

Résultats de l'Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group Trial 12 (ABCSG-12)

# Confirmation de l'efficacité du zolédronate sur la survie sans maladie et la survie globale\*

**Les résultats finaux de l'étude 12 de l'ABCSG ont été présentés pour la première fois au Congrès de San Antonio sur le cancer du sein par le président de l'ABCSG, le Prof. Dr Michael Gnant, directeur du Comprehensive Cancer Center, AKH Vienne.**

L'étude ABCSG-12 a porté sur 1'803 femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à récepteur œstrogène positif et de stade précoce après une résection tumorale, qui ont suivi une hormonothérapie par goseréline et ont été randomisées entre quatre bras d'étude pour recevoir du tamoxifène, du tamoxifène plus zolédronate, de l'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase) ou de l'anastrozole plus zolédronate. Le zolédronate a été administré aux patientes tous les six mois.

La survie globale, supérieure à 95 % au terme d'une durée de suivi de sept ans, montre l'efficacité du traitement endocrinien sans chimiothérapie et confirme les données obtenues après 48 et 62 mois. Le bénéfice en termes de survie sans maladie, observé initialement après 48 mois d'une thérapie adjuvante à base d'acide zolédronique, se confirme également après 84 mois (4-5 ans après le traitement), avec une réduction de 28 % de la probabilité de récurrence de cancer et une amélioration de 36 % de la survie globale parmi les patients traités au zolédronate (fig. 1). Ceci indique un effet antitumoral à long terme de ce traitement consistant en l'administration de 4 mg de zolédronate tous les 6 mois pendant 3 ans. La sécurité du zolédronate est en outre confirmée par les données.

Aucune différence n'a été observée en termes de survie sans maladie entre le traitement par tamoxifène et celui à base d'anastrozole.

## Réduction significative du risque avec le zolédronate

Les résultats de l'étude ABCSG-12 (patientes amenées en statut post-ménopausique par traitement endocrinien) ont été confirmés par l'étude AZURE (uniquement auprès de patientes post-ménopausées depuis plus de 5 ans ou âgées de plus de 60 ans) (Coleman RE, New Engl J Med 2011;365:1396-1405). Avec le zolédronate, une réduction de 28 %

de risque de récurrence de la maladie a été observée dans l'étude ABCSG-12 et de 24 % dans l'étude AZURE, soit des valeurs significatives dans les deux cas (fig. 2).

Une analyse de sous-groupes a montré que les principales bénéficiaires étaient les patientes de plus de 40 ans, tant en termes

de survie sans maladie que de survie globale. Cela signifie que l'effet antitumoral est maximum chez les patientes qui atteignent un blocage optimal des œstrogènes. Les patientes âgées de moins de 40 ans ont présenté une réduction non significative de 13 % (p=0,0525) du risque de récurrence de la maladie, celles de plus de 40 ans une réduction significative de 34 % (p=0,013).

En termes de survie globale, aucune différence n'a été relevée parmi les patientes

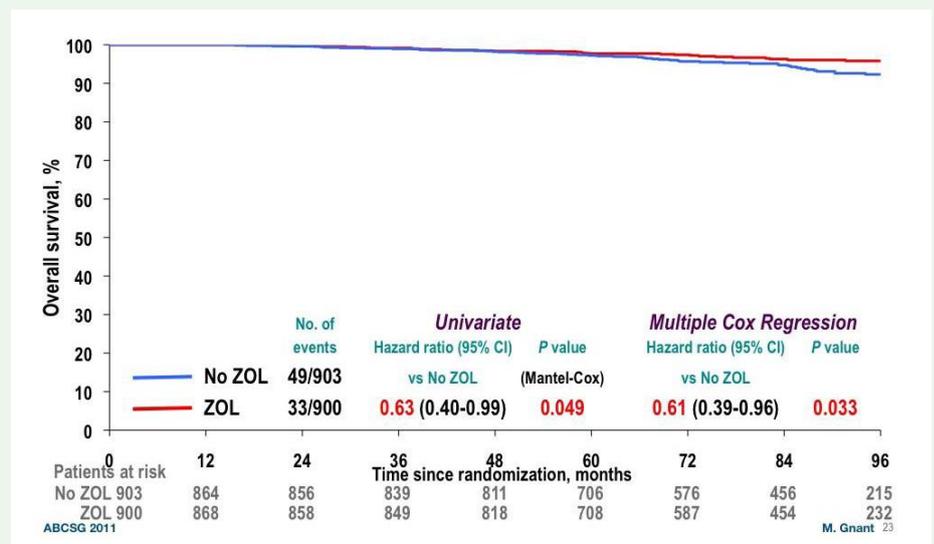


Fig. 1: Le zolédronate améliore significativement la survie globale par rapport à un traitement endocrinien seul

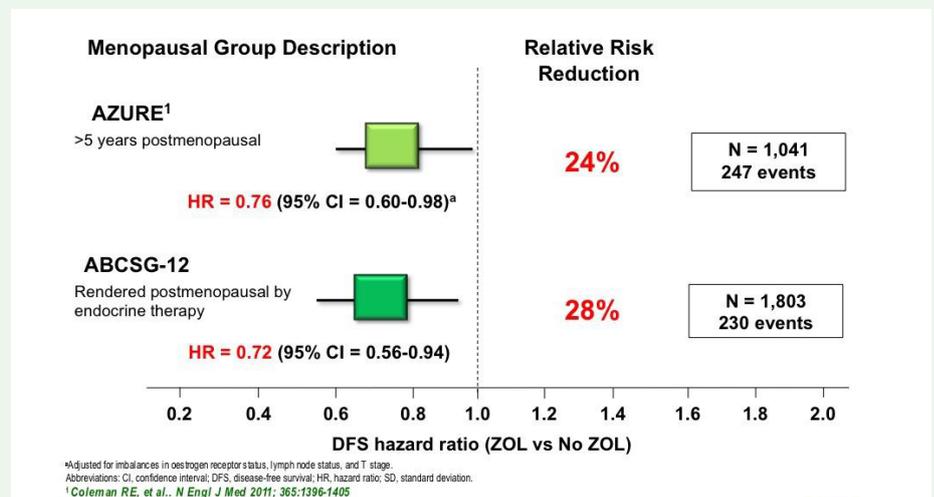


Fig. 2: Comparaison de la survie sans maladie entre les études AZURE et ABCSG-12

de moins de 40 ans pour un traitement avec ou sans zolédronate (Hazard Ratio 0,99, 0,47-2,12,  $p=0,996$ ).

