



Brèves de l'AERIO

AERIO News in Brief

Traitement ciblé adapté au profil moléculaire tumoral versus traitement conventionnel pour des cancers avancés (SHIVA) : une étude de phase 2 contrôlée, randomisée, ouverte, multicentrique, preuve de concept

Molecularly Targeted Therapy Based on Tumour Molecular Profiling versus Conventional Therapy for Advanced Cancer (SHIVA): a Multicentre, Open-label, Proof-of-Concept, Randomised, Controlled Phase 2 Trial

Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, et al. (2015) *Lancet Oncol* 16: 1324–34

C. Gervais pour l'AERIO · A. Jouinot (relecture)

© Lavoisier SAS 2016

Introduction

Les thérapies ciblées ont été développées en fonction d'altérations moléculaires génétiques de certaines localisations tumorales. La plupart de ces mutations existent pourtant dans d'autres cancers et types histologiques que ceux évalués lors d'essais. À partir de cette observation, plusieurs thérapies ciblées ont fait l'objet de prescription hors AMM, par analogie avec les données d'autres localisations tumorales et à profil moléculaire identique pour la cible. L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'efficacité de plusieurs thérapies ciblées disponibles en France, sélectionnées pour leur cible, mais utilisées en dehors de leur indication, pour des patients présentant un cancer avancé en échec de traitement.

Matériel et méthodes

Cet essai de phase 2, randomisé et ouvert a inclus des patients adultes atteints d'une tumeur solide métastatique réfractaire au traitement standard. Le profil moléculaire a

été réalisé à partir de la biopsie d'une métastase. Les patients inclus devaient être en bon état général (ECOG 0-1) et présenter une altération d'une des trois voies (récepteurs hormonaux, PI3K/AKT/mTOR, RAF/MEK) ciblées par un des 11 agents antitumoraux (erlotinib, lapatinib et trastuzumab, sorafenib, imatinib, dasatinib, vemurafenib, everolimus, abiraterone, létrozole, tamoxifène). Une randomisation 1:1 a été effectuée entre la thérapie ciblée pour une mutation identifiée (groupe expérimental) et le traitement laissé au choix du praticien (groupe témoin) jusqu'à progression de la maladie. Le critère de jugement principal était la survie sans progression en intention de traiter. La tolérance était évaluée pour chaque patient recevant une dose de son traitement alloué.

Résultats

Entre octobre 2012 et juillet 2014, 741 patients ont été screenés pour tout type de tumeur : 293 (40 %) présentaient au moins une altération moléculaire cible (Fig. 1) et 195 (26 %) ont finalement été randomisés : 99 dans le bras expérimental et 96 dans le bras témoin. Quatre patients du bras témoin n'ont pas commencé leur traitement, deux ont reçu une thérapie ciblée et ont été analysés en intention de traiter pour l'analyse d'efficacité et perprotocole pour la tolérance. Le suivi médian était de 11,3 mois dans les deux bras. La survie sans progression médiane était de 2,3 mois dans

