

Bevacizumab, paclitaxel et cancer du sein

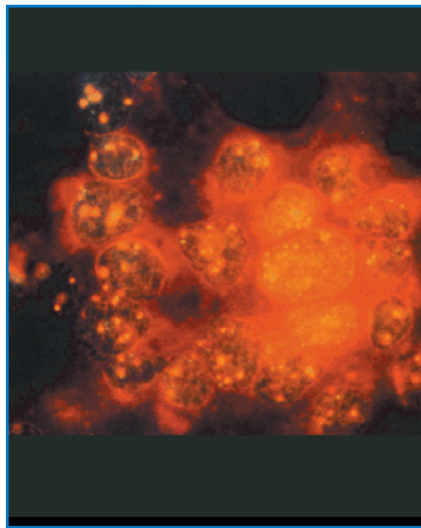
Joseph Gligorov

Oncologie médicale, APHP Tenon, CancerEst, Université Paris VI

<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

La Food and Drug Administration a donné après quelques discussions son accord pour l'enregistrement du bevacizumab en association avec le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique HER2 négatif en première ligne métastatique [1]. Cet anticorps monoclonal anti-VEGF avait déjà obtenu un avis favorable de l'Agence européenne pour le médicament (EMA) il y a un an dans la même indication [2] et au vu des mêmes résultats publiés en fin d'année dans le *N Engl J Med* [3]. Ce nouvel enregistrement représente en fait une révolution à plusieurs niveaux :

- D'abord parce que comme pour le trastuzumab, les européens (et la France en particulier avec l'INCa avec le PTT) ont les premiers donné leur accord pour l'utilisation d'une thérapie ciblée dans le domaine du cancer du sein ;
- Ensuite parce que le libellé de cette indication définit maintenant et probablement pour de nombreuses années une nouvelle stratégie de développement des médicaments dans le cancer du sein portant sur des populations distinctes RH+, HER2+ et « le reste » ;
- Enfin parce que les résultats de cet essai thérapeutique sont importants à plusieurs niveaux en ce qui concerne l'utilisation des traitements anti-angiogéniques dans le cancer du sein métastatique. Les premiers résultats d'un essai de phase III en situation métastatique chez des patients prétraités par anthracyclines et taxanes avaient conclu à une non-supériorité de



l'association bevacizumab-capécitabine comparée à la capécitabine seule [4]. En fait, l'association n'avait pas réussi à prolonger la survie sans progression et la survie globale malgré un doublement du taux de réponse. En première ligne métastatique, il en est tout autrement puisque l'amélioration du taux de réponse de 75 % (36,9 % *versus* 21,2 %) se traduit par un doublement de la médiane de survie sans progression (11,8 mois *versus* 5,9 mois). Une patiente sur deux qui a donc débuté ce traitement dans l'étude ne progressait pas dans l'année qui suit sa première rechute. En ce qui concerne la toxicité de grade 3-4, il faut retenir 15 % d'HTA, 3,6 % de protéinuries et 2 % de céphalées et d'AVC ischémiques. L'analyse en sous-groupe montre que ce doublement est globalement retrouvé pour toutes les populations, même si la

population qui reste de plus mauvais pronostic est la fameuse « triple négative » (RO- ; RP- ; HER2-) et la population de meilleur pronostic la population RH+. Au-delà des résultats de cet essai, il est intéressant de noter que l'évaluation d'une thérapie ciblée associée à une chimiothérapie peut conserver comme critère de jugement objectif le taux de réponse en situation métastatique. La question reste celle de l'impact de cette amélioration de la réponse sur les données de survie. Il semble que l'action du bevacizumab en situation métastatique améliore d'autant plus la survie qu'il est utilisé tôt, en association avec un agent cytotoxique et qu'il s'agit d'une population à potentiel évolutif lent. Pour les autres populations, il faudra se poser la question d'optimiser les associations avec les traitements spécifiques anti-HER2 et des traitements plus actifs dans la population « triple négative ». Enfin, attendons les résultats des essais adjuvants pour juger si une action anti-VEGF a un impact potentiellement aussi important qu'en situation métastatique ou si le contexte biologique est différent. L'avenir nous le dira...

Références

1. <http://www.fda.gov/cder/Offices/OODP/whatsnew/bevacizumab200802.htm>
2. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/CHMPpress-release_8285607en.pdf
3. Miller K, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2666-76.
4. Miller KD, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 792-9.