

# Multi-targeted antifolate dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules et du mésothéliome

## Multi-targeted antifolate therapy for non-small cell lung cancer and mesothelioma

Thierry Le Chevalier

Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France.

**Multi-targeted antifolate (MTA)** is an anti-metabolite with useful activity in the treatment of non-operable patients presenting with non-small cell lung cancer. Its good efficacy and tolerability profile as first-line therapy was demonstrated in phase II studies of MTA as monotherapy. The use of MTA as second-line therapy with or without a platinum analog also provides good results. It should be observed that, in combination with cisplatin (C), docetaxel or gemcitabine (G), MTA presents synergistic efficacy: two phase II protocols have shown that the MTA/C combination as first-line therapy presented high efficacy (objective response: 39–45%) and low toxicity. These results are promising and also seem to be observed in an ongoing phase II study evaluating MTA/G. In the treatment of mesothelioma, promising activity was observed for the MTA/C combination, and this activity is under evaluation in ongoing phase II and phase III studies. [© 2001 Lippincott Williams & Wilkins.]

**Key words:** antimétabolite, mesothelioma, multi-targeted antifolate, non-small cell lung cancer.

### Introduction

Le multi-targeted antifolate (MTA) est un nouvel antifolate de structure chimique originale (Figure 1).<sup>1</sup> Son mécanisme d'action innovant lui donne le qualificatif d'antifolate multicible car il inhibe le fonctionnement de plusieurs enzymes princeps des voies de la biosynthèse des purines et des pyrimidines.

Ce nouvel anti-métabolite présente une activité intéressante dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le mésothéliome.

Correspondance : T Le Chevalier, Institut Gustave Roussy, 39–53 rue Camille Desmoulins, 94800 Villejuif, France.  
Tél : (+33) 1 42114322 ; Fax : (+33) 1 42115219 ;  
E-mail : tle-che@igr.fr

**Le multi-targeted antifolate (MTA)** est un anti-métabolite présentant une activité intéressante dans le cancer bronchique non à petites cellules inopérable. Des études de phase II du MTA en monothérapie lui confèrent une bonne efficacité et tolérance pour un traitement en première ligne. L'utilisation du MTA en deuxième ligne avec ou sans platine apporte également de bons résultats. Il est à noter qu'en association avec le cisplatine (C), le docétaxel ou la gemcitabine (G), le MTA présente une efficacité synergique : deux protocoles de phases II ont montré que l'association MTA/C en première ligne présentait une efficacité intéressante (réponse objective : 39–45 %) et une faible toxicité ; résultats prometteurs qui semblent également observés dans l'étude de phase II en cours évaluant MTA/G. Dans le traitement du mésothéliome on constate une activité encourageante de l'association MTA/C ; cette activité est évaluée dans des études de phase II et III en cours. [© 2001 Lippincott Williams & Wilkins.]

**Mots clés :** anti-métabolite, cancer du poumon non à petites cellules, mésothéliome, multi-targeted antifolate.

### Revue des études cliniques du MTA dans le traitement du CBNPC

#### Essais de phase I–II en monothérapie

Trois schémas ont été évalués en phase I : administration une fois toutes les 3 semaines, schéma hebdomadaire sur 4 semaines pour une durée totale de traitement de 6 semaines et administration quotidienne sur 5 jours consécutifs avec un cycle tous les 21 jours.<sup>2–4</sup> Au cours de ces études précoce, la toxicité limitant l'escalade de doses a pu être déterminée (myélotoxicité). Des réponses partielles (RP) ont été observées chez des patients atteints de cancer colorectal, de carcinome pancréatique et de CBNPC. C'est le schéma une fois toutes les 3 semaines, à la posologie de 600 mg/m<sup>2</sup>

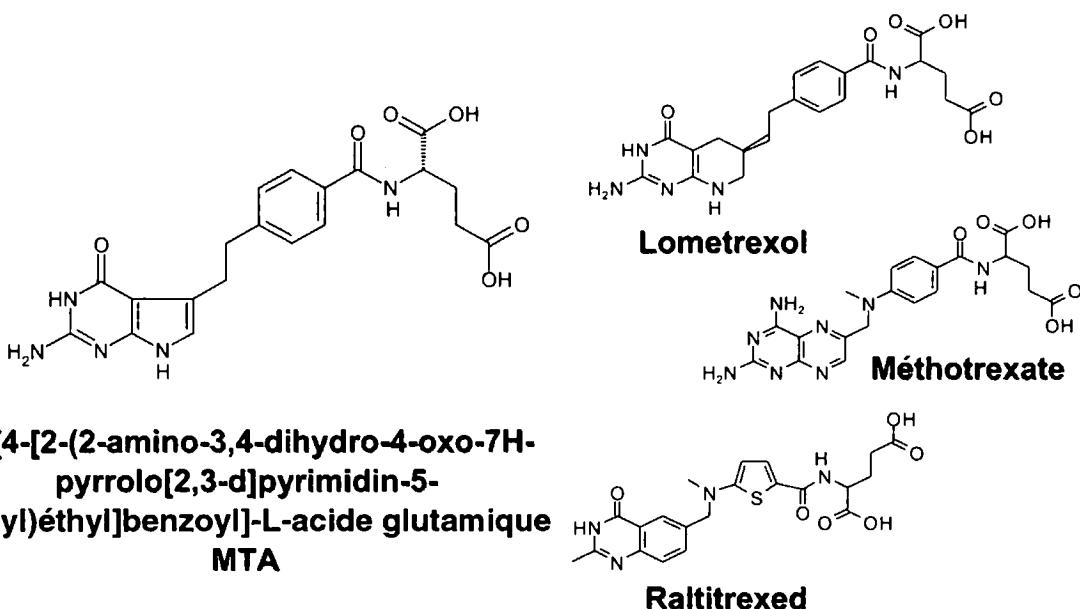


Figure 1. Structure chimique du multi-targeted antifolate (d'après Taylor). D'après la réf 1 avec autorisation.

Tableau 1. Caractéristiques des patients dans les études de phase II du MTA en monothérapie en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules<sup>5,6</sup>

	Etude Australie/Afrique du sud ( <i>n</i> = 61)	Etude canadienne ( <i>n</i> = 33)
Répartition H/F	35/26	26/7
Age médian (ans)	58	63
PS		
0	9	13
1	21	19
2	22	1
inconnu	9	-
Stade		
III	22	8
IV	39	25
Traitements antérieurs		
radiothérapie	17	11
chirurgie	60	0
Dose MTA (mg/m <sup>2</sup> )	600	500

PS, performance status ; MTA, multi-targeted antifolate.

(perfusion i.v. de 10 min) qui a été choisi pour les études de phase II.

Deux études réalisées au Canada et en Australie/Afrique du Sud ont permis de mieux cerner l'efficacité et la tolérance du produit en monothérapie dans le traitement de première ligne des CBNPC.<sup>5,6</sup> Les principales caractéristiques des populations de ces deux études sont résumées dans le Tableau 1. On notera que l'étude canadienne se singularise par la posologie du MTA de 500 mg/m<sup>2</sup>, le bon état général initial des patients et l'absence de traitement chirurgical antérieur en raison d'une forte proportion de stades IV inclus.<sup>6</sup>

Les résultats en terme d'efficacité et de toxicité (Tableau 2) confirment l'activité du MTA en monothérapie : 18 % de réponses objectives (RO)<sup>5</sup> avec la posologie de 600 mg/m<sup>2</sup> et 23 % de RO dans l'étude canadienne.<sup>6</sup> Les médianes de survie globale (SG) sont de 8,4 et 9,6 mois respectivement. En ce qui concerne la toxicité, on retiendra que la posologie de 500 mg/m<sup>2</sup> semble moins neutropénante avec seulement 27 % de grades 3–4 mais ces neutropénies sont fréquemment fébriles [12 % de neutropénies fébriles (NF)]. Dans l'étude d'Australie/Afrique du Sud, 41 % de neutropénies de grades 3–4 sont rapportées mais sans NF. Le MTA est bien supporté sur le plan digestif. Les

**Tableau 2.** Résultats d'efficacité et de toxicité dans les études de phase II du MTA en monothérapie en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules<sup>5,6</sup>

	Etude Australie/Afrique du Sud <sup>5</sup> (n = 61/51 <sup>a</sup> /59 <sup>b</sup> )	Etude Canada <sup>6</sup> (n = 33/30 <sup>a</sup> /33 <sup>b</sup> )
Dose de MTA (mg/m <sup>2</sup> )	600	500
RO	18 %	23 %
Médiane de survie globale (mois)	8,4	9,6
Neutropénie (grade 3–4) (%)	41	27
Neutropénie fébrile (%)	0	12
Nausées (grade 3) (%)	14	12
Vomissements (grade 3–4) (%)	9	9
Rashs cutanés (grade 3–4) (%)	31	39

<sup>a</sup>Evaluables pour l'efficacité.<sup>b</sup>Evaluables pour la tolérance.

MTA, multi-targeted antifolate ; RO, réponse objective

**Tableau 3.** Résultats d'efficacité du MTA en monothérapie en deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules

	Patients prétraités par CT à base de cisplatin (n = 45)	Patients prétraités par CT sans cisplatin (n = 36)
Evaluables (n)	44	33
RO (%)	9	15 <sup>a</sup>
RO (population totale évaluable) (%)		12
Survie globale		
médiane (mois)	6,1	4,1
à 1 an (%)	19	24
Survie sans progression médiane (mois)	2	1,7

<sup>a</sup>12 % réponse partielle et 3 % réponse complète.

CT, chimiothérapie ; RO, réponse objective.

D'après la réf 7 avec autorisation.

rashs cutanés représentent l'effet secondaire le plus fréquemment observé. Ces deux études ont été réalisées sans apport complémentaire d'acide folique et de vitamine B<sub>12</sub>.

En seconde ligne de traitement, l'étude de Postmus a permis d'évaluer l'apport du MTA en monothérapie chez des patients prétraités, ayant progressé pendant les 3 mois suivant une chimiothérapie à base ou non de platine.<sup>7</sup> Les patients ont été séparés en deux groupes selon que la chimiothérapie antérieure contenait ou non du platine. L'objectif principal de cet essai a été de déterminer le taux de RO. Le MTA a été administré à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines en perfusion i.v. de 10 min ; 81 patients ont été inclus dont 77 évaluables pour la réponse. Parmi eux, 45 avaient reçu antérieurement du cisplatine et 36 une chimiothérapie à base d'autres agents. Tous étaient en bon état général (81 % de performance status [PS] 0–1). Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 3. On remarquera le taux de RO de 12 % (toutes chimiothérapies antérieures confondues) et le taux de survie à 1 an aux environs de 20 %, ce qui est tout à fait intéressant pour un traitement de seconde ligne.

### MTA en association

La poursuite du développement du MTA s'est engagée vers les associations de ce produit avec en premier lieu le cispla-

tine, agent majeur dans ce type tumoral, selon le principe de poly-chimiothérapie incluant des agents sans résistance croisée. Sur les modèles expérimentaux *in vivo* (xénogreffes sur la souris nude de la lignée tumorale humaine H460 de CBNPC), l'équipe de Teicher a mis en évidence l'efficacité de plusieurs doubles à base de MTA : association avec le cisplatine, avec les taxanes, la doxorubicine et le 5-fluorouracile (5-FU).<sup>8</sup> Il existe un effet cytotoxique synergique entre le MTA et l'administration à J8 du cisplatine ou avec celle du docétaxel. L'effet n'est qu'additif avec le paclitaxel ou la doxorubicine. En ce qui concerne l'association avec la gemcitabine, un effet additif est aussi observé quand les deux agents sont administrés ensemble. En revanche, l'effet est synergique quand le MTA précède l'administration de la gemcitabine alors que la séquence inverse d'administration de ces deux agents ne produit qu'un effet additif.

### Etudes MTA + cisplatine

Les études de phase I ont évalué les doses de 300 à 600 mg/m<sup>2</sup> de MTA suivies par l'administration de 60 à 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine (1 cycle/3 semaines).<sup>9</sup> Les doses recommandées pour les études de phase II ont été de 500 mg/m<sup>2</sup> de MTA en association à 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine, une fois toutes les 3 semaines ; deux études de phase II en première ligne de traitement réalisées en

**Tableau 4.** Résultats d'efficacité et de toxicité dans les études de phase II de l'association MTA + cisplatine en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules<sup>10,11</sup>

	Etude Manegold <sup>10</sup> (Allemagne/Autriche)	Etude Shepherd <sup>11</sup> (Canada)
Cas évaluables ( <i>n</i> )/cycles ( <i>n</i> )	36/148	29 <sup>a</sup> /160
RO (%) (n de RP)	38,9 (14)	44,8 (13)
Survie		
médiane (mois)	10,9	8,9
à 1 an (%)	50	49
Neutropénie (grade 3–4) (%) <sup>b</sup>	21	11
Anémie (grade 3–4) (%) <sup>b</sup>	5	6
Fatigue (grade 2–3) (%) <sup>b</sup>	18	21

<sup>a</sup>29 cas évaluables pour l'efficacité, 30 pour la tolérance hématologique et 31 pour la toxicité non hématologique.

<sup>b</sup>Toxicité la plus importante par patient.

RO, réponse objective.

Allemagne/Autriche et au Canada ont testé ce protocole dans des cas de CBNPC de stades IIIB/IV chez des patients en bon état général et vierges de toute chimiothérapie antérieure.<sup>10,11</sup> En ce qui concerne la démographie dans ces deux études, on notera la répartition équilibrée entre stades IIIB (*n* = 18) et IV (*n* = 18) dans l'étude allemande alors que celle réalisée au Canada a inclus une majorité de stades IV (26 patients sur 31). Les adénocarcinomes sont présents dans 50 % des cas en Allemagne alors que le type épidermoïde prédomine dans l'étude canadienne. Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau 4.

Ces deux études ont des résultats concordants : ils démontrent la haute efficacité et la faible toxicité de cette association.

### Etudes MTA + gemcitabine

Ces deux agents sont actifs dans le CBNPC et cette association devrait être bien tolérée et d'administration ambulatoire. Ce type de combinaison est attractif car sans sel de platine. Au cours des études de phase I, il est apparu que la meilleure séquence d'administration était celle d'un cycle/3 semaines avec la gemcitabine à J1 et J8 et l'ajout du MTA à J8 (perfusion réalisée 90 min après celle de la gemcitabine).<sup>12</sup> Les doses recommandées pour les études de phase II ont été de 1250 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabine à J1 et J8 et de 500 mg/m<sup>2</sup> de MTA à J8. Une étude de phase II est actuellement en cours dans trois centres : deux centres américains (University of Colorado, Denver et le Johns Hopkins, Baltimore) et l'Institut Gustave Roussy en France. Un effectif de 60 patients est prévu avec une répartition des stades IIIB/IV de 15 et 45 patients respectivement. Un total de six cycles est prévu en l'absence de progression. En cas de réponses, deux cycles sont administrés après confirmation de la RO. Dans cette étude, au vu des résultats des essais antérieurs, une prémédication sera réalisée avec de la déexaméthasone (4 mg 2 fois/jour à J-1, J0 et J1) afin de prévenir les rashes cutanés et un support d'acide folique et de vitamine B<sub>12</sub> en i.m. pendant toute la

durée du traitement. Elle doit réduire la toxicité de ce protocole. Actuellement sept RO ont déjà été observées sur la première cohorte de patients traités et la toxicité est faible. Cette étude sera terminée dans les prochains mois.

