

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
Université de Strasbourg - Faculté de pharmacie

# Evaluation rétrospective de la tolérance à l'Avastin® dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules

Mémoire de DES de Pharmacie – UV 3

Auteur : Benjamin Palas

Tutrice : Anne DORY

Novembre 2012



Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
Université de Strasbourg - Faculté de pharmacie

# Evaluation rétrospective de la tolérance à l'Avastin® dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules

Mémoire de DES de Pharmacie – UV 3

Auteur : Benjamin Palas

Tutrice : Anne DORY

Novembre 2012

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

CBNPC : Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules

HTA : HyperTension Artérielle

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IR : Insuffisance Rénale

PS : Performans Status

PA : Paquet-Année

TKI : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

## Plan

Liste des abréviations

Plan

### I. Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules

1. Thérapies des CBNPC
2. Recommandations sur la prise en charge des CBNPC (3)

### II. Avastin® (bévacizumab)

1. Présentation générale
2. Mécanisme d'action
3. Etudes publiées évaluant le bévacizumab dans les CBNPC
4. Tolérance de l'Avastin®
5. Prise en charge des événements indésirables (10)

### III. Evaluation rétrospective de la tolérance à l'Avastin®

1. Objectifs
2. Matériel et méthodes
3. Résultats
4. Discussions
5. Conclusion

Bibliographie

Récapitulatif des données patients

Liste des figures

Liste des tableaux

## I. Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules

Les cancers sont l'une des principales causes de mortalité dans le monde, 7,6 millions de décès (13%) en 2008. Les cancers du poumon arrivent en première place avec 1,37 millions (OMS, Février 2012). En France en 2011, 27731 cas ont été dépistés chez l'homme pour 21282 décès et 11882 cas dépistés chez la femme pour 8132 décès (source InVS).

Selon l'histologie, différents types de cancers pulmonaires sont diagnostiqués, les plus fréquents sont les cancers pulmonaires à grandes cellules ou non à petites cellules (CBNPC) que l'on retrouve dans 75 à 80% des cas. Ceux-ci sont ensuite classés selon la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) qui prend en compte (1):

- la taille et la localisation de la tumeur primitive (Tx à T4),
- le nombre et le site des ganglions lymphatiques qui contiennent des cellules cancéreuses (Nx à N3),
- la propagation du cancer ou métastases vers une partie du corps (Mx à M1).

Selon les classes TNM, les cancers sont ensuite regroupés en stades (0 à IV). Les stades I et II sont dits précoces, les stades III et IV sont dits localement avancés ou métastatiques.

Le stade au diagnostic conditionne la survie. Cependant, la pathologie étant longtemps asymptomatique, le diagnostic est le plus fréquemment tardif (70 à 85% de stades III ou IV au diagnostic).

Tableau I Cancer du poumon non à petites cellules, fréquence et survie par stade (1)

	Fréquence au diagnostic	Survie relative à 5 ans <sup>1</sup>
<b>Cancer localisé</b> STADES I ET II	15 à 30 %	52,6 %
<b>Cancer localement avancé</b> STADE III	20 %	23,7 %
<b>Cancer métastatique</b> STADE IV	40 à 55 %	3,8 %

### 1. Thérapies des CBNPC

Les CBNPC font intervenir 3 types de traitement, associés ou non entre eux. Il y a les traitements dits locorégionaux : la chirurgie et la radiothérapie, ainsi que le traitement systémique : les chimiothérapies.

La chirurgie consiste en l'ablation complète de la tumeur, soit par lobectomie soit par pneumonectomie. Elle est utilisée dans les stades I et II des CBNPC, parfois pour les stades IIIA. La radiothérapie est une irradiation de la tumeur et des ganglions locorégionaux. C'est une alternative à la chirurgie dans les stades II non résecables ou pour les patients non opérables au stade I. Elle est indiquée comme le traitement de référence des stades III. Elle est également indiquée pour le traitement palliatif des métastases osseuses ou cérébrales.

La chimiothérapie peut intervenir à tous les stades de la maladie, en association à la chirurgie ou à la radiothérapie.

Les molécules disponibles dans cette indication sont (2) :

- carboplatine et cisplatine : les sels de platine sont des alkylants de l'ADN, inhibant la réplication et la transcription.
- gemcitabine : analogue de la pyrimidine, son effet cytotoxique est dû à l'inhibition de la ribonucléotide réductase, qui produit des désoxynucléosides triphosphates destinés à la synthèse de l'ADN. Cette inhibition entraîne une réduction des concentrations de désoxynucléosides, puis elle entre en compétition avec les désoxynucléosides pour être incorporée dans l'ADN, entraînant l'apoptose.
- pemetrexed (Alimta®) : analogue de l'acide folique, il inhibe plusieurs enzymes folates-dépendantes, la thymidylate synthétase, la dihydrofolate réductase et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase.
- vinorelbine : vinca-alcaloïde, elle inhibe la polymérisation de la tubuline, provoquant la mort cellulaire en interphase.
- paclitaxel et docetaxel : taxanes, ils stimulent la polymérisation de la tubuline et stabilisent les microtubules, inhibant la réorganisation du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose
- plus rarement : mitomycine (hors AMM) et ifosfamide, qui sont des agents alkylants formant des adduits d'ADN.

Des thérapies ciblées sont aussi indiquées dans les CBNPC :

- bévacizumab : c'est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance endothélial (VEGF) qui permet d'inhiber la néovascularisation tumorale.
- géfitinib, erlotinib et crizotinib : sont des inhibiteurs de des fonctions Tyrosine Kinase de l'EGFR. Ces fonctions ne sont pas exprimées dans les gènes normaux. Elles nécessitent une mutation activatrice.
  - Géfitinib et erlotinib : ce sont des molécules inhibitrices et sélectives de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique et sont un

traitement efficace pour les patients ayant une tumeur avec mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR.

- Crizotinib : Le crizotinib est une molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogéniques (fusion du gène ALK et certaines mutations d'ALK).

## 2. Recommandations sur la prise en charge des CBNPC (3)

### Stade I et II

Le traitement de référence est la chirurgie parfois avec des traitements adjuvants. En cas de contre-indication ou de refus du patient, une radiothérapie est recommandée. Une chimiothérapie concomitante peut être envisagée.

### Stade III

Le traitement de référence est la chirurgie selon la résecabilité de la tumeur et de l'opérabilité du patient.

### Stade IV : Traitement de première ligne

La stratégie thérapeutique repose sur la présence d'une mutation du gène de l'EGFR, l'histologie de la tumeur, le performans status et les comorbidités associées.

- Tumeur sans mutation activatrice de l'EGFR :

Le traitement de référence repose sur une bithérapie associant du cisplatine à une molécule dite de troisième génération (gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine et pemetrexed si l'histologie est non épidermoïde), le choix de la molécule dépendant du terrain du patient. En cas de contre-indication au cisplatine, celui-ci peut être substitué par le carboplatine ayant la même efficacité mais plus d'effets secondaires. En cas de contre-indication aux sels de platine, une bithérapie associant 2 molécules de troisième génération peut être proposée.

En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde, le bévacizumab peut être associé au doublet de platine dès la première ligne

La durée optimale de traitement est de 4 à 6 cycles de chimiothérapie. Le bévacizumab sera maintenu jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

- Tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR

Le traitement de référence est le traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) en première ou deuxième ligne. Le géfitinib est le seul TKI à avoir montré un bénéfice en première ligne contrairement à l'erlotinib. Ils sont maintenus jusqu'à progression de la maladie.

Le choix de la chimiothérapie est identique au choix pour les tumeurs sans mutation de l'EGFR.

- Si le statut mutationnel de l'EGFR n'est pas connu :

- si le PS est de 0 ou 1 le traitement est identique aux tumeurs sans mutation de l'EGFR
- si le PS est >2, il est recommandé de rechercher le statut EGFR

#### **Stade IV : Traitement de maintenance**

En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde, une monothérapie par pemetrexed peut être proposée jusqu'à progression si le traitement de première ligne a été un doublet de platine avec de la gemcitabine ou un taxane. Si le traitement de première ligne comportait du bévacizumab, celui-ci sera maintenu jusqu'à progression.

#### **Stade IV : Traitement de deuxième ligne**

- tumeur sans mutation activatrice du gène de l'EGFR

Le traitement consistera en une monothérapie par une molécule de troisième génération : pemetrexed (tumeur à prédominance non épidermoïde) ou docetaxel ; ou par l'erlotinib. Le traitement est maintenu jusqu'à progression.

- tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR

Si la première ligne n'était pas le géfitinib, un TKI en deuxième ligne peut être proposé jusqu'à progression de la maladie et quel que soit le PS du patient. Si le patient était traité par géfitinib en première ligne, un TKI n'est pas recommandé, le traitement repose alors sur une chimiothérapie.

#### **Prise en charge symptomatique**

- symptômes thoraciques (toux, hémoptysie, douleur thoracique et dyspnée) : une radiothérapie peut être proposée
- obstruction bronchique : traitement désobstructif par radiothérapie, technique laser, thermo coagulation ou cryothérapie.
- métastases cérébrales : radiothérapie cérébrale
- épanchement pleural symptomatique : talcage pleural

A ce jour, tous les patients doivent bénéficier dès le diagnostic d'une recherche de mutation du récepteur à l'EGF afin de bénéficier d'un traitement par géfitinib Iressa® ou erlotinib Tarceva® en 1<sup>ère</sup> ligne en cas de mutation de l'exon 19, ou par crizotinib Crizotinib® (ATU de cohorte) en cas de translocation EML4-ALK.

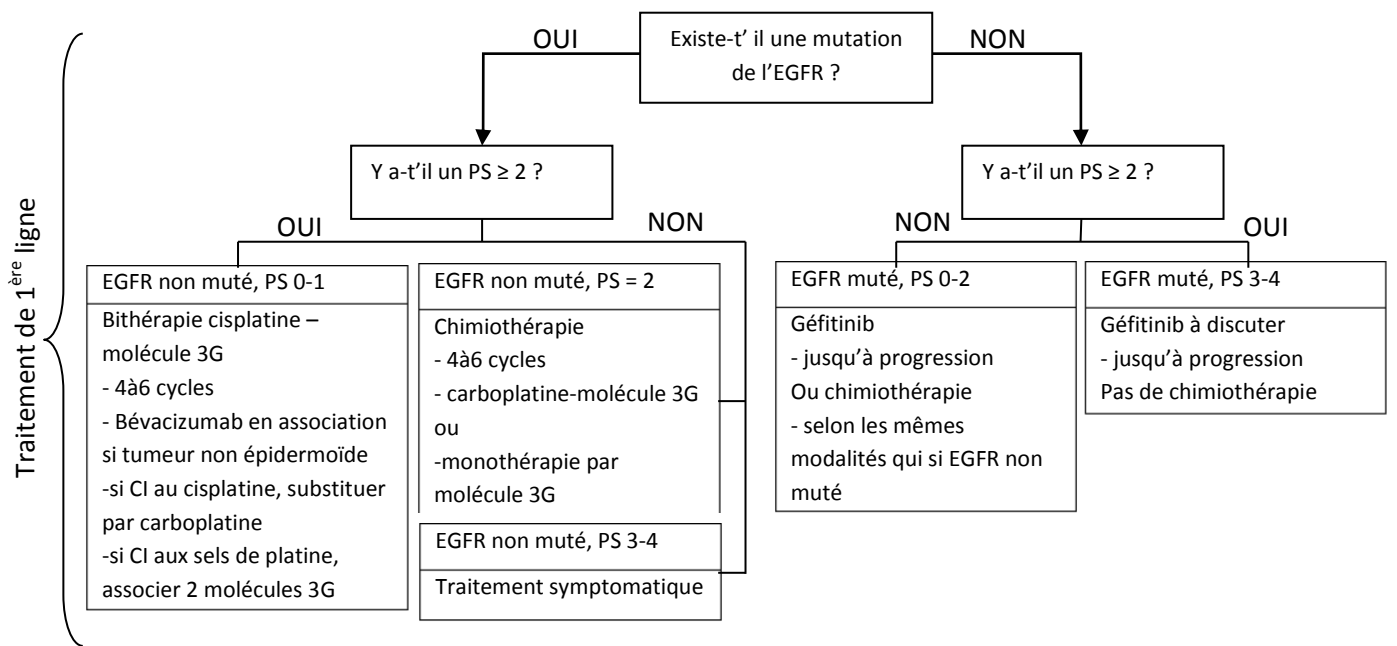


Figure 1 Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des CBNPC de stade IV

