

Cancer du sein à un stade avancé: troisième analyse intérimaire de l'étude d'observation BRAWO

Connaissances issues de l'utilisation systématique d'évérolimus dans le quotidien clinique

La troisième analyse intérimaire de l'étude d'observation BRAWO sur l'inhibiteur de mTOR évérolimus (Afinitor®) en association avec l'exémestane englobe désormais les données de 1300 patientes (1). Les données issues de l'utilisation systématique dans la pratique quotidienne viennent étayer les résultats concernant la survie sans progression révélés dans l'étude BOLERO 2 pertinente pour l'autorisation. Par ailleurs, les résultats documentent la tendance connue des analyses intérimaires passées et les avantages qui résultent d'une prise en charge précoce avec évérolimus.

Les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé et présentant un statut positif de récepteurs hormonaux (RH+) sont généralement traitées avec une thérapie endocrinienne.

En cas de récurrence ou de progression survenant sous thérapie par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS), cela est généralement attribuable à une résistance aux principes actifs. Il a été montré qu'une suractivation de la voie de signalisation PI3K-mTOR joue un rôle important dans la survenue de la résistance. L'utilisation de l'inhibiteur de mTOR évérolimus (Afinitor®) permet une sensibilisation renouvelée des cellules à un traitement par inhibiteurs de l'aromatase (2). Il a été possible de documenter ce concept de manière convaincante dans l'étude d'autorisation BOLERO-2 (3).

Étude d'observation BRAWO

Afin de compléter l'étude clinique BOLERO-2, des données sur les connaissances résultant de la prise en charge systématique dans la

pratique clinique quotidienne sont recensées depuis octobre 2012, dans le cadre de l'étude BRAWO (BReast cancer Treatment with Afinitor (Everolimus) and Exemestane chez ER+ Women). Selon l'autorisation, seules sont incluses des patientes présentant un cancer du sein avancé ou métastasé, positif aux récepteurs hormonaux (RH+), négatif au HER2 (HER2-), qui étaient traitées préalablement avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS). Un traitement avec évérolimus en association avec exémestane est autorisé. L'objectif primaire de l'étude, l'efficacité de la thérapie, est mesuré comme durée de la survie sans progression (SSP). Il faut également évaluer dans quelle mesure l'efficacité thérapeutique est influencée par l'activité physique. En tant que paramètres secondaires de l'étude, la qualité de vie et son influence par l'activité physique et la prise en charge de la stomatite dans la pratique clinique quotidienne ont été définis. Dans une même mesure, les données sur la séquence théra-

peutique et sur l'utilisation de médicaments ont été saisies. Parallèlement, les événements indésirables sont enregistrés (1). L'objectif de cette étude d'observation est d'examiner d'ici décembre 2016 les évolutions des traitements de 3000 patientes.

En ce qui concerne la population d'étude, la troisième analyse intérimaire (18 mois après l'inclusion de la 500e patiente) avec plus de 1300 patientes a révélé que le collectif de patientes est en moyenne de quatre ans plus âgé que celui de l'étude BOLERO-2 (66 vs 62 ans). Le nombre de patientes présentant des métastases viscérales était un peu plus faible (54,4% vs 58%) (1,4). Le nombre de patientes avec un indice de performance ECOG de 0 était plus élevé chez les patientes traitées plus longtemps et celles-ci présentaient une activité physique plus importante. Chez les patientes ayant commencé par un dosage plus fort, une tendance à une durée de traitement plus longue a été démontrée. Chez ces patientes, le taux de réponse était aussi plus important.

Caractéristiques des patients	Durée du traitement		
	< 12 mois (N = 890)	≥ 12 mois (N = 66)	≥ 18 mois (N = 51)
Age moyen	66 ans	65 ans	62 ans
ECOG = 0	45.50%	55.40%	69%
Métastases viscérales au début de l'étude	58.40%	53%	39.20%
Activité physique au début de l'étude *	35%	43.80%	42.80%

Tab. 1: Comparaison de plusieurs caractéristiques des patients sur la durée du traitement par évérolimus/exémestane

* basé sur le questionnaire Godin Leisure Exercise

Importance de la séquence thérapeutique

L'analyse intérimaire révèle que près de 60% des patientes incluses reçoivent déjà l'association évérolimus et exemestane au début de la séquence de traitement. 27,1% des patientes sont traitées première ligne et 31,7% des patientes en deuxième ligne avec l'association. Une comparaison des 200 premières et des 200 dernières patientes documentées montre clairement qu'au cours de l'étude, toujours plus de patientes ont reçu évérolimus plus exemestane comme thérapie de première ligne (21% vs 33,5%) (1).

Au moment de la troisième analyse intérimaire, la SSP dans tout le collectif des patientes était de 7,1 mois (IC 95% 6,5–8,0 mois; n=1,296). L'analyse de la survie sans progression (SSP) montre également l'avantage significatif d'une utilisation précoce d'évérolimus. Les patientes ayant reçu évérolimus plus exemestane en première ligne en ont mieux profité, avec une SSP de 8,3 mois (IC 95% 6,8–10,5 mois). Une SSP comparable de 8,5 mois (IC 95% 7,0–10,0 mois) est obtenue par les patientes avec une thérapie de deuxième ligne. Par contre, la SSP sous une thérapie de troisième ligne, avec 6,7 mois (IC 95% 4,8–8,4 mois), voire sous une thérapie de quatrième ligne (6,1 mois, IC 95% 3,9–7,4 mois) était nettement inférieure à la SSP d'une utilisation plus précoce d'évérolimus.

Ces résultats montrent que les données issues de l'étude d'autorisation BOLERO-2 concordent avec les résultats observés lors de l'utilisation dans la pratique quotidienne d'une thérapie par évérolimus plus exemestane (2, 5): Une utilisation précoce de l'association est avantageuse dans tous les cas.

Ligne directrice recommandée pour l'utilisation d'évérolimus plus exemestane

Les lignes directrices des sociétés professionnelles reflètent également l'avantage d'une utilisation précoce d'évérolimus plus exemestane. La Communauté de travail pour l'oncologie gynécologique (AGO) recommande la thérapie par évérolimus avec le plus haut degré de recommandation (++) en cas de récidive précoce dans les 12 mois, comme thérapie de première ligne. En deuxième ligne, évérolimus plus exemestane doit être employé en présence d'une évolution plus lente de la maladie (6). La Société allemande d'hématologie et d'oncologie médicale (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, DGHO) recommande d'utiliser l'association évérolimus

Événements indésirables	Tous les degrés	Degré 3	Degré 4
Stomatite	39.50%	2.80%	1%
Fatigue	14.50%	1.60%	0%
Nausée	12.20%	1.50%	1%
Diarrhée	12.10%	1%	0%
Dyspnée	11.30%	2.50%	0.50%

Tab. 2: Les événements indésirables les plus fréquents (>10% des patients) pendant le traitement par évérolimus/exemestane

mus et exemestane pour le cancer du sein avancé ou métastasé (7). Les résultats positifs de l'étude d'observation BRAWO viennent étayer l'utilisation conforme aux lignes directrices d'évérolimus. Cette association est devenue la thérapie standard en cas de cancer du sein récidivant (8).

Tolérance de l'évérolimus

Aucun événement indésirable n'ayant pas été observé jusqu'ici n'est survenu même pendant la période d'observation plus longue jusqu'à la troisième analyse intérimaire. Le profil de tolérance d'évérolimus en association avec exemestane dans l'étude BRAWO correspond à celui de l'étude BOLERO-2. Le corollaire indésirable le plus important, qui affectait encore 59% des patientes de l'étude BOLERO-2 (4) a reculé à 39,5% au cours de l'observation d'utilisation (1). Cette nette amélioration est attribuable à des expériences faites avec des mesures préventives (hygiène dentaire douce,

éviter de nourriture très chaude, acide ou salée, rinçages au thé), qui ont été acquises au cours des années passées.

Références:

1. Fasching PA et al. Breast cancer treatment with everolimus and exemestane for ER+ women – Ergebnisse der dritten Interimsanalyse der nicht-interventionellen Studie BRAWO. Präsentation le 26.6.2015, 35. DGS-Jahrestagung 2015
2. Boulay A et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer. Clin Cancer Res 2005;11:5319-28
3. Baselga J et al. Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366:520-9
4. Yardley DA et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analyses. Adv Ther 2013;30:870-84
5. Beck JT et al.: Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2-advanced breast cancer in BOLERO-2. Breast Cancer Res Treat 2014;143:459-67
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Guidelines Breast Version 2015. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Accessible sur: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_19_Endokrine_und_zielgerichtete_Therapie_metastasierter_Mammakarzinom.pdf. Consulté le 9.11.2015
7. Onkopedia Leitlinien der DGHO: Mammakarzinom der Frau (Stand Januar 2013). Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. Consulté le 9.11.2015
8. Maas N et al. Mammakarzinom Update 2014 – Die Patientin und der Tumor im Mittelpunkt. Tumordiagnostik & Therapie 2015;36:213-25

Bilan

- Une thérapie de première ou deuxième ligne avec évérolimus et exemestane s'accompagne d'une nette amélioration de la SSP par rapport à une utilisation en troisième ou quatrième ligne.
- 60% des patientes reçoivent évérolimus plus exemestane comme thérapie de première ou deuxième ligne.
- Le profil de tolérance qui est révélé pendant la période d'observation de l'étude BRAWO correspond à celui de l'étude d'autorisation BOLERO-2.

MENTIONS LÉGALES

Berichterstattung: Dr. Ines Böhm

Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Quelle: Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Leipzig, 25.-27.6.2015

Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz
© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach