

NOUVELLES DONNEES CONCERNANT LE CANCER DU SEIN AU STADE PRECOCE HR- POSITIF/HER2-NEGATIF : EXPLICATIONS APPROFONDIES AFIN DE COMPRENDRE LES DONNEES ET LEURS IMPLICATIONS

www.medscape.org/interview/ebc-data-french

Dr William J. Gradishar, MD : Bonjour, je m'appelle Bill Gradishar, je suis chef du service d'hématologie et d'oncologie, et professeur d'oncologie à la faculté de médecine Feinberg de l'Université Northwestern. Bienvenue dans ce programme intitulé « Nouvelles données concernant le cancer du sein au stade précoce à récepteurs hormonaux positifs - HER2-négatif : explications approfondies afin de comprendre les données et leurs implications. »

Stephen Johnston est avec moi aujourd'hui. Il est professeur en médecine du cancer du sein, et responsable du service d'oncologie mammaire au Royal Marsden et à l'Institute of Cancer Research de Londres. Bienvenue, Stephen.

Dr Stephen R.D. Johnston, MD, MA, FRCP, PhD : Bonjour Bill. Merci de m'avoir invité aujourd'hui.

Dr Gradishar : Nous allons parler aujourd'hui des données actuelles relatives au traitement du cancer du sein à récepteurs hormonaux (HR) positifs, récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs, au stade précoce. Il est important de souligner qu'en dépit d'avancées significatives au cours des dernières années, démontrant clairement que le recours à la thérapie endocrinienne (TE) dans cette population réduit le risque de récurrence, de nombreuses questions pourraient bénéficier d'investigations plus avancées. Par exemple, identifier les patients présentant le risque de récurrence le plus élevé, car nous disposons désormais de stratégies que nous pouvons mettre en place, susceptibles de réduire le risque pour ces patients. Mais, à nouveau, nous ne souhaitons pas appliquer ces stratégies à tous les patients.

Il nous faut également comprendre qui sont les patients présentant une résistance endocrinienne primaire et ne pouvant bénéficier de nos stratégies habituelles de monothérapie avec une TE. Enfin, nous devons comprendre comment prévenir ou retarder les récurrences en ajoutant de nouveaux traitements à nos schémas thérapeutiques. Bien entendu, si l'on envisage ce qui a été présenté au cours des dernières années, nous savons qu'il existe de nouveaux médicaments que l'on peut ajouter à la monothérapie, ce qui n'est pas sans rappeler la démarche dans la maladie métastatique, du moins dans certaines populations, et qui a permis de réduire encore le risque de récurrence de la maladie.

Plusieurs ensembles de données nous indiquent que l'on peut grossièrement définir le risque de récurrence d'après le volume de la maladie. Je prends souvent l'exemple des données Pan du New England Journal of Medicine. Si l'on regarde les patients ayant reçu du tamoxifène

pendant 5 ans, on peut observer des patients à faible risque jusqu'aux patients à risque élevé d'après le volume de la maladie, de petites tumeurs à ganglion négatif jusqu'aux grosses tumeurs avec nombreux ganglions lymphatiques. Si l'on suit ces patients au fil du temps, à 5, 10, 15 et 20 ans, on voit une augmentation de la fraction de patients, même à faible risque ainsi que dans le groupe à risque élevé, qui présenteront une récurrence très tardive au cours du suivi. Bien entendu, plus le risque est élevé, plus la probabilité est importante pour un patient de présenter une récurrence de sa maladie. Ainsi, si l'on comprend ceci et que l'on recourt également éventuellement à d'autres outils moléculaires, peut-être serons-nous en mesure d'affiner notre compréhension des patients dont le besoin thérapeutique est plus important et de ceux qui peuvent éviter un traitement.

L'autre élément que nous sommes parvenus à comprendre au cours des dernières années, et Stephen en parlera dans quelques minutes, est qu'en ajoutant de nouveaux traitements, souvent d'abord développés dans le contexte de la maladie métastatique, tels que les inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4/6 par exemple, ces médicaments se trouvent désormais dans la clinique dans un contexte de stade précoce chez les patients à haut risque, en particulier l'abémaciclib. Nous savons par ailleurs que bien que les inhibiteurs de la PARP [poly(ADP-ribose) polymérase] soient souvent envisagés comme les plus utiles chez les patients souffrant peut-être d'une maladie triple négative où les mutations *BRCA* sont plus fréquentes, nous savons que dans l'univers des patients à récepteurs d'œstrogènes (ER) positifs, plus nombreux sont ceux présentant des mutations *BRCA* qui pourront bénéficier d'un inhibiteur de la PARP afin de réduire le risque de récurrence. Ce ne sont que deux exemples illustrant le fait que l'ajout de médicaments à notre stratégie endocrinienne type en vue de réduire le risque peut améliorer l'efficacité du traitement, et finalement réduire le nombre de patients développant une maladie métastatique.

Nous disposons maintenant de recommandations nous aidant à envisager comment introduire ou intégrer ces traitements à nos programmes adjuvants. En ce qui concerne l'abémaciclib, que Stephen évoquera dans un instant, nous disposons de différentes versions des recommandations. Certaines reposent uniquement sur les caractéristiques cliniques, telles que le nombre de ganglions lymphatiques affectés, ou encore la présence ou non d'une forte expression de Ki-67. Nous verrons en quoi ces différences peuvent influencer notre pratique clinique.

Je vais maintenant passer la parole à Stephen, qui a accompli un travail considérable, en particulier au sujet de l'essai monarchE, ayant permis l'autorisation de l'abémaciclib dans le contexte adjuvant. J'aimerais qu'il nous dise ce qu'il pense du fait que les recommandations puissent différer un peu selon les organisations, et peut-être comment nous pouvons les intégrer dans la pratique clinique. Comment devons-nous les utiliser ?

Dr Johnston : Bien sûr, merci Bill. Comme vous le dites, et nous le verrons en détail dans un instant, l'essai monarchE a été conçu pour étudier les patients à risque élevé. Comme vous l'avez clairement mis en évidence, les caractéristiques pathologiques cliniques de l'atteinte ganglionnaire, du grade et de la taille de la tumeur sont trois éléments que nous connaissons à propos de nos patients lorsqu'on en parle à l'occasion de nos réunions hebdomadaires d'évaluation des tumeurs, et qui nous permettent d'identifier rapidement les patients à haut risque.

L'ajout de la Ki-67, à visée exploratoire dans le cadre de l'essai, avait pour objectif d'évaluer si cela nous permettait d'observer une résistance biologique à la TE, un risque plus élevé, plus de

cancers de type luminal B et s'ils présentaient un risque plus élevé en plus des caractéristiques pathologiques cliniques.

Nous regarderons les données, les nouvelles données, ainsi que les expressions fortes ou faibles de Ki-67. Mais Bill, aux États-Unis, la divergence entre la FDA et l'exigence d'une expression forte de Ki-67 en plus des caractéristiques pathologiques cliniques, et les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO®) et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) plus alignées avec l'essai clinique et les caractéristiques cliniques strictes de risque élevé a-t-elle causé beaucoup de confusion ? Pensez-vous que des changements soient vraisemblables lorsqu'on regarde les nouvelles données en détail ?

Dr Gradishar : C'est possible. En fait, actuellement, aux États-Unis, si quelque chose est approuvé et que le NCCN ou l'ASCO® par exemple l'adopte dans ses recommandations, ce qui nous limite souvent plus que tout, c'est la couverture d'assurance. Tant que nous entrons dans les critères approuvés par l'ASCO® ou le NCCN, c'est généralement bon. Je ne serais pas surpris, sans être, bien entendu, porte-parole de la FDA, que ces recommandations soient affinées au fil du temps.

Ceci dit, je voulais également vous retourner une question, concernant la notion globale de l'analyse de la Ki-67. Je comprends tout à fait pourquoi on y a eu recours, mais certains experts en pathologie du sein remettent souvent en question la fiabilité de l'évaluation de la Ki-67. Il y a cet espace compris entre 5 % et 30 % dans lequel ils ne savent pas bien ce que cela représente en réalité, ni le degré de fiabilité de la valeur. Selon vous, cela peut-il poser un problème avec ces critères ?

Dr Johnston : Oui, je crois que c'est l'un des problèmes majeurs. Il existe des recommandations standardisées sur la façon de mesurer la Ki-67, le test, l'anticorps à utiliser, etc. Mais vous avez absolument raison. Le principal problème est l'évaluation. Tout le monde pourra vous dire qu'une faible expression de la Ki-67, inférieure à 5 %, représente un bon pronostic. Tout le monde pourra vous dire qu'une forte expression de la Ki-67, supérieure à 130, représente un mauvais pronostic. C'est la valeur entre les deux qui pose problème. Dans l'essai, tout a été analysé de façon centrale, et le seuil a été fixé à 20 %. Mais si un patient présente des caractéristiques de risque élevé et une Ki-67 à 15 %, peut-être que l'analyse tumorale d'un autre patient pourrait donner un score de 20 %. Il y a un facteur de subjectivité du pathologiste. Une évaluation quantitative a été réalisée par analyse d'image dans le cadre de l'essai. Mais dans la pratique communautaire habituelle, cela n'a pas lieu.

On obtient une variabilité, notamment autour du seuil. C'est pourquoi ailleurs, où l'autorisation du médicament repose, indépendamment de la Ki-67, sur les caractéristiques pathologiques cliniques, la mesure de la Ki-67 ne pose pas de problème, car elle n'est pas nécessaire à l'autorisation du médicament. Mais en en parlant, je crois que la Ki-67 a été initialement choisie par la FDA parce qu'il s'agissait vraiment de patients à risque élevé. Nous examinerons les dernières données. Lorsqu'on mettait en balance un nouveau médicament avec ses effets secondaires, ainsi que l'existence ou non d'un signal de survie, peut-être faisait-on attention à n'étudier dans un premier temps que des patients à risque très, très élevé, jusqu'à ce que les données se développent. Mais, comme nous le verrons, les données se développent maintenant très bien, et cela peut faire pencher les avis.

Dr Gradishar : Et bien Stephen, vous nous avez éclairés il y a quelques jours à San Antonio sur les dernières données de l'essai monarchE. Je crois que cela rassure tout le monde. Pourriez-vous nous présenter ces données ?

Dr Johnston : Bien sûr. Merci. Comme nous le savons tous, l'abémaciclib adjuvant a été autorisé il y a environ un an d'après l'essai monarchE, qui a montré une amélioration significative tant de la survie sans maladie invasive que de la survie sans récurrence distante dans ces populations de patients à risque élevé. Mais le suivi médian de l'analyse initiale n'était que de 15 mois. Certains ont pensé que c'était vraiment très tôt. L'analyse ultérieure réalisée au moment de l'autorisation, à 27 mois, a montré un bénéfice prolongé. Mais je crois qu'on attendait vraiment de voir si, au-delà de 2 ans de traitement, ce bénéfice demeurerait.

Ainsi, la nouvelle analyse était une analyse intermédiaire de survie globale pré-planifiée, définie pour avoir lieu 2 ans après l'analyse et la présentation des données primaires relatives aux résultats. Aucun patient ne reçoit désormais plus d'abémaciclib. Le suivi médian est actuellement de 42 mois. L'analyse inclut maintenant une analyse de jalon définitive à 4 ans. 835 événements contribuent aujourd'hui à cette étude par rapport à 320 lorsque les premières données ont été annoncées.

Juste pour rappeler la conception de l'essai, il comportait 2 cohortes de patients à ganglions positifs, présentant un risque élevé. Ils étaient définis dans la cohorte 1, comportant 91 % des patients, comme ceux qui présentaient au moins 4 ganglions ou, s'ils présentaient 1 à 3 ganglions, il leur fallait un facteur supplémentaire, soit une tumeur de grade 3, soit une tumeur de grande taille, T3, supérieure à 5 centimètres. Comme Bill l'a précédemment indiqué, ceci a été corrélé à un risque de récurrence de 30 % sous TE seule à 5 ans. Voici pour les patients à risque élevé. Pour la grande majorité, 95 % des participants à l'essai avaient bénéficié d'une chimiothérapie, dans le contexte néoadjuvant ou adjuvant. En dépit du traitement recommandé, les données historiques suggèrent que ces patients présentent toujours un risque de récurrence allant jusqu'à 25 %-30 % au cours des 5 premières années. On peut donc probablement améliorer les choses si l'on sélectionne ces patients et que l'on cherche un nouveau médicament.

Il existait une seconde cohorte, plus petite, exploratoire, ajoutée plus tard à la demande des régulateurs afin d'étudier les facteurs de risque intermédiaires. Donc, 1 à 3 ganglions, tumeurs de grade 1 ou 2, T1 ou T2. Pas les cancers de haut grade donc, mais le seul facteur était une Ki-67 élevée. Maintenant, il s'agit d'une cohorte plus petite, nous ne disposons pas encore de suffisamment de données dans cette analyse, et il s'agissait de moins de 9 % des patients de l'essai. Nous avons alors mesuré la Ki-67 dans l'ensemble de la cohorte 1, nous en parlerons dans un instant.

Donc, après le traitement recommandé (chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie), les patients ont été randomisés vers une TE avec ou sans abémaciclib durant 2 ans, la période dite de traitement, puis poursuite de la TE adjuvante sur 3 à 8 ans. Le critère principal était la survie sans maladie invasive (SSMI), les critères d'évaluation secondaires, la survie globale, la survie sans récurrence distante et la sécurité, et il est important de se rappeler que les patients ont été évalués au départ afin de montrer l'absence de preuve de maladie métastatique.

Les nouvelles courbes de données de Kaplan-Meier que nous avons présentées à San Antonio la semaine dernière présentent l'analyse actualisée de cet essai. Le premier élément à noter est le critère d'évaluation principal de la SSMI. Les courbes de Kaplan-Meier, qui ont divergé tôt, continuent à diverger et semblent s'écarter en termes de différence absolue. Aujourd'hui, à

4 ans, nous avons une différence absolue de 6,4 % entre la TE seule et la TE plus abémaciclib. Un rapport de risque de 0,664 suggère une réduction de 33,6 % du risque de développement d'un événement, mesurant l'aire entre les courbes. Cette analyse à 4 ans a lieu 2 ans après la fin du traitement des patients. Rien ne suggère donc que les courbes commencent à se rapprocher hors traitement. Elles semblent même s'écarter. Ceci peut indiquer ce que nous appelons un effet de report, déjà observé avec la TE. C'était là le principal message des nouvelles données. Les sous-groupes de patients importaient peu. Il semble exister un bénéfice dans tous les sous-groupes prédéfinis.

Si l'on regarde la survie sans récurrence distante, à l'exclusion de la récurrence locale, on ne parle que des récurrences métastatiques ou des décès toutes causes confondues. On observe à nouveau une divergence similaire des courbes et un degré de bénéfice semblant s'accroître au fil du temps.

Une analyse de la survie globale a été réalisée parce qu'il s'agissait d'une analyse intermédiaire de survie globale, mais à ce stade, les données relatives à la survie globale sont incomplètes. En effet, il n'y a eu que 330 décès. Cela représente moins de 6 % des patients de la population. Dans pratiquement toute étude adjuvante, il faut suivre les patients sur une longue période afin de voir l'impact du traitement sur le cancer du sein au stade précoce sur la survie globale. Ceci dit, on compte moins de décès, 157 versus 173 avec la TE seule. L'estimation ponctuelle du risk ratio est maintenant de 0,929. Initialement, au cours des analyses précédentes, il avoisinait 1. Cela semble maintenant suggérer qu'il pourrait commencer à exister un écart entre ces courbes. Je vous ai montré l'analyse des patients ayant subi un événement de récurrence distante, à savoir un décès toutes causes confondues ou une preuve de maladie métastatique. Si l'on regarde le nombre de patients ayant récidivé avec une maladie métastatique qui sont actuellement en vie, sous traitement, il y en a deux fois moins dans le bras abémaciclib et TE que dans le bras TE seule. Au fil du temps, cela pourrait bien se traduire par un impact sur la survie globale. Mais nous savons que dans le cancer du sein de type luminal métastatique, les patients peuvent poursuivre la TE pendant un certain temps.

Lorsque nous avons réalisé une analyse d'étape des hazard ratios, on a pu voir que ces derniers diminuaient d'année en année. Il s'agissait d'une analyse exploratoire mais d'une autre manière de quantifier le fait que les courbes semblaient diverger.

Le dernier commentaire que je formulerai, Bill, concerne les données relatives à la Ki-67, parce que comme je l'ai indiqué, elle a été mesurée chez les patients de la cohorte 1. Il est important de voir si, dans cette cohorte, il semble ou non exister un bénéfice égal pour les groupes à Ki-67 élevée et faible. L'analyse indique ici qu'à nouveau, les patients présentant une forte expression de la Ki-67, à savoir la moitié des patients de la cohorte 1 soit plus de 2 000 patients, présentent le risque de récurrence le plus important. En effet, sous TE seule, un quart de ces patients, 25 %, ont en fait déjà récidivé à 4 ans. Cela est significativement diminué par l'ajout de l'abémaciclib. Il apparaît bien que l'ajout de l'abémaciclib est très efficace chez les patients à Ki-67 élevée.

Mais si vous regardez le groupe à Ki-67 faible, on observe en fait un degré de bénéfice relativement similaire. Les courbes divergent en réalité également, de sorte que le rapport des risques pour une expression faible de Ki-67 est de 0,624. Il est de 0,618 pour une expression forte de Ki-67. Si la Ki-67 est un facteur pronostique puissant et permet d'identifier un groupe à risque plus élevé en plus des caractéristiques pathologiques cliniques, concernant les patients à Ki-67 faible, leurs événements sont moins nombreux parce que leur pronostic est légèrement meilleur. Mais il demeure une divergence des courbes et des bénéfices dans la Ki-67 faible.

Voilà pour les données plus complètes. Il sera intéressant de voir quel est le point de vue des autorités réglementaires à ce sujet.

Il n'y a pas eu de nouveau signal de sécurité. Le profil de sécurité du médicament est bien connu des cliniciens. Il s'agit de prendre en charge précocement et rapidement la diarrhée, d'ajuster ou de suspendre la dose, ce qui était fréquent : 43 % et 60 % des patients ont bénéficié d'un ajustement ou d'une suspension de dose à un moment donné. Si vous administrez bien le médicament au patient durant les 2 ou 3 premiers mois, si vous trouvez la dose qui lui convient, il peut rester dans l'étude durant les 2 ans. En restant dans l'étude, c'est là, je crois, qu'on obtient le degré de bénéfice.

Donc Bill, je crois que les nouvelles données nous rassurent vraiment sur le fait que le bénéfice non seulement persiste, mais semble même croître. Je ne sais pas ce que vous en avez pensé, si vous avez été surpris de voir la divergence des courbes ou si vous pensez cela biologiquement cohérent avec ce que l'on peut obtenir ici.

Dr Gradishar : Eh bien, j'ai été agréablement surpris. Je pense que suite à ces données, en particulier à ce qui ressemble bien à un effet de report et un bénéfice étendu dans le temps, un plus grand nombre de patients recevra probablement le médicament que sans doute nécessaire. L'autre élément sur lequel nombre de personnes étaient probablement sceptiques est celui sur lequel vous avez conclu. À savoir que si vous prenez en charge la toxicité, vous pouvez garder les patients dans l'essai. Je ne sais pas si vous savez donner spontanément, c'est probablement le cas, la fraction de patients ayant effectivement arrêté, mais elle était en fait relativement modeste en comparaison à certains autres essais adjuvants.

Dr Johnston : Elle était de 18 % en tout, mais il est certain que les arrêts dus à la diarrhée, par exemple, ne représentaient que 5 %. Maintenant, il s'agit de patients qui peuvent sortir de chimio, ils sont épuisés et fatigués, et ils ne veulent pas d'un nouveau médicament qui leur donne des effets secondaires. Mais je crois que le principal point à transmettre est que si vous prenez le temps et faites l'effort au cours des 3 premiers mois de collaborer avec le patient, peut-être en ajustant sa dose, vous serez plus à même de le garder dans l'étude. La fréquence des événements indésirables chute de façon assez marquée après les 2 à 3 premiers mois.

Dr Gradishar : L'un des autres éléments que j'ai abordé au début, et je voudrais juste avoir vos remarques avant d'oublier, est l'autre médicament potentiellement utile dans cette population en cas de mutation *BRCA*, à savoir l'olaparib, un inhibiteur de la PARP. Sur une population ER-positif à risque élevé, au vu des données que vous venez de présenter, ainsi que celles de l'essai portant sur l'olaparib, comment envisagez-vous le recours à l'un plutôt qu'à l'autre, voire aux deux, de façon séquentielle ?

Dr Johnston : Oui, on me pose beaucoup de questions à ce sujet. Au cours de l'essai Olympia, seuls 17 % des patients étaient ER-positifs. Il était principalement composé de triple négatifs. Mais cela dit, les patients ER-positifs peuvent être *BRCA*-positifs, et l'estimation ponctuelle du risk ratio concernant le bénéfice de l'olaparib et le signal de survie, comme vous le savez, évoluait dans cette direction. Il serait difficile de refuser l'accès à l'olaparib à un patient présentant une mutation *BRCA*. Maintenant, l'olaparib était un traitement d'une année. L'abémaciclib est un traitement de 2 ans. Les deux entraînent un certain degré d'anémie et une suppression mineure. Il n'est donc absolument pas possible de les associer. Lorsqu'on m'a posé cette question, j'ai répondu que je commencerais probablement par l'olaparib, car c'est un traitement d'un an et c'est le *BRCA*, si le *BRCA* est vraiment au cœur du problème. Mais s'il y a

un patient avec des ganglions positifs à risque élevé, présentant de nombreux ganglions, il est très tentant de lui administrer ensuite de l'abémaciclib.

Ceci étant dit, dans l'essai, ils venaient dans les 3 mois du commencement de leur TE, et il n'existe aucun essai ni aucune étude portant sur l'administration tardive de l'abémaciclib. Mais si vous regardez la courbe de TE seule, on observe des taux de progression qui augmentent régulièrement, et il est donc difficile de croire que cela n'aurait pas d'impact si cela arrivait au bout d'un an voire plus tard si le patient était toujours à risque. Selon moi, si vous vous trouvez confronté à ce rare scénario de patient ER-positif avec *BRCA* à risque élevé, un traitement séquentiel, mais certainement pas une association, permettrait d'avancer plutôt que de choisir l'un ou l'autre.

Dr Gradishar : Oui, je suis d'accord. Comme vous l'avez souligné lorsque nous avons parlé de toxicité avec le patient dès le départ et que cela est géré, il faut dire aux patients potentiellement éligibles aux deux médicaments qu'il est envisageable de les administrer de façon séquentielle, sans les prendre par surprise après un ou 2 ans de traitement en leur disant qu'ils ont encore un autre traitement à subir. Car je crois qu'on aura ainsi un patient très motivé, mais ce sera également un patient à risque élevé.

Discutons maintenant de certains des autres essais actuellement en cours et dont nous avons connaissance d'après les données déjà présentées par le passé. Nous savons que les essais PALLAS et PENELOPE ont déjà été présentés. L'essai PALLAS étant un gros essai incluant des patients atteints de maladie de stade 2/3 ayant reçu du palbociclib et une TE. La durée de traitement était de 2 ans. Dans cet essai, le taux d'arrêt, puisque nous en parlons il y a un instant, était de 42 %. Très différent de ce que nous avons vu dans l'essai monarchE donc. Mais nous sommes déçus de constater l'absence de bénéfice de l'ajout de palbociclib à la TE dans cette population. La SSMI et la survie sans récurrence étaient relativement similaires, et les statisticiens sont assez convaincus que même avec un suivi plus long, on ne verra probablement pas beaucoup de bénéfice.

Environ 1 250 patients se trouvaient dans l'essai PENELOPE-B, un plus petit essai. Il s'agissait de patients présentant une maladie résiduelle après avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante. De par leur maladie résiduelle, ils présentaient un risque plus élevé de développer un problème par la suite. Même chose dans ce cas. Les patients ont reçu le palbociclib plus la TE ou la TE seule. À nouveau, dans cet essai, bien que lorsqu'on a regardé les données pour la première fois sur le plan numérique, on a vu une suggestion de bénéfice du palbociclib. Au final, lorsqu'on regarde le suivi à 2, 3 et 4 ans vis-à-vis de la survie sans maladie, c'est à peu près pareil. Les essais sur le palbociclib n'ont donc pas fait apparaître de bénéfice.

Il en reste un que nous n'avons pas encore vu, c'est l'essai NATALEE, un autre essai de très grande ampleur, avec environ 5000 patients ayant reçu une TE avec ou sans ribociclib, ici pendant 3 ans. Nous n'avons pas les données de cet essai. Elles devraient arriver, mais il nous faudra déterminer si le médicament fait ou non une différence.

Ce qui nous amène au dernier élément sur lequel je voudrais avoir votre avis. La maladie métastatique est généralement le stade où nous commençons à développer des médicaments dans le contexte de maladie avancée. Nous avons vu au début un effet positif uniforme avec l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 à la TE, vraiment favorable à la survie sans progression (SSP), que ce soit en traitement de première ou de deuxième ligne. Peut-être pas autant, ou peut-être que cela change un peu si l'on regarde les données de survie. Mais j'aimerais savoir pourquoi,

selon vous, du moins dans le contexte adjuvant, les résultats de ces essais portant sur le palbociclib et l'abémaciclib sont si différents du point de vue de l'amélioration des résultats ou non.