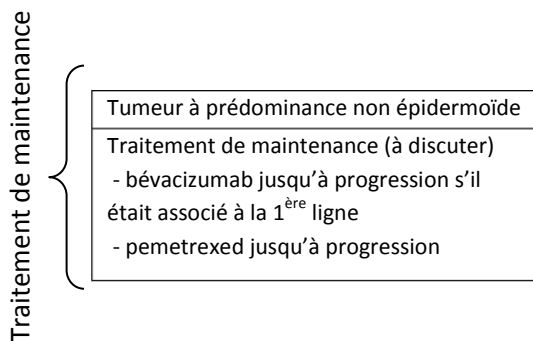


Figure 2 Traitement de maintenance

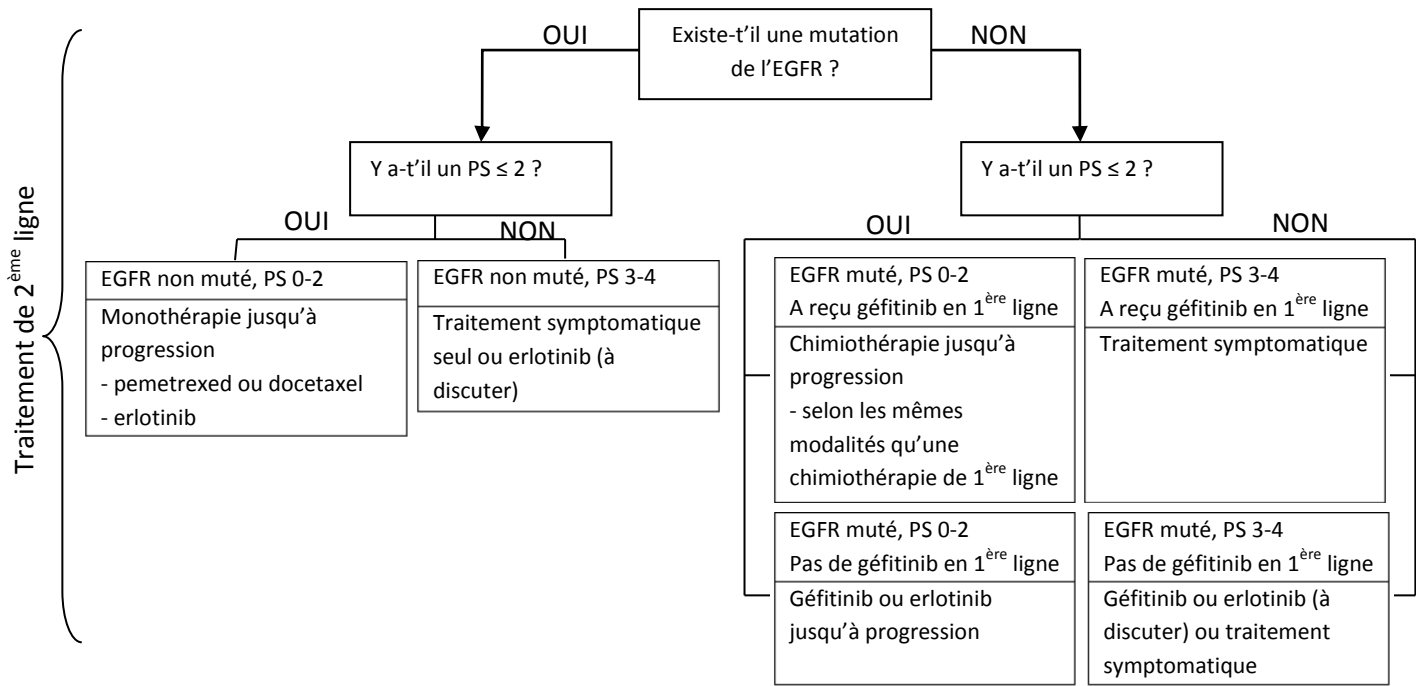


Figure 3 Traitement de 2ème ligne des CBNPC de stade IV

## II. Avastin® (bévacicumab)

### 1. Présentation générale

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant. Il dispose d'une AMM centralisée en France depuis le 12 janvier 2005 pour le cancer colorectal et d'une extension d'AMM dans les CBNPC depuis mai 2008. Avastin®, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, en induction et en maintenance (2).

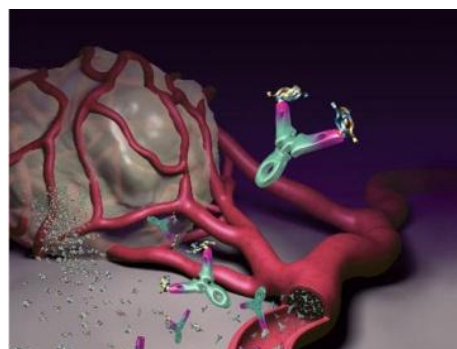


Figure 4 Représentation du mécanisme d'action de bévacizumab

### 2. Mécanisme d'action

Lorsqu'une tumeur ou une métastase croît, l'apport en oxygène et nutriment des réseaux vasculaires locaux sont insuffisants. Les cellules tumorales sécrètent alors de facteurs de croissance vasculaires, le VEGF, pour recruter et développer des vaisseaux sanguins. Cette néovascularisation tumorale a 2 rôles dans l'évolution des pathologies cancéreuses. Elle permet tout d'abord le développement de la tumeur en apportant les nutriments essentiels à sa survie et à sa prolifération. Puis elle permet en retour la dissémination de cellules tumorales formant les métastases.

Le bévacizumab reconnaît et fixe le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), l'empêchant de se lier à son récepteur et d'agir sur la croissance des vaisseaux sanguins. La néovascularisation des tumeurs est alors freinée, diminuant l'apport en oxygène et nutriment aux cellules cancéreuses.

Le VEGF permet aussi le maintien des réseaux vasculaires déjà existants, le bévacizumab agit donc aussi sur les tumeurs développées. La baisse de stimulation par le VEGF induit une régression des vaisseaux, et la disparition des plus petits capillaires néo formés.

### 3. Etudes publiées évaluant le bévacizumab dans les CBNPC

#### Etude ECOG 4599 (4)

Les auteurs ont montré dans cette étude de phase III randomisée multicentrique sur 878 patients que comparativement à une chimiothérapie à base de sel de platine, l'association au

bévacizumab augmentait la survie globale (médiane de survie en mois : 12.3 VS 10.3 ; p=0.003), ainsi que la survie sans progression (progression free survival PFS en mois : 6.4 VS 4.8 ; p<0.0001). Le taux de survie à 1 an a été de 51% dans le groupe bévacizumab contre 44% dans le groupe placebo. 46,7% des patients ont reçu 1 à 6 administrations, 32.2% en ont reçu 7 à 12 et 21.1% 13 administrations ou plus.

Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  rapportés ont été une neutropénie (25.5% vs 16.8), de l'hypertension (7% vs 0.7%), une protéinurie (13cas vs 0), des saignements (4.4% vs 0.7%), des hémoptysies, des hémorragies du SNC et 5cas d'hémorragie pulmonaire fatale.

#### **Etude Sail (5)**

Il s'agit d'une étude non comparative, internationale et multicentrique de phase IV financée par Roche qui a eu lieu entre 2006 et 2008 afin d'évaluer principalement la tolérance de l'Avastin® et secondairement son efficacité dans la pratique clinique. 2212 patients ont été enrôlés dans cette étude dans 40 pays, 3 patients des HUS y ont participé. Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  rapportés dans le cadre de cette étude sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau II Incidence des effets indésirables de grade  $\geq 3$  recensés dans l'étude SAil**

Effet indésirable	Incidence (%)
Thromboembolisme	8
Hypertension	6
Saignement	4
Protéinurie	3
Hémorragie pulmonaire	1

#### **Etude Avaperl1 (6)**

L'objectif de cette étude de phase III est d'évaluer l'intérêt du bévacizumab seul ou associé au pemetrexed en maintenance après une première ligne comportant le bévacizumab, cisplatine et pemetrexed. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. 376 patients étaient éligibles mais seuls 253 ont été randomisés.

La médiane de survie sans progression est de 10,2 mois dans le bras bévacizumab+pemetrexed VS 6.6 pour le bras bévacizumab seul (p<0.001).

Les effets indésirables rapportés sont : neutropénie (8%), embolisme (3%), hypertension, anémie, fatigue, nausée, vomissement, diarrhée, hyperglycémie, pneumonie et dyspnée. Les effets les plus graves ont été des pneumonies, des dyspnées, des embolismes pulmonaires, des neutropénies, des insuffisances rénales.

#### **Autres études (7)**

Il y a eu de nombreuses autres études avec du bévacicumab en première ligne de traitement des CBNPC. Certaines avaient pour objectif d'établir la sécurité d'utilisation du bévacicumab, d'autres de montrer son efficacité. Les données de survies de ces études sont résumées dans le tableau ci-après :

Tableau III Résumé des études avec du bévacicumab en première ligne de traitement des CBNPC

Etude (année)	Traitement	Phase	Patients	Survie médiane sans progression	Survie médiane globale
Johnson et al (2004)	Carboplatine, paclitaxel+bévacicumab 7.5mg/kg	II	99	4.3	11.6
	Carboplatine, paclitaxel+bévacicumab 15mg/kg			7.4	17.7
	Carboplatine+paclitaxel			4.2	14.9
Sandler et al (2006), ECOG4599	Carboplatine, paclitaxel +bévacicumab	III	878	6.2	12.3
	Carboplatine + paclitaxel			4.5	10.3
Patel et al (2009)	Pemetrexed, carboplatine + bévacicumab	II	50	7.8	14.1
Reck et al (2009)	Cisplatine, gemcitabine + bévacicumab 7.5mg/kg	III	1043	6.7	13.6
	Cisplatine, gemcitabine + bévacicumab 15mg/kg			6.5	13.4
	Cisplatine + gemcitabine			6.1	13.1
William et al (2010)	Carboplatine, vinorelbine + bévacicumab	II	40	7.9	16.5
Areses Manrique et al (2010)	Cisplatine, vinorelbine + bévacicumab	II	49	6	14.7
Wozniak et al (2010)	Bévacicumab en première ligne, le traitement est au choix	IV	1697	6.7	13.6

Etude ARIES	de l'investigateur				
Crino et al (2010) Etude SAiL	Bévacizumab en première ligne, le traitement est au choix de l'investigateur	IV	2212	7.8	14.6

#### 4. Tolérance de l'Avastin®

Les études cliniques menées sur plus de 3500 patients ont établi que les effets indésirables les plus graves étaient des perforations intestinales (incidence < 1%), des hémorragies et des thromboembolismes artérielles. Cependant les effets les plus fréquemment rencontrés sont l'hypertension artérielle (HTA), le retard à la cicatrisation, l'asthénie, les troubles digestifs et les douleurs digestives, la protéinurie et l'hémorragie. Les études cliniques suggèrent que l'HTA et la protéinurie seraient dose-dépendants (2).

Le mécanisme impliqué dans l'HTA est la baisse de synthèse de NO par les cellules endothéliales non stimulées par le VEGF, il y a donc une vasoconstriction qui augmente les résistances périphériques et la pression artérielle. L'effet du rein sur la pression artérielle n'est impliqué que dans les traitements prolongés. Les inhibiteurs du VEGF sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables habituels des cytotoxiques ne semblent pas retrouvés, tels que neutropénie, alopecie ou myélosuppression.

Plusieurs mécanismes sont mis en cause dans la protéinurie (8). L'hypertension est l'une des principales causes de protéinurie, c'est le syndrome de protéinurie post exercice. Cependant des auteurs (9) ont montré que l'atteinte glomérulaire précédait l'hypertension, qui n'est donc pas la seule étiologie. Un autre mécanisme proposé est la production de VEGF par les podocytes glomérulaires. Le facteur agit sur l'endothélium glomérulaire fenêtré. L'inhibition du VEGF par le bévacizumab induit une diminution de la fenestration, une diminution du nombre de podocytes et une prolifération des cellules endothéliales glomérulaires.

Selon les RCP de l'Avastin®, celui-ci n'est contre indiqué qu'en cas d'hypersensibilité à l'un des composants ou de grossesse, cependant, il y a des critères de non indication qui découlent de mode d'action du produit. Ces critères sont ceux de non inclusion lors des essais cliniques : hémoptysies au cours des 3 mois précédents, tumeurs envahissant de gros vaisseaux, métastases du système nerveux central même traitées, chirurgie majeure, cancers broncho pulmonaires à prédominance épidermoïde car le risque hémorragique est important.

#### 5. Prise en charge des évènements indésirables (10)

- HTA

Une HTA de grade 3 ou 4 survient chez environ 10 à 15% des patients, surtout chez les patients prédisposés ou âgés. Elle est un signe d'efficacité du produit mais impose la surveillance de la fonction rénale par la recherche d'une protéinurie. Elle est généralement contrôlable par des antihypertenseurs classiques à l'exception des inhibiteurs calciques non dihydropyridiques en raison des risques de bradycardie, de torsade de pointe et d'allongement de l'espace QT. L'HTA est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Lorsqu'elle n'est plus contrôlée, il est nécessaire d'interrompre le traitement par Avastin®.

- Protéinurie

L'incidence de la protéinurie de tous grades pendant le traitement par Avastin® est de 21 à 64% selon les études. La recherche d'une protéinurie par bandelette urinaire doit être réalisée avant chaque administration. En cas de résultat négatif ou 1+, il n'est pas nécessaire de la quantifier. Si le résultat est 2+ ou 3+, il est alors nécessaire de la quantifier précisément sur 24h afin de décider de la poursuite du traitement :

- <1g/24h : le traitement par Avastin® peut être poursuivi et le traitement anti hypertenseur doit comporter un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
- 1 à 3g/24h : le traitement par Avastin® peut être maintenu mais sur avis d'un néphrologue, la surveillance devra être mensuelle et le contrôle antihypertenseur devra comporter un IEC ou un ARA2
- >3g/24h : un traitement à visée anti-protéinurique par IEC ou ARA2 doit être instauré, le traitement par Avastin® peut être poursuivi sur avis du néphrologue.

- Complications hémorragiques

Il est recommandé d'interrompre le traitement par Avastin® 4 à 6 semaines avant l'intervention, cependant, en cas d'intervention non programmée il convient de rester prudent.

- Thromboses

L'association bévacizumab et anticoagulants n'est pas contre indiquée, de même qu'une phlébite n'impose pas l'arrêt du traitement. La survenue d'un accident thromboembolique sévère impose l'arrêt du traitement par Avastin®.

### **III. Evaluation rétrospective de la tolérance à l'Avastin®**

#### **1. Objectifs**

Cette étude est une enquête de pratique ayant pour objectif d'évaluer la tolérance du bévacizumab chez les patients atteints de CBPNC traités aux HUS. Les objectifs secondaires sont d'évaluer les indications ayant conduit à la prescription d'Avastin®, les coûts de traitement et le devenir des patients.

#### **2. Matériel et méthodes**

Les données démographiques et cliniques ont été recueillies à l'aide d'une grille validée par le chef du service de pneumologie et les pharmaciens référents.

L'étude porte sur les patients atteints de CBNPC traités par Avastin® entre 2005 et 2011 aux HUS, y compris les patients inclus dans des essais cliniques.

L'intoxication tabagique des patients prend en compte l'exposition au tabac ou à d'autres facteurs de risque de cancer broncho-pulmonaire, le statut de fumeur ou ex-fumeur, et la consommation de tabac en paquet-année (PA).

Le traitement par Avastin® a été évalué en tenant compte du type histologique, du stade, du Performans Status (PS), de la chimiothérapie associée, du nombre de cures, des posologies et des doses administrées.

La réponse aux traitements est évaluée par la survie sans progression, la survie globale, les motifs d'arrêt de traitement et les effets indésirables rencontrés pendant le traitement par Avastin®. Les effets secondaires sont gradés selon les critères du Common Terminology for Adverse Events version 4.0 (CTAE v4.0).

### 3. Résultats

La cohorte étudiée comporte 19 patients traités par bevacizumab entre 2005 et 2011 pour CBNPC.

#### A. Données démographiques et facteurs de risque

Le tableau III présente la répartition des patients selon le sexe, le sexe ratio est de 3.75

Tableau IV Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
Homme	15	79
Femme	4	21

La figure 3 représente la distribution des âges des patients au moment du diagnostic. L'âge moyen est de 60ans [55.3 ; 64.7]

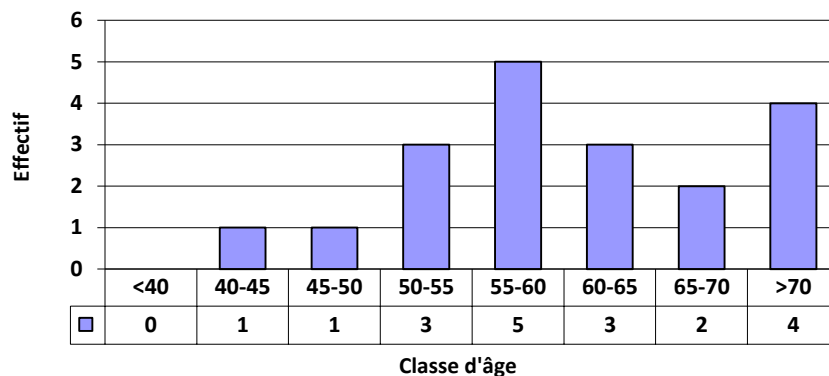


Figure 5 Répartition des patients selon la classe d'âge

Les facteurs de risque de cancer bronchopulmonaires sont principalement l'intoxication tabagique, le tableau IV montre les facteurs retrouvés chez ces patients. Pour les fumeurs actifs, le nombre de paquet-année (PA) est très variable, entre moins d'un PA à plus de 50PA.

Tableau V Tabagisme et autres facteurs de risques

Tabagisme actif sévère	15
Tabagisme actif non sévère	1
Tabagisme passif	1
Conditions professionnelles (amiantes, farines, poussières,...)	2

Les types histologiques de CBNPC étaient majoritairement des adénocarcinomes, avec un stade IV.

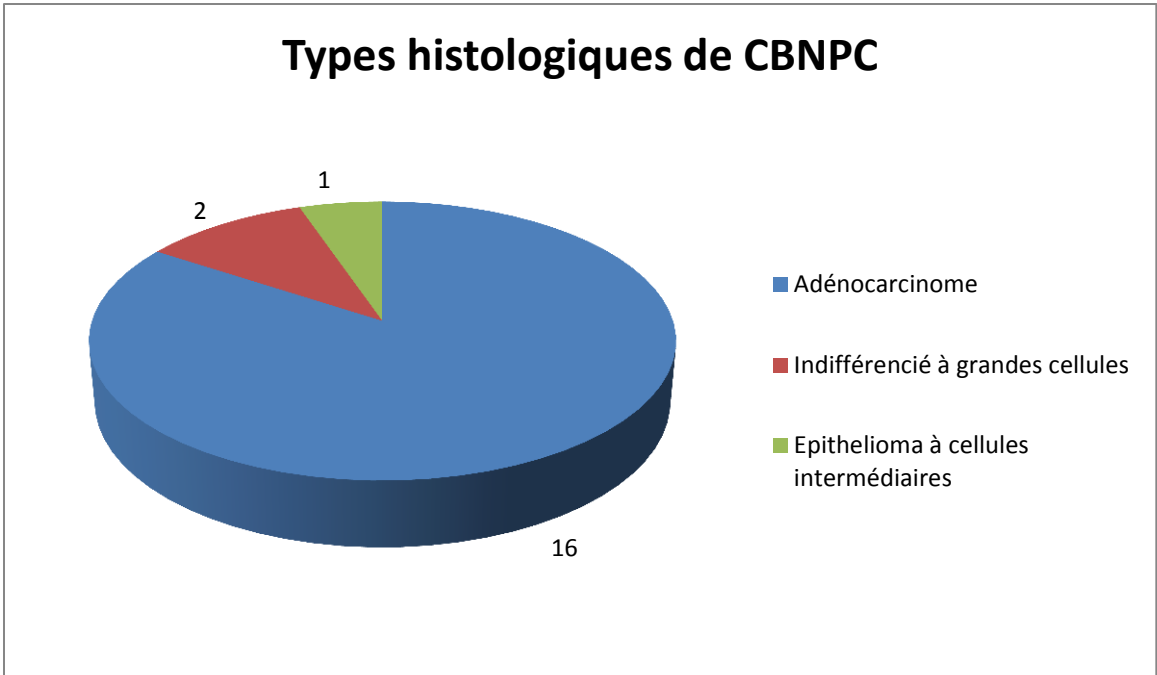


Figure 6 Types histologiques de CBNPC

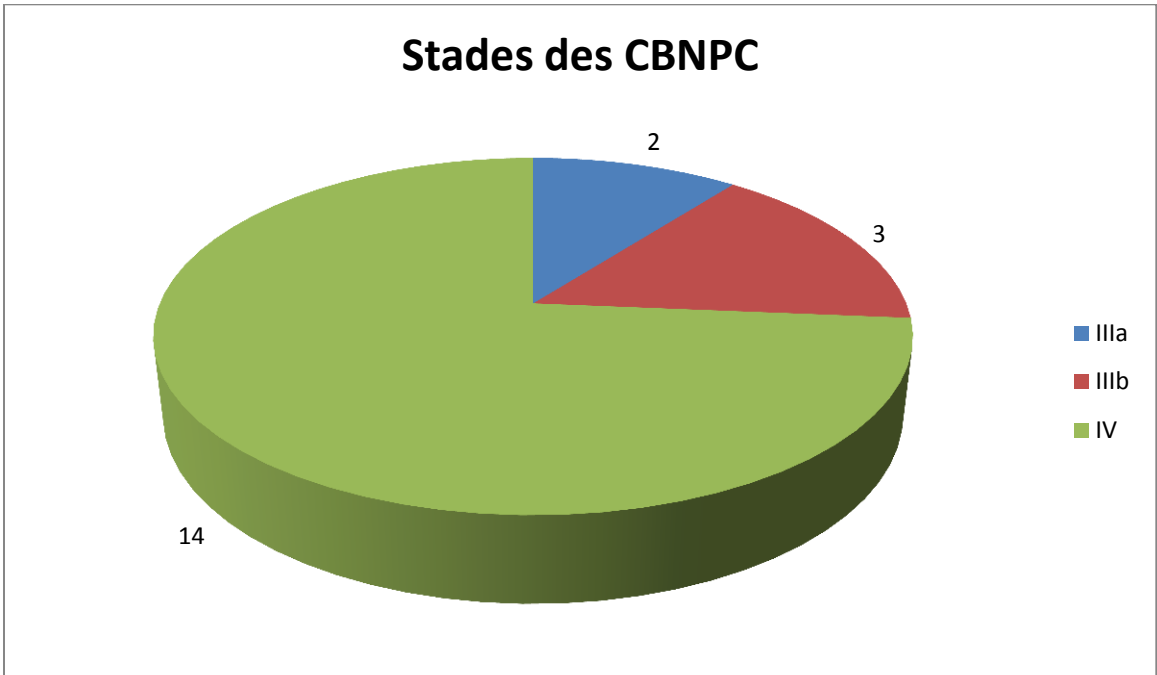


Figure 7 Stades des CBNPC

Pour 100% des patients, le performans status bon, il était de 0 pour 13 patients et 1 chez 6 patients..

## B. Traitements

Les chimiothérapies comportant l'Avastin® sont détaillées dans le tableau VI.

Tableau VI Détail des lignes de chimiothérapie comportant l'Avastin®

Ligne de chimiothérapie comportant l'Avastin®		1 <sup>ère</sup> ligne	14
		Autre	5
Posologie de l'Avastin®	7.5mg/kg d'emblée		6
	15mg/kg puis réduction à 7.5mg/kg		2
	15mg/kg		11
Chimiothérapie associée	cisplatine	pemetrexed	1
		gemcitabine	5
		docetaxel	2
	carboplatine	paclitaxel	6
		gemcitabine	1
	Autre	Paclitaxel seul (2 <sup>ème</sup> ligne)	1
		Docetaxel seul (protocole SAiL)	1
		Erlotinib seul (4 <sup>ème</sup> ligne)	1
Mitomycine-Ifosfamide (6 <sup>ème</sup> ligne)		1	
Motif d'arrêt de traitement		Toxicité	6
		Progression	11
		Autre	2

Les prescriptions d'Avastin® qui n'étaient instaurées pas en 1<sup>ère</sup> ligne l'ont été en 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et même en 6<sup>ème</sup> ligne pour l'un des patients.

Les principaux motifs d'arrêt ont été soit la toxicité de la chimiothérapie, liée ou non à l'Avastin®, ou une progression tumorale mise en évidence par radiographie ou par l'élévation des marqueurs tumoraux. Les 2 autres motifs étaient indépendants du traitement, un patient a été hospitalisé suite à une fracture, l'autre a interrompu la chimiothérapie pour être traité par radiofréquence pour des métastases.

Le tableau VII indique le nombre de cures reçues. La moyenne du nombre de cure est de 8 cures par patient La dose totale moyenne administrée est de 7025mg, soit un coût moyen total de 22500euros.

Tableau VII Répartition du nombre de cures reçues

Nombre de cures	Effectif
1 ou 2	4
3 ou 4	4
5 ou 6	5
>6	6

La survie sans progression est représentée par une fonction de survie cumulée par la méthode de Kaplan-Meier sur la figure 8. Elle est exprimée en mois, entre le début de la chimiothérapie comportant de l'Avastin® jusqu'à l'arrêt du traitement. Le tableau VIII détaille la moyenne et la médiane de survie sans progression.

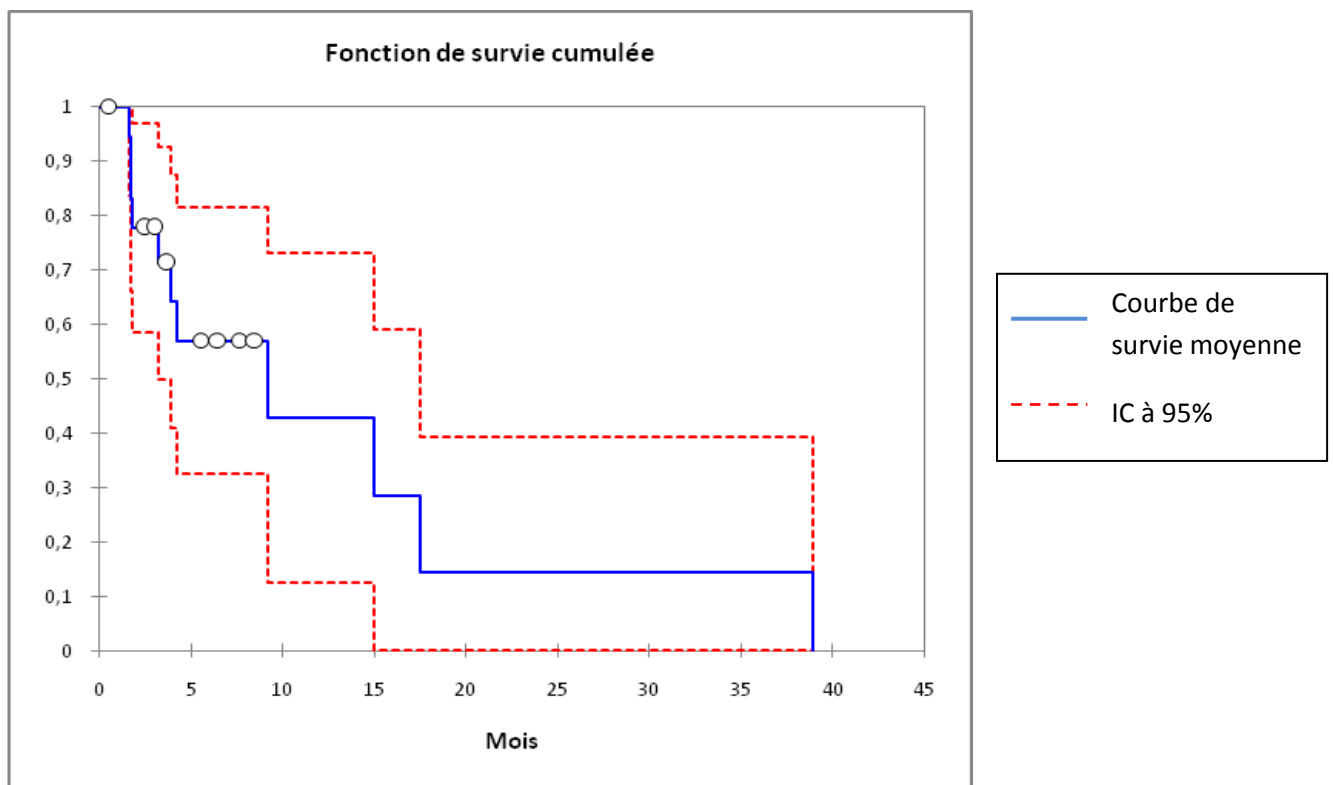


Figure 8 Courbe de survie sans progression (en mois) et IC95%

Tableau VIII Survie sans progression (en mois)

	Survie sans progression en mois	IC à 95% (Greenwood)
Moyenne	12,7	[4,7 ; 20,7]
Médiane	9,25	[3,3 ; 17,5]

La figure 9 représente l'évolution de la survie globale, entre la date du diagnostic et la date de décès, exprimée en mois. Le tableau IX détaille la moyenne et la survie médiane.

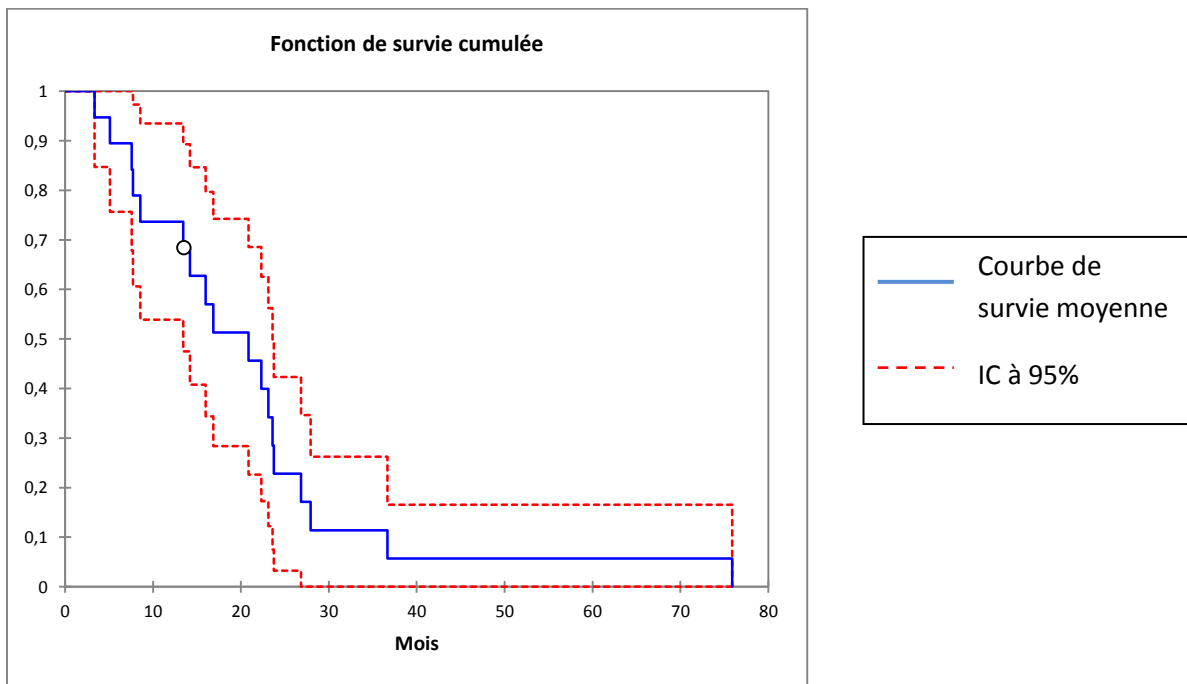


Figure 9 Survie globale (en mois et IC95%)

Tableau IX Survie globale (en mois)

	Survie globale	IC à 95% (Greenwood)
Moyenne	21,1	[13,5 ; 28,7]
Médiane	20,9	[13,4 ; 23,6]

### C. Effets secondaires recensés

La liste des effets secondaires rapportés, leur gravité et leur fréquence sont donnés dans le tableau X.