### MTA dans le traitement du mésothéliome

Au cours des études de phase I sur le MTA en association avec le cisplatine, cinq RP ont été observées sur 11 cas de mésothéliomes thoraciques.<sup>9</sup> Le type histologique épithelial est celui qui présente le plus d'intérêt avec un taux de réponse de 63 % (cinq RP sur huit cas traités et trois stabilisations ou RP non confirmées). Le développement de cette association se poursuit actuellement en phase II aux doses recommandées de 500 mg/m<sup>2</sup> de MTA et de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine/3 semaines. Une étude de phase III comparant ce protocole à l'administration du cisplatine seul (75 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) est en cours ; elle doit inclure environ 430 patients afin d'évaluer l'impact de l'addition du MTA au cisplatine, en terme de taux de réponse, de survie et de qualité de vie. L'association MTA + carboplatine est aussi intéressante.<sup>13</sup> Dans une étude portant sur 25 cas de mésothéliomes malins, 40 % de RP ont été obtenues. La dose recommandée est de 500 mg/m<sup>2</sup> de MTA et carboplatine AUC 6, tous deux administrés à J1, une fois toutes les 3 semaines.

### Conclusion

Le MTA est un nouvel agent actif en première et deuxième ligne des CBNPC inopérables. Son bon profil de tolérance en fait un excellent candidat pour les protocoles d'association, ce d'autant que le MTA présente une synergie d'action avec le cisplatine, le docétaxel et la gemcitabine sur les modèles pré-cliniques. Le taux de réponse de 39 %, obtenu en association avec le cisplatine, est particulièrement intéressant. En association avec la gemcitabine, le MTA donne aussi des résultats très prometteurs pour une chimiothérapie sans platine.

Dans le traitement du mésothéliome, l'efficacité du MTA est très encourageante en association avec les sels de platine (cisplatine ou carboplatine), dans les études de phase I-II. Un essai de phase III comparant MTA + cisplatine versus cisplatine seul est actuellement en cours.

## Références

- Taylor EC, Kuhnt D, Shih C, et al. A didcazatetrahydrofolate analogue lacking a chiral center at C-6, *N*-[4-[2-(2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid, is an inhibitor of thymidylate synthase. *J Med Chem* 1992; 35: 4450-4.
- Rinaldi DA, Burris HA, Dorr FA, et al. Initial phase I evaluation of the novel thymidylate synthase inhibitor, LY231514, using the modified continual reassessment method for dose escalation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2842-50.
- Rinaldi DA, Kuhn JG, Burris HA, et al. A phase I evaluation of multitargeted antifolate (MTA, LY231514), administered every 21 days, utilizing the modified continual reassessment method for dose escalation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 372-80.
- McDonald AC, Vasey PA, Walling J, et al. Phase I and pharmacokinetic study of LY231514, the multi-targeted antifolate, administered by daily  $\times$  5, q21 schedule. *Ann Oncol* 1996; 7(suppl 5): 126-7 (abstr 60).
- Clarke S, Millward M, Findlay M, et al. Activity of the multi-targeted antifolate MTA (LY231514) in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(suppl 4): 86-7 (abstr 416P).
- Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C, et al. Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1194.
- Postmus P, Mattson K, von Pawel J, et al. Phase II trial of MTA (LY231514) in patients with non-small cell lung cancer who relapsed after previous platinum or non-platinum chemotherapy. *Eur J Cancer* 1999; 35(suppl 4): 249 (abstr 985).
- Teicher BA, Chen V, Shih C, et al. Treatment regimens including the multitargeted antifolate LY231514 (MTA) in tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1016-23.
- Thödtmann R, Depenbrock H, Dumez H, et al. Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3009-16.
- Manegold C, Gatzemeier U, von Pawel J, et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA TM) and cisplatin: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2000; 11: 435-40.
- Shepherd F, Arnold A, Neville A, et al. Phase II study of MTA (Alimta) and cisplatin in patients with advanced non-small cell cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 507a (abstr 1984).
- Adjei AA, Erlichman C, Sloan JA, et al. Phase I and pharmacologic study of sequences of gemcitabine and the multitargeted antifolate agent in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1748-57.
- Calvert A, Hugues AN, Calvert PM, et al. ALIMTA in combination with carboplatin demonstrates clinical activity against malignant mesothelioma in a phase I trial. *Lung Cancer* 2000; 29(suppl 1): abstr 59.