RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté Égalité Fraternité

Institut National du Cancer

OCTOBRE 2025

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Thésaurus

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS

/ CANCERS DE SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE RE+/HER2-

Question clinique 2. Traitements adjuvants par hormonothérapie, inhibiteurs de CDK4/6, inhibiteurs de PARP : quels traitements, quelle durée et pour qui ?

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNOLOGIE ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE
SFSPM

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de l'élaboration de ces recommandations a été réalisée par l'INCa.
La Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), l'Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC), la Société française du cancer (SFC), la Société française de pharmacie oncologique (SFPO), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), l'association française de radiologie (SFR), l'association française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP) et les DSRC, la Ligue contre le cancer, EUROPA DONNA et Patients en Réseau – Mon réseau Cancer du Sein ont été associés à ce travail.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique.
Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2025-38 en date du 08/10/2025, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut[1].

[1] https://www.cancer.fr/registre-des-actes-administratifs

Ce document doit être cité comme suit : © Traitements systémiques des cancers du sein localisés / Cancers de sous-type histologique RE+/HER2- / Question clinique 2. Traitements adjuvants par hormonothérapie, inhibiteurs de CDK4/6, inhibiteurs de PARP : quels traitements, quelle durée et pour qui ? / Thésaurus, collection « Recommandations et référentiels », Institut national du cancer, octobre 2025.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **cancer.fr**

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX 6
LISTE DES ABRÉVIATIONS 8
INTRODUCTION 9
OBJECTIFS ET CIBLES 10
MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION 11
DÉFINITIONS GÉNÉRALES ET RAPPELS 15
1. QUESTION 2 : « TRAITEMENTS ADJUVANTS PAR HORMONOTHÉRAPIE, INHIBITEURS DE CDK4/6 ET INHIBITEURS DE PARP : QUELS TRAITEMENTS, QUELLE DURÉE ET POUR QUI ? » 16
1.1. Recommandations 17
1.2. Sélection bibliographique 22
1.2.1. Équation de recherche bibliographique 22
1.2.2. Critères de sélection des études 25
1.2.3. Résultats de la sélection bibliographique 25
1.3. Synthèse des données 29
1.3.1. Hormonothérapie adjuvante 29
1.3.1.1. Introduction 29
1.3.1.2. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes sans distinction du statut ménopausique 34
1.3.1.2.1. Risque de rechute résiduel après hormonothérapie initiale sans distinction du statut ménopausique 34
1.3.1.2.2. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène 38
1.3.1.2.2.1. Hormonothérapie adjuvante pour une durée globale de 5 ans versus extension à 10 ans 38
1.3.1.2.3. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ou IA 45
1.3.1.2.3.1. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 8 ou 10 ans 45
1.3.1.3. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes non ménopausées 47
1.3.1.3.1. Tamoxifène + SFO *versus* IA + SFO 48
1.3.1.3.2. Tamoxifène + SFO *versus* exémestane + SFO : essais SOFT/TEXT 57
1.3.1.3.3. Évaluation de l'impact de l'ajout de SFO à l'hormonothérapie adjuvante 67
1.3.1.4. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes ménopausées 82
1.3.1.4.1. Risques de rechute résiduels après hormonothérapie initiale chez les patientes ménopausées 82
1.3.1.4.2. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par IA 86
1.3.1.4.2.1. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 7/8 ans 86
1.3.1.4.2.2. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 10 ans 95
1.3.1.4.2.3. Hormonothérapie adjuvante de 7/8 ans versus extension à 10 ans 110
1.3.1.4.2.4. Hormonothérapie adjuvante avec extension à 10 ans en continu versus par intermittence 121
1.3.1.5. Qualité de vie, toxicité et observance des patientes sous hormonothérapie adjuvante 126
1.3.1.5.1. Qualité de vie 133
1.3.1.5.1.1. Chez les patientes non ménopausées 133
1.3.1.5.1.2. Chez les patientes ménopausées 142

1.3.1.5.2. Toxicités 151
1.3.1.5.3. Observance 162
1.3.2. Inhibiteurs de CDK4/6 177
1.3.2.1. Indications des inhibiteurs de CDK4/6 en association à une hormonothérapie adjuvante 177
1.3.2.1.1. Introduction 177
1.3.2.1.2. Méta-analyses 179
1.3.2.1.3. Palbociclib 185
1.3.2.1.3.1. Traitement pour une durée d'un an 185
1.3.2.1.3.2. Traitement pour une durée de deux ans 193
1.3.2.1.4. Abémaciclib 204
1.3.2.1.4.1. Traitement pour une durée de deux ans 204
1.3.2.1.5. Ribociclib 227
1.3.2.1.5.1. Traitement pour une durée de trois ans 227
1.3.2.1.6. Focus sur les toxicités de l'abémaciclib et du ribociclib 237
1.3.3. Inhibiteurs de PARP 239
1.3.3.1. Indications des inhibiteurs de PARP et parcours en génétique oncologique (rappel expertise INCa 2019) 239
1.3.3.1.1. Introduction et rappels 239
1.3.3.1.2. Efficacité de l'olaparib en adjuvant chez les patientes avec mutation germinale BRCA1/2 241
1.4. Conclusions de la littérature 248
1.4.1. Hormonothérapie adjuvante 248
1.4.1.1. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes sans distinction du statut ménopausique 248
1.4.1.1.1. Risques de rechute résiduels après hormonothérapie initiale sans distinction du statut ménopausique 248
1.4.1.1.2. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène 248
1.4.1.1.2.1. Hormonothérapie adjuvante pour une durée globale de 5 ans versus extension à 10 ans 248
1.4.1.1.3. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ou IA 249
1.4.1.1.3.1. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 8 ou 10 ans 249
1.4.1.2. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes non ménopausées 249
1.4.1.2.1. Tamoxifène + SFO *versus* IA + SFO 249
1.4.1.2.2. Tamoxifène + SFO *versus* exémestane + SFO : essais SOFT/TEXT 249
1.4.1.2.3. Évaluation de l'impact de l'ajout de SFO à l'hormonothérapie adjuvante 250
1.4.1.3. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes ménopausées 251
1.4.1.3.1. Risques de rechute résiduels après hormonothérapie initiale chez les patientes ménopausées 252
1.4.1.3.2. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par IA 252
1.4.1.3.2.1. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 7/8 ans 252
1.4.1.3.2.2. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 10 ans 253
1.4.1.3.2.3. Hormonothérapie adjuvante de 7/8 ans versus extension à 10 ans 254