Dr Johnston : J'y ai beaucoup réfléchi depuis la sortie des données préliminaires il y a 2 ans. Il y avait vraiment potentiellement 4 raisons évoquées par tous dans ce domaine. La première, comme vous l'avez dit, était de savoir si le taux élevé d'arrêts constituait un problème. Dans l'essai PALLAS, il y avait des critères très stricts concernant le développement d'une neutropénie, plus fréquente avec le palbociclib et le ribociclib qu'avec l'abémaciclib. En cas de grade 3 ou 4, il fallait suspendre ou réduire la dose. Si cela se reproduisait, il fallait encore réduire la dose. Si cela se reproduisait à nouveau, il fallait quitter l'étude. Dans la pratique clinique, nous prenons souvent en charge ces patients de manière très différente, on les garde dans l'étude même avec une neutropénie très légère de grade 3, si leur état est bon. Mais dans le protocole, il fallait qu'ils quittent l'étude. Il était décevant de voir ces arrêts si élevés. Mais une analyse de l'équipe de l'essai PALLAS a étudié les patients restés sous traitement par rapport à ceux ayant arrêté, et il n'y avait pas de bénéfice. Il est donc très difficile d'affirmer que c'étaient les arrêts qui posaient problème.

Ma seconde raison porte sur la population étudiée parce que, vous l'avez indiqué, Bill, il y avait quelques patients avec des ganglions négatifs, environ 17 %. Ils souffraient d'une maladie de stade 2. Ce n'étaient pas des patients avec des ganglions positifs présentant un risque élevé. Traitait-on un groupe à risque plus faible ? Cela pouvait être une explication, mais même en observant les patients à risque élevé, les mêmes que dans l'essai monarchE, ils représentaient environ 56 % des patients de l'essai PALLAS. Même chez ces patients à risque élevé, il n'y avait pas de bénéfice.

Ma troisième raison porte sur les différences potentielles existant entre les médicaments, soit dans les schémas thérapeutiques, soit dans la puissance du médicament. En termes de puissance, il y a plus forte puissance contre la CDK4 pour l'abémaciclib par rapport au palbociclib et au ribociclib. Il y a une plus forte inhibition de la kinase. Il inhibe d'autres kinases de façon plus large que seules la CDK4 et la CDK6. Il peut avoir d'autres effets. Mais comme vous l'avez dit très justement, dans la maladie métastatique, les 3 médicaments ont exactement la même efficacité. Le même degré d'amélioration et les mêmes rapports de risques pour la SSP en première et en deuxième ligne. Il est donc difficile de dire que les médicaments diffèrent vraiment de ce point de vue.

Ce qui nous amène au dernier problème relatif à l'administration. Je crois vraiment que cela peut être la principale raison de ces différences. L'abémaciclib est administré de manière continue. Le palbociclib et le ribociclib sont administrés de manière intermittente. Dans les études néoadjuvantes au cours desquelles nous avons étudié les deux médicaments, le palbociclib et l'abémaciclib avant la chirurgie, si l'on regarde le marqueur de prolifération Ki-67, il est annihilé avec l'inhibiteur de CDK. Mais dès qu'on arrête le médicament, et avec le palbociclib, c'est ce qu'on fait de toute façon. Mais on l'a fait avec l'abémaciclib chez des patients avant la chirurgie, et la Ki-67 augmente alors à nouveau dans la tumeur primaire. Il faut être sous traitement pour que la Ki-67 soit annihilée. Maintenant, on pourrait dire que dans la maladie métastatique, cela ne semble pas apporter de différence. Les tumeurs diminuent toujours, le bénéfice en termes de SSP est identique. Mais cela représente une grande part de la maladie. On stabilise la maladie lorsque les tumeurs ne grossissent pas ou évoluent très peu, mais il est très rare d'éradiquer la maladie. Dans le cancer du sein au stade précoce, on a affaire à une maladie microscopique que l'on tente d'éliminer en vue d'une guérison et afin d'empêcher toute récurrence du cancer. Il se peut que la cinétique des petites cellules

microscopiques diffère beaucoup selon que l'administration soit continue ou intermittente, et que l'on élimine ou non toutes les cellules si l'on adopte une approche de traitement/arrêt du traitement.

Maintenant, la réponse à cela sera l'essai NATALEE parce qu'il adopte le même schéma. 3 semaines de traitement, 1 semaine d'arrêt. Donc si l'essai NATALEE est positif, cela discrédite la théorie selon laquelle l'administration continue serait la réponse à apporter dans le cancer du sein au stade précoce. L'essai NATALEE porte toutefois sur une évaluation sur 3 ans et non 2. Peut-on donc dire qu'il vaut mieux une évaluation plus longue ? Il évalue également une dose plus faible, de 400 par rapport à 600 ; les arrêts dus à une toxicité hématologique peuvent donc être moins nombreux. Nous attendons ainsi avec énormément d'intérêt les résultats de l'essai NATALEE, qui pourront nous aider à résoudre cette énigme des différences.

Dr Gradishar : Nous arrivons au terme de cet entretien, et j'aimerais simplement partager maintenant mes propres réflexions sur ce que nous venons d'évoquer. Les données que vous avez présentées à San Antonio me semblent assez convaincantes et positionnent vraiment l'abémaciclib comme un produit que l'on peut envisager d'ajouter à la TE pour cette population de patients présentant un risque plus élevé. Certainement avec une amélioration croissante, non statique. Les lignes ne se rejoignent pas, elles divergent en fait. C'est un argument solide pour envisager d'administrer l'abémaciclib à cette population. Concernant les essais PENELOPE et PALLAS, nous pourrions lire des données plus complètes à propos de ces essais au fur et à mesure qu'elles sortiront, mais, comme indiqué plus tôt, on est assez convaincu d'un point de vue statistique que la différence ne doit pas être grande entre les bras de traitement de ces essais.

Nous attendons encore, comme vous venez de le dire Stephen, les données de l'essai NATALEE. Non seulement elles permettront de répondre à la question de la durée mais également à celle de la pharmacologie, de l'importance ou non de la continuité du traitement. Avec l'abémaciclib, l'administration est continue, avec le palbociclib et le ribociclib, elle ne l'est pas. Nous verrons donc. Nous attendons ces données cette année, et nous verrons si notre pratique est influencée par les nouvelles données qui émergent de ces essais. Stephen, que souhaitez-vous dire pour conclure ? Selon vous, dans quelle direction nous dirigeons-nous ?

Dr Johnston : Pour revenir au début de cette conversation, Bill, nous avons beaucoup avancé dans le cancer du sein ER-positif ces dernières années. Mais en ce qui concerne de nouveaux traitements à ajouter, pour cette population de patients à risque élevé qui récidive précocement, c'est, je le crois, une découverte capitale en termes d'un nouveau traitement vraiment efficace. Les données s'étoffent, sont de plus en plus solides, et il est donc simple et facile d'identifier ces patients sur la base des caractéristiques pathologiques cliniques du risque élevé et des ganglions positifs.

Je crois que les données relatives à la Ki-67 s'étoffent également très bien et indiquent l'existence d'un bénéfice tant en cas de forte prolifération que de faible prolifération de la Ki-67. Nous accomplissons un gros effort translationnel dans l'essai afin de réaliser une analyse plus approfondie du profil d'expression génique, du séquençage de l'exome entier, du plasma, de l'ADN, de tout ce qui est moderne dans la biologie du cancer du sein afin de bien comprendre qui peut tirer un bénéfice ou non. Mais la Ki-67 ne doit, selon moi, pas être le critère de discrimination indiquant quel patient tire un bénéfice ou non. On peut sélectionner les patients selon leurs caractéristiques d'au moins 4 ganglions ou de 1 à 3 ganglions, d'un grade élevé ou d'une grande taille tumorale. Cela représente un nombre raisonnable de patients dans notre pratique.

Dr Gradishar : C'est très fascinant. Je vous remercie Stephen. Cette discussion a été très intéressante. J'ai été très heureux d'y prendre part. J'aimerais vous remercier tous d'avoir écouté et participé à cette activité. Pensez ensuite à répondre aux questions qui suivent et à remplir l'évaluation. Merci beaucoup.

Cette transcription a été révisée par souci de style et de clarté.

Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur www.medscape.org/viewarticle/987087

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse CME@medscape.net.

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse CME@medscape.net.

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur medscape.org. Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC