

Les difficultés de la prise en charge dans le cadre de thérapies ciblées:

Traitement réussi du carcinome mammaire avancé par évérolimus

Si le cancer du sein avancé de patientes HR+, Her2- évolue pendant ou après une thérapie par AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), la suite du traitement est un épineux problème. L'évérolimus en association avec l'exémestane s'avère supérieur à une monothérapie endocrinienne non seulement dans le cadre de BOLERO-2, mais aussi d'autres études (1,2). Cette double approche vient à bout des résistances endocriniennes primaires et secondaires. L'évérolimus pris par voie orale une fois par jour présente un autre profil de tolérance que les endocrinothérapies ou même les chimiothérapies. – La plupart des effets secondaires sous évérolimus présentent des degrés d'intensité 1 et 2 et sont réversibles. La prise en charge des patientes représente un aspect central de la thérapie (2).

Outre l'efficacité démontrée par plusieurs études, l'analyse de la qualité de vie a également mis en évidence un effet positif de la thérapie par évérolimus/exémestane comparativement à la monothérapie endocrinienne, et ce malgré une incidence plus élevée d'effets secondaires d'intensité 3/4 – le bénéfice clinique des associations contribue grandement à la qualité de vie (3).

Les effets secondaires, notamment la mucosite, surviennent au cours des 4 à 6 premières semaines (4). La déclaration des patientes et une étroite surveillance sur cette période peuvent aider à détecter et traiter tôt les effets secondaires – ainsi, la patiente a encore la possibilité de tirer un bénéfice de la thérapie par évérolimus/exémestane (2,5).

L'efficacité – bénéfice majeur dans le cadre des premières lignes thérapeutiques

Le schéma EVE+EXE s'est également avéré extrêmement efficace dans le cadre de la thérapie de première ligne, comme l'a montré l'analyse du sous-groupe de patientes de l'étude BOLERO-2 auxquelles on a fait suivre ce schéma comme thérapie de première ligne pour traiter leur maladie avancée (6). Dans cette étude, 21% des patientes ont été mises sous EVE+EXE ou placebo+EXE comme traitement de première ligne du cancer du sein avancé. Pour ces patientes, la SSP (survie sans progression) médiane sous EVE+EXE a plus que triplé par rapport au placebo (15,2 contre 4,2 mois, RRI (rapport de risques instantanés) 0,32, 0,18 à 0,57 d'après une évaluation menée par un centre indépendant).

Il a pu être démontré que la survie globale est également la plus longue (31 mois) pour le groupe de patientes sous EVE/EXE (7).

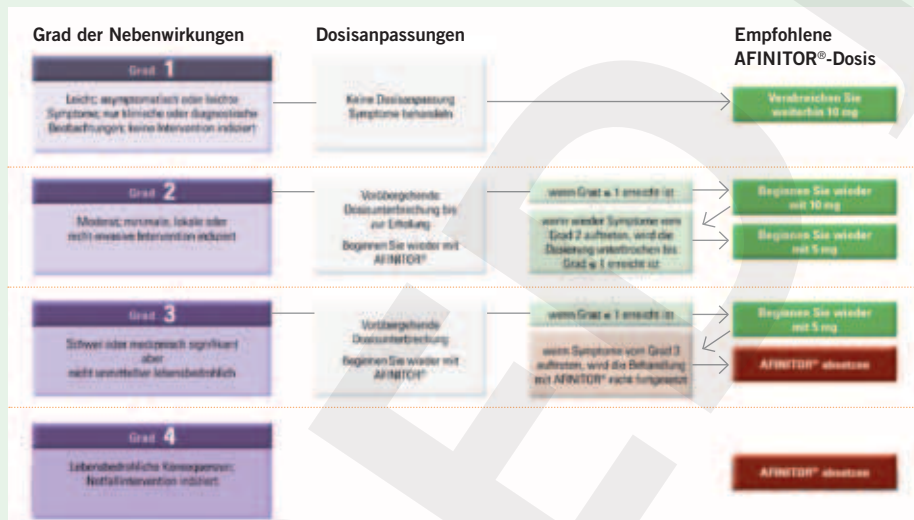


Fig 1: schéma général de la prise en charge thérapeutique (8)

Pour la prise en charge thérapeutique (8)

(recommandations générales)
Effets secondaires d'intensité 1: pas d'interventions indiquées, pas d'ajustement posologique, traiter les symptômes.
Effets secondaires d'intensité 2: interruption temporaire du traitement jusqu'au rétablissement, réinitiation avec 10mg d'Afinitor. Si des symptômes d'intensité 2 surviennent à nouveau, on interrompt l'administration jusqu'à ce que l'intensité soit rétablie ≤1. Réinitiation avec 5 mg d'Afinitor.
Effets secondaires d'intensité 3: interruption temporaire du traitement, réinitiation avec 5 mg d'Afinitor si l'intensité est redescendue à ≤1. Si des symptômes d'intensité 3 surviennent, on ne poursuit pas le traitement par Afinitor.
Effets secondaires d'intensité 4: arrêter Afinitor

Analyse par sous-groupes (n)	AFINITOR®+ exémestane	Placebo + exémestane	RRI
Présence de métastases viscérales (n=406)	8.3	2.9	0.46
Uniquement des lésions osseuses à la visite de référence (n=151)	19.5	6.5	0.19
Chimiothérapie antérieure (n=493)	11.2	4.1	0.35
Chimiothérapie antérieure en cas de maladie métastatique (n=186)	7.1	2.8	0.42
Thérapie de 1 ^{re} ligne (n= 137)	15.2	4.2	0.32

Tab. 1: Median PFS (Monate) – zentrale Auswertung (BOLERO-2) (8)

Prise en charge thérapeutique par évérolimus

- ▶ Premières lignes thérapeutiques: plus grande efficacité (la SSP a presque quadruplé en 1re ligne)
- ▶ Les ES (effets secondaires) les plus fréquents surviennent au cours des 4 à 6 premières semaines: La déclaration, la prévention et une étroite surveillance sont les piliers de la prise en charge thérapeutique.



Interview avec le Prof. Mario Campone, Nantes

Conseils thérapeutiques de la pratique médicale

? Vous avez beaucoup d'expérience pratique avec la combinaison Afinitor/exémestane chez les patientes atteintes de cancer du sein avancé: Dans quelle situation l'utilisez-vous avant tout - quand considérez-vous qu'une patiente est en situation de résistance endocrinienne?

Prof. Campone: Dans le cadre de ma pratique quotidienne, l'association exémestane/évérolimus est prescrite à toute patiente présentant les caractéristiques suivantes:

- ▶ un cancer du sein métastatique ou localement avancé non candidate à une chirurgie conservatrice
- ▶ cancer de type luminal et ceci quel que soit l'intensité de l'expression des récepteurs hormonaux sans tenir compte du Ki67
- ▶ une maladie qui a progressé sous anti-aromatase non stéroïdien (AINS) en situation métastatique, quel que soit la durée de réponse sous AINS, ou bien qui rechute moins de 12 mois après l'arrêt du traitement adjuvant
- ▶ ni la présence de métastases viscérales, ni le nombre de sites métastatiques, ni l'intervalle libre entre le diagnostic initial et la maladie métastatique ne me dissuadent de prescrire cette association. L'étude BOLERO 2 a démontré que toutes les patientes bénéficient de l'association quels que soient les facteurs de mauvais pronostic. Par contre, si une patiente présente un état qui engage le pronostic vital (visceral crisis), mon choix se porte alors sur la chimiothérapie

? Votre expérience dans le cadre de l'étude BOLERO 2 a-t-elle été confirmée dans votre pratique quotidienne?

Prof. Campone: Pour rappel, dans l'étude BOLERO 2 la médiane de survie sans progression est de 7.8 mois. Effectivement, dans la vie réelle nous avons des résultats similaires. La dernière patiente qui est encore incluse dans l'étude BOLERO 2 est toujours sous traitement et cela plus de 24 mois après son entrée dans l'étude.

? Comment préparez-vous vos patientes avant le traitement et quels sont vos conseils pratiques?

Prof. Campone: Les mucites sont fréquentes. Une patiente sur deux va développer une mucite d'après notre expérience. La mucite survient généralement dans les 15 premiers jours lors de la consultation d'instauration du traitement.

A propos des mucites:

Il n'existe pas de prévention standard. Nous préconisons une hygiène bucco-dentaire irréprochable par brossage dentaire avec une brosse souple 3 fois par jour associé à des soins de bouches avec des solutions dentaires sans alcool. De manière systématique lors de l'interrogatoire nous recherchons les antécédents d'herpès labial. Si c'est le cas, je rappelle que l'everolimus est un immunosuppresseur, nous prescrivons de l'acyclovir par voie orale.

A propos des troubles métaboliques:

Nous leur remettons une prescription de contrôle biologique tous les 15 jours les deux premiers mois puis une fois par mois, com-

prenant un hémogramme, exploration de la fonction hépatique, glycémie ainsi qu'un dosage des triglycérides et du cholestérol.

A propos des pneumopathies immuno-allergiques:

Elles surviennent en règles générales dans les 24 semaines suivant le début du traitement. Seule la clinique compte. En absence de dyspnée il ne faut pas arrêter le traitement, mais le poursuivre à la même dose. En cas de signe clinique, il faut interrompre le traitement, exclure une pneumopathie infectieuse, et instaurer une corticothérapie. Les signes se résolvent en 48 heures et après 7 jours d'arrêt on peut reprendre le traitement avec une diminution de dose.

A propos des interactions médicamenteuses:

Nous insistons sur l'interdiction des inducteurs enzymatiques qu'ils soient d'origine alimentaire (pamplemousse) ou médicamenteuse. La liste des médicaments non autorisés est donnée à la patiente.

? Quel est votre posologie standard et comment procédez-vous concrètement dans le cas d'une mucite ?

Prof. Campone: Nous débutons avec une dose de 10 mg par jour. En cas de mucite nous arrêtons le traitement. La patiente est revue en consultation, puis après une semaine d'arrêt nous reprenons à la dose de 5 mg et la patiente est de nouveau revue 7 jours après l'adaptation du traitement.

Littérature:

1. Bachelot T et al. TAMRAD: A GINECO Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen Versus Tamoxifen Alone in Patients (pts) With Hormone-Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) With Prior Exposure To Aromatase Inhibitors (AI). 33rd San Antonio Breast Cancer Symposium 2010
2. 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. *Annals Oncol* 2014;25(5):1-41
3. Hortobagyi GN. Everolimus Plus Exemestane for the Treatment of Advanced Breast Cancer: A Review of Subanalyses from BOLERO-2. *Neoplasia* 2015;17(3):279-88
4. Rugo HS et al. Meta-analysis of stomatitis incidence in everolimus (EVE) clinical studies and its relationship with efficacy. *J Clin Oncol* 2014;32:5s, (suppl; abstr 645)
5. 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
6. 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(3):459-67
7. Piccart M et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014;25: 2357-62
8. Yardley DA, Adverse Event Management of mTOR Inhibitors During Treatment of Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer: Considerations for Oncologists, *Clin Breast Cancer*. 2014 Jun 4. pii: S1526-8209(14)00084-6.

MENTIONS LÉGALES

Rapport et Interview:

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

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Soutien de: Novartis Pharma Suisse SA, Rotkreuz

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach