

Conversations autour du cancer portant sur l'élargissement du paysage thérapeutique des inhibiteurs de CDK4/6 dans le traitement du cancer du sein HR+/HER2-

Use these slide notes translated in French to follow along with the associated downloadable slideset providing an overview of CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- breast cancer from early stage through metastatic disease.

<https://clinicaloptions.com/activities/oncology/cdk46-inhibitors-in-hrher2-breast-cancer/20321-36246>

Translation reviewed by:

Thomas Grinda, MD, MSc

Medical Oncologist, Breast Cancer Unit

Gustave Roussy

Villejuif, France

Research Fellow, Breast Oncology Center

Dana-Farber Cancer Institute

Harvard Medical School

Boston, Massachusetts

Diapositive 7

Définition du EBC (cancer du sein précoce) à haut risque HR+/HER2-

Dre. Sara Hurvitz :

Lors de l'évaluation clinique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein précoce avec des récepteurs hormonaux positifs, afin de déterminer le risque de récurrence, nous tenons compte de facteurs cliniques tels que la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire ainsi que le grade de la tumeur. Une tumeur de grade élevé est associée à un risque de récurrence plus élevé. Nous avons constaté que ces facteurs de risque cliniques améliorent la précision du pronostic des signatures d'expression génique.

Nous savons qu'un taux de prolifération Ki-67 plus élevé, aussi associé au grade et à des niveaux de récepteurs d'œstrogènes plus faibles, accroît le risque de récurrence. Également, selon des études anciennes, nous savons qu'un traitement endocrinien préopératoire qui ne parvient pas à réduire le Ki-67 est associé aux risques de rechute malgré un traitement endocrinien adjuvant. Les tumeurs HER2-enrichies ou luminales B, ont tendance à avoir un taux plus élevé de Ki-67 et faible taux de PR, sont à haut risque de résistance à la thérapie endocrinienne, définie comme étant une récurrence HR+ dans les 2 à 5 ans suivant le diagnostic, est une caractéristique clé de cette maladie à haut risque du cancer du sein précoce.

Diapositive 8

Recommandation de l'ASCO pour 2022 : Biomarqueurs pour les thérapies adjuvantes ET et CT pour les cancers du sein précoces HR+/HER2-EBC

Dre. Sara Hurvitz :

Les recommandations de l'ASCO pour 2022 nous aident à comprendre comment utiliser les biomarqueurs lors du processus décisionnel concernant la thérapie endocrinienne adjuvante et la chimiothérapie pour le cancer du sein HR+/HER2-. Pour les patientes en préménopause et sans ganglions, nous pouvons utiliser le test Oncotype DX pour nous aider à déterminer si une patiente pourrait bénéficier d'une chimiothérapie en plus d'un traitement endocrinien.

Pour les patientes en préménopause et présentant des ganglions positifs, les données ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation du score de récurrence à 21 gènes pour déterminer le bénéfice d'une chimiothérapie. Dans l'étude RxPONDER, tous les groupes de patientes préménopausées et présentant des ganglions positifs semblaient avoir bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. De nombreuses questions restent sans réponse, notamment le rôle de la suppression ovarienne en ce qui concerne la part du bénéfice de la chimiothérapie. Plusieurs études en cours répondront à certaines de ces questions.

Pour les femmes ménopausées sans ganglions, plusieurs tests sont pronostic. Le test Oncotype DX dispose du plus haut niveau de preuve pour nous aider à déterminer si une patiente peut ou non bénéficier d'une chimiothérapie. Pour les patientes ménopausées présentant un à trois ganglions positifs, l'étude RxPONDER nous a permis d'identifier les femmes susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie. Pour les patientes dont le risque se situe à un niveau intermédiaire à faible, la chimiothérapie ne présente pas de bénéfice. En revanche, les femmes présentant quatre ganglions ou plus, la norme est de proposer une chimiothérapie adjuvante. Nous ne disposons pas encore de test génomique ou de biomarqueur qui aiderait à sélectionner les patientes qui ne bénéficieraient pas de la chimiothérapie dans cette situation clinique.

Enfin, il faut rappeler que certaines situations sont incertaines, par exemple, une patiente atteinte d'un cancer lobulaire de bas grade, localement avancé et dont le taux de Ki-67 est faible. Il n'est pas certain que la chimiothérapie leur soit bénéfique, mais nous ne disposons pas non plus de données probantes nous permettant d'exclure la chimiothérapie en toute sécurité. Il est donc souvent préférable, dans cette situation, d'en discuter avec les patientes et d'envisager une chimiothérapie

Diapositive 9

Guideline 2024 du NCCN sur l'utilisation des biomarqueurs pour aider la prise de décision en matière de traitement adjuvant du cancer du sein précoce (EBC)

Dre. Sara Hurvitz :

Les guideline du NCCN sont mises à jour annuellement et peuvent aider les décisions relatives à l'utilisation des biomarqueurs pour les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce (EBC). Cette diapositive résume un certain nombre de tests susceptibles d'être utilisés pour prédire le pronostic des patientes atteintes d'une pathologie ER+ et HER2- avec ou sans ganglions lymphatiques. Les preuves étayant le caractère prédictif de la plupart de ces tests sont limitées, à l'exception de l'Oncotype DX, dont les études ont été conçues pour randomiser de manière anticipée les patientes appartenant à un groupe à risque donné afin qu'elles reçoivent ou non une chimiothérapie. Ces données ont permis d'étayer le niveau 1 de preuve de ce test.

Diapositive 12

Patiente 1 : Femme atteinte d'un ILC (carcinome lobulaire invasif) de grade 2 avec 4 ganglions positifs .

Dre. Joyce O'Shaughnessy :

Il s'agit d'une femme de 58 ans, ménopausée, qui a une masse de 5 cm dans le sein droit et un ganglion suspect. La première biopsie du sein montre un cancer lobulaire invasif de grade 2 avec ER 80 %, PR 30 %, HER2- par IHC. La ponction à l'aiguille fine d'un ganglion lymphatique axillaire droit palpable révèle un adénocarcinome. Le test BRCA germlinal est négatif. Elle a reçu un traitement néoadjuvant au docétaxel et au cyclophosphamide (6 cycles), puis une mastectomie bilatérale, qui révèle une tumeur lobulaire invasive de 3 cm avec un effet minime de la chimiothérapie et 4 ganglions lymphatiques positifs sur 15. Elle revient donc en consultation pour évoquer les suites thérapeutiques.

Cette patiente avait donc un ganglion positif. Elle n'a pas eu de signature génomique avant de suivre son traitement préopératoire. C'est une question intéressante sur laquelle nous pourrions revenir.

Diapositive 13

Patiente 1 : Femme atteinte d'un ILC (carcinome lobulaire invasif) de grade 2 et deux ganglions positifs

Dre. Joyce O'Shaughnessy :

Cette patiente de 42 ans présente un cancer du sein canalaire invasif de grade 2 et un ganglion positif. Après tumorectomie, l'analyse pathologique rapporte une tumeur de 3,2 cm, canalaire invasif de grade 2, ER 95 %, PR 50 %, HER2 1+ par IHC, test FISH négatif, Ki-67 35 %. Elle a un ganglion lymphatique axillaire positif sur trois, avec des cellules tumorales isolées (i+). Le test BRCA germlinal et les autres tests sont négatifs. Elle est traitée par

chimiothérapie adjuvante (six cycles de TC) et suivi d'une radiothérapie adjuvante et est prête à commencer son traitement endocrinien.

Il s'agit donc d'une patiente présentant un cancer du sein canalaire T2N0(i+) de grade 2, un taux Ki-67 élevé. ER/PR positifs ayant reçu une chimiothérapie.

Diapositive 14

Algorithme pour le choix d'un traitement adjuvant systémique dans les cas de cancer du sein précoce.

Dre. Sara Hurvitz :

Ces cas illustrent de bons sujets de discussion. Ainsi, lorsque l'on réfléchit à la façon de concevoir un traitement individualisé, lorsqu'on a une patiente atteinte d'un cancer du sein au stade précoce, HR+, et qu'on estime qu'elle présente un risque élevé de récurrence, que ce soit en raison de la taille de la tumeur, du statut ganglionnaire ou d'autres facteurs, et en supposant que la patiente ne souffre pas d'une comorbidité élevée ou qu'elle n'est pas très, très fragile, il faut tenir compte de l'évolution du risque après la chimiothérapie.

Si une patiente est toujours à un risque élevé après la chimiothérapie, l'abemaciclib associé à une thérapie endocrinienne est permettant de réduire significativement ce risque, et nous parlerons des données étayant l'utilisation de l'abemaciclib dans le cadre de l'étude monarchE. Bien entendu, les patientes qui présentent des mutations germinales du gène BRCA peuvent désormais bénéficier d'inhibiteurs de PARP si leur risque est jugé élevé après la chimiothérapie. Si elles ne présentent pas de risque élevé, une thérapie endocrinienne à agent unique est recommandée.

Diapositive 15

Populations des essais MonarchE et NATALEE

Dre. Sara Hurvitz :

Je pense que le Dr Slaman avait présenté ce point dans sa présentation initiale de l'étude NATALEE, en examinant les différences entre l'étude NATALEE évaluant le ribociclib et l'étude MonarchE évaluant l'abemaciclib, et en précisant qui aurait pu participer à chacune de ces études en fonction du stade de leur tumeur. Aucune des deux études n'a recruté des patientes présentant des tumeurs de stade IA ou IB, à l'exception de l'étude MonarchE qui a permis aux patientes présentant un envahissement ganglionnaire microscopique, un stade T1 associé à un grade 3 ou un taux Ki-67 $\geq 20\%$ d'y participer. Pour les tumeurs de stade IIA sans envahissement ganglionnaire, l'étude NATALEE a autorisé les patientes avec un grade 3 ou 2 associé, soit un Ki-67 $\geq 20\%$, soit un test génomique à haut risque. L'essai NATALEE a également autorisé les patientes atteintes de cancer de stade IIA N1, mais l'essai MonarchE n'a autorisé que les patientes de stade IIA T1N1 avec un grade 3 et un Ki-67 $\geq 20\%$. Le nombre de patientes éligibles à l'étude NATALEE (ribociclib) qui présentaient un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire était plus élevé que celui de l'étude MonarchE (abemaciclib), qui a sélectionné les patientes avec un envahissement ganglionnaire.

Les deux études permettaient aux femmes préménopausées et post-ménopausées de participer. Si le ribociclib reçoit une approbation dans un avenir proche en plus de l'approbation actuelle de l'abemaciclib, nous devons tenir compte de facteurs tels que : la facilité d'accès, l'impact financier, le risque encouru par les patientes, l'efficacité à long terme, de même que les critères de sélection, et la façon d'appliquer les données à notre pratique clinique.

Il est très important, maintenant que nous disposons de l'olaparib, que nous essayions tous de tester autant de patientes que possible pour détecter les altérations génétiques germinales, y compris BRCA et même PALB2, afin de nous assurer d'avoir identifié les patientes qui seraient éligibles à un traitement par un inhibiteur de PARP.

Diapositive 16

MonarchE : Abemaciclib + hormonothérapie adjuvante pour les patientes atteinte d'un cancer du sein précoce à haut risque, avec envahissement ganglionnaire, HR+/HER2-

Dre. Sara Hurvitz :

Voyons d'abord les données de l'essai MonarchE, qui a évalué l'abemaciclib dans un contexte adjuvant, à savoir deux ans de traitement par l'abemaciclib en association avec une thérapie endocrinienne, par rapport à une thérapie endocrinienne seule. Nous disposons maintenant d'un suivi à long terme de cette étude.

Diapositive 17

MonarchE : iDFS (Survie sans maladie invasive) à cinq ans dans la population ITT

Dre. Sara Hurvitz :

Il est encourageant de constater, après le rapport initial de 24 mois, que les courbes du taux de iDFS continuent à bien se séparer. Elles ne se sont pas rapprochées, et la différence absolue à cinq ans était de 7,6 % en faveur de l'abemaciclib chez les patientes présentant des ganglions positifs et un risque élevé.

Diapositive 18

MonarchE : Survie sans récurrence à long terme à cinq ans dans la population ITT

Dre. Sara Hurvitz :

La survie sans récurrence à long terme représentée ici est également améliorée, avec une différence absolue de 6,7 % et un rapport de risque de 0,68. Là encore, la séparation des courbes de survie sans récurrence à long terme se poursuit, même trois ans après l'arrêt du traitement.

Diapositive 19

No notes

Diapositive 20

NATALEE : Ribociclib + ET en traitement adjuvant dans les cas de cancer du sein précoce à risque intermédiaire ou haut (HR+/HER2-)

Dre. Sara Hurvitz :

Les données de l'essai NATALEE portant sur le ribociclib sont à ce jour encore immature, un certain nombre de patientes étant encore sous traitement. N'oublions pas que dans cet essai clinique, les patientes ont reçu du ribociclib pendant trois ans et que des patientes présentant un risque plus bas (y compris certains sous-groupes sans envahissement ganglionnaire) ont pu être incluses. Nous pensons donc que les événements se produiront sur une plus longue période au cours de cet essai et nous continuerons à voir des événements se produire au cours du suivi à long terme.

Diapositive 21

NATALEE : iDFS (Analyse finale)

Dre. Sara Hurvitz :

Si l'on examine ces courbes de Kaplan-Meier, la séparation entre les deux courbes n'est pas aussi marquée, mais le suivi est de plus courte durée. Quoi qu'il en soit, le critère d'évaluation principal a été satisfait, avec une amélioration notable du taux **iDFS** grâce à l'ajout du ribociclib, ainsi qu'un bénéfice absolu de **iDFS** de 3,3 % à trois ans, semblable à ce que nous avons observé dans l'étude MonarchE.

Nous continuerons donc à voir ces données évoluer au fur et à mesure que les patientes achèvent leur traitement au ribociclib.

Diapositive 22

NATALEE : Survie sans maladie à distance à long terme (DDFS) (Analyse finale)

Dre. Sara Hurvitz :

Si l'on considère la survie sans maladie à distance à long terme, on constate une séparation analogue des courbes en faveur du ribociclib, avec un bénéfice absolu de 2,2 %. Aucune des études n'a encore prouvé de bénéfice notable en termes de survie globale. Encore une fois, les patientes recrutées dans le cadre de l'essai NATALEE pourraient être atteintes d'une maladie plus indolente, et la démonstration d'un avantage en termes de survie globale prendra de très nombreuses années. En attendant, on a constaté une amélioration numérique de la survie globale grâce au ribociclib, semblable à celle que nous avons observée avec l'étude MonarchE.

Diapositive 23

No notes

Diapositive 24

Outil interactif d'aide à la décision du CCO pour les cancers du sein précoce HER2-

Dre. Sara Hurvitz :

Il existe un outil interactif d'aide à la décision de Clinical Care Options (CCO) accessible en ligne. Vous pouvez saisir certains détails relatifs à la patiente, tels que le statut des récepteurs hormonaux, le type de cancer du sein, la présence ou non d'une altération génétique germinale, si elle rentre dans la catégorie à haut risque de l'essai MonarchE et la thérapie adjuvante que vous envisagez d'utiliser. L'outil vous proposera une recommandation de cinq experts différents sur la thérapie qu'ils préconiseraient.

Je pense donc que ce type d'outil est utile pour évaluer votre raisonnement lorsque vous êtes confronté à une patiente dont les données prêtent à confusion. Nous nous trouvons souvent dans des situations dépourvues de données et un outil de décision comme celui-ci peut nous rassurer quant à la meilleure façon d'utiliser les données disponibles.

Diapositive 25

Essais randomisés de phase III en cours sur les inhibiteurs de CDK4/6 dans l'EBC HR+/HER2-

Dre. Sara Hurvitz :

Il existe un certain nombre d'études randomisées en cours qui continuent à étudier certaines de ces questions sans réponse. ADAPTlate est essai clinique portant sur des femmes pré et post-ménopausées ayant reçu un diagnostic de cancer du sein précoce HR+/HER2- il y a moins de six ans, qui ont terminé leur premier traitement, mais dont le risque de récurrence est jugé élevé en raison de facteurs génomiques ou cliniques, ou intermédiaire en raison de critères cliniques. Les patientes sont randomisées de façon à recevoir l'abemaciclib avec un traitement endocrinien ou uniquement un traitement endocrinien. Cette étude nous aidera à déterminer la conduite à tenir vis-à-vis des patientes de notre pratique clinique qui ont suivi un traitement pendant 4, 5 ou 6 ans avant l'approbation de l'abemaciclib, afin de déterminer si l'utilisation ultérieure d'un inhibiteur de CDK4/6 serait bénéfique.

L'étude POETIC-A évalue les femmes ménopausées qui suivent un traitement par inhibiteur de l'aromatase (AI) avant de subir une intervention chirurgicale, et randomise ces patientes en fonction de leur réponse en termes de Ki-67. Les patientes dont le taux Ki-67 reste égal ou supérieur à 8 % sont randomisées pour suivre un traitement par abemaciclib pendant 2 ans associé à un traitement endocrinien ou un traitement endocrinien seul.

Diapositive 26

Essais randomisés de phase III en cours sur les inhibiteurs de CDK4/6 dans l'EBC HR+/HER2-

Dre. Sara Hurvitz :

L'étude POLAR évalue des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce (HR+/HER2-) et présentant des récives locales et régionales, afin de comparer le traitement par palbociclib associé à un traitement endocrinien à un traitement endocrinien seul. En effet, le traitement des patientes en rechute locale est une question qui reste sans réponse.

L'étude ADAPTcycle s'intéresse aux patientes atteintes de cancer à risque intermédiaire et pose la question suivante : peut-on se passer de chimiothérapie et recourir plutôt à un inhibiteur de CDK4/6 associé à un traitement endocrinien ? Je pense qu'il s'agit là de la prochaine grande question.

Diapositive 27

Résumés des données de l'ASCO 2024 sur les EBC HR+/HER2-

Parmi les données intéressantes de l'ASCO 2024 figurait une analyse d'un sous-groupe de l'essai NATALEE, portant sur les critères d'efficacité chez les patientes ne présentant pas de ganglions atteints, et démontrant que le bénéfice semble être comparable au bénéfice obtenu dans l'ensemble de la population, ce qui souligne que si le ribociclib est approuvé et qu'une patiente correspond aux critères de l'essai NATALEE mais sans ganglions atteints, il conviendrait alors de proposer le ribociclib.

Quelques données intéressantes de MonarchE concernant la détection de l'ADN tumoral circulant. Nombreux sont ceux qui craignent que l'ADN tumoral circulant ne soit pas détectable à un stade aussi précoce, mais dans le cas d'une maladie à haut risque, ce marqueur pourrait s'avérer utile et, un jour, devenir prédictif.

L'étude GEICAM a évalué les scores Ki-67 et Oncotype dans le cadre du traitement néo-adjuvant par l'abemaciclib. Enfin, l'essai I-SPY2 nous fournit de nombreuses données intéressantes, et cette analyse portait sur l'amcenestrant et l'abemaciclib chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HR+.

Diapositive 30

Patient 3 : cancer du sein métastatique (CSM) après un traitement endocrinien adjuvant

Dre. Joyce O'Shaughnessy :

Il s'agit d'une femme de 62 ans atteinte d'un cancer du sein de stade 2A ER+/HER2 il y a sept ans. Elle a eu une intervention chirurgicale, une chimiothérapie adjuvante (TC) et a terminé 5 ans de traitement adjuvant au létrozole. Elle a terminé son traitement il y a deux ans. Elle souffre maintenant de douleurs dorsales persistantes et prend de l'ibuprofène. Les examens radiologiques montrent des lésions osseuses étendues compatibles avec un cancer du sein métastatique, ainsi qu'une lymphadénopathie sus-claviculaire. Les examens biologiques sont normaux, à l'exception d'un taux élevé de phosphatases alcalines. La biopsie du ganglion sus-claviculaire confirme la présence d'un cancer du sein métastatique, ER+/HER2 1+. L'évaluation d'ADN tumoral circulant ne retrouve pas de mutation ESR1 ou PIK3CA.

Diapositive 31

Patient 4 : Progression d'un EBC à haut risque vers un CSM

Dre. Joyce O'Shaughnessy :

Cette patiente de 57 ans, ménopausée et ayant des antécédents de cancer du sein à haut risque, avec envahissement ganglionnaire, ER+/HER2-, a été opérée en 2021. Elle a eu une intervention chirurgicale, a reçu une chimiothérapie adjuvante, une radiothérapie adjuvante et a commencé un traitement par létrozole. Elle a commencé un traitement adjuvant à l'abemaciclib, mais ne souhaitait pas prendre de médicaments supplémentaires. Elle l'a donc arrêté début 2022 après seulement 6 mois. Elle revient deux ans plus tard, au

printemps 2024, souffrant d'une fatigue progressive et de perte de poids. Les examens radiologiques révèlent un cancer du sein métastatique dans les os, les ganglions lymphatiques médiastinaux et deux lésions hépatiques. La biopsie du foie révèle une ER 50 %, une PR 30 %, une HER2 1+. L'évaluation de l'ADN tumoral circulant révèle une mutation ESR1 et une mutation PIK3CA. Les résultats des tests biologiques sont normaux. En dépit de ses symptômes, elle travaille toujours à temps plein et promène son chien quotidiennement.

Diapositive 32

Algorithme pour la sélection d'un traitement systémique 1L en cas de CSM HR+/HER2-

Dre. Erica Mayer :

En ce qui concerne ces patientes, commençons par étudier notre algorithme de sélection du traitement de première intention. Plusieurs décisions sont à prendre pour les patientes ayant reçu un nouveau diagnostic de cancer métastatique. Sont-elles ou non symptomatiques ? Souffrent-elles ou non d'une crise viscérale ? Sont-elles fragiles ou présentent-elles d'autres facteurs de comorbidité ? À supposer qu'elles ne répondent à aucun de ces critères et qu'elles ne présentent pas de mutation du gène BRCA, la grande majorité des patientes devraient suivre un traitement endocrinien de première intention à l'aide d'un inhibiteur de CDK4/6.

En cas de mutation BRCA, nous pouvons utiliser un inhibiteur de PARP dans notre arsenal de thérapies systémiques. Si l'on pense que la patiente traverse une forme de crise viscérale, on peut envisager une chimiothérapie de première intention, même si cela n'est pas commun dans la pratique clinique et même pour ces patientes, la chimiothérapie n'est pas forcément le bon choix.

Pour les patientes qui présentent des facteurs de comorbidité, ou qui sont fragiles ou âgées, nous pouvons proposer un traitement endocrinien seul. Cette option est également valable pour les femmes atteintes d'un cancer de faible volume, lorsqu'elles reçoivent le diagnostic d'un cancer métastatique. Je tiens à souligner que, quoi qu'il en soit, notre premier choix pour la majorité des patients est un traitement endocrinien de première intention associé à un inhibiteur de CDK4/6.

Diapositive 33

Résumé des données sur les associations d'inhibiteurs CDK4/6 et du traitement endocrinien de première intention pour le cancer du sein HR+/HER2- : PFS et OS

Dre. Erica Mayer :

Cette diapositive résume une grande quantité de données sur les avantages des inhibiteurs de CDK4/6 dans les cas de cancer avancé/métastatique. Il s'agit des cinq essais de phase III de première intention qui ont établi le rôle des trois principaux inhibiteurs de CDK4/6 dans le traitement métastatique de première intention, à savoir le palbociclib, le ribociclib et l'abemaciclib.

Ces essais étaient tous conçus de manière relativement similaire, les patientes étaient randomisées pour recevoir un traitement endocrinien seul ou avec l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6. La plupart du temps, à l'exception de l'essai MONALEESA-7, qui portait sur ait des patientes préménopausées, ces essais ont porté sur des patientes post-ménopausées.

Les premières données issues de ces études concernent la survie sans progression (PFS) de la maladie. Ce qui nous a toujours sauté aux yeux, c'est la similitude des rapports de risque : ils sont tous de l'ordre de 0,55. C'est à partir de ces données que le palbociclib, en 2015, et le ribociclib et l'abemaciclib, en 2017, ont été approuvés en première ligne métastatique et que leur utilisation s'est généralisée.

Je pense que, lorsque ces données ont été publiées, beaucoup d'entre nous ont estimé que ces agents étaient assez similaires. Ils donnaient tous des résultats similaires, et peut-être parce que le palbociclib était le premier à être approuvé, je pense que pour beaucoup d'entre nous, c'était le traitement de choix à utiliser, avec un usage un peu moindre du ribociclib et de l'abemaciclib.

Mais tout a changé dès que nous avons pu consulter les données issues de toutes les études sur les inhibiteurs de CDK4/6. Comme vous pouvez le constater dans l'encadré relatif au ribociclib, les résultats de l'essai MONALEESA indiquent systématiquement une survie globale positive, des rapports de risque statistiquement significatifs et une amélioration de la survie globale d'environ 12 mois chez les patientes qui ont été traitées avec le ribociclib par rapport à celles qui ne l'ont pas été. Ces données ont entraîné un changement assez radical dans nos pratiques, à savoir l'abandon du palbociclib au profit du ribociclib.

Les données de PALOMA-2 ne révèlent malheureusement aucune différence en termes de survie globale entre les deux groupes. On peut également discuter des points forts et des faiblesses de cet essai. Mais les données sont là, et je pense qu'elles ont conduit à des changements dans nos pratiques.

La dernière analyse de survie globale de MONARCH-3, l'étude sur l'abema en première intention, n'a pas été statistiquement significative ; cependant, on a constaté une amélioration de survie globale très similaire à celle que nous observons avec le ribociclib.

Au vu de ces données, beaucoup d'entre nous ont abandonné le palbociclib, pour considérer le ribociclib comme notre choix de première intention chez les patientes sans contre-indication, mais l'abemaciclib reste également une option intéressante.

Diapositive 34

Autres essais de phase II/III portant sur des associations d'inhibiteurs de CDK4/6 et de traitement endocrinien (ET) en première intention pour le cancer du sein HR+/HER2-

Dre. Erica Mayer :

Cette diapositive présente d'autres essais importants sur les inhibiteurs de CDK4/6 qu'il convient de prendre en considération.

Diapositive 35

Dre. Erica Mayer :

L'essai RIGHT Choice est un essai très provocateur. Il s'agit d'un essai de phase II qui a recruté des patientes jugées en crise viscérale ou atteintes d'un cancer agressif. Pour être incluse les patientes devaient avoir une atteinte viscérale et des résultats biologiques anormaux. C'est le type de patientes à qui l'on peut envisager d'administrer d'abord une chimiothérapie. Dans cet essai, les patientes étaient randomisées pour être traitées par ribociclib et traitement endocrinien ou par un doublet de chimiothérapie au choix de l'investigateur.

Diapositive 36

Dre. Erica Mayer :

Il est intéressant de noter que la survie médiane sans progression a doublé dans le cas du ribociclib associé au traitement endocrinien (ET) par rapport à la chimiothérapie, avec un rapport de risque de 0,54. Ces données sont vraiment importantes et confirment ce que beaucoup d'entre nous ont commencé à pratiquer en clinique, à savoir utiliser comme traitement de première ligne métastatique un inhibiteur de CDK4/6 associé au traitement endocrinien (ET), même chez les patientes qui présentent des symptômes ou des lésions viscérales.

Diapositive 37

Diapositive 38

Dre. Erica Mayer :

Une autre étude provocatrice et importante a été réalisée aux Pays-Bas l'année dernière. Il s'agit de l'essai SONIA, dans lequel des patientes qui recevaient un traitement par inhibiteur de l'aromatase (AI) en première intention ont été randomisées pour recevoir un inhibiteur CDK4/6 en première ligne ou en seconde ligne après progression. C'est-à-dire que les patientes ont été randomisées pour recevoir un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase (NSAI) avec un inhibiteur de CDK4/6 plutôt qu'un Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase (NSAI) seul. Puis, après progression, les patientes ont reçu respectivement du fulvestrant et du fulvestrant avec un inhibiteur de CDK4/6.

Diapositive 39

Dre. Erica Mayer :

L'essai SONIA a fait état de la PFS2, à partir de la randomisation et de la deuxième ligne de traitement, et a montré une PFS2 médiane comparable, suggérant que l'administration d'un inhibiteur de CDK4/6 en deuxième ligne pouvait compenser l'absence d'un tel inhibiteur en première ligne. La survie globale des patientes était également comparable entre les deux groupes.

Pour une patiente âgée ou fragile, il serait raisonnable d'envisager un inhibiteur de l'aromatase seul et de réserver l'association avec un inhibiteur de CDK4/6 en tant qu'option de seconde ligne. Nous n'avons pas nécessairement adopté cette pratique, principalement parce que je pense que nous avons des inquiétudes concernant la monothérapie par fulvestrant, et nous aimerions associer d'autres agents au fulvestrant dans le cadre du traitement de deuxième ligne. Mais je pense qu'il s'agit d'une option intéressante pour certaines patientes.

L'étude PARSIFAL-LONG est un suivi d'une étude précédente qui randomisait le palbociclib et le fulvestrant par rapport au palbociclib et au létrozole. Les auteurs de cette étude ont créé un système de suivi à long terme de la survie globale des patientes. La survie globale médiane était de 68,5 mois avec un traitement associant le palbociclib et le fulvestrant. Ce résultat est très proche de celui des patientes ayant reçu du ribociclib ou de l'abemaciclib, mais l'étude PARSIFAL-LONG a utilisé le palbociclib. Il ne s'agit pas d'un essai randomisé de phase III, comme l'essai PALOMA, mais je pense qu'il est assez informatif puisqu'il indique que les patientes traitées par le palbociclib ont une durée de survie globale très similaire.

Diapositive 41

Patiente 5 : Élévation des enzymes hépatiques secondaire au Ribociclib

Dre. Joyce O'Shaughnessy :

Il s'agit d'une femme de 55 ans qui a récemment reçu un diagnostic de cancer métastatique osseux asymptomatique à la suite d'une récurrence, deux ans après avoir suivi un traitement endocrinien adjuvant. Il y a quatre semaines, elle a commencé un traitement de première ligne avec létrozole plus ribociclib à pleine dose de 600 mg, sur une période de trois semaines. Lors du contrôle sanguin avant le cycle 2, les taux de ASAT/ALAT sont maintenant 5 fois supérieurs à la limite supérieure de la normale. Elle présente donc une toxicité hépatique de grade 3. Par ailleurs, elle reste asymptomatique. Son électrocardiogramme est stable.

Diapositive 42

Principaux effets indésirables des inhibiteurs de CDK4/6 : surveillance et prévention pour maximiser l'adhésion au traitement

Dre. Erica Mayer :

Les inhibiteurs de CDK4/6 ont des profils de toxicité différents. Ils diffèrent d'un agent à l'autre, ce qui influence la façon dont nous suivons les patients lorsque nous commençons à utiliser ces traitements.

L'abemaciclib risque de provoquer des diarrhées, et les diarrhées que nous observons avec l'abemaciclib ont tendance à se produire tôt. Elle survient généralement au cours des 4 à 8 premières semaines, puis de nombreuses patientes parviennent à se rétablir et à gérer la situation en suivant un traitement antidiarrhéique et en changeant de régime alimentaire. Mais il peut s'agir d'un effet secondaire important qui nécessite de prévenir et conseiller les patientes.

Le palbociclib et le ribociclib sont beaucoup plus susceptibles de provoquer une neutropénie, avec un taux de neutropénie de grade 3/4 de l'ordre de 50 à 60 %, mais nous savons également, et c'est rassurant, qu'il n'y a aucun cas de neutropénie fébrile, il ne s'agit donc pas de la neutropénie que l'on rencontre avec la chimiothérapie et elle a tendance à s'atténuer lorsqu'on réduit la dose.

La toxicité hépatobiliaire peut être marquée avec le ribociclib chez un petit nombre de patientes. C'est moins le cas avec l'abemaciclib. Et comme nous l'avons mentionné, nous observons quelques toxicités rares. La maladie thromboembolique veineuse est un effet indésirable rare associé à l'abemaciclib, et tous ces agents peuvent provoquer une ILD ou une pneumopathie, qui se manifeste généralement davantage par des radiographies que par des symptômes. Mais il arrive parfois que nous observions ce phénomène sur les scanners des patientes qui sont traitées à long terme.

Ce qui n'apparaît pas non plus ici, c'est l'allongement de l'intervalle QT que nous pouvons observer avec le ribociclib. Tout cela signifie que lorsque nous commençons à administrer un médicament à des patientes, nous devons les suivre de près, en particulier au cours des deux premiers mois en procédant à des analyses de laboratoire, toutes les deux semaines, et à des électrocardiogrammes pour les patientes qui commencent à prendre du ribociclib. Une fois que leur état s'est stabilisé, nous pouvons commencer à réduire la surveillance.

Diapositive 43

NATALEE et MonarchE : Tolérance et qualité de vie (QV)

Dre. Erica Mayer :

Il s'agit d'une comparaison portant sur la toxicité et la qualité de vie observées dans les essais NATALEE et MonarchE à un stade précoce, qui met en évidence certains des effets secondaires. Dans le cadre de NATALEE, la dose de ribociclib utilisée, 400 mg, n'est pas identique à celle utilisée dans le cancer métastatique, à savoir 600 mg. Le principal effet secondaire observé avec le ribociclib, le taux de neutropénie de grade 3/4, est ici d'environ 40 %. Ce taux est différent de celui observé dans le cadre du traitement des cancers métastatiques, où il tend à se situer entre 50 et 60 %. Le taux d'allongement de l'intervalle QT de 1 % est également inférieur à celui observé dans les essais MONALEESA.

Les anomalies des taux d'enzymes hépatiques, cependant, étaient à peu près les mêmes. Le taux des anomalies au grade 3/4 des tests ALAT/ASAT est d'environ 8 % dans l'étude NATALEE. C'est assez proche de ce qui a été observé dans les études portant sur le cancer métastatique. Et si ce sujet vous intéresse vraiment, Nadia Harbeck a présenté un très beau poster lors de la conférence ESMO Breast il y a quelques semaines, qui montre que dans toutes les études, le taux d'anomalies au grade 3/4 des tests ALAT/ASAT oscille autour de 8 ou 9 %, quelle que soit la dose.

Dans l'essai monarchE, le principal effet secondaire observé était la diarrhée, avec un faible taux de diarrhée au grade 3/4, soit environ 8 %, mais un plus grand nombre de patients ont souffert de diarrhée quel qu'en soit le stade, soit près de 70 %. C'est donc le principal problème pour les patientes, ainsi qu'une certaine fatigue.

Il est important de noter que les scores de qualité de vie sont restés inchangés pendant toute la durée du traitement au cours des deux essais. Mais l'analyse de la qualité de vie a tendance à être assez approximative. Elle manque peut-être de précision et de spécificité pour rendre compte de certains des effets secondaires ressentis par les patientes, en particulier lorsqu'elles commencent à prendre ces médicaments.

Diapositive 44

Surveillance et prise en charge de l'hépatotoxicité induite par le ribociclib dans le cancer du sein avancé

Dre. Erica Mayer :

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, nous devons réfléchir à la façon dont nous devons surveiller et gérer l'hépatotoxicité induite par le ribociclib. Pour les patientes qui présentent une hépatotoxicité de grade 2, nous devons suspendre le traitement jusqu'à ce que la toxicité se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose. En revanche, pour les patientes qui présentent une hépatotoxicité de grade 3, il convient de suspendre le traitement jusqu'à ce que la toxicité se résorbe, puis de reprendre le traitement en réduisant la dose. Si les anomalies de ASAT/ALAT réapparaissent au grade 3, il convient d'interrompre définitivement la thérapie par ribociclib. C'est à ce moment-là qu'il faudra peut-être passer à un autre inhibiteur de CDK4/6.

Au stade précoce, si le ribociclib est approuvé, il sera introduit à la plus faible dose de 400 mg, et nous devons être très prudents dans la gestion des anomalies des enzymes hépatiques à ce stade précoce. Le mécanisme d'action de cette anomalie due au ribociclib n'est pas tout à fait bien compris, mais il pourrait refléter une sorte de réaction auto-immune qui ne s'améliore pas après une réduction de la dose. Pour les patientes qui présentent des anomalies des enzymes hépatiques associées au ribociclib, il pourrait s'agir d'un indice que ce médicament n'est tout simplement pas adapté à leur cas.

Diapositive 47

Patiente 6 : Incidence de la toxicité sur l'adhésion au traitement

Dre. Joyce O'Shaughnessy :

Il s'agit d'une patiente de 45 ans atteinte d'un cancer au stade T2N1. Elle avait 3 ganglions positifs, HR+/HER2-, grade 3. Elle a eu une intervention chirurgicale, une chimiothérapie et une radiothérapie. Elle a été mise sous suppression ovarienne, inhibiteur de l'aromatase et acide zolédronique en traitement adjuvant. Vous lui avez recommandé de commencer un traitement adjuvant par l'abemaciclib, qui a débuté il y a environ six semaines.

Elle a appelé votre cabinet. Elle dit qu'elle a une diarrhée terrible, y compris un épisode d'incontinence en avion, et qu'elle veut interrompre définitivement le traitement.

Diapositive 48

MonarchE : interruptions du traitement par l'abemaciclib

Dre. Erica Mayer :

Il s'agit d'une situation assez fréquente lorsqu'on utilise l'abemaciclib en traitement adjuvant. Nous avons des patientes qui ont beaucoup de difficultés avec la diarrhée et nous savons qu'il s'agit d'une toxicité qui a souvent lieu lors de l'initiation de l'abemaciclib. En examinant les données de MonarchE, nous savons que plus de la moitié des interruptions prématurées dues à des effets secondaires se sont produites au cours des premiers mois de traitement. Sur les quelque 30 % de patientes qui ont dû interrompre l'abemaciclib prématurément au cours de l'étude MonarchE, environ la moitié était due à la toxicité, la majorité en raison d'une diarrhée.

Diapositive 49

MonarchE : des modifications de la posologie de l'abemaciclib étaient fréquentes et se sont produites tôt

Dre. Erica Mayer :

la plupart des modifications et des réductions de dose sont survenues tôt au cours des premiers mois. Environ 40 % des patients ont subi une réduction de dose. Parmi les patientes qui ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets secondaires, plus de la moitié d'entre elles n'ont pas eu de réduction de la dose. Les réductions de dose sont utiles pour gérer la toxicité, et nous savons que l'efficacité ne diminue pas lorsque nous réduisons la dose. Par conséquent, si nous procédons à des réductions de dose de manière appropriée, elles peuvent permettre aux patientes de poursuivre leur traitement et de tirer le meilleur parti des inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant.

Diapositive 50

MonarchE : réductions de dose et efficacité de l'abemaciclib adjuvant

Dre. Erica Mayer :

Voici les données de MonarchE qui nous montrent que les patientes qui reçoivent une dose inférieure obtiennent toujours le même bénéfice. Vous pouvez voir sur ces trois lignes la ligne du haut, 0 à 66 %, l'intensité relative de la dose 66 à 93 %, ou 93 % ou plus. Toutes ces patientes obtiennent des résultats comparables en utilisant l'abemaciclib adjuvant. Nous pouvons donc recourir à ces réductions de dose avec sécurité.

Diapositive 51

TRADE : Essai de phase II avec augmentation de la dose d'Abemaciclib + traitement endocrinien en cas d'EBC HR+/HER2- en prévision d'un traitement adjuvant à l'Abemaciclib

Dre. Erica Mayer :

Nous nous intéressons particulièrement aux moyens d'améliorer le traitement adjuvant par l'abemaciclib, en particulier au cours des premières semaines. Nous essayons donc une stratégie visant à augmenter progressivement la dose : les patientes qui commencent un traitement adjuvant par l'abemaciclib commencent pendant les deux premières semaines à une faible dose de 50 mg deux fois par jour. Une fois que cela se passe bien, elles passent à 100 mg deux fois par jour pendant deux semaines. Au début du cycle 2, elles commenceront avec une dose traditionnelle de 150 mg deux fois par jour. Nous avons des critères pour déterminer comment augmenter la dose.

Le critère d'évaluation principal de l'étude sera le taux composite de patientes qui doivent interrompre le traitement, qui ont besoin d'une réduction de la dose ou qui ne peuvent pas respecter la dose prévue. Bien que ce ne soit pas quelque chose que nous pratiquions en clinique, nous espérons générer les données qui nous permettront de mettre en place une stratégie de ce type afin que les patientes puissent passer ce cap difficile et se sentir bien au cours de leur traitement sur deux ans.