

SABCS 2011

A San Antonio, peu de communications sur les anti-angiogéniques et notamment sur le bevacizumab durant cette transition 2011-2012

Joseph Gligorov

Service d'oncologie médicale, APHP Tenon-APREC, UPMC, Paris.

joseph.gligorov@tnn.aphp.fr

Le SABCS a été essentiellement marqué par la présentation des résultats de l'étude CLEOPATRA, démontrant la supériorité de l'adjonction du pertuzumab à l'association classique de trastuzumab et docetaxel [1], et celle de l'actualisation de l'étude BOLERO-2, confirmant la supériorité de l'adjonction de l'everolimus à l'exemestane [2].

Pourtant, l'étude AVEREL qui explorait l'adjonction de bevacizumab à l'association docetaxel-trastuzumab n'en demeure pas moins informative [3]. Nous attendions cette étude car il existait quelques arguments précliniques et cliniques en faveur de l'intérêt du ciblage du VEGF peut-être plus marqué dans la population HER2 positive [4].

Plus de 400 patientes ont été incluses dans cet essai de phase III dont l'objectif principal était une amélioration de la survie sans progression de 30 % avec une survie sans progression (SSP) (évaluée par les investigateurs) pour le bras contrôle estimée au moment du design de l'étude à 11 mois. Les résultats montrent effectivement une amélioration de la SSP passant de 13,7 mois à 16,5 mois (HR : 0,82 ; p = 0,0775) lors de l'analyse par les investigateurs et une amélioration de 13,9 mois à 16,8 mois (HR : 0,72 ; p = 0,0162) lors de l'analyse par le comité de revue indépendant. L'analyse intérimaire de survie ne retrouve pas de différence mais avec une médiane estimée à près de 38 mois, du jamais vu en situation métastatique dans cette population...

Que faut-il en retenir ? Une étude certes négative si l'on s'attache à l'objectif principal, d'autant plus que les résultats de l'étude CLEOPATRA, dans la même situation clinique, suggèrent un impact encore plus important du pertuzumab même s'il n'y a pas de comparaison directe. Dans l'étude AVEREL pourtant, l'amplitude du

bénéfice apporté par le bevacizumab est comparable à celui de la population générale non HER2 dans les études précédentes, sans que l'on puisse identifier de sous-groupe bénéficiant plus du bevacizumab que la population générale (mis à part peut-être ceux dont le taux plasmatique de VEGF-A était élevé à l'initiation des traitements). Encore une fois, les traitements ultérieurs ont un tel impact que la SSP de la première ligne représente le 1/3 de la survie globale ; expliquant probablement qu'au moment de l'initiation de cet essai les hypothèses ne tenant pas compte des avancées thérapeutiques majeures intégrées dans nos pratiques ces dernières années dans la population HER2 (poursuite des traitements anti-HER2, double inhibition, voire utilisation du bevacizumab puisque certaines patientes ont eu ce traitement hors essais) étaient fausses.

Et puis, à peine rentrés, dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) du 26 janvier deux essais en néoadjuvant et un éditorial portant sur le bevacizumab. Il s'agit des essais NSABP B-40 [5] et GeparQuinto [6]. Ces deux essais ont inclus respectivement 1 206 et 1 948 patientes. Les conclusions sont simples : pour l'essai américain, complexe puisque explorant également la place de la gemcitabine (sans succès), les conclusions sont une amélioration du taux de réponse complète histologique (pCR) de 6 % en valeur absolue (28,2 % vs 34,5 %) et cela surtout dans la population RH positive. Pour les collègues allemands, une amélioration de la pCR de 3,5 % (14,9 % vs 18,4 %), cela uniquement dans la population triple négative.

Tous ces essais rapportent une toxicité clinique spécifique liée au bevacizumab tout à fait modérée et l'éditorial du *NEJM*

accompagnant les deux essais précédents rappelle les conclusions de la FDA de novembre 2011 qui retire l'indication du bevacizumab en association avec le paclitaxel en première ligne métastatique du cancer du sein aux USA [7]. Curieusement donc, à un moment où certains émettent des doutes sur l'intérêt du blocage angiogénique dans le cancer du sein en avançant, certes, des arguments de non-amélioration de la survie, mais surtout une toxicité importante, les données de ces essais viennent non seulement rappeler le profil de tolérance clinique tout à fait acceptable de ce traitement comparé à certaines chimiothérapies classiques, mais surtout un impact potentiel dans des situations non métastatiques qui nous font attendre les résultats des essais adjutants... Mais là encore c'est parier sur le blocage d'un switch angiogénique précoce qui serait présent très tôt après la chirurgie, et ceci est encore une autre histoire qui débutera peut-être au SABCS 2012...

Conflits d'intérêts : non déclarés.

Références

1. Baselga J, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 520-9.
2. Baselga J, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 109-19.
3. Gianni L, et al. *SABCS proceedings* 2011 : S4-8.
4. Pegram M, et al. *SABCS proceedings* 2006 : S28.
5. Bear HD, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 310-20.
6. von Minckwitz G, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 299-309.
7. Montero AJ, Vogel C. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 374-5.