délai d'échec du traitement, la profondeur de réponse, le taux de résection secondaire et la tolérance. L'ORR n'a révélé aucune différence significative entre les bras cétuximab et bévacizumab (62 vs 58 %; p=0.18). Aucune différence significative n'a été observée non plus concernant la SSP entre les groupes de traitement. Un bénéfice thérapeutique net est toutefois ressorti dans le groupe cétuximab concernant la survie globale (28.7 vs 25.0 mois; HR 0.77; p=0.017) (fig. 1).

Les résultats de l'analyse finale de la cohorte RAS wt, présentés au congrès de l'ESMO à Madrid en 2014, ont révélé un bénéfice encore supérieur dans le bras cétuximab en termes de survie globale, par rapport au bévacizumab, équivalant à 7.5 mois (33.1 mois vs 25.6 mois; p=0.011) et un risque relatif de 0.70 (fig. 1) (4). La régression tumorale précoce (early tumor shrinkage, ETS) et la profondeur de réponse (depth of response, DpR⁺) (fig. 2) pourraient éventuellement l'expliquer. On sait qu'un taux élevé d'ETS et une réponse plus profonde sont associés à de meilleurs résultats. L'ETS est donc retenu comme critère pour savoir si un patient répond au traitement (16).

Dans l'étude FIRE-3, les patients avec ETS ont obtenu une SSP et une SG significativement meilleures, que ce soit dans le bras cétuximab que dans le bras bévacizumab, même si le taux d'ETS était nettement supérieur (68.2 %) dans le groupe cétuximab que dans le groupe bévacizumab (49.1 %). Il en va de même pour la profondeur de la réponse tumorale. Les patients traités en première intention par cétuximab ont présenté une DpR médiane significativement meilleure que ceux traités par bévacizumab (48.9 % vs 32.3 %, p < 0.0001). Une corrélation significative a pu être établie entre la DpR et la SG dans l'étude FIRE-3 (16).

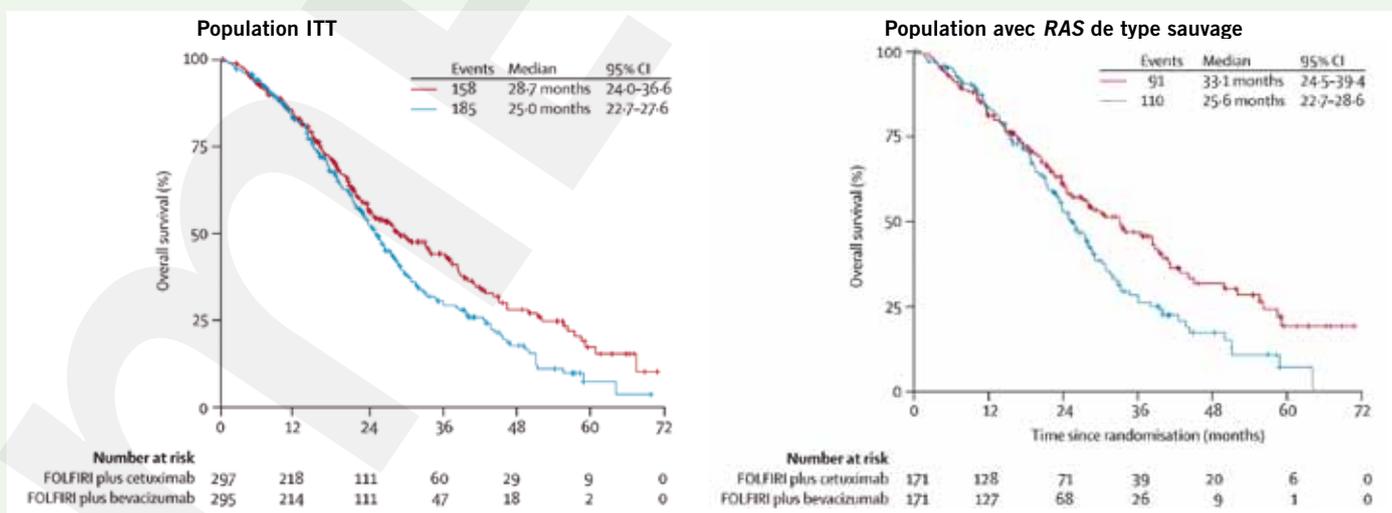


Fig. 1 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier

Etude CALGB-80405

Dans l'étude CALGB-80405, 1137 patients présentant des tumeurs avec *KRAS*-wt ont été inclus puis randomisés en deux groupes: mFOLFOX6 (fluorouracile, leucovorine, oxaliplatine) ou FOLFIRI+cétuximab vs mFOLFOX6 ou FOLFIRI+bévacizumab. Les premiers résultats relatifs au critère d'évaluation principal, c'est-à-dire la survie globale, présentés lors du congrès de l'ASCO de 2014, ont révélé des taux de survie comparables pour les deux bras de l'étude (29.93 vs 29.04 mois) (17). L'évaluation étendue de *RAS* auprès de 526 patients a démontré un léger avantage pour le traitement anti-EGFR (32 vs 31.2 mois (18)). Mais comme cette dernière et les conclusions qui lui sont liées n'ont pas encore été publiées, ces éléments ne peuvent être pris en compte actuellement, ni servir de support à une quelconque décision.

Etude PEAK

L'étude PEAK a établi une comparaison directe entre les inhibiteurs de l'EGFR et les inhibiteurs de l'angiogénèse en première intention dans des tumeurs avec *RAS*-wt, associés à la chimiothérapie. L'analyse finale intégrant le statut de mutation étendue de *RAS* a révélé une tendance à une amélioration de la survie chez les patients avec *RAS*-wt dans le bras panitumumab par rapport au bras bévacizumab (HR 0.76; p=0.15). L'ORR était comparable dans les deux bras de traitement. La réponse tumorale et sa profondeur ont toutefois semblé intervenir plus tôt et durer plus longtemps dans le bras de l'inhibiteur de l'EGFR que dans le bras de l'inhibiteur de l'angiogénèse. La SSP des patients porteurs de *RAS*-wt (HR 0.68, p=0.029) a été significativement supérieure dans le groupe de traitement EGFR que dans la population traitée par bévacizumab. Il faut toutefois prendre en considération le fait qu'il s'agit d'une étude de phase II, donc menée auprès d'une population plus réduite et par conséquent associée à une moindre puissance prédictive (19).

Méta-analyses

L'objectif des trois méta-analyses présentées ci-après a été d'évaluer et de comparer l'efficacité des anticorps anti-EGFR et anti-VEGF administrés en première intention, associés à la chimiothérapie, dans le CCRm avec *RAS*-wt. Les résultats de

ces analyses ont été concordants et ont démontré une supériorité des inhibiteurs de l'EGFR en termes de survie par rapport aux inhibiteurs de l'angiogénèse, associés à la chimiothérapie dans les tumeurs avec *RAS*-wt.

Les analyses de **Khattak** (20) et **Heinemann** (21) se sont appuyées sur les données des études comparatives directes FIRE-3, CALGB-80405 et PEAK et toutes deux ont conclu à une supériorité des inhibiteurs d'EGFR en termes de survie par rapport aux inhibiteurs de l'angiogénèse, associés à la chimiothérapie dans les tumeurs avec *KRAS*-wt. Heinemann et al. ont démontré la supériorité du traitement anti-EGFR concernant le critère d'évaluation principal (la durée de survie) en présence de *RAS*-wt, à travers un risque relatif de 0.79 (IC à 95 %; 0.67-0.93). **Pietrantonio** et al. (22) ont également analysé l'utilisation optimale de cetuximab ou du panitumumab en traitement de première intention du CCRm et ont inclus sept études dans leur analyse (COIN, PRIME, PEAK, OPUS, CALGB-80405, FIRE-3, CRYSTAL). Cette évaluation est venue confirmer les résultats des méta-analyses susmentionnées en démontrant une réduction du risque de mortalité par les anticorps anti-EGFR par rapport au bévacizumab (HR 0.80; IC à 95 % 0.69-0.92; p=0.003). Evoquons enfin les premiers résultats de la méta-analyse de **Tamburini** et al. (10,23), présentés lors du Congrès de l'ASCO en 2015 et qui, malgré l'hétérogénéité des études incluses, a démontré la supériorité du cetuximab ou du panitumumab par rapport au bévacizumab en termes de survie dans les tumeurs *RAS*-wt (HR 0.763).

Meilleure sélection des patients

Des données importantes concernant la puissance prédictive des mutations des exons 3 et 4 du gène *KRAS* et des exons 2, 3 et 4 du gène *NRAS* (présentes chez 17 % des patients sans mutation de l'exon 2) ont été présentées en 2013. La question du traitement optimal de première intention des car-

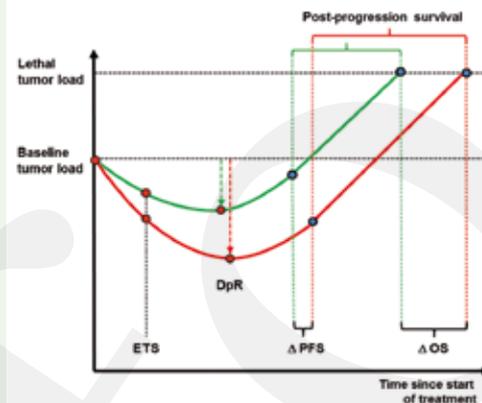


Fig. 2 : Importance de la profondeur de réponse (DpR) dans le choix du traitement pour deux populations de patients (en rouge et en vert)

cinomes avec *RAS*-wt (*KRAS* et *NRAS*) y est liée. Il semble inévitable de passer par une analyse mutationnelle étendue de *RAS* pour le définir. Celle-ci livre des éléments prédictifs sur l'utilisation d'anticorps anti-EGFR. Cette sélection des patients permet de ne retenir que ceux qui ne présentent pas de mutation de *RAS* et qui sont donc susceptibles de tirer le meilleur profit du traitement par Erbitux® (19, 24). Le traitement par Erbitux® est à la fois le traitement le mieux établi et le plus largement étayé par les données recueillies sur son association avec FOLFIRI ou FOLFOX et les longues années d'expérience auprès des patients CCRm avec *RAS*-wt.

*DpR correspond au ratio entre la taille de la tumeur au moment de sa régression maximale et la taille initiale de la tumeur.

Résumé

- ▶ Le cetuximab est un traitement de première ligne établi contre les tumeurs CCRm
- ▶ Le statut de *RAS*-wt a une portée prédictive pour la réussite du traitement par inhibiteurs d'EGFR
- ▶ Régression précoce de la tumeur et réponse plus profonde par le cetuximab sont associées à un allongement plus important de la survie par rapport aux traitements comparables.

Références:

1. Projet Globocan de l'OMS; <http://globocan.iarc.fr>
2. Rapport suisse sur le cancer 2015; www.nicer.org
3. Loupakis F et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609-18
4. Heinemann V et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-75 (La réponse objective (ORR), qui constitue le critère d'évaluation principal déterminé par les médecins investigateurs, n'a pas été obtenue dans la population ITT (*KRAS*-wt).)
5. Grothey A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381:303-12
6. Kopetz S et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677-83
7. Prehn E et al. Role of targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Target Oncol* 2013;8:83-96
8. Van Cutsem E et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5): v93-v97
9. Folprecht G et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-9
10. Sorich MJ et al. Extended *RAS* mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015;26:13-2
11. Douillard J-Y et al. Panitumumab-FOLFOX4 Treatment and *RAS* Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34
12. Peeters M et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:1902-12
13. Van Cutsem E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17
14. Van Cutsem E et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan plus Cetuximab treatment and *RAS* mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:692-701
15. Publication de santé de la DGHO, volume 2, 2013, DGHO
16. Heinemann V et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2015;51:1927-36
17. Venook AD et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with *KRAS* wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3)
18. Lenz H et al. CALGB/SWOG80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with expanded *RAS* analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *Ann Oncol* 2014;25 (suppl 5):v1-v41, doi:10.1093/annonc/mdu438.13
19. Rivera F et al. Final Analysis of the PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 + either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *European cancer Congress 2015, abstr 2014*
20. Khattak MA et al. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:81-90
21. Heinemann V et al. *Ann Oncol* 2015;26:suppl 4:iv104-iv105
22. Pietrantonio F et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96:156-66
23. Tamburini E et al. *J Clin Oncol* 2015;33:suppl;abstr e14634
24. Aprile G et al. Timing and extent of response in colorectal cancer: critical review of current data and implication for future trials. *Oncotarget* 2015;6:28716-30

MENTIONS LÉGALES

Rédaction et rapport:

Dr Heidrun Ding

Avec le soutien de **Merck (Suisse) SA, Zoug**

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach