

Traitements anti-angiogéniques dans le cancer du sein : Peut-on remettre en question les acquis ?

Joseph Gligorov

Service d'oncologie médicale, APHP Tenon, Paris

<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

Parmi les révolutions thérapeutiques récentes en oncologie, celle de l'utilisation des anti-angiogéniques fut peut-être historiquement parmi la plus attendue car peut-être la plus « pressentie » par certains. Elle impose dans son concept même un véritable virage intellectuel car la cible n'est plus véritablement la cellule cancéreuse mais son environnement. Dans le domaine du cancer du sein, seul le bevacizumab a pour l'instant une AMM portant sur son association avec les taxanes en première ligne métastatique. Les résultats récemment présentés de l'étude RIBBON-1 concluaient à la possibilité d'autres associations, que ce soit la capecitabine ou les anthracyclines avec des bénéfices relatifs en terme de survie sans progression comparable si l'on regarde les « hazard ratio » à ceux des études préalables (E2100 et AVADO), mais sans gain significatif sur la survie globale.

Logiquement la FDA (*Food and Drug Administration*) et l'EMA (*European Medicines Agency*) sont sollicitées pour une extension d'AMM de l'anti-angiogénique en association avec la capecitabine et le taxotère. Si l'EMA ne doit rendre ses premières conclusions que dans quelques semaines, celles de la FDA sont attendues prochainement par beaucoup, schématiquement surtout par les quatre catégories concernées que sont les patientes, les thérapeutes, les payeurs et les professionnels du médicament. Si les deux premières catégories attendaient clairement la possibilité d'une autre option thérapeutique, un épisode est venu, cet été, perturber l'analyse de ce processus d'enregistrement du médicament. En effet,

la FDA a souhaité prendre l'avis de l'ODAC (*Oncologic Drugs Advisory Committee*) concernant cette demande d'extension d'AMM. Douze des treize membres ont recommandé tout simplement le retrait de l'AMM actuelle du bevacizumab en association au paclitaxel aux USA et la décision définitive de la FDA est attendue courant septembre.

Revenons sur quelques points importants.

L'ODAC a un avis consultatif et la décision finale reviendra à la FDA. De par le passé rappelons que l'ODAC a émis un avis défavorable mais non suivi par la FDA sur :

- l'AMM du tamoxifène en prévention pour les femmes à risque de cancer du sein (septembre 1998) ;
- l'AMM de la gemcitabine dans le cancer de l'ovaire (mars 2006) ;
- l'AMM du bevacizumab en association avec le paclitaxel en première ligne du cancer du sein métastatique (décembre 2007) ;
- l'AMM de l'erlotinib en maintenance du cancer bronchique non à petites cellules (décembre 2009).

Comme indiqué ci-dessus, cette commission avait déjà une analyse « défavorable » sur l'intérêt du bevacizumab en première ligne ; cette recommandation n'a pas été suivie par la FDA en décembre 2007 ; la commission ne pouvait que rester sur les mêmes positions réservées puisqu'il n'y avait pas de nouveaux bénéfices démontrés, notamment sur la survie globale avec cette thérapeutique.

L'objectif principal des essais explorant la place de ce médicament a été atteint, mais l'attente majeure d'une amélioration

de la survie rend certains jugements peut-être sévères pour ne pas dire démesurément sévères. En effet, et comme cela a été démontré et discuté à plusieurs reprises ces derniers mois, cet objectif d'amélioration de la survie est d'autant plus difficile à atteindre qu'il existe des traitements ultérieurs potentiellement actifs et que les patientes des bras contrôle ont bénéficié du médicament expérimental dans une large proportion dans ces études.

Enfin, celle du coût de ces traitements dans un contexte de récession économique a certainement également pesé sur cet avis défavorable.

Revenons alors sur les deux dernières catégories qui attendent la décision finale de la FDA, c'est-à-dire les industriels et les payeurs. Quelle que soit cette décision, elle imposera de fait une discussion sur les objectifs et les modalités des essais futurs en oncologie. Si les objectifs visés sont inatteignables, c'est tout simplement la fin d'une recherche exponentielle qui aura permis ces 20 dernières années des progrès spectaculaires. Il paraît certes évident que le développement des techniques permettant de caractériser au mieux les populations bénéficiant de ces traitements coûteux sont indissociables de l'optimisation de leur utilisation, mais en attendant si les payeurs cherchent avant tout à ne pas payer, il faut juste se rappeler que ce qui coûte le plus cher est un patient avec une maladie non contrôlée ou, ce que personne ne souhaite parmi nous, une maladie non traitée et évoluant fatalement très vite...