Le bénéfice du zolédronate était supérieur parmi les patientes avec atteinte des ganglions lymphatiques: HR 0,72 (IC 0,47-0,98,  $p=0,037$ ) que chez celles sans atteinte des ganglions lymphatiques: HR 0,74 (IC 0,51-1,08,  $p=0,129$ ). Le zolédronate a montré une réduction du risque similaire dans le sous-

groupe sous anastrozole que dans le groupe sous tamoxifène (HR 0,71 resp. 0,73).

### Conclusions et perspectives

- L'action antitumorale du zolédronate en complément d'une thérapie endocrinienne est bien établie par différentes études (N > 7'000).
- L'étude ABCSG-12, tout comme le sous-groupe composé par les patientes post-

ménopausées depuis plus de 5 ans de l'étude AZURE montrent un bénéfice significatif, y compris sur la survie globale.

- Un traitement adjuvant par zolédronate constitue une option thérapeutique efficace dans le cancer du sein de stade précoce et doit être envisagé chez les patientes qui satisfont aux critères d'inclusion au traitement.

Interview avec le directeur de l'étude, le Prof. Dr Michael Gnant, Vienne

## «New standard of care» en traitement adjuvant du cancer du sein



### ? Que signifient les résultats de l'étude ABCSG-12 en pratique clinique quotidienne?

Le traitement adjuvant par zolédronate ne constitue pas une indication autorisée\*; dans les pays permettant une utilisation «off label» en cas de niveau élevé de preuve, le traitement est administré en qualité de «new standard of care» (Jim Ingle, Mayo Clinic, SABCS 2011).

### ? Quelle évaluation faites-vous du niveau d'acceptation des patientes et des médecins traitants en termes de traitement adjuvant et d'effets indésirables éventuellement envisageables?

L'intérêt des patientes est grand, que ce soit dans mon cabinet comme dans nombre de pays. La communauté médicale réagit quant à elle de façon mitigée, cela va d'une utilisation de routine à un refus pur et simple. À présent que le traitement est quasiment dépourvu d'effets indésirables (à l'exception des réactions de phase aiguë après la première perfusion), il n'existe de ce côté aucune opposition de la part des patientes dont la fonction rénale est préservée.

### ? De nombreuses propriétés antitumorales ont depuis été décrites pour le zolédronate. Les effets antitumoraux cliniquement pertinents associés à la prise adjuvante de zolédronate et présentés

### dans l'étude ABCSG-12 peuvent-ils être confirmés par d'autres études?

Les résultats de l'étude ABCSG-12 ont depuis été confirmés de façon impressionnante dans nombre d'études cliniques d'envergure. ZO-FAST auprès de patientes post-ménopausées, le sous-groupe AZURE de patientes clairement post-ménopausées, mais également les données de prévention sur les bisphosphonates: les résultats pointent tous dans la même direction.

### ? Des résultats comparables ont-ils pu être montrés pour d'autres bisphosphonates?

Les données concernant les bisphosphonates oraux varient d'une substance à l'autre et sont de toute façon bien moindres. Ce n'est pas étonnant, puisque ces substances présentent une pharmacocinétique moins puissante que le zolédronate. Par ailleurs, les bisphosphonates oraux s'accompagnent d'importants problèmes de compliance.

### ? Les résultats d'étude portant sur le dénosumab (anti-RANK-ligand) par comparaison au zolédronate sont présentés en ce moment sur les congrès. Quels sont les résultats en termes de prévention des récurrences, de bénéfice sur la survie et d'effet antitumoral?

À ce jour, les résultats relatifs au dénosumab proviennent du stade métastatique de la maladie; il apparaît pourtant que les anticorps sont très efficaces, peut-être même plus efficaces en termes de réduction du risque de

fractures (SRE, skeletal related events) que le zolédronate. Aucune autre amélioration n'a cependant été observée pour la survie globale et la survie sans maladie. Il n'existe pour l'heure aucune donnée de prévention des récurrences ou sur le cancer du sein en stade précoce; celles-ci sont actuellement au cœur de deux études d'envergure, ABCSG-18 et D-CARE.

### ? D'après votre expérience, quelles patientes devraient recevoir du zolédronate et à partir de quel moment?

Les patientes pré-ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormono-sensible et suivant une thérapie adjuvante endocrinienne doivent en parallèle être traitées au zolédronate pendant 3 ans; pour les patientes post-ménopausées, la situation est à évaluer au cas par cas.

\* Toutes les indications ne sont pas approuvées en Suisse. Nous renvoyons au site Internet [www.compendium.ch](http://www.compendium.ch).

## IMPRESSUM

**Reportage:** Prof. Dr Dr h.c. Walter F. Riesen

**Source:** San Antonio Breast Cancer Symposium 2011

**Rédaction:** Thomas Becker

Avec l'aimable soutien de Novartis Pharma Schweiz AG, Berne

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach