

Analyse descriptive de la sécurité hépatique chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- traités par ribociclib + hormonothérapie (HT)

Nadia Harbeck,¹ William Jacot,² Meritxell Bellet Ezquerro,³ Sara M. Tolaney,⁴ Hope S. Rugo,⁵ Fatima Cardoso,⁶ Sara A. Hurvitz,⁷ Joohyuk Sohn,⁸ Binghe Xu,⁹ Melissa Gao,¹⁰ Natalia Bolotova,¹¹ Juan Pablo Zarate,¹² Eleanor Sum,¹² Michelino De Laurentiis¹³

¹Centre du sein, Service d'obstétrique et de gynécologie, Hôpital universitaire LMU de Munich, Allemagne ; ²Institut Régional du Cancer de Montpellier, Montpellier, France ; ³Institut d'oncologie Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne ; ⁴Institut de lutte contre le cancer Dana-Farber, Boston, MA, États-Unis ; ⁵University of California San Francisco Comprehensive Cancer Center, San Francisco, CA, États-Unis ; ⁶Unité pour le sein, Centre clinique Champalimaud/Fondation Champalimaud, Lisbonne, Portugal ; ⁷Université de Washington, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, États-Unis ; ⁸Centre de lutte contre le cancer Yonsei, Séoul, Corée ; ⁹Département de l'Hôpital d'oncologie médicale du cancer, Académie chinoise des sciences médicales (CAMS), et Collège médical de l'Union de Pékin (Peking Union Medical College, PUMC), Pékin, Chine ; ¹⁰Novartis Pharma AG, Bâle, Suisse ; ¹¹Novartis Pharma, Nürmberg, Allemagne ; ¹²Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, États-Unis ; ¹³Istituto Nazionale Tumori IRCCS « Fondazione G. Pascale », Naples, Italie.



Scannez pour obtenir :
• Poster
<https://bit.ly/HarbeckN277P>

<https://www.medicalcrosspresentation.com/ESMOBC24/BC/BreastCancer.html#HarbeckN277P>

Les copies de ce poster obtenues par le biais des codes QR, AR et/ou de clé de texte sont réservées à l'usage personnel et ne peuvent pas être reproduites sans l'autorisation écrite des auteurs.

Le promoteur de cette étude est Novartis Pharma AG. Poster présenté au Congrès de la Société européenne d'oncologie médicale sur le cancer du sein, qui s'est tenu à Berlin, en Allemagne, du 15 au 17 mai 2024.

RÉSULTATS ET CONCLUSIONS CLÉS

- Dans les essais ML, C-1 et NATALEE, les cas d'élévation du taux des transaminases étaient généralement de faible grade ; ils sont survenus chez un petit sous-ensemble de patients et pouvaient être pris en charge avec les recommandations de modification de la dose
- Des élévations du taux des transaminases sont survenues tôt dans le traitement et la durée médiane des événements \geq G3 allait de 0,7 à 1,6 mois
- Les cas sévères (loi de Hy) étaient rares et ont mis plus de temps à disparaître, mais ils étaient réversibles après l'interruption du traitement par RIB
- L'incidence similaire des élévations du taux des transaminases dans les essais aux doses de RIB 600 mg et de RIB 400 mg chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- suggère que la dose ne joue pas un rôle causal clé dans ces EI
- Ces résultats valident les directives actuelles de surveillance et de prise en charge figurant sur la notice du RIB, celles-ci permettant l'identification et la prise en charge en temps opportun des élévations du taux des transaminases