C. Gervais (✉)
AERIO
e-mail : claire.gervais@yahoo.fr

A. Jouinot
hôpital Cochin, Paris

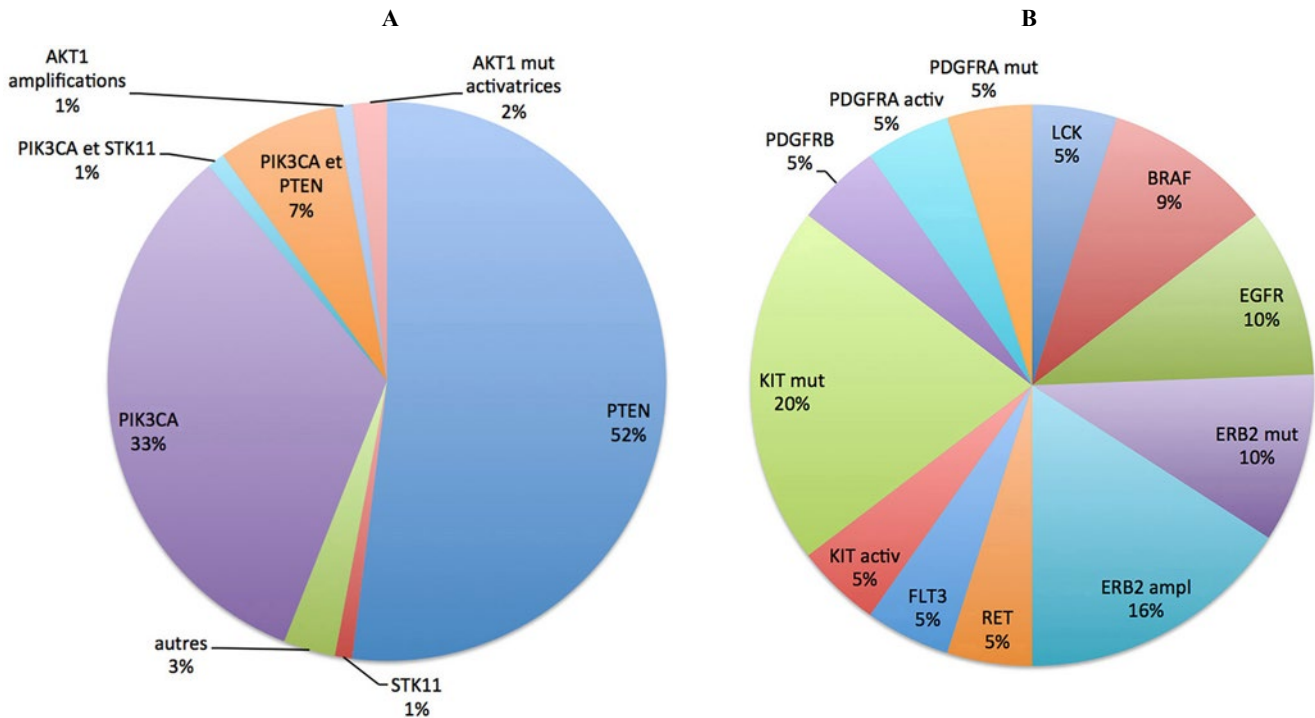


Fig. 1. Distribution des altérations moléculaires PI3K/AKT/mTOR (A) et RAF/MEK (B). © Claire Gervais

le bras expérimental (IC 95 % : 1,7–3,8) et de deux mois dans le bras témoin (1,8–2,1), sans différence significative (HR = 0,88 ; IC 95 % : 0,65–1,19 ; $p = 0,41$). Concernant la tolérance, 43 des 100 patients traités par une thérapie ciblée et 32 des 91 patients (35 %) traités par une chimiothérapie cytotoxique ont présenté un événement indésirable de grades 3–4 ($p = 0,30$).

Commentaires

Cette étude est intéressante en raison de son objectif initial de preuve de concept sur la faisabilité de l'analyse génétique et de l'approche personnalisée. L'absence de différence sur la survie sans progression peut s'expliquer par plusieurs éléments :

- les patients étaient lourdement prétraités (en moyenne trois lignes), rendant faible la probabilité d'efficacité des traitements ;
- toutes les mutations n'ont pas la même importance dans la tumorigenèse : les mutations *drivers* sont présentes dans toutes les cellules, alors que les mutations *passengers* ne concerneront qu'un sous-clone [1] ;
- il existe de nombreux exemples d'échecs de thérapies ciblées dans des essais fondés sur le ciblage d'une

anomalie moléculaire ; Planchard et al. ont rapporté récemment deux cas de résistance à l'AZD9291 de patients présentant une tumeur bronchique non à petites cellules métastatiques mutées EGFR et T790M positive [2]. Des amplifications associées HER2 et MET ont été observées et semblent être responsables d'une perte complète de la mutation T790M. Dans un cas, le profil moléculaire variait en fonction du site de la biopsie (mutation T790M du primitif, mais sauvage en regard des métastases) ;

- toutes les mutations ne confèrent pas la même sensibilité aux thérapies ciblées (exemple des mutations de l'EGFR).

Selon les résultats de SHIVA, il n'y a actuellement pas de place pour la prescription de thérapies ciblées sur des anomalies moléculaires hors indications et hors essais.

Références

1. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. (2012) Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 366: 883–92
2. Planchard D, Loriot Y, André F, et al. (2015) EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. *Ann Oncol* 26: 2073–8

Nivolumab versus everolimus dans le carcinome à cellules rénales au stade avancé

Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. (2015) *N Engl J Med* 373: 1803–13

L. Hirsch pour l'AERIO · D. Loirat (relecture)

Introduction

Depuis 2005, des progrès considérables ont été effectués dans le traitement des carcinomes à cellules rénales grâce aux inhibiteurs de la voie du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et aux inhibiteurs de mTOR (*mammalian target of rapamycin*). La survie globale reste cependant limitée. La surexpression tumorale de PD-L1 (*programmed death ligand*) est associée à un mauvais pronostic dans les carcinomes à cellules rénales, probablement à cause de son action immunosuppressive [1]. Le nivolumab, anticorps monoclonal humain antagoniste de l'immunomodulateur PD-1 (*programmed cell death, ligand de PD-L1*), a montré dans un essai de phase 2 des taux de réponses objectives de 20 à 22 % et une survie globale comprise entre 18,2 et 25,5 mois pour des patients avec des carcinomes rénaux métastatiques [2]. L'objectif de cette étude de phase 3 était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab en comparaison à l'everolimus dans le carcinome à cellules rénales au stade avancé après au moins une ligne de traitement.

Patients et méthodes

Cet essai de phase 3 multicentrique, international, réalisé en ouvert, concernait des patients avec un carcinome rénal à cellules claires, au stade avancé ou métastatique, mesurable selon les critères RECIST et ayant reçu une ou deux lignes de traitements antiangiogéniques. Les patients étaient randomisés avec un ratio de 1:1, soit dans le groupe immunothérapie, et recevaient alors le nivolumab (3 mg/kg) en intraveineux toutes les deux semaines, soit dans le groupe inhibiteur de mTOR, et étaient traités par everolimus (10 mg/j) per os en continu. La maladie était évaluée par imagerie toutes les huit semaines la première année puis toutes les 12 semaines. Le

critère de jugement principal était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient le taux de réponses objectives, la survie sans progression (PFS), la corrélation entre la survie globale et l'expression tumorale de PD-L1 et l'incidence des effets secondaires.

Résultats

D'octobre 2012 à mars 2014, 821 patients ont été randomisés (410 dans le groupe nivolumab, 411 dans le groupe everolimus). La majorité des patients (72 %) était en deuxième ligne après un traitement par antiangiogénique. Les résultats publiés ont été obtenus lors d'une analyse intermédiaire prévue dans le protocole. Ils montraient une médiane de survie globale à 25 mois (IC 95 % : 21,8–non atteinte) pour le groupe nivolumab versus 19,6 mois (IC 95 % : 17,6–23,1) pour l'everolimus, soit un HR de 0,73 (IC 95 % : 0,57–0,93 ; $p = 0,002$) (Fig. 1), avec un $p \leq 0,0148$ qui était le critère de supériorité prédéfini de l'analyse intermédiaire. Le taux de réponses objectives était supérieur avec le nivolumab (25 %) versus l'everolimus (5 % ; $p < 0,001$). La PFS médiane était de 4,6 mois (IC 95 % : 3,7–5,4) pour le nivolumab contre 4,4 mois (IC 95 % : 3,7–5,5) pour l'everolimus (HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,75–1,03 ; $p = 0,11$). Tous les patients ont bénéficié du nivolumab en survie globale, que leur tumeur exprime ou non PD-L1. Les effets secondaires de grades 3–4 étaient rapportés chez 19 % des patients sous nivolumab et 37 % des patients sous everolimus. L'effet secondaire le plus fréquent était l'asthénie pour les patients traités par nivolumab et l'anémie pour ceux traités par l'everolimus.

Commentaires

Il existe un bénéfice en survie globale en faveur du nivolumab en comparaison à l'everolimus chez les patients avec un cancer du rein avancé qui ont reçu un traitement antérieur par antiangiogénique. Cette étude démontre l'efficacité de cette nouvelle classe thérapeutique pour les cancers rénaux à un stade avancé, comme précédemment démontré pour les mélanomes et les cancers bronchiques non à petites cellules

L. Hirsch (✉)
AERIO
e-mail : laure.hirsch@wanadoo.fr

D. Loirat

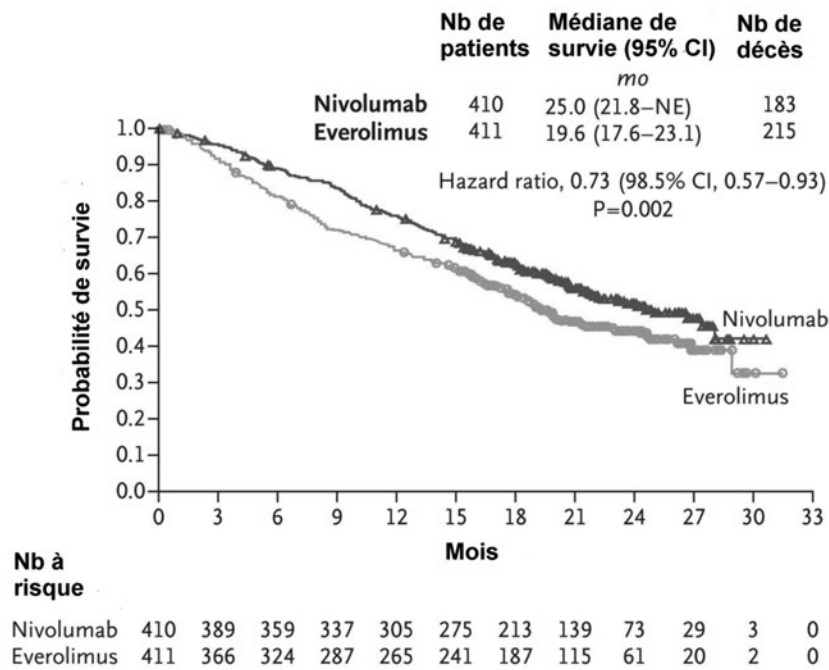


Fig. 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (d'après Motzer et al. [5])

[3-4]. Le profil de tolérance aux traitements est meilleur avec le nivolumab en comparaison à l'everolimus. Dans cet essai, la PFS n'est pas un bon critère de substitution de la survie globale. L'absence de supériorité du nivolumab sur l'everolimus pour la PFS peut être expliquée par un bénéfice retardé en PFS avec le nivolumab. Cette hypothèse est renforcée par l'analyse de sensibilité sur un sous-groupe excluant les progressions et les décès précoces (< 6 mois), qui montre une PFS significativement meilleure dans le groupe nivolumab, suggérant des réponses prolongées chez les patients répondeurs avec cette nouvelle classe thérapeutique. L'expression de PD-L1 tumorale n'est pas prédictive d'un bénéfice au traitement par anti-PD-1 dans le carcinome rénal à la différence du mélanome [3].

Références

1. Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al. (2006) Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 66: 3381-5
2. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. (2015) Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 33: 1430-37
3. Robert C, Long GV, Brady B, et al. (2015) Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372: 320-30
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. (2015) Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373: 1627-39
5. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803-13