

Etude BRAWO: traitement du cancer du sein par l'évérolimus et l'exémestane chez les patientes ER+

Nettement moins d'effets secondaires en traitement de première et de deuxième intentions

Les résultats de l'étude pivot de phase III BOLERO-2 (1) démontrent que la combinaison de l'évérolimus et de l'exémestane est sûre et efficace chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein positif pour les récepteurs hormonaux (HR+) et localement avancé ou métastatique, progressant en dépit d'un traitement par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien. L'évérolimus associé à l'exémestane a plus que doublé la survie médiane sans progression (SSP) par rapport à la combinaison placebo/exémestane (7,8 mois contre 3,2 mois) d'après l'analyse radiographique locale. Ces résultats ont été plus que confirmés par l'évaluation radiographique centralisée (11,0 contre 4,1 mois).

BRAWO est une grande étude non interventionnelle (ENI) allemande portant sur 3000 patientes atteintes d'un cancer du sein HR(+) et HER2 négatif avancé ou métastatique qui ont été traitées par de l'évérolimus (EVE, Afinitor®) et de l'exémestane (EXE). Elle a permis la collecte des données relatives au traitement clinique de routine par EVE et EXE auprès d'environ 400 centres.

Les principaux objectifs de l'étude étaient: a) le renforcement des connaissances relatives à l'efficacité et l'impact de l'activité physique sur l'efficacité et la qualité de vie sous traitement de routine, b) la prévention et la gestion de la stomatite, et c) la séquence thérapeutique et l'utilisation des médicaments dans l'usage quotidien d'EVE/EXE. Nous présentons ici les résultats de la première analyse intermédiaire (AI) planifiée en se concentrant sur les objectifs b) et c). Étaient éligibles pour cette étude toutes les patientes ayant connu l'échec d'un NSAI. Par conséquent, la population de patientes documentée dans BRAWO est plus large que dans l'étude de base BOLERO-2. Cet élargissement concernait par ex.

le traitement préalable à base d'exémestane et plus d'une chimiothérapie précédente dans un cadre palliatif. Les informations sur la qualité de vie et l'activité physique ont été rassemblées à l'aide de questionnaires standardisés.

Résultats de l'analyse intermédiaire planifiée

Au terme de la collecte, les résultats disponibles concernaient 866 patientes de 253 centres. Pour 461 patientes (53,2 %), le traitement se poursuivait après la collecte des données. 405 patientes (46,8 %) avaient abandonné l'étude.

Les deux principales raisons de l'abandon du traitement étaient la progression pour 174 patientes (20,1 %) et des effets secondaires indésirables chez 120 patientes (13,9 %). Il convient de noter qu'il s'agit là de données préliminaires. Les patientes qui arrêtent l'étude en raison d'effets secondaires le feront probablement dans les 3 premiers mois après le début du traitement. Les patientes qui abandonnent le traitement en raison de la progression de la maladie mettront vraisemblablement fin à l'étude

après plus de 6 mois. Les données de BOLERO-2 montrent que, contrairement à l'association placebo + EXE, le traitement EVE/EXE fait plus que doubler la survie médiane sans progression. Au vu des données cliniques obtenues dans des conditions réelles et présentées dans BRAWO, le traitement EVE/EXE est toujours prescrit en première et deuxième intentions lorsque les médecins acquièrent davantage d'expérience avec celui-ci (53,5 % des 200 premières patientes contre 70 % des 200 dernières patientes incluses).

Modifications de la dose d'évérolimus

48,1 % des patientes ont eu besoin d'une réduction de dose lors de leur traitement à l'évérolimus (3). Les patientes qui ont commencé avec une dose de 10,0 mg ont reçu un dosage d'intensité médiane de 93,5 % alors que celles qui ont commencé avec 5 mg ont bénéficié d'un dosage d'intensité nettement plus faible de 50,0 %. Les interruptions de traitement ont concerné 7,6 % des patientes recevant une dose de 5 mg dès le début contre 38,5 % de celles recevant 10 mg dès le début. La plupart des abandons du traitement sont survenus en raison des effets indésirables des médicaments. La durée moyenne des interruptions de traitement était de 10,0 jours.

Une augmentation de la dose s'en est suivie chez 36,4 % des patientes qui ont commencé avec la dose de 5 mg et chez 5,3 % de celles qui ont commencé avec 10 mg. Chez la

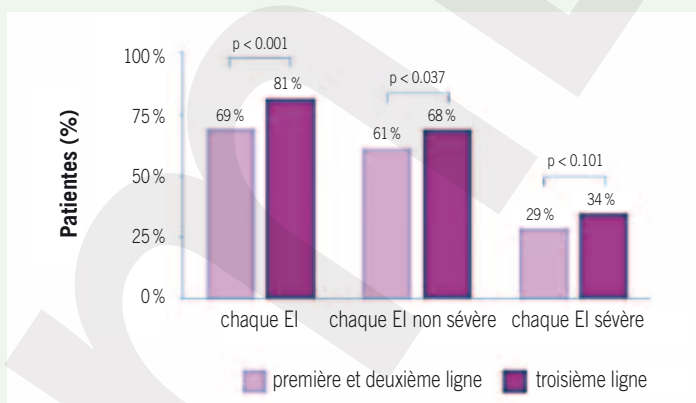


Fig. 1: Effets indésirables (EI) des médicaments par intention de traitement (2)

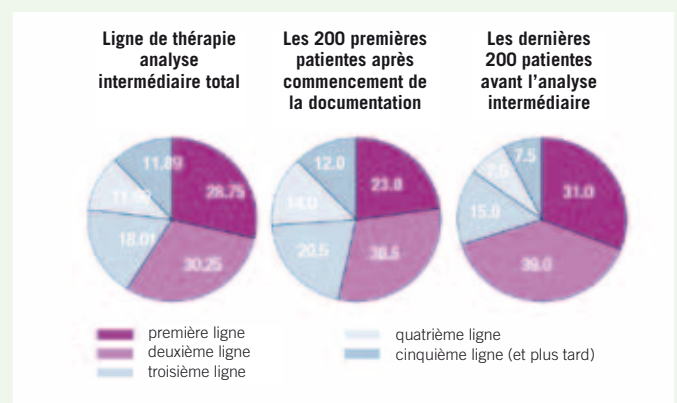


Fig. 2: Répartition des intentions de traitement (2)

plupart des patientes, une augmentation de la dose a eu lieu après une réduction de celle-ci.

Effets indésirables

L'utilisation de la combinaison EVE/EXE comme traitement de première ou de deuxième intention a entraîné moins d'effets secondaires indésirables (69 % en première ou deuxième intention, 81 % dans les intentions de traitement suivantes, $p < 0,001$). En ce qui concerne l'état de santé général, les patientes qui ne rencontraient pas d'effets indésirables présentaient des résultats meilleurs que celles souffrant d'effets indésirables. Sur 445 patientes pour lesquelles la durée de l'étude était d'au moins trois mois, 45,8 % ont développé une stomatite et 87,2 % ont reçu des recommandations en matière de prévention de la stomatite de la part de leur médecin. Par rapport à BOLERO-2 et ses 59,1 %, l'incidence de stomatites dans l'étude BRAWO s'est révélée nettement inférieure.

Bilan

- L'utilisation d'Afinitor comme traitement de première ou de deuxième intention s'accompagne d'effets secondaires nettement moins importants.
- Plus les médecins acquièrent d'expérience avec ce traitement, plus Afinitor® est prescrit dans les premières intentions de traitement (davantage de patientes de première et deuxième intentions dans les 200 dernières patientes que dans les 200 premières patientes incluses)
- La baisse de l'incidence des stomatites par rapport à BOLERO-2 s'explique par l'expérience du médecin, l'application de mesures de prévention et une surveillance étroite des patientes à un stade précoce du traitement.
- Ces données montrent l'impact positif d'une communication proactive et d'une stratégie de gestion pour optimiser la prise en charge des patientes.

Littérature :

1. Yardley DA et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer.: BOLERO-2 final progression- free survival analysis. Adv Ther. 2013;30(10):870-884
2. Lüftner D et al. Breast cancer treatment with Everolimus and Exemestane for ER+ Women: Results of the first interim Analysis of the non-interventional trial BRAWO. ASCO Conference 2014 Chicago, Poster 10578.
3. Fasching PA et al. Breast Cancer Treatment With Everolimus and Exemestane for ER+ Women- Results of the 2nd Interim Analysis of the Non-interventional Trial, BRAWO. Presented at ESMO 2014 Congress; 26-30 September 2014; Madrid, Spain. Abstract LBA9.



Entretien avec le Pr Christian Jackisch, Vienne

Importance du traitement par Afinitor®/exémestane?

? Professeur Jackisch, quelles sont les raisons justifiant l'augmentation du recours à Afinitor® à un stade précoce lors du recrutement dans l'étude BRAWO?

Depuis que l'évaluation de l'étude Bolero-2 a établi une SSP de 7,8 mois avec la combinaison d'exémestane et d'évérolimus, contre 3,2 mois pour un traitement à base de l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien exémestane seul, l'intérêt pour cette forme de traitement a considérablement augmenté. En Allemagne, l'étude Brawo a pour objectif de traiter 3000 femmes de cette façon. Je pense que la présentation de l'étude Brawo lors de l'ASCO 2014 a parfaitement montré qu'une connaissance approfondie des effets secondaires et de leur prise en charge pouvait inciter les patientes comme les médecins à se tourner vers cette nouvelle forme de traitement par voie orale. C'est ce que montre le simple fait que 70 % des dernières patientes incluses dans l'étude Brawo l'ont été dans le cadre d'un traitement de première et de deuxième intentions.

? Chez quelles patientes atteintes d'un cancer du sein avancé constatez-vous que la combinaison Afinitor®/exémestane est de la plus grande importance?

Au vu des données de qualité issues de l'étude Tamrad, qui est parvenue pour la première fois à démontrer l'efficacité de la combinaison d'un traitement endocrinien et de l'évérolimus chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant réagi à un traitement endocrinien précédent, l'étude Bolero-2 était une conclusion logique. Fervents partisans de la thérapie endocrinienne, nous privilégions le traitement à base d'exémestane et d'évérolimus, en particulier chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui avaient réagi à un traitement endocrinien précédent. De plus en plus, nous utilisons également ce traitement chez les femmes présentant des métastases viscérales asymptomatiques en cas de tumeurs certainement endocrino-sensibles, notamment lorsque cette situation peut

être démontrée par une nouvelle biopsie de la métastase. Après une explication détaillée des autres alternatives thérapeutiques, nous voyons de plus en plus de femmes préférer le double traitement combiné disponible par voie orale.

? Pouvez-vous nous en dire plus sur votre expérience personnelle et nous donner vos trucs et astuces pour expliquer le traitement et accompagner les patientes sous traitement à base d'Afinitor®/exémestane?

Les données de l'étude Bolero-2 nous montrent une fois de plus qu'un lien étroit entre le médecin et les patientes est essentiel en cas de traitement complexe. Outre une explication très ouverte et avant tout compréhensible par chaque patiente, nous fournissons des informations sur les principaux effets secondaires aux spécialistes qui les prennent en charge, mais aussi et surtout aux généralistes. Cela concerne en premier lieu les questions relatives au diagnostic de la mucite, mais aussi à son traitement de soutien. De même, la question de la réduction de la dose est examinée en détail dans ces cas. Par ailleurs, un contact personnel étroit, toutes les semaines ou au minimum toutes les deux semaines, est indispensable pour les patientes nouvellement admises. Lors des visites cliniques, les effets secondaires spécifiques au traitement sont abordés de manière ciblée. Chez certaines patientes, un traitement progressif à base d'évérolimus commençant par une dose de 5 mg peut être très utile, sans pourtant perdre de vue une augmentation jusqu'à la dose cible de 10 mg.

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Rédaction: Dr. Heidrun Ding

Source: ASCO Conference 2014, Chicago

Avec le soutien de Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach