

Etude BOLERO-2 : Bénéfice aussi en termes de survie globale

Afinitor plus exemestane prolonge la survie globale en cas de cancer du sein avancé HR+, HER2-

L'inhibition ciblée de la voie de signal de mTOR constitue un traitement efficace pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé aux récepteurs hormonaux positifs (HR+), HER2 négatif. L'étude BOLERO-2 (1) a permis d'améliorer significativement, d'un point de vue statistique et clinique, la survie sans progression (PFS) dans le traitement avec évérolimus + exemestane (EVE + EXE) par rapport au placebo + exemestane (PBO + EXE). Le temps sans progression s'est étendu à 15,2 mois dans la première ligne de traitement. Les données de la survie globale (OS) sont présentées ci-dessous.

Dans l'étude BOLERO-2, 724 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique ou avancé HR+, HER2- ont été traitées de manière randomisée avec EVE + EXE ou placebo + EXE, avec un suivi de 39 mois. Le nombre total d'événements d'OS était de 410, dont 267 (55,1%) dans le groupe EVE-EXE et 143 (59,8%) dans le

groupe placebo-EXE. Dans l'ensemble, 13 patientes sont encore sous traitement (11 dans le groupe évérolimus, 2 dans le groupe exemestane).

Le critère d'évaluation principal était la PFS. Le bénéfice observé était cliniquement et statistiquement significatif. Après 18 mois de suivi, la PFS médiane dans l'évaluation centrale

était de 11,5 contre 4,1 mois (HR 0,39; 0,25-0,57) (2). Dans les cas où l'association EVE + EXE a été utilisée en première intention, une PFS médiane de 15,2 contre 4,2 mois a été atteinte (HR 0,32; 0,18-0,57). Cette valeur presque triplée de la PFS constitue une avancée pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

L'OS était un critère d'évaluation secondaire. Le protocole d'étude partait d'une OS médiane attendue sous placebo + EXE de 24 mois, sur la base d'informations disponibles au moment de la conception de l'étude. L'administration d'évérolimus devait entraîner une augmentation de l'OS de plus de 8 mois pour EVE + EXE, l'élevant à 32,4 mois. Ceci correspond à un HR de 0,74 (soit une réduction du risque de 26%). C'était un objectif ambitieux pour une maladie à progression lente, dont l'évolution est dépendante de plusieurs voies biochimiques, qui est caractérisée par plusieurs lignes de traitement et pour laquelle l'approche thérapeutique séquentielle constitue la norme absolue.

Survie la plus longue avérée dans ce groupe de patientes

Le bénéfice clair et cliniquement significatif d'Afinitor sur la PFS dans le traitement de première intention (avec un bénéfice de plus de 11 mois dans la 1ère ligne et de plus de 4 mois pour toutes les lignes de traitement) s'est également traduit dans la survie globale à raison de +4,4 mois et a donc pu être conservé au cours des traitements suivants. Le temps de survie de 31 mois est la survie la plus longue jamais atteinte dans ce groupe de patientes. La survie globale médiane pour les patientes sous traitement endocrinien se situe entre 24 et 26 mois. Dans l'étude CONFIRM (3) chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique aux récepteurs hormonaux positifs avec une maladie progressive après un traitement endocrinien, l'OS sous Faslodex 500 mg n'était par exemple que de 25,1 mois. Le temps avant l'introduction d'une chimiothérapie était deux fois plus long dans le groupe

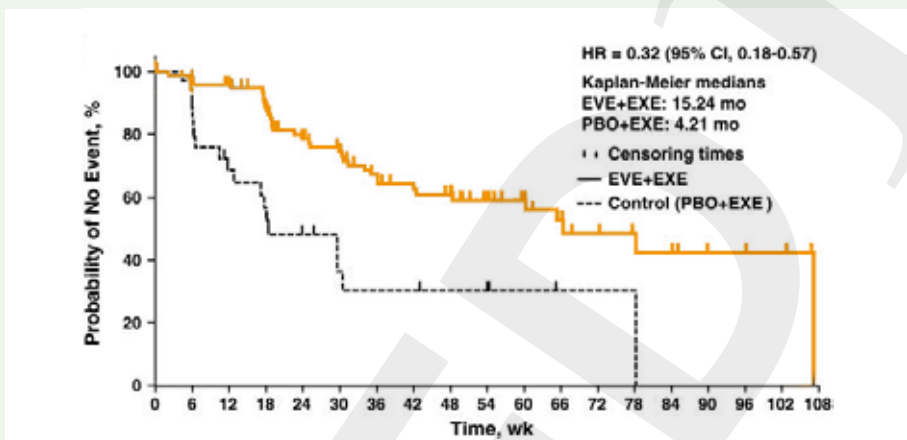


Abb. 1: BOLERO-2 analyse centrale de la PFS (traitement de première intention)

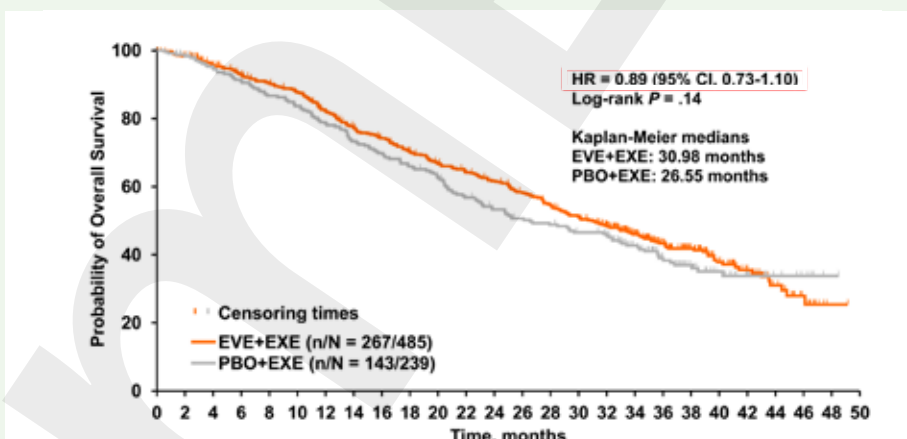


Abb. 2: BOLERO-2 analyse finale de la survie globale après 39 mois

sous Afinitor que dans le groupe sous placebo + exemestane (11,8 mois versus 5,9 mois). Presque un an s'est écoulé avant que les patientes sous Afinitor aient besoin d'une chimiothérapie, alors que c'était déjà le cas après 6 mois dans le groupe sous exemestane.

Pas de nouveaux effets indésirables – pas de résistances au traitement ciblé

Aucun effet indésirable supplémentaire ou nouveau n'a été observé sur l'ensemble de la période d'observation de 39 mois.

Dans d'autres maladies, lors d'un traitement ciblé, on observe une survie sans progression plus longue par rapport au temps jusqu'à la progression (PFS/TTP). Mais le traitement ci-

blé peut entraîner une autre résistance susceptible de provoquer une perte de la PFS/TTP. Ce n'est pas le cas dans le traitement avec Afinitor.

Littérature:

1. Piccart M. et al. Everolimus plus Exemestane for Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (BC): Overall Survival Results From BOLERO-2. Presented at EBCC-9; 19–21 March 2014; Glasgow, Scotland. Abstract 1LBA
2. Beck T et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2. Breast Cancer Res Treat. 2014;143(3):459–67
3. Di Leo A et al. Final overall survival: Fulvestrant 500mg vs 250mg in the randomized CONFIRM trial. J Natl Cancer Inst 2014;106:djt337. doi:10.1093/jnci/djt337. Epub 2013 Dec 7

Conclusion

- Le temps sans progression allant jusqu'à 15 mois dans l'étude Bolero 2 est cliniquement et statistiquement significatif.
- La survie globale médiane de 31 mois est la plus longue jamais vue dans ce groupe de patientes atteintes de cancer du sein (31,0 mois contre 26 mois, HR 0,89, 95% IC 0,73-1,10, p=0,14).
- Les 4,4 mois de temps de survie plus long sont cliniquement significatifs
- Après un temps d'observation de 39 mois, le profil de sécurité d'Afinitor a été confirmé.



Entretien avec le Dr Michael Gnant, MD, FACS*

Survie globale cliniquement significative

? Professeur Gnant, vos aspirations quant à la différence de survie étaient très grandes, mais les résultats se sont révélés significatifs d'un point de vue clinique. Vous attendiez-vous à cela pour ce groupe de patientes, et quels sont les facteurs pouvant influencer la survie globale ?

Lorsque nous avons planifié l'étude Bolero-2 il y a de nombreuses années, même avec beaucoup d'optimisme, nous ne pensions pas pouvoir atteindre une prolongation aussi nette de la survie sans progression. Le critère d'évaluation secondaire a donc été choisi à des fins d'exhaustivité et pour des raisons réglementaires – la prolongation de la vie requise de 8 mois n'était pas réaliste. Ce qui est déterminant, c'est que le bénéfice en matière de PFS de 4,5 mois se traduit dans la survie globale – c'est déjà très remarquable, justement pour le cancer du sein aux récepteurs hormonaux positifs. D'un point de vue clinique, c'est absolument significatif – la signification statistique est beaucoup moins importante pour moi dans cette situation.

? Quelle est la signification clinique de la différence de 4,5 mois et la survie globale de presque 2,5 ans pour vous dans la pratique clinique et pour vos patientes ?

Une prolongation de la vie de 4,5 mois est très importante pour les personnes concernées. Du point de vue du personnel traitant, il faut dire que pour le cancer du sein aux récepteurs hormonaux positifs, une telle prolongation de la vie n'a pas pu être atteinte depuis longtemps.

Ceci est d'autant plus remarquable qu'il s'agit en partie de patientes ayant été amplement traitées au préalable et que la liberté de progression nettement rallongée par l'évérolimus constitue moins de 20% du temps de survie global. Cela montre que nous avons de nombreuses options pour les patientes dans cette situation de traitement, qui seront toutes utilisées les unes après les autres – depuis BOLERO-2, nous avons une corde de plus à notre arc.

? Où utilisez-vous Afinitor chez vos patientes et quelles sont vos expériences à Vienne/ en Autriche ?

En Autriche, l'utilisation de l'évérolimus se fait principalement en deuxième ligne après la réponse initiale aux inhibiteurs de l'aromatase et la progression ultérieure, donc en cas de résistance endocrine secondaire. Le fait de repousser davantage la chimiothérapie chez les femmes atteintes d'un cancer du sein avancé sensible aux hormones est particulièrement important pour nous. Le déroulement exact des traitements endocriniens doit aussi être déterminé de manière individuelle en fonction de la patiente. Les patientes sous évérolimus doivent être étroitement surveillées en raison du profil d'effets indésirables. Nous essayons aussi de caractériser encore mieux et de comprendre l'utilisation de cette nouvelle option thérapeutique importante en consignnant les patientes dans un registre.

MENTIONS LEGALES

Rapport et entretien :

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

Rédaction :

Dr. Heidrun Ding

soutenu par Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

* Clinique universitaire de chirurgie et Comprehensive Cancer Center directeur du Brustgesundheitszentrum Vienne président de l'ABCSG Membre du comité de direction académique de l'étude BOLERO-2.