



D'après une communication de

Benjamin BESSE

Pneumologue.

Expertise :
Oncologie thoracique.

Déclaration publique d'intérêts :

Pour la recherche :
Abbott, Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Pfizer, Roche-Genentech, Sanofi-Aventis, Clovis, GSK, Servier, EOS.

Correspondance :

Gustave Roussy
114 rue Édouard Vaillant
94805 Villejuif Cedex
benjamin.besse@gustaveroussy.fr

Bithérapie au-delà de la première ligne de chimiothérapie à base de platine chez les patients atteints de CBNPC sans mutation EGFR ou ALK

Quelles données disponibles ?

Nous disposons de publications de consensus (ESMO)⁽¹⁾ mais qui complètent les référentiels (« *guidelines* ») parfois imprécis. Nous savons que plus de 70 % des patients sont concernés par la prescription d'une 2^e ligne.

Chez ces patients, il a été démontré en 2000 que le docétaxel apporte un bénéfice en survie globale de 3 mois comparativement aux soins de support⁽²⁾, en 2003 que le pemetrexed n'est pas plus efficace que le docétaxel mais améliore la tolérance⁽³⁾, puis en 2005 que l'erlotinib augmente la survie globale (SG) par rapport aux soins de support, chez des patients sans sélection moléculaire⁽⁴⁾. Il n'y pas eu d'avancées en 2^e ligne ensuite jusqu'à très récemment. La recommandation est de traiter les patients en bon état général (PS 0-1) en 2^e et 3^e lignes lors de leur progression clinique ou radiologique après une 1^{re} ou 2^e ligne⁽¹⁾.

Quel meilleur choix en 2^e ou 3^e ligne ?

Le docétaxel s'adresse préférentiellement aux patients n'ayant pas reçu de taxane en 1^{re} ligne et, comme l'erlotinib,

concerne tous les types histologiques. En l'absence de mutation du gène EGFR, le docétaxel pourrait être préféré à l'erlotinib mais ce dernier reste une option raisonnable, en particulier si la tumeur est indolente, et il a sa place aussi en 3^e ligne. Il n'y a donc pas lieu d'opposer ces deux traitements car ils sont complémentaires et ne s'adressent pas aux mêmes patients.

Doit-on réintroduire les sels de platine ?

Si l'on se réfère au modèle du cancer de l'ovaire avec l'association Taxol[®]-carboplatine, les patients sont considérés réfractaires si la progression est inférieure au délai de 6 mois et sensibles si elle est supérieure à 6 mois⁽⁵⁾. Le taux de réponse au platine est corrélé à l'intervalle libre. L'analyse de trois essais de phase III chez des patientes en récurrence après 6 mois valide l'intérêt d'une bithérapie à base de platine en 2^e ligne chez celles qui progressent entre 6 et 12 mois⁽⁶⁾. En est-il de même dans le cancer du poumon ? Deux études sont contradictoires : un essai comparant Alimta[®] vs l'association Alimta[®]-carboplatine montre un petit bénéfice en survie sans progression (PFS) (2,8 vs 4,6 mois) en faveur du doublet,

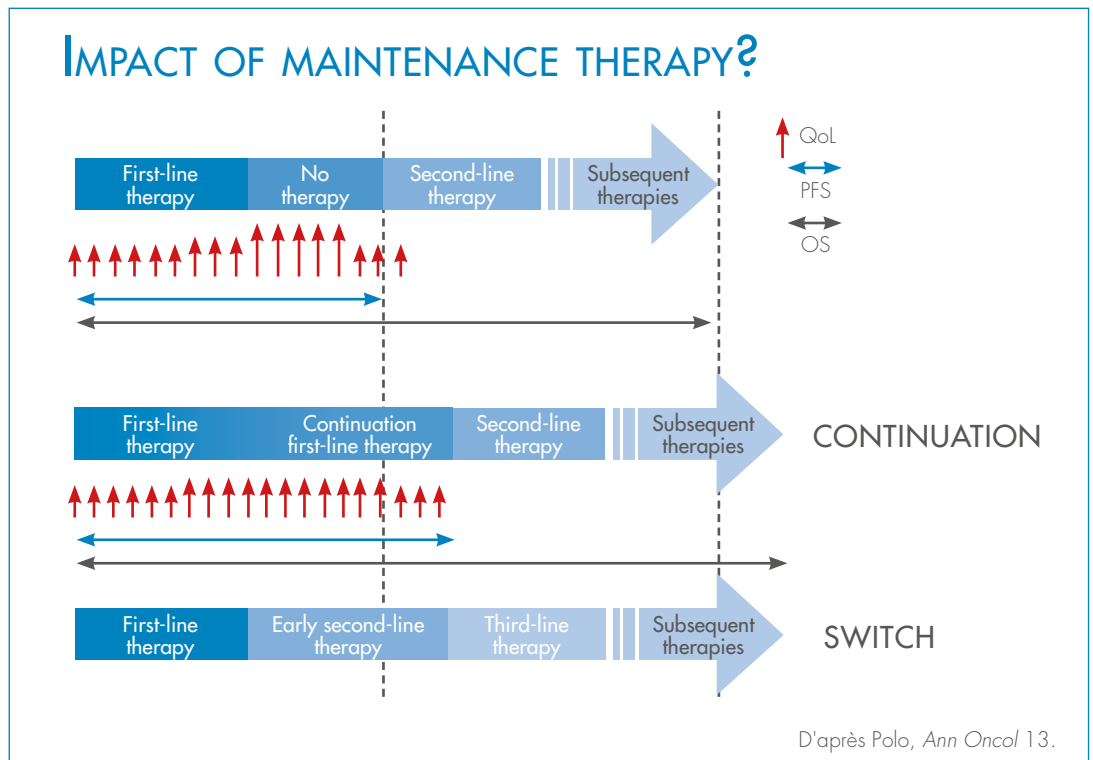


Figure 1 : Impact de la maintenance.

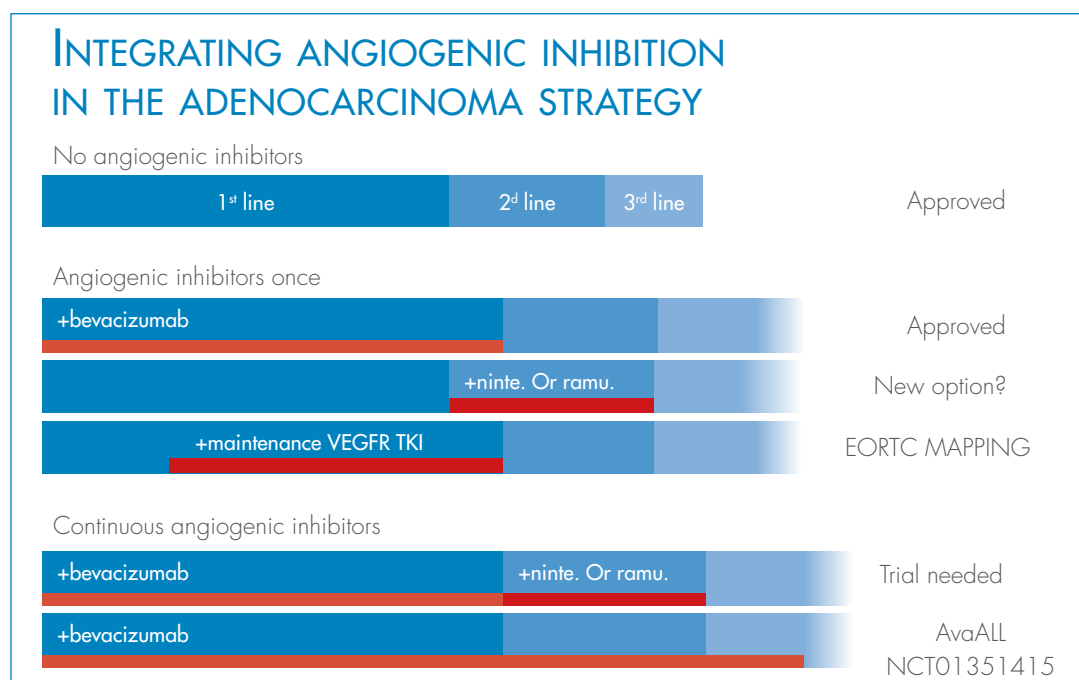


Figure 2 : Séquence potentielle des agents anti-angiogéniques.

en particulier si l'intervalle libre est supérieur à 6 mois^[7]. Par contre un autre essai comparant le pemetrexed à son association au carboplatine ne démontre pas de bénéfice en survie. Une méta-analyse montre une tendance avec un bénéfice en SSP mais qui se confirme pas en SG^[6]. Doit-on s'acharner ? En pratique on utilise plus de maintenance, et la définition de l'intervalle libre est moins simple.

Quel impact de la maintenance ? (figure 1)

Le pemetrexed prescrit en maintenance améliore la survie après 4 cycles à base de platine. On peut envisager de réintroduire les sels de platine en 2^e intention chez les patients symptomatiques, malgré le peu de données disponibles, sur le rationnel d'un bénéfice attendu sur la qualité de vie en lien avec le taux significatif de réponse objective (RO). Il faudrait alors respecter un intervalle libre de 6 mois sans sels de platine mais ceci reste à démontrer prospectivement. Il y a peu de rationnel clair concernant les thérapies ciblées. L'essai SELECT (*cetuximab + secondline pemetrexed*) est négatif. Les données positives du selumetinib (*secondline selumetinib Plus Docetaxel n KRAS-mutated NSCLC*) ne sont pas encore reproduites en phase III. Si l'association avec un anti-angiogénique a été évaluée dans l'essai comparant le docétaxel seul ou combiné avec l'affibercept on peut s'interroger sur le choix du docétaxel comme partenaire^[9]. En effet, le paclitaxel pourrait être un meilleur partenaire et c'est le rationnel pour l'étude IFCT 1103 ULTIMATE qui

compare l'efficacité du docétaxel au Taxol[®] associé au bévacizumab avec possibilité de *cross-over*.

Si cette phase III est positive elle sera à intégrer dans les stratégies à retenir en 2^e ligne, à côté des autres traitements anti-angiogéniques. En effet le ramucirumab (anticorps anti-VEGFR 2) et le nintedanib ont connu un développement positif en 2^e ligne et en association avec le docétaxel. Il faut cependant tenir compte que le bévacizumab prescrit en 1^{re} ligne, ayant une demi-vie de 21 jours, pourrait persister dans le sang trois ou quatre mois. L'ajout d'une autre thérapie conduirait à une trithérapie virtuelle. Comment intégrer les anti-angiogéniques dans la stratégie (figure 2) ? La place de chaque molécule (bévacizumab en 1^{re} ligne, nintedanib ou ramucirumab en 2^e ligne) reste à définir. On regrettera encore l'absence de facteurs prédictifs permettant de sélectionner les patients qui tireraient le plus de bénéfice de ces agents.

Conclusion

En 2^e ligne, il pourrait être pertinent de réintroduire des sels de platine si l'intervalle libre est supérieur à 6 mois et si une réponse préalable a été obtenue.

Les anti-angiogéniques tels que le nintedanib et le ramucirumab sont de nouveaux choix potentiels^[10]. L'activité potentielle de nouveaux agents d'immunothérapie en monothérapie tels que PD1+CTLA4 est à retenir car elle pourrait changer la donne de la 2^e ligne.

1. Besse & Panel Members; *Annals of Oncology*. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first line/second and further lines of treatment in advanced disease B.

2. Shepherd FA et al. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.

3. Hanna. *JCO* 03.

4. Shepherd et al. *NEJM* 05.

5. Markman M et al. *J Clin Oncol*. 1991;9:389-393.

Gore ME et al. *Gynecol Oncol*. 1990;36:207-211.

6. Parmar MK. *Lancet*. 2003;361(9375):2099-106.

Pfisterer J. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4699-707.

González-Martín AJ. *Ann Oncol*. 2005 May;16(5):749-55.

7. Smit. *JCO* 09.

8. Ardizzoni. *JCO* 12.

9. Ramlau et al. *J Clin Oncol* 2012;30:3640.

10. AvaALL. NCT01351415.