Tableau X Fréquence et gravité des effets indésirables

Grade	Nombre de patients affectés	% de patients affectés	Grade non déterminé	Grade 1	%	Grade 2	%	Grade 3	%	Grade 4	%	Grade >3 % de patients	% décrit dans les études
Neutropénie	7	37	1					4	57	2	29	31.5	8-25.2
Anorexie	6	32	6										
Asthénie	6	32	5	1	17								
Epistaxis	5	26	1			4	80						
Protéinurie	4	22		2	50	1	25	1	25			5.2	1.4-3
Alopécie	3	16				2	67	1	33			5.2	
HTA	3	16				2	67	1	33			5.2	7-8
Dermatologie	3	16		2	67			1	33			5.2	
Thrombo-embolisme	2	11	1			1	50						3-8
Thrombopénie	2	11		1	50			1	50			5.2	
IR	2	11	2										
Anémie	2	11				2	100						
N/V	2	11		2	100								
Perforation du sigmoïde	1	5						1	100			5.2	
Hémorragie	1	5		1	100								4-4.4
Arthralgie	1	5	1										
Diarrhée	1	5	1										
Hématurie	1	5				1	100						

Les principaux effets indésirables imputables à l'Avastin® sont l'HTA, les thromboembolismes, les manifestations rénales (IR, protéinurie, hématurie) et les manifestations hémorragiques (hémorragies, épistaxis, perforations intestinales et du sigmoïde)

#### 4. Discussions

Tous les patients traités l'ont été pour des cancers broncho pulmonaires non épidermoïdes.

14 traitements (73%) étaient en première ligne, tandis que 5 ont été initiés en 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et même 6<sup>ème</sup> ligne. Les protocoles les plus utilisés en association étaient carboplatine-paclitaxel (6 patients) et cisplatine-gemcitabine (5 patients). Parmi les 6 patients traités par Avastin® hors AMM, un patient a reçu Avastin® en 2<sup>ème</sup> ligne associé au paclitaxel sur avis d'un médecin de l'institut Gustave Roussy. Un autre patient était inclus dans un essai clinique pour un TKI, après l'essai il a reçu une unique cure de cisplatine-pemetrexed par erreur puis carboplatine-paclitaxel-bévacizumab.

Il y a eu une progression tumorale chez 11 patients, nécessitant un changement de ligne.

6 traitements ont été arrêtés suite à la toxicité de la chimiothérapie, 3 sont attribuables à l'Avastin® (HTA, protéinurie et perforation du sigmoïde), 2 à une mauvaise tolérance générale au traitement et 1 arrêt est dû à une réaction d'hypersensibilité au paclitaxel.

Pour 2 patients la cause d'arrêt est indépendante de la chimiothérapie : 1 patient a eu une fracture et a été hospitalisé, 1 patient a été traité par radiothérapie pour des métastases.

Les effets indésirables recensés ne semblent pas éloignés des fréquences rapportées dans les études internationales. Les variations étant principalement dues au faible effectif de patients traités aux HUS : neutropénie 32% vs 25.5%, HTA 5% vs 7%, un cas de protéinurie nécessitant l'arrêt du traitement et un cas d'épistaxis sévère nécessitant l'hospitalisation du patient. Une perforation du sigmoïde, un effet rare (<1%) mais grave a été constaté chez un patient.

La survie sans progression et la survie globale ne sont pas différentes de celles des études. La figure 10 représente l'histogramme des données de survie des études disponibles et de la cohorte des HUS dans l'indication des CBNPC ayant été traité par Avastin®.

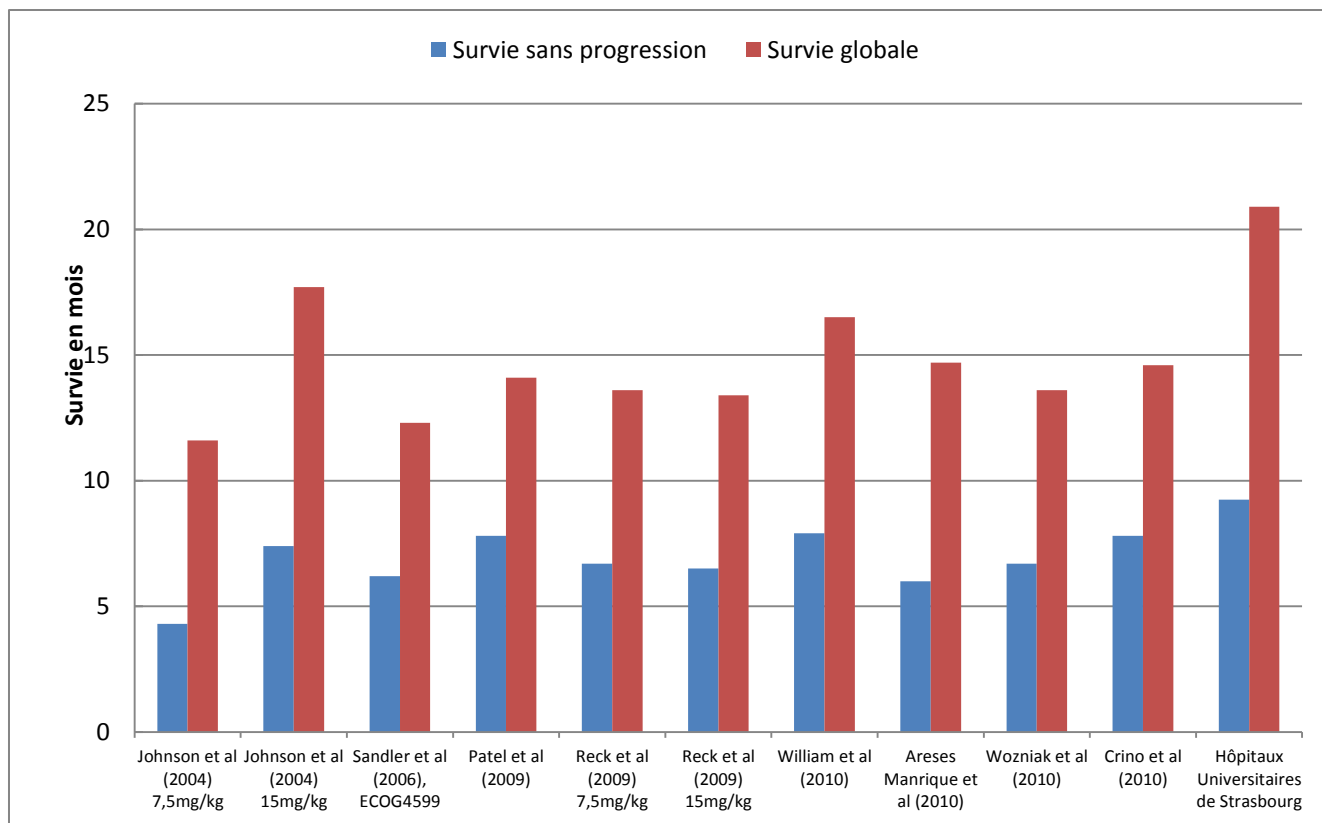


Figure 10 Survies sans progression et globale des études disponibles.

## 5. Conclusion

19 patients ont été traités par Avastin® pour CBNPC, dont 13 patients selon les recommandations de bon usage. Les survies sans progression et les survies médianes sont voisines de celles décrites dans la littérature. La nature des effets indésirables rencontrés et leur gravité sont comparables à ceux rapportés par les études cliniques publiées compte-tenu du faible effectif traité. La cause d'arrêt du traitement est le plus souvent une progression tumorale. Cependant, certains effets rares de par leur fréquence ou leur gravité sont survenus tels que la perforation du sigmoïde ou une HTA de grade 3 nécessitant l'arrêt immédiat de l'Avastin®. La plupart des autres effets observés sont décrits comme mineurs ou sont attribuables aux autres molécules associées, notamment la neutropénie, l'anorexie et l'asthénie.

L'Avastin® est très peu utilisé aux HUS en raison du rapport bénéfice/risque défavorable et de la balance bénéfice/coût, ce qui explique le faible nombre de patients traités en 7ans pour environ 700 CBNPC dont 80% d'adénocarcinomes sur la même période.

## Bibliographie

1. **Institut National du Cancer.** Les cancers bronchiques non à petites cellules. [En ligne] 11 Septembre 2009. [Citation : 02 Avril 2012.] <http://www.e-cancer.fr>.
2. *Dictionnaire Vidal.* 2012.
3. **INCa.** Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. Boulogne-Billancourt : s.n., Septembre 2010.
4. **Alan Sandler, M.D., Robert Gray, Ph.D., Michael C. Perry, M.D., Julie Brahmer, M.D., Joan H. Schiller, M.D., Afshin Dowlati, M.D., Rogerio Lilenbaum, M.D., and David H. Johnson, M.D.** *Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer.* s.l. : New England Journal of Medicine, 14 Decembre 2004. Vol. 355, pp. 2542-2550.
5. **Lucio Crinò, Eric Dansin, Pilar Garrido, Frank Griesinger, Janessa Laskin, Nick Pavlakis, Daniel Stroiakovski, Nick Thatcher, Chun-Ming Tsai, Yi-long Wu, Caicun Zhou.** *Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study.* s.l. : The Lancet Oncology, Aout 2010. Vol. 11, 8, pp. 733-740.
6. *AVAPERL1 (MO22089): Maintenance (mtc) bevacizumab (bev) with or without pemetrexed (pem) in patients (pts) with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) treated with first-line (1L) bev-cisplatin (cis)-pem.* **F. Barlesi, A. Scherpereel, R. Gervais, V. A. Gorbunova, A. Vikström, M. Ahn, J. Kim, A. Chella, J. Aerts, N. Ferrer, J. M. Trigo Perez, B. Lutiger, A. Rittmeyer.** [éd.] ASCO annual meeting. s.l. : Journal of Clinical Oncology, 2011. Vol. 29. 7562.
7. **Blanchard, David.** Bevacizumab in non small cell lung cancer : a review. [éd.] Anticancer therapy. s.l. : Expert Reviews, 2011. pp. 1163-1179.
8. **Hassane Izzedine, Christophe Massard, Jean-Philippe Spano, François Goldwasser, David Khayat, Jean-Charles Soria.** VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. s.l. : European Journal of Cancer, 2010. 46, pp. 439-448.
9. **Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al.** VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. s.l. : New England Journal of Medecine, 2008. Vol. 358, pp. 1129-1136.
10. **Nabouh-Fawaz N, Barbault-Foucher S.** Effets secondaires des anticancéreux ciblés. s.l. : Le moniteur hospitalier, Janvier 2010. Vol. 222, pp. 11-23.

## Récapitulatif des données patients

Numéro	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Type histologique	Indifférencié à grandes cellules	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Epithélioma à cellules intermédiaires	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Indifférencié à grandes cellules	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome
Survie globale (mois)		75,89	36,68	26,86	23,61	23,11	7,71	16,86	7,57	16,00	13,43	14,21	5,11	3,36	23,75	27,93	22,32	20,86	8,57
Age au diagnostic (années)	58	46	52	73	54	69	65	60	57	57	41	66	72	55	52	49	60	75	55
Ligne	2	1	1	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	3	1	1	1
Protocole	Paclitaxel	Docétaxel	Cisplatine/pemetrexed	Erlotinib	Carboplatine/gemcitabine	Cisplatine/gemcitabine	Paclitaxel/carboplatine	Paclitaxel/carboplatine	Cisplatine/gemcitabine	Carboplatine/paclitaxel	Cisplatine/docétaxel	Cisplatine/gemcitabine	Cisplatine/gemcitabine	Cisplatine/gemcitabine	Mitomycine/ifosfamide	Carboplatine/paclitaxel	Carboplatine/paclitaxel	Carboplatine/paclitaxel	Cisplatine/docétaxel
Posologie (mg/kg)	15	15	7,5	7,5	15	7,5	15	15	7,5	15	7,5	15	15	15 puis réduction 7,5	7,5	15	15 puis réduction 7,5	15	15
Dose totale (mg)	8675	17400	3250	1800	4050	2850	2760	2970	2460	8625	3800	4140	5100	34650	1350	1550	13750	9100	6275
Nombre de cures	6	17	6	3	5	4	2	2	4	9	8	3	5	42	3	1	16	12	6
Cause d'arrêt	Progression	Progression	Toxicité	Autre	Progression	Toxicité	Progression	Progression	Autre	Toxicité	Toxicité	Toxicité	Progression	Progression	Progression	Toxicité	Progression	Progression	Progression
Durée de traitement (mois)	4,25	15,00	5,54	7,64	1,82	3,71	1,68	1,75	2,54	8,50	6,50	3,00	3,29	38,93	1,75	0,50	17,50	9,25	3,96

## Liste des figures

Figure 1 Traitement de 1ère ligne des CBNPC de stade IV .....	10
Figure 2 Traitement de maintenance .....	10
Figure 3 Traitement de 2ème ligne des CBNPC de stade IV .....	11
Figure 4 Représentation du mécanisme d'action de bévacizumab .....	12
Figure 5 Répartition des patients selon la classe d'âge .....	18
Figure 6 Types histologiques de CBNPC.....	19
Figure 7 Stades des CBNPC.....	19
Figure 8 Courbe de survie sans progression (en mois) et IC95% .....	21
Figure 9 Survie globale (en mois et IC95%).....	22
Figure 10 Survies sans progression et globale des études disponibles.....	25

## Liste des tableaux

Tableau I Cancer du poumon non à petites cellules, fréquence et survie par stade (1).....	6
Tableau II Incidence des effets indésirables de grade $\geq 3$ recensés dans l'étude SAiL .....	13
Tableau III Résumé des études avec du bévacizumab en première ligne de traitement des CBNPC ...	14
Tableau IV Répartition des patients selon le sexe.....	18
Tableau V Tabagisme et autres facteurs de risques.....	18
Tableau VI Détail des lignes de chimiothérapie comportant l'Avastin® .....	20
Tableau VII Répartition du nombre de cures reçues .....	21
Tableau VIII Survie sans progression (en mois) .....	22
Tableau IX Survie globale (en mois).....	22
Tableau X Fréquence et gravité des effets indésirables .....	23

## Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Plan.....	5
I. Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules.....	6
1. Thérapies des CBNPC.....	6
2. Recommandations sur la prise en charge des CBNPC (3) .....	8
II. Avastin® (bévacizumab).....	12
1. Présentation générale.....	12
2. Mécanisme d'action .....	12
3. Etudes publiées évaluant le bévacizumab dans les CBNPC.....	12
4. Tolérance de l'Avastin® .....	15
5. Prise en charge des évènements indésirables (10).....	15
III. Evaluation rétrospective de la tolérance à l'Avastin® .....	17
1. Objectifs .....	17
2. Matériel et méthodes .....	17
3. Résultats .....	18
4. Discussions.....	24
5. Conclusion.....	25
Bibliographie .....	26
Récapitulatif des données patients.....	27
Liste des figures.....	28
Liste des tableaux .....	28



**Titre**

Nom

Résumé

Mots clés