1.4.1.3.2.4. Hormonothérapie adjuvante avec extension à 10 ans en continu versus par intermittence 255
1.4.1.4. Qualité de vie, toxicité et observance des patientes sous hormonothérapie adjuvante 255
1.4.1.4.1. Qualité de vie 256
1.4.1.4.1.1. Chez les patientes non ménopausées 256
1.4.1.4.1.2. Chez les patientes ménopausées 257
1.4.1.4.2. Toxicités 257
1.4.1.4.3. Observance 258
1.4.2. Inhibiteurs de CDK4/6 259
1.4.2.1. Indications des inhibiteurs de CDK4/6 en association à une hormonothérapie adjuvante 259
1.4.2.1.1. Méta-analyses 259
1.4.2.1.2. Palbociclib 260
1.4.2.1.2.1. Traitement pour une durée d'un an 260
1.4.2.1.2.2. Traitement pour une durée de deux ans 261
1.4.2.1.3. Abémaciclib 261
1.4.2.1.3.1. Traitement pour une durée de deux ans 261
1.4.2.1.4. Ribociclib 262
1.4.2.1.4.1. Traitement pour une durée de trois ans 262
1.4.2.1.5. Focus sur les toxicités de l'abémaciclib et du ribociclib 263
1.4.3. Inhibiteurs de PARP 263
1.4.3.1. Indications des inhibiteurs de PARP et parcours en génétique oncologique (rappel expertise INCa 2019) 263
1.4.3.1.1. Efficacité de l'olaparib en adjuvant chez les patientes avec mutation germinale BRCA1/2 263
REMERCIEMENTS 264
GROUPE DE TRAVAIL 264
COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER 265
RELECTURE NATIONALE (N=94) 265
PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE 268
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM POUR LES TUMEURS DU SEIN – 8E EDITION DE L'AJCC 271
ANNEXE 2 : FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES HORMONOTHÉRAPIES SELON LE RCP DES MÉDICAMENTS 278
ANNEXE 3 : FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE CDK4/6 SELON LE RCP DES MÉDICAMENTS 283
ANNEXE 4 : FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE PARP SELON LE RCP DES MÉDICAMENTS 286
BIBLIOGRAPHIE 287

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradations des recommandations (HAS) 12
Tableau 2 : Tableau des références bibliographiques sélectionnées et citées dans la synthèse 26
Tableau 3 : Indications des molécules d'hormonothérapie ayant une AMM et un accès au marché français pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localisé ou localement avancé 29
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et traitements reçus par les 74 194 patientes atteintes d'un cancer RE+ dont l'arrêt de l'HT était programmé à 5 ans, et par les 62 923 patientes indemnes de maladie à l'issue des 5 ans d'HT [PAN2017] 35
Tableau 5 : Association entre le statut ganglionnaire au diagnostic et le risque de rechute à distance ou de décès par cancer du sein entre 0 et 20 ans [PAN2017] 36
Tableau 6 : Association du statut ganglionnaire et de la taille tumorale au diagnostic avec le risque de rechute à distance entre 0 et 20 ans [PAN2017] 36
Tableau 7 : Association du statut ganglionnaire et de la taille tumorale au diagnostic avec le risque de décès d'un cancer du sein entre 0 et 20 ans [PAN2017] 37
Tableau 8 : Association du statut ganglionnaire et de la taille tumorale au diagnostic avec le risque de rechute à distance entre 5 et 20 ans [PAN2017] 37
Tableau 9 : Association du statut ganglionnaire pathologique et de la taille tumorale avec le risque de décès d'un cancer du sein entre 5 et 20 ans [PAN2017] 38
Tableau 10 : Caractéristiques des études incluses [AL-MUBARAK2014] 39
Tableau 11 : Caractéristiques cliniques des patientes au diagnostic et à l'inclusion (5 ans après) [DAVIES2013] 42
Tableau 12 : Caractéristiques cliniques des patientes à l'inclusion dans chaque essai [EBCTCG2022]49
Tableau 13 : Caractéristiques cliniques des patientes à l'inclusion dans chaque essai [MENG2020]52
Tableau 14 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [D'ONOFRIO2023] 53
Tableau 15 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [PAGANI2014] 58
Tableau 16 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [REGAN2016]..... 61
Tableau 17 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [FRANCIS2018] 63
Tableau 18 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [PAGANI2022] 65
Tableau 19 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [TEVAARWERK2014] 68
Tableau 20 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [FRANCIS2015] 70
Tableau 21 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [KIM2020]..... 74
Tableau 22 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [OZAKI2018] 78
Tableau 23 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [FERREIRA2019-CBC] 80
Tableau 24 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [JAKESZ2007]..... 87
Tableau 25 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [TJAN-HEIJNEN2017] 89
Tableau 26 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [DEL MASTRO2021] .. 93
Tableau 27 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [JIN2012] 96
Tableau 28 : Caractéristiques cliniques des patientes du groupe placebo mises à jour après ouverture de l'essai [JIN2012] 97
Tableau 29 : Caractéristiques des patientes incluses dans l'étude en fonction de leur statut ménopausique en analyse en sous-population [GOSS2013] 99
Tableau 30 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [GOSS2016] 102
Tableau 31 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [MAMOUNAS2019] 105
Tableau 32: Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [IWASE2023] 108

Tableau 33 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans la méta-analyse [PALA2023] 111
Tableau 34 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [BLOK2018-JNCI] 113
Tableau 35 : Mise à jour des caractéristiques cliniques des patientes incluses dans la seconde analyse [BLOK2018-BCRT] 116
Tableau 36 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [GNANT2021] 118
Tableau 37 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [COLLEONI2018] 121
Tableau 38 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [FERREIRA2019-AO] 126
Tableau 39 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [BALAZARD2023] 131
Tableau 40 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [RIBI2016] 134
Tableau 41 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [BERNHARD2015] ... 138
Tableau 42 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [LEMIEUX2018]..... 143
Tableau 43 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [KOOL2015] 145
Tableau 44 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [RIBI2019] 148
Tableau 45 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [PISTILLI2020] 164
Tableau 46 : Concordance entre observance biochimique et l'auto-évaluation de la patiente [PISTILLI2020] 167
Tableau 47 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [SUKUMAR2021] 168
Tableau 48 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [DAVIES2022] 170
Tableau 49 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [DUMAS2025]..... 173
Tableau 50 : Comparaison des taux de DFS à 5 ans entre l'observance réelle et les différentes définitions d'observance prolongée [DUMAS2025] 175
Tableau 51 : Indications des inhibiteurs de CDK4/6 ayant une AMM pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localisé ou localement avancé 177
Tableau 52 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [AGOSTINETTO2021] 179
Tableau 53 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [LOIBL2021] 185
Tableau 54 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [MARME2024] 190
Tableau 55 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [MAYER2021] 193
Tableau 56 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [GNANT2022] 196
Tableau 57 : Raisons d'arrêt précoce du palbociclib chez les patientes de l'étude [MAYER2022] 199
Tableau 58 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude de QoL [NAUGHTON2025] 201
Tableau 59 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [JOHNSTON2020] ... 204
Tableau 60 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans la population en ITT avec un taux élevé de Ki-67 (≥ 20%) [HARBECK2021] 208
Tableau 61 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [PALUCH-SHIMON2023] 215
Tableau 62 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [GOETZ2024] 217
Tableau 63 : Étude de l'exposition à l'abémaciclib en fonction du nombre de réductions de dose [GOETZ2024] 218
Tableau 64 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [SLAMON2024] 227
Tableau 65 : Indications des inhibiteurs de PARP ayant une AMM et un accès au marché français pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localisé ou localement avancé 240
Tableau 66 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [TUTT2021] 242
Tableau 67 : Analyse en sous-groupes de l'iDFS [GEYER2022] 244
Tableau 68 : Analyse en sous-groupes de la DDFS [GEYER2022] 245
Tableau 69 : Analyse en sous-groupes de l'OS [GEYER2022] 246

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALAT : alanine aminotransférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASAT : aspartate aminotransférase

AVC : accident vasculaire cérébral

BCFI : intervalle sans rechute du cancer du sein

BCSS : survie spécifique au cancer du sein

CT : chimiothérapie

DDFS : survie sans maladie à distance

DFS : survie sans maladie

DMFi : survie sans métastase à distance

DRFI : intervalle sans rechute à distance du cancer du sein

DRFS : survie sans rechute à distance

EBCTCG : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

ECR : essais cliniques randomisés

EI : effets indésirables

EO : étude observationnelle

GnRH : hormone de libération des gonadotrophines

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

HER2 : human epidermal growth factor 2 (ou ErbB2)

HRQoL : qualité de vie concernant la santé

HT : hormonothérapie

IA : inhibiteurs de l'aromatase

iBCFI : intervalle sans rechute invasive du cancer du sein

IC : intervalle de confiance

iDFS : survie sans maladie invasive

IDR : intensité de la dose relative

IQR : intervalle interquartile

ITT : intention de traiter

INCa : institut national du cancer

LHRHa : agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline

LRRFI : intervalle sans rechute locorégionale

NNN : nombre nécessaire pour nuire

NST : nombre de sujets à traiter

OS : survie globale

PRO : patient-reported outcomes

RBP : recommandations de bonnes pratiques

RE : récepteurs aux œstrogènes

RFS : survie sans rechute

RR : risque relatif

SFO : suppression de la fonction ovarienne

SFSPM : Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

SNC : système nerveux central

UICC : Union for International Cancer Control

INTRODUCTION

L'Institut national du cancer a déjà élaboré, en partenariat avec la Société française de sénologie et pathologie mammaire (SFSPM), plusieurs recommandations de bonnes pratiques cliniques sur les cancers du sein (Traitements systémiques des cancers du sein localisés de sous-type histologique triple négatif en 2024, Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques en 2022, Carcinome canalaire *in situ* en 2015, Cancer du sein infiltrant non métastatique en 2012, Cancer du sein *in situ* en 2009).

La SFSPM a sollicité l'Institut National du Cancer en 2022 pour produire des recommandations de bonnes pratiques dans le champ spécifique des traitements systémiques, en lien avec ces avancées sur les cancers du sein localisés de sous-type RE+/HER2-.

Les questions cliniques traitées dans l'expertise ont été identifiées par la SFSPM.

Le présent document concerne la dernière question clinique intégrée dans l'expertise.

OBJECTIFS ET CIBLES

L'objectif de ces recommandations est d'actualiser les stratégies thérapeutiques en lien avec les nouveaux traitements systémiques disponibles et sur la base des nouvelles données publiées afin de disposer au niveau national de conduites à tenir cliniques consensuelles et à jour.

Ces recommandations de bonnes pratiques cliniques sont destinées aux professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins des patientes confrontées aux cancers du sein, notamment aux oncologues médicaux, aux chirurgiens, aux oncologues radiothérapeutes, aux gynécologues médicaux et aux gynécologues obstétriciens, aux anatomopathologistes, aux radiologues, aux médecins nucléaires etc.

Les patientes concernées par ces recommandations sont celles chez qui est diagnostiqué un cancer du sein localisé de sous-type histologique RE+/HER2-.

Il est rappelé que les recommandations ne permettent pas d'envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de sa patiente, alimentées par les avis de la RCP.

La participation à des essais cliniques doit être encouragée. La mise en œuvre d'études permettant de répondre aux questions pour lesquelles la littérature est encore parcellaire doit également être encouragée.

MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

Stratégie de recherche bibliographique

Des équations de recherche ont été élaborées pour répondre à la question clinique. Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre janvier 2013 et juin 2025 (dates précisées pour chaque question-équations dans la partie décrivant la sélection bibliographique de la question). Quelques références majeures plus récentes ont pu être ajoutées. Les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (prospectifs ou rétrospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives. En cas d'identification de publications itératives d'une série croissante de patientes dans des revues différentes ou d'inclusion d'une série croissante d'études dans des méta- analyses sur données publiées (avec pour conséquence une redondance des données évaluées sur les mêmes patientes), seule la dernière publication portant sur le plus grand nombre de patientes a été retenue. La stratégie de recherche a été limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, cas rapportés, études *in vitro*, études publiées sous forme de résumés (abstracts) exclusivement et études menées chez l'animal ont été éliminés de la stratégie de recherche. La bibliographie a également été complétée par des références fournies par les experts du groupe de travail. La recherche bibliographique, l'analyse de la littérature et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'Institut national du cancer, avec l'appui du groupe de travail.

Construction de l'argumentaire

Ces recommandations ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et disponible sur son site.[2] Il s'agit d'une méthode mixte s'appuyant à la fois sur les données de la littérature et sur l'avis argumenté de cliniciens.

La rédaction de l'argumentation scientifique des recommandations a reposé sur :

- l'analyse critique des données scientifiques les plus récentes et de plus haut niveau de preuve scientifique disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique et un niveau de preuve scientifique, coté de 1 à 4, lui a été attribué selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1). Les conclusions de la littérature ont été libellées de façon synthétique à la fin de chaque question

[2] Haute Autorité de Santé. Elaboration de recommandations de bonne pratique : méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Décembre 2010, mis à jour en janvier 2020.

et un niveau de preuve leur a été affecté selon cette même échelle. Cette cotation est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats.

Les recommandations ont été proposées par le groupe de travail sur la base de cette analyse de la littérature, et chaque fois que possible. Un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS, a été attribué à chaque recommandation en fonction du niveau de preuve des conclusions de la littérature sur lesquelles elles sont fondées (Tableau 1). En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature était jugé trop faible, le groupe de travail a pu choisir de formuler des avis d'experts (AE).

Tableau 1 : Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradations des recommandations (HAS)

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTERATURE (ÉTUDES THERAPEUTIQUES)	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance. Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. Analyse de décision basée sur des études bien menées.	**A** Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance. Etudes comparatives non randomisées bien menées. Etudes de cohorte	**B** Présomption scientifique
Niveau 3 Etudes cas-témoins.	**C** Faible niveau de preuve
Niveau 4 Etudes comparatives comportant des biais importants. Etudes rétrospectives. Séries de cas.	
Avis d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.	**AE** Avis d'experts

Constitution du groupe de travail

Ces recommandations nationales ont été produites avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et modes d'exercice concernés par les traitements systémiques des cancers du sein localisés de sous-type RE+/HER2-. Le groupe de travail intègre également un représentant des réseaux de cancérologie (DSRC) ainsi que des représentantes de patientes atteintes de cancers du sein issues de La ligue Nationale contre le Cancer et de l'association « Patients en Réseau – Mon réseau Cancer du Sein ».

Les experts de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer (INCa), après appel à experts relayé par les sociétés savantes ci-après : SFSPM, SFC, SFMPP, SFP, SFPO, Cours Francophone supérieur sur les Cancers du Sein et Cancers gynécologiques de St Paul.

Chaque expert a participé *intuitu personae* et ne représentait pas son organisme d'appartenance.

L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs *curriculum vitae*, de leurs productions scientifiques, de leurs déclarations d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence - Santé[3].

Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC[4].

Au regard des points traités dans l'expertise, pour chaque membre du groupe de travail, préalablement à leur nomination et tout au long des travaux, l'Institut a considéré que les liens d'intérêts déclarés et les informations de la base Transparence – Santé ne faisaient pas obstacle à sa participation aux travaux de la présente expertise.

Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site unique DPI-SANTE[5].

La liste des experts du groupe de travail est présentée en fin de document.

Relecture nationale

Le document présentant une première version des recommandations a été soumis pour relecture et avis à des professionnels indépendants du groupe de travail et représentatifs des spécialités médicales impliquées dans ce projet et des modes d'exercice (privé/public) sur l'ensemble du territoire national. Cette étape de relecture nationale a permis de :

- recueillir les avis d'experts potentiellement divergents ;
- anticiper les éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

Ces professionnels ont été identifiés avec l'appui des Dispositifs spécifiques régionaux du cancer et des sociétés savantes suivantes :

- Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC) ;
- Société française du cancer (SFC) ;
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;

[3] La base de données publique Transparence - Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé : https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/

[4] https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer

[5] https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil

- Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) ;
- Société française e pharmacologie oncologique (SFPO) ;
- Société française de radiologie (SFR) ;
- Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP).

Par ailleurs, les associations suivantes ont proposé des noms de patientes relectrices : Ligue contre le cancer, Patients en Réseau – Mon réseau Cancer du Sein, EUROPA DONNA.

Le thésaurus a été adressé aux relecteurs le 4 juillet 2025, pour une relecture jusqu'au 18 août 2025 par l'outil en ligne d'enquête et d'analyse de données Sphinx. Une grille de relecture a été utilisée, permettant à chaque relecteur une appréciation générale du document, de chaque question traitée et de chaque recommandation, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). La liste des relecteurs est présentée à la fin de ce document.

Conformément à l'avis du Comité de déontologie et d'éthique de l'Institut, il n'a pas été demandé de déclaration d'intérêts aux relecteurs dans le cadre de la relecture nationale du document produit par le groupe de travail.

Organisation de l'expertise

La coordination du projet a été assurée par le département Bonnes Pratiques de la Direction des Recommandations et du Médicament. L'intégralité de la recherche bibliographique, analyse méthodologique et synthèse des données scientifiques a été réalisée au sein de l'INCa. L'expertise scientifique a été apportée par le groupe de travail pluridisciplinaire, qui a proposé une première version des recommandations.

Une relecture nationale des recommandations proposées par le groupe de travail a été assurée par un panel de relecteurs représentatifs des disciplines concernées et répartis sur l'ensemble du territoire national. Ces relecteurs ont également apprécié la lisibilité du document et la pertinence scientifique des informations présentées.

DÉFINITIONS GÉNÉRALES ET RAPPELS

Cancer du sein localisé ou « localement avancé »
Stade pronostique I à III selon la 8ème édition de la classification TNM de l'Union for International Cancer Control (UICC) [BRIERLEY2017] pouvant inclure les situations d'envahissement locorégional mais excluant les carcinomes in situ (Tis) et les situations récurrentes ou métastatiques (stade IV) (Annexe 1)

Rappels sur la gestion des effets indésirables et le bon usage des médicaments

Le répertoire des spécialités de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) contient les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et y recense les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM ainsi que les règles de bon usage des médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments[6] ou sur le site de l'European Medecines Agency (EMA)[7].

La liste exhaustive des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans le référentiel peut être consultée dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM[8].

En cas d'effet indésirable (EI), d'erreur médicamenteuse ou de mésusage d'un médicament, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM (https://ansm.sante.fr/; rubrique « Déclarer un effet indésirable » ou bien sur https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/).

L'Institut national du cancer publie également des référentiels de prévention et de gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux dont plusieurs pouvant intervenir dans les traitements systémiques des cancers du sein (chimiothérapies orales conventionnelles, hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein, inhibiteurs de CDK4 et 6, inhibiteurs de PARP). Ces référentiels à destination des professionnels de santé sont disponibles sur le site www.cancer.fr[9].

[6] La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

[7] https://www.ema.europa.eu/en/medicines

[8] Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable au lien suivant : https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

[9] https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/recommandations-et-aide-a-la-pratique/medicaments-anticancereux/prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/referentiels-medicament-anticancereux

1. QUESTION 2 : « TRAITEMENTS ADJUVANTS PAR HORMONOTHÉRAPIE, INHIBITEURS DE CDK4/6 ET INHIBITEURS DE PARP : QUELS TRAITEMENTS, QUELLE DURÉE ET POUR QUI ? »

Le groupe de travail rappelle que la stratégie thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les différents temps d'échanges en consultation et ceux prévus par le dispositif d'annonce permettent de présenter la proposition de traitement à la patiente, de la discuter et d'apporter toutes les informations et éclairages nécessaires à sa bonne compréhension pour un choix éclairé.

L'observance du traitement d'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein est un enjeu majeur. Les hormonothérapies adjuvantes sont en effet associées à une mauvaise adhésion des patients, du fait notamment des effets indésirables qu'elles peuvent provoquer, d'une incompréhension de l'utilité du traitement et du moment particulier de l'instauration de ce traitement dans le parcours de soins (transition hôpital-ville avec un suivi plus espacé, reprise d'une activité professionnelle). Dans ce contexte, l'implication des patientes dans la prise en soins passe notamment par :

- une explication claire du mécanisme d'action de l'hormonothérapie (en comparaison avec la chimiothérapie), des modalités d'administration, de la durée du traitement et de son objectif dans la stratégie thérapeutique globale de prise en soins du cancer du sein ;

- une information quant aux symptômes évocateurs des effets indésirables, et en particulier sur ceux qui nécessitent une alerte auprès de l'équipe soignante.

Le médecin prescripteur du traitement d'hormonothérapie et tous les professionnels de santé accompagnant la patiente dans son parcours de soins doivent évaluer régulièrement la tolérance du traitement. La qualité du dialogue entre la patiente et l'équipe soignante est un élément essentiel de la prise en soins globale favorisant une bonne observance du traitement et une qualité de vie préservée.

LÉGENDE

■ conduites à tenir recommandées

■ conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

1.1. Recommandations

HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE

RENVOI

Pour la prévention et la gestion des effets indésirables des hormonothérapies, veuillez-vous référer au référentiel « Prévention et la gestion des effets indésirables des hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein », produit par l'INCa et publié en 2023 (cancer.fr).

RAPPELS

Les indications et les modalités d'hormonothérapie adjuvante dépendent de la biologie tumorale, du stade et du statut ménopausique au diagnostic.

L'indication et le type d'hormonothérapie adjuvante ne sont pas influencés par le statut HER2.

Les règles de bon usage des médicaments (dont les précautions d'emploi et les contre-indications) sont répertoriées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités et sont disponibles sur la base de données publique des médicaments[10] ou sur le site de l'EMA (agence européenne des médicaments).

Les 3 inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole et exémestane) sont utilisables cliniquement de manière interchangeable.

Pour les patientes ayant un cancer du sein invasif RE+ (≥10 %), le recours à une hormonothérapie adjuvante est recommandé. Pour les patientes ayant un cancer pT1aN0, le rapport bénéfice/risque d'une hormonothérapie adjuvante doit être discuté avec possibilité d'abstention [11].

Pour les patientes ayant un cancer pT1bN0, le rapport bénéfice/risque d'une hormonothérapie adjuvante peut être discuté, en particulier chez les patientes âgées [1112].

[10] La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

[11] Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, Denkert C, Poortmans P, Weber WP, Thürlimann B; St Gallen Consensus Conference Panelists 2023. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. Ann Oncol. 2023 Nov;34(11):970-986. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.017. Epub 2023 Sep 6. Erratum in: Ann Oncol. 2025 Mar;36(3):351. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.001. PMID: 37683978.

[12] Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Pusztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline

Pour les patientes ayant un cancer du sein invasif RE+ (>1 % et ≤9 %), le recours à une hormonothérapie adjuvante peut être discuté au cas par cas, en particulier si RP ≥10 % et/ou profil moléculaire luminal[13].

En cas de prescription d'un agoniste de la LH-RH, le groupe de travail préconise d'utiliser une administration mensuelle[14].

Chez les patientes non ménopausées au diagnostic

- Pour les patientes non ménopausées, une hormonothérapie adjuvante comportant l'association d'un agoniste de la LH-RH à un IA est recommandée en cas :
  - d'indication de chimiothérapie ;
  - de haut risque clinique. **(Grade A)**

- Pour les patientes non ménopausées ayant un cancer du sein à faible risque clinique, une hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ou une association d'un agoniste de la LH-RH à un IA peut être proposée pour une durée de 5 ans. **(Grade A)**

- Pour les patientes non ménopausées et en cas d'intolérance aux IA, l'association d'un agoniste de la LH-RH au tamoxifène peut être proposée. La durée de traitement recommandée par agoniste de la LH-RH est alors de 5 ans avec une durée minimale de 2/3 ans. **(Grade A)**

- Pour les patientes non ménopausées à haut risque clinique ayant reçu une association d'agoniste de la LH-RH + IA pendant 5 ans, une extension de l'hormonothérapie adjuvante peut être proposée en cas de stade II-III pour une durée totale de 7 à 10 ans. **(Avis d'experts)**

- Pour les patientes non ménopausées à haut risque clinique ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène ± agoniste de la LH-RH, une extension à 10 ans est recommandée :
  - si tamoxifène seul en traitement initial : prolongation par tamoxifène (ou par un IA si la patiente est devenue ménopausée) ; **(Grade A)**
  - si tamoxifène + agoniste de la LH-RH en traitement initial : prolongation par tamoxifène ou agoniste de la LH-RH + IA. **(Avis d'experts)**

for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38101773.

[13] Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31928404.

[14] Selon les modalités décrites dans le RCP d'AMM de ces médicaments au 20/06/2025 et consultables sur https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

- La différence de bénéfice entre un schéma par tamoxifène +/- agoniste de la LH-RH et IA + agoniste de la LH-RH peut être évalué par le score CRA (Composite Risk Application - https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/)[15]. **(Grade B)**

- Pour une patiente de plus de 45 ans devenue aménorrhéique après chimiothérapie, l'adjonction d'un agoniste de la LH-RH à un IA peut être proposée jusqu'à environ 54 ans[16] [17] **(Avis d'experts)**

Chez les patientes ménopausées au diagnostic

- Pour les patientes ménopausées, une hormonothérapie adjuvante par IA est recommandée pour une durée minimale de 5 ans. **(Grade A)**

- Pour les patientes ménopausées à faible risque clinique le tamoxifène peut être proposé pour une durée de 5 ans. Le tamoxifène peut aussi être administré de façon séquentielle avec les IA, de façon planifiée, en cas de faible risque. **(Grade A)** En cas d'intolérance majeure aux IA, le tamoxifène peut être utilisé en substitution en expliquant les bénéfices et les risque d'un tel changement **(Grade A)**

- Pour les patientes ménopausées présentant un cancer de stades II-III et ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans, une prolongation de l'hormonothérapie jusqu'à 7 à 10 ans est recommandée (après réévaluation du rapport bénéfice/risque à 5 ans). (Grade A)

[15] Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Pinotti G, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol. 2016 Jul 1;34(19):2221-31. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3171. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27044936; PMCID: PMC4962708.

[16] Les données de la littérature présentes dans la synthèse bibliographique ne catégorisaient pas les résultats en fonction du statut périménopausique.

[17] Rousset Jablonski C. Comment diagnostiquer la ménopause ? RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49(2021) 318-328. https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.011

F.Trémollières et al. Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49(2021) 305-317. https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.010

R.Charles Coombes et al. A randomized trial of Exemestane after two to three years of Tamoxifen Therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N ENGL J MED 350 ;11 (1081- 1092). March 11,2004

- L'extension de l'hormonothérapie adjuvante par IA au-delà de 5 ans pour 2 à 3 ans peut être guidée par le score CTS5 (https://cts5-calculator.com/)[18] [19] [20].

- Les tests génomiques ne sont pas indiqués pour évaluer une extension de l'hormonothérapie adjuvante au-delà de 5 ans [15].

Chez les hommes

- Il existe peu de données concernant les hommes atteints de cancer du sein et elles n'ont pas été synthétisées dans la présente expertise. Il est à noter que les cancers du sein chez les hommes représentent <1 % des cas cliniques annuels et des inclusions dans les essais cliniques. L'hormonothérapie adjuvante de référence reste le tamoxifène pour 5 ans minimum. Toute autre décision relève d'une discussion en RCP[21]. **(Avis d'experts)**

INHIBITEURS DE CDK4/6

RENVOI

Pour la prévention et la gestion des effets indésirables des inhibiteurs de CDK4/6, veuillez-vous référer au référentiel « Prévention et la gestion des effets indésirables des Thérapies ciblées par voie orale indiquées dans les cancers de l'ovaire et du sein_Inhibiteurs des CDK 4 et 6 : abémaciclib, palbociclib, ribociclib », produit par l'INCa et publié en 2022 (cancer.fr).

[18] Shrestha A, Cullinane C, Evoy D, Geraghty J, Rothwell J, Walshe J, McCartan D, McDermott E, Prichard R. Clinical Treatment Score post-5 years as a predictor of late distant recurrence in hormone receptor-positive breast cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Surg. 2022 Apr 19;109(5):411-417. doi: 10.1093/bjs/znac008. PMID: 35194632.

[19] Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, Henry NL, Jhaveri K, Kalinsky K, Kuderer NM, Litvak A, Mayer EL, Pusztai L, Raab R, Wolff AC, Stearns V. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2022 Jun 1;40(16):1816-1837. doi: 10.1200/JCO.22.00069. Epub 2022 Apr 19. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Aug 1;40(22):2514. doi: 10.1200/JCO.22.01388. PMID: 35439025.

[20] Le groupe de travail précise que ce score est validé surtout chez les patientes ménopausées ayant reçu un IA.

[21] Hasset MJ et al Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline Summary. JCO Oncology Practice 2020; 16 (8): e839-e843 Volume 16, Number 8 https://doi.org/10.1200/JOP.19.00792

Venigalla S, Carmona R, Guttmann DM, Jain V, Freedman GM, Clark AS, Shabason JE. Use and Effectiveness of Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer in Men. JAMA Oncol. 2018 Oct 1;4(10):e181114. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1114. Epub 2018 Oct 11. PMID: 29800030; PMCID: PMC6233775

Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, Bartlett JM, Gelmon K, Nahleh Z, Bergh J, Cutuli B, Pruneri G, McCaskill-Stevens W, Gralow J, Hortobagyi G, Cardoso F. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. J Clin Oncol. 2010 Apr 20;28(12):2114-22. doi: 10.1200/JCO.2009.25.5729. Epub 2010 Mar 22. PMID: 20308661; PMCID: PMC2860409. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2860409/

RAPPEL

La prescription d'un inhibiteur de CDK4/6 associé à une hormonothérapie adjuvante ne doit pas modifier l'indication, les modalités ou la durée de l'hormonothérapie adjuvante elle-même.

Les règles de bon usage des médicaments (dont les précautions d'emploi et les contre-indications) sont répertoriées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités et sont disponibles sur la base de données publique des médicaments[22] ou sur le site de l'EMA (agence européenne des médicaments).

- Pour les patients ayant un cancer du sein RE+/HER2- N2 ou N3, ou N1 et grade 3 ou ≥ 5 cm, un traitement adjuvant par abémaciclib est recommandé pour une durée de 2 ans en association à une hormonothérapie adjuvante à base d'IA ± agoniste de la LH-RH. L'abémaciclib doit être introduit dans les 12 semaines après l'initiation de l'hormonothérapie adjuvante. **(Grade A)**

- Le palbociclib n'a aucune indication en situation adjuvante, même après chimiothérapie néoadjuvante. **(Grade A)**

- Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour recommander le ribociclib en situation adjuvante[23].

INHIBITEURS DE PARP

RENVOI

Pour la prévention et la gestion des effets indésirables des inhibiteurs de PARP, veuillez-vous référer au référentiel « Prévention et gestion des effets indésirables des « Thérapies ciblées par voie orale indiquées dans les cancers de l'ovaire et du sein _Inhibiteurs de PARP : olaparib, niraparib, rucaparib, talazoparib », produit par l'INCa et publié en 2022 (cancer.fr).

RAPPEL

La prescription d'un inhibiteur de PARP associé à une hormonothérapie adjuvante ne doit pas modifier l'indication, les modalités ou la durée de l'hormonothérapie adjuvante elle-même.

[22] La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

[23] Le ribociclib a fait l'objet d'un avis défavorable au remboursement en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les patients dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, à haut risque de rechute. HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 16.07.2025, mis en ligne le 24.07.2025.

Les règles de bon usage des médicaments (dont les précautions d'emploi et les contre-indications) sont répertoriées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités et sont disponibles sur la base de données publique des médicaments[24] ou sur le site de l'EMA (agence européenne des médicaments).
■ Pour les patients ayant un cancer du sein RE+/HER2-, avec une mutation germinale BRCA1/2 et un cancer pN2 ou avec un CPS-EG ≥ 3 après CTNA, un traitement adjuvant par olaparib pour une durée de 12 mois est recommandé, concomitant à l'hormonothérapie adjuvante. L'olaparib doit être introduit dans les 12 semaines après la fin des traitements initiaux (radiothérapie). **(Grade A)** ■ En cas d'indication d'olaparib et d'abémaciclib, le choix du traitement doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire sur la base du rapport bénéfice/risque individuel. **(Avis d'experts)**

1.2. Sélection bibliographique

1.2.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2013 et le 10 juin 2025 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur les deux équations de recherche suivantes :

R1 : (cancer [ti] OR cancers[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour[ti] OR tumours[ti] OR neoplas*[ti] OR malign*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti]) AND (breast[ti] OR mammary[ti]) OR "breast neoplasms"[mh]) AND ("HER2 negative"[tiab] OR "ERBB2 negative"[tiab]) AND ("HR positive"[tiab] OR "hormone receptor positive"[tiab] OR "hormonereceptor positive"[tiab] OR "hormone-receptor positive"[tiab] OR "hormonosensitive"[tiab] OR "hormono sensitive"[tiab] OR "hormono-sensitive"[tiab] OR "hormone sensitive"[tiab] OR "hormonesensitive"[tiab] OR "hormone-sensitive"[tiab] OR "ER positive"[tiab] OR "estrogen receptor positive"[tiab] OR "oestrogen receptor positive"[tiab] OR "progesterone receptor positive"[tiab]) AND ((inhibit*[tiab] OR block*[tiab] OR targeting[tiab] OR silencing[tiab] OR knockdown[tiab]) AND aromatase OR ("LHRH"[tiab] OR "LH-RH"[tiab] OR "luteinizing hormone-releasing hormone"[tiab] OR GnRH[tiab] OR Gn-RH[tiab] OR "Gonadotropin Releasing Hormone"[tiab] OR "estrogen receptor*"[tiab] OR "oestrogen receptor*"[tiab]) AND (agonist*[tiab] OR antagonist*[tiab]) OR (treat*[tiab] OR therap*[tiab] OR cure*[tiab] OR management[tiab]) AND (hormon*[tiab] OR endocrin*[tiab]) OR "ovarian suppression"[tiab] OR "ovarian function suppression"[tiab] OR "OFS"[tiab] OR AI[tiab] OR AIs[tiab] OR antiaromatase*[tiab] OR anti-aromatase*[tiab] OR tamoxifen[tiab] OR SERM[tiab] OR "selective

[24] La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

estrogen receptor modulator*"[tiab] OR ERAA[tiab] OR hormonotherap*[tiab]) AND ("prolong*"[tiab] OR "extension"[tiab] OR "renewal"[tiab] OR "continu*"[tiab] OR "duration"[tiab]) AND ("English"[la] OR "French"[la]) AND 2013/01/01:2025/06/10[dp]

R2 : (cancer [ti] OR cancers[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour[ti] OR tumours[ti] OR neoplas*[ti] OR malign*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti]) AND (breast[ti] OR mammary[ti]) OR "breast neoplasms"[mh]) AND ("HER2 negative"[tiab] OR "ERBB2 negative"[tiab]) AND ("HR positive"[tiab] OR "hormone receptor positive"[tiab] OR "hormonereceptor positive"[tiab] OR "hormone-receptor positive"[tiab] OR "hormonosensitive"[tiab] OR "hormono sensitive"[tiab] OR "hormono-sensitive"[tiab] OR "hormone sensitive"[tiab] OR "hormonesensitive"[tiab] OR "hormone-sensitive"[tiab] OR "ER positive"[tiab] OR "estrogen receptor positive"[tiab] OR "oestrogen receptor positive"[tiab] OR "progesterone receptor positive"[tiab]) AND (("LHRH"[tiab] OR "LH-RH"[tiab] OR "luteinizing hormone-releasing hormone"[tiab] OR GnRH[tiab] OR Gn-RH[tiab] OR "Gonadotropin Releasing Hormone"[tiab]) AND agonist*[tiab] OR "ovarian suppression"[tiab] OR "ovarian function suppression"[tiab] OR "OFS"[tiab]) AND ((inhibit*[tiab] OR block*[tiab] OR targeting[tiab] OR silencing[tiab] OR knockdown[tiab]) AND aromatase*[tiab] OR ("estrogen receptor*"[tiab] OR "oestrogen receptor*"[tiab]) AND (agonist*[tiab] OR antagonist*[tiab] OR modulator*[tiab]) OR AI[tiab] OR AIs[tiab] OR antiaromatase*[tiab] OR anti-aromatase*[tiab] OR tamoxifen[tiab] OR SERM[tiab] OR ERAA[tiab]) AND ("English"[la] OR "French"[la]) AND 2013/01/01:2025/06/10[dp]

Une recherche spécifique sur la toxicité des médicaments, la qualité de vie et l'observance des patientes a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre 1er janvier 2013 et le 10 juin 2025 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur l'équation de recherche suivante :

R3 : (cancer[ti] OR cancers[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour[ti] OR tumours[ti] OR neoplas*[ti] OR malign*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti]) AND (breast[ti] OR mammary[ti] OR "breast neoplasms"[mh]) AND ("HR positive"[tiab] OR "hormone receptor positive"[tiab] OR "hormonereceptor positive"[tiab] OR "hormone-receptor positive"[tiab] OR "hormonosensitive"[tiab] OR "hormono sensitive"[tiab] OR "hormono-sensitive"[tiab] OR "hormone sensitive"[tiab] OR "hormonesensitive"[tiab] OR "hormone-sensitive"[tiab] OR "ER positive"[tiab] OR "estrogen receptor positive"[tiab] OR "oestrogen receptor positive"[tiab] OR "progesterone receptor positive"[tiab]) AND (aromatase[tiab] OR "LHRH"[tiab] OR "LH-RH"[tiab] OR "luteinizing hormone-releasing hormone"[tiab] OR GnRH[tiab] OR Gn-RH[tiab] OR "Gonadotropin Releasing Hormone"[tiab] OR "estrogen receptor*"[tiab] OR "oestrogen receptor*"[tiab] OR hormon*[tiab] OR endocrin*[tiab] OR AI[tiab] OR AIs[tiab] OR antiaromatase*[tiab] OR anti-aromatase*[tiab] OR tamoxifen[tiab] OR SERM[tiab] OR "selective estrogen receptor modulator*"[tiab] OR ERAA[tiab] OR hormonotherap*[tiab]) AND ("prolong*"[tiab] OR "extension"[tiab] OR "renewal"[tiab] OR "continu*"[tiab] OR "duration"[tiab] OR "ovarian suppression"[tiab] OR "ovarian function suppression"[tiab] OR "OFS"[tiab]) AND ("PRO"[ti] OR "patient related outcomes"[ti] OR "PROs"[ti] OR "quality of life"[ti] OR "QoL"[ti] OR "patient outcomes"[ti] OR "patient-reported outcomes"[ti] OR "patient reported"[ti] OR "patient-

reported"[ti] OR "toxicity"[ti] OR "adherence"[ti]) AND ("English"[la] OR "French"[la]) AND 2013/01/01:2025/06/10[dp]

Une recherche sur les indications des inhibiteurs CDK4/6 a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre 1er janvier 2015 et le 10 juin 2025 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur l'équation de recherche suivante :

R4 : (cancer [ti] OR cancers[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour[ti] OR tumours[ti] OR neoplas*[ti] OR malign*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti]) AND (breast[ti] OR mammary[ti]) OR "breast neoplasms"[mh]) AND ("HER2 negative"[tiab] OR "ERBB2 negative"[tiab]) AND ("HR positive"[tiab] OR "hormone receptor positive"[tiab] OR "hormonereceptor positive"[tiab] OR "hormone-receptor positive"[tiab] OR "hormonosensitive"[tiab] OR "hormono sensitive"[tiab] OR "hormono-sensitive"[tiab] OR "hormone sensitive"[tiab] OR "hormonesensitive"[tiab] OR "hormone-sensitive"[tiab] OR "ER positive"[tiab] OR "estrogen receptor positive"[tiab] OR "oestrogen receptor positive"[tiab] OR "progesterone receptor positive"[tiab]) AND ((inhibit*[ti] OR block*[ti] OR targeting[ti] OR silencing[ti] OR knockdown[ti]) AND ("CDK4/6"[ti] OR "cyclin-dependent kinases 4 and 6"[ti] OR "cyclin-dependent kinases 4/6"[ti]) OR CDK4/6i[ti] OR "palbociclib"[ti] OR "ribociclib"[ti] OR "abemaciclib"[ti]) AND ("English"[la] OR "French"[la]) AND 2015/01/01:2025/06/10[dp]

Une recherche sur les indications des inhibiteurs de PARP et des tests oncogéniques a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre 1er janvier 2015 et le 10 juin 2025 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur l'équation de recherche suivante :

R5 : (cancer [ti] OR cancers[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour[ti] OR tumours[ti] OR neoplas*[ti] OR malign*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti]) AND (breast[ti] OR mammary[ti]) OR "breast neoplasms"[mh]) AND ("HER2 negative"[tiab] OR "ERBB2 negative"[tiab]) AND ("HR positive"[tiab] OR "hormone receptor positive"[tiab] OR "hormonereceptor positive"[tiab] OR "hormone-receptor positive"[tiab] OR "hormonosensitive"[tiab] OR "hormono sensitive"[tiab] OR "hormono-sensitive"[tiab] OR "hormone sensitive"[tiab] OR "hormonesensitive"[tiab] OR "hormone-sensitive"[tiab] OR "ER positive"[tiab] OR "estrogen receptor positive"[tiab] OR "oestrogen receptor positive"[tiab] OR "progesterone receptor positive"[tiab]) AND ((inhibit*[tiab] OR block*[tiab] OR targeting[tiab] OR silencing[tiab] OR knockdown[tiab]) AND ("Poly (ADP-Ribose) Polymerase"[tiab] OR PARP[tiab] OR "DNA repair"[tiab]) OR "PARPi"[tiab] OR "olaparib"[tiab] OR "talazoparib"[tiab] OR "Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors"[mh]) AND ("English"[la] OR "French"[la]) AND 2015/01/01:2025/06/10[dp]

1.2.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes de cancers du sein localisés de sous-type moléculaire RH+ préférablement HER2- ; N ≥ 100.

- Interventions : hormonothérapie adjuvante initiale et étendue, inhibiteurs de CDK 4/6, inhibiteurs de PARP.

- Types d'études retenues : revues systématiques et méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives.

- Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans récidive, survie sans évènements, survie sans progression, survie sans maladie, rechute, évènements indésirables, qualité de vie, sécurité, toxicité, observance.

1.2.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 379 références issues des deux équations de recherche bibliographique (R1 et R2), 36 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Sur ces 36 références, 2 ont été conservées après lecture intégrale. Les publications non retenues étaient des revues générales et similaires reprenant les essais pivots ou ne répondaient pas à la question. De plus, certaines références issues de la R2 avaient déjà été identifiées dans la R1 et par conséquent exclues pour la R2. Par ailleurs, 30 références bibliographiques supplémentaires issues de la bibliographie des revues généralistes exclues et des deux études identifiées ont été ajoutées**.** Six références ont été apportées par le groupe de travail.

Parmi les 67 références issues de la troisième équation de recherche bibliographique (R3), 21 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Sur ces 21 références, 9 ont été conservées après lecture intégrale. Les publications non sélectionnées étaient des revues générales et similaires reprenant les essais pivots ou ne répondaient pas à la question. Par ailleurs, 3 références bibliographiques supplémentaires issues de la bibliographie des études identifiées ont été ajoutées**.** Sept références ont été apportées par le groupe de travail.

Parmi les 455 références issues de la quatrième équation de recherche bibliographique (R4), 26 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Sur ces 26 références, 13 ont été conservées après lecture intégrale car les autres publications étaient des revues générales et similaires reprenant les essais pivots ou des essais évaluant des molécules ou associations n'ayant pas d'AMM à date ou ne