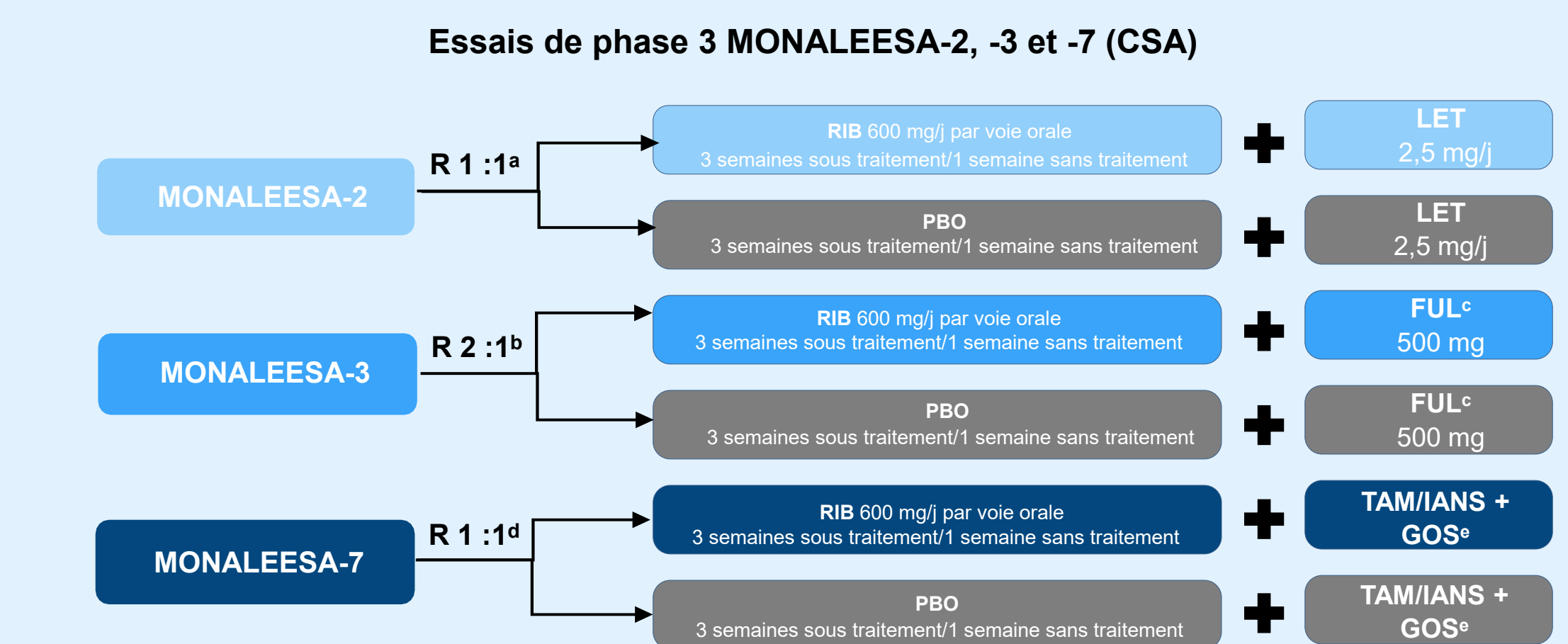
INTRODUCTION

- Le ribociclib (RIB) en association avec une hormonothérapie (HT) a montré des bénéfices significatifs en termes de survie sans progression et de survie globale chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé (CSA) positif aux récepteurs hormonaux (RH+)/négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) dans les essais de phase 3 MONALEESA (ML)-2, ML-3 et ML-7¹⁻⁶
- Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi issues de l'essai de phase 3b COMPLEEMENT-1 (C-1) étendu avec une population de patients représentative de la pratique clinique réelle soutiennent également l'utilisation de l'association RIB + HT pour le traitement des patients atteints d'un CSA RH+/HER2-⁷
- De plus, le RIB a démontré un bénéfice significatif en termes de survie sans maladie invasive chez les patients atteints de cancer du sein précoce (CSP) RH+/HER2- dans l'essai NATALEE de phase 3⁸
- Les élévations du taux des transaminases sont un événement indésirable (EI) connu avec le traitement par RIB + HT, d'après les données de sécurité clinique des essais ML, C-1 et NATALEE¹⁻⁸
- L'incidence, la durée et la prise en charge de ces EI doivent être continuellement évaluées pour déterminer le risque et maximiser le bénéfice du traitement par RIB + HT⁹⁻¹¹
- Nous présentons une analyse descriptive des élévations du taux des transaminases avec RIB + HT dans plusieurs essais de phase 3

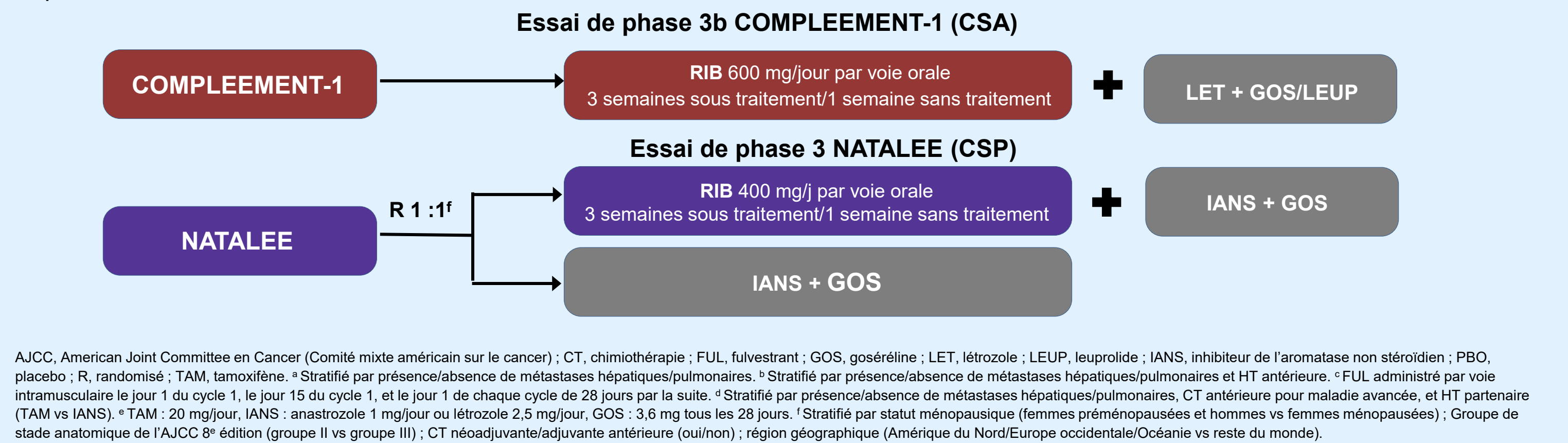
MÉTHODES

- Les données issues de 4 essais d'enregistrement de phase 3 et d'un essai de phase 3b (population élargie) dans les contextes CSP et CSA ont été évaluées (**Figure 1**)

Figure 1. Conceptions de l'étude des essais



- Dans les essais ML, C-1 et NATALEE, les taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été surveillés en effectuant des tests de la fonction hépatique en série
 - Tous les essais ont recommandé l'interruption définitive du RIB lors d'un EI d'une durée > 28 jours ; cela n'est pas obligatoire conformément au RCP
- L'incidence, le délai d'apparition et la durée des élévations du taux des transaminases ont été évalués pour chaque essai
- Le suivi médian était de 15,3 mois pour ML-2, de 20,4 mois pour ML-3, de 19,2 mois pour ML-7, de 25,4 mois pour C-1 et de 34 mois pour NATALEE



AJCC, American Joint Committee on Cancer (Comité mixte américain sur le cancer) ; CT, chimiothérapie ; FUL, fulvestrant ; GOS, goseréline ; LET, létrozole ; LEUP, leuprolide ; IAN^e, inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ; PBO, placebo ; R, randomisé ; TAM, tamoxifène. ^aStratifié par présence/absence de métastases hépatiques/pulmonaires. ^bStratifié par présence/absence de métastases hépatiques/pulmonaires et HT antérieure. ^cFUL administré par voie intramusculaire le jour 1 du cycle 1, et le jour 1 de chaque cycle de 28 jours par la suite. ^dStratifié par présence/absence de métastases hépatiques/pulmonaires, CT antérieure pour maladie avancée, et HT postérieure (TAM vs IAN^e). ^eTAM : 20 mg/jour, IAN^e : anastrozole 1 mg/jour ou létrozole 2,5 mg/jour, GOS : 3,6 mg tous les 28 jours. Stratifié par statut ménopausique (femmes préménopausées et hommes vs femmes ménopausées) ; Groupe de stade anatomique de l'AJCC 8^e édition (groupe II vs groupe III) ; CT néoadjuvante/adjuvante antérieure (oui/non) ; région géographique (Amérique du Nord/Europe occidentale/Océanie vs reste du monde).

RÉSULTATS

Caractéristiques initiales et antécédents de la maladie

- Pour chaque étude, les données démographiques et les caractéristiques cliniques initiales étaient généralement similaires entre les patients avec ou sans élévation du taux des transaminases (**Tableau 1**)

Tableau 1. Caractéristiques cliniques initiales des patients avec ou sans élévation du taux des transaminases dans les Bras RIB + HT^{a,b}

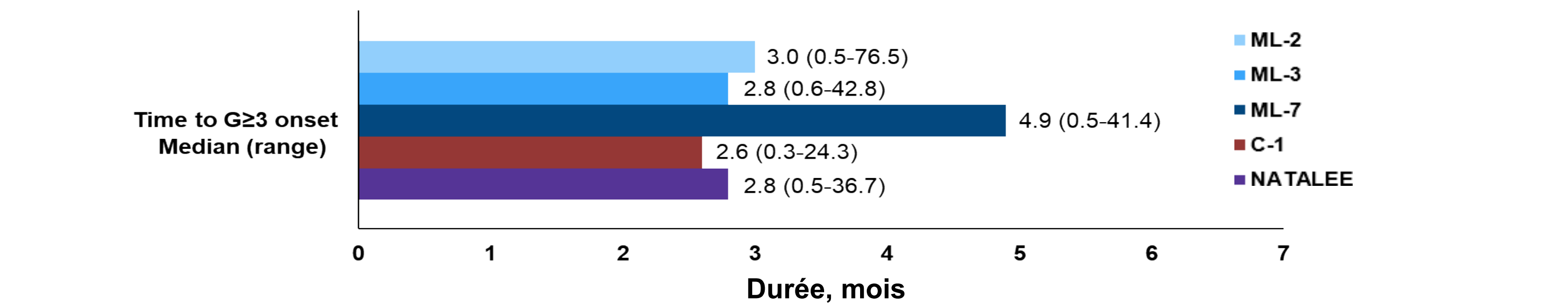
Paramètre	ML-2 N = 334		ML-3 N = 483		ML-7 N = 248 ^c		C-1 N = 3246		NATALEE N = 2525	
	Élévation d'ALAT/ASAT	Élévation d'ALAT/ASAT	Élévation d'ALAT/ASAT	Élévation d'ALAT/ASAT	Élévation d'ALAT/ASAT	Élévation d'ALAT/ASAT	Élévation d'ALAT/ASAT	Élévation d'ALAT/ASAT	Élévation d'ALAT/ASAT	Élévation d'ALAT/ASAT
Âge, moyen (intervalle), ans	62,5 (31 - 82)	62,0 (23 - 91)	61,0 (37 - 84)	64,0 (31 - 89)	45,0 (29 - 55)	42,0 (25 - 58)	58,0 (20 - 89)	58,0 (23 - 92)	55,0 (25 - 82)	52,0 (24 - 90)
Origine ethnique, n (%)										
Asiatique	7 (9)	21 (8)	9 (11)	36 (9)	20 (39)	62 (32)	36 (6)	191 (7)	74 (14)	266 (13)
Noire	2 (3)	8 (3)	0	3 (< 1)	3 (6)	1 (< 1)	3 (< 1)	26 (1)	6 (1)	35 (2)
Caucasienne	62 (80)	207 (81)	71 (86)	335 (84)	28 (54)	111 (57)	475 (82)	2078 (78)	423 (79)	1435 (72)
Autre ^d	3 (4)	11 (4)	2 (2)	12 (3)	0	9 (5)	34 (6)	119 (4)	19 (4)	132 (7)
Non connue	4 (5)	9 (4)	1 (1)	14 (4)	1 (2)	13 (7)	33 (6)	251 (9)	13 (2)	122 (6)
Statut hépatique de base, n (%)^e										
Fonction normale	70 (90)	208 (81)	61 (74)	329 (82)	45 (87)	175 (89)	NR	NR	456 (85)	1 836 (92)
Déficience légère	8 (10)	45 (18)	22 (27)	68 (17)	7 (14)	21 (11)			76 (14)	144 (7)
Déficience modérée	0	0	0	0	0	0			1 (< 1)	2 (< 1)
Manquant	0	3 (1)	0	3 (< 1)	0	0			2 (< 1)	8 (< 1)
IMC, médiane (intervalle), kg/m²	25,8 (18 - 47)	26,9 (17 - 53)	26,6 (18 - 44)	26,3 (16 - 49)	24,8 (18 - 40)	23,7 (15 - 48)	26,7 (15 - 53)	25,8 (13 - 53)	27,9 (17 - 53)	25,9 (16 - 56)
Statut ménopausique, n (%)										
Préménopausée	0	0	0	0	52 (100)	196 (100)	150 (26)	689 (26)	212 (40)	895 (45)
Ménopausée	78 (100)	256 (100)	83 (100)	400 (100)	0	0	425 (73)	1943 (73)	322 (60)	1087 (55)
Manquant	0	0	0	0	0	0	6 (1)	33 (1)	0	0
CT antérieure, n (%)^f										
Oui	0	0	3 (4)	1 (< 1)	5 (10)	28 (14)	288 (50)	1508 (57)	445 (83)	1785 (90)
Non	78 (100)	256 (100)	80 (96)	399 (100)	47 (90)	168 (86)	293 (50)	1157 (43)	90 (17)	205 (10)
Partenaire de la HT, n (%)										
Létrozole	78 (100)	256 (100)	0	0	40 (77)	172 (88)	581 (100)	2665 (100)	389 (73)	1419 (71)
Anastrozole	0	0	0	0	13 (25)	24 (12)	0	0	160 (30)	644 (31)
Fulvestrant	0	0	83 (100)	400 (100)	0	0	0	0	0	0
Goséréline	0	0	0	0	52 (100)	196 (100)	0	0	211 (39)	891 (45)

IMC, indice de masse corporelle ; NR, non rapporté. ^aBasé sur les EI par terme préconisé. ^bRésultats descriptifs uniquement ; aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre les bras. ^cSeuls les patients de la cohorte RIB + IAN^e sont inclus ici ; les patients traités par RIB + tamoxifène dans l'étude ML-7 ont été exclus. ^dComprend les Amérindiens et les Insulaires du Pacifique. ^eLes bras de patients atteints de troubles hépatiques sont basés sur les critères du Groupe de travail sur le dysfonctionnement des organes de l'Institut national du cancer. ^fCT antérieure dans le contexte CSA rapportée pour les essais ML-2, -3, -7 et C-1 ; CT (néo)adjuvante antérieure dans le cadre du CSP rapportée pour NATALEE.

Délai d'apparition, durée et résolution

- Parmi les personnes présentant une élévation \geq G3 d'ALAT/ASAT, le délai médian d'apparition était précoce et allait de 2,6 à 4,9 mois, tous essais confondus (**Figure 2**)
 - La durée médiane était de 0,7 à 1,6 mois et l'élévation s'est résolue lors de modifications de la dose (**Tableau 4**)
- Le délai médian d'apparition d'un \geq G2 d'ALAT/ASAT, tous essais confondus, était similaire aux événements \geq G3 et allait de 2,2 à 6,3 mois

Figure 2. Délai jusqu'à l'apparition d'élévations \geq G3 d'ALAT ou d'ASAT dans le bras RIB + HT^{a,b}



^aD'après une évaluation du laboratoire d'analyses. ^bLe délai d'apparition basé sur les méthodes de Kaplan-Meier n'était pas estimable ; par conséquent, toutes les données sur le délai d'apparition étaient basées sur des statistiques récapitulatives simples pour les patients ayant présenté des événements.

Tableau 4. Moment de l'apparition et durée des élévations du taux des transaminases \geq G3 dans le bras RIB + HT^a

Élévation d'ALAT ou d'ASAT	ML-2 N = 334	ML-3 N = 483	ML-7 N = 248 ^b	C-1 N = 3246	NATALEE N = 2525
Élévations \geq G3 survenant au cours des 6 premiers mois de traitement, n/N (%)	30/44 (68)	46/58 (79)	14/25 (56)	280/338 (83)	165/214 (77)
Durée des événements \geq G3, médiane (IC à 95%), mois^c	0,8 (0,6 - 1,2)	0,8 (0,5 - 0,9)	0,9 (0,7 - 1,2)	1,6 (1,3 - 2,0)	0,7 (0,7 - 0,90)

^aD'après une évaluation du laboratoire d'analyses. ^bSeuls les patients de la cohorte RIB + IAN^e sont inclus ici ; les patients traités par RIB + tamoxifène dans ML-7 ont été exclus. ^cEstimation à l'aide des méthodes de Kaplan-Meier.

Références

- Tripathy D et al. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-915.
- Slamon DJ et al. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-2472.
- Hortobagyi GN et al. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-1748.
- Im SA et al. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316.
- Slamon DJ et al. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-524.
- Hortobagyi GN et al. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-950.
- De Laurentiis M et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189(3):689-699.
- Slamon DJ et al. *N Engl J Med.* 2024;390(12):1080-1091.
- Jahan N et al. *J Clin Oncol.* 2021;39(15 suppl):e13037.
- Ettl J. *Breast Care (Bâle)*. 2019;14(2):86-92.
- Kisqali. Informations sociologiques. Novartis Pharmaceuticals Corp. 12. Fimnsdotir S et al. *Acta Oncologica.* 2021;60(2):195-198.
- Schaeffer S et al. *Front Oncol.* 2023;13:1256783.
- Topcu A et al. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28(1):242-246.
- Meunier L et al. *JHEP Reports.* 2024; doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101098.

Divulgations

NH rapporte les honoraires personnels pour les conseils et les conférences d'AstraZeneca, Daiichi Sankyo, MSD, Pierre Fabre, Roche, Sandoz/Hexal, Amgen, Exact Sciences, Gilead, Seagen ; WJ rapporte une subvention d'étude institutionnelle, comité consultatif, voyage au départ d'AstraZeneca ; comité consultatif, voyage au départ d'Eisai, Novartis, Roche, Pfizer, Eli Lilly, Chugai, Gilead ; comité consultatif de MSD, BMS, Seagen ; subvention d'étude institutionnelle, conseil consultatif de Daiichi Sankyo ; MBE rapporte un comité consultatif, le bureau des conférences et les frais de déplacement de Pfizer, Novartis, Lilly, comité consultatif de Stemline-Menarini ; ST rapporte les subventions institutionnelles d'Eli Lilly, Novartis, AstraZeneca, Merck, Nektar, Pfizer, Genentech/Roche, Exelixis, Bristol Myers Squibb, Eisai, NanosString, Puma Biotechnology, Sanofi, Odonate Therapeutics, Seagen, G1 Therapeutics, Athenex, OncoRep, Kyowa Kirin, Daiichi Sankyo, CytomX, Samsung Biopics, Certara, Mesarsa Therapeutics, Gilead, Oncos, Chugai Pharmaceuticals, Ellipsis Pharma, 4D Pharma, BeyondSpring Pharma, OncXerna, Infinity Pharmaceuticals, Zenalis, Zymeworks ; DH rapporte des subventions de Plexikon, MacroGenics, OBI Pharma, Eisai, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Genentech, Celislon, Merck ; frais de déplacement, hébergements, dépenses de Novartis, Roche/Genentech, OBI Pharma, Bayer, et Pfizer ; bureau des conférences pour Genomic Health ; FC rapporte une analyse statistique, rédacteur médical pour le travail engagé pour Novartis ; les honoraires personnels en dehors des travaux soumis par Amgen, Astellas/Medivation, AstraZeneca, Celgene, Immunogen, Immuno, Daiichi Sankyo, Eisai, GE Oncology, Genentech, GSK, MacroGenics, Medscape, Merck Sharp & Dohme, Merus, Mylan, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Oncologie primaire, Roche, Sanofi, Samsung Biopics, Teva, Seagen, Debiopharm, Gilead, IQVIA, touch IME ; SH rapporte les subventions d'Ambrx, Amgen, AstraZeneca, Arvinas, Bayer, CytomX, Daiichi Sankyo, Digitalia, Genentech/Roche, Gilead, GlaxoSmithKline, Immunogen, Lilly, MacroGenics, Novartis, OBI Pharma, Pfizer, Pleris, Puma, Radius, Sanofi, Seattle Genetics, Zymeworks, Phoenix Molecular Designs ; autre de Lilly ; JS rapporte une subvention/financement de recherche à l'établissement de MSD, Roche, Novartis, AstraZeneca, Lilly, Pfizer, Bayer, GSK, Centessa, Daiichi Sankyo ; BX rapporte des honoraires de conseil de Novartis, paiement ou honoraires pour des conférences d'AstraZeneca, Pfizer, Roche, Eisai ; MG, NB, JPZ, ES rapportent l'emploi et l'admission de Novartis ; MD rapporte les honoraires des conférences, les honoraires du comité consultatif de Pfizer, Novartis, Roche, Celgene, AstraZeneca, Eisai, Eli Lilly, MSD, Pierre Fabre, Exact Science, Daiichi Sankyo, Gilead, Seagen, Stemline-Menarini, Vercarty, Takeda, Ipsen.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les patients inclus dans ces études et leurs familles, ainsi que les investigateurs de l'étude. Les auteurs souhaitent également remercier Jiwen Wu pour son soutien statistique. L'assistance éditoriale médicale a été fournie par Nucleus Global et financée par Novartis Pharmaceuticals Corporation. Les auteurs étaient responsables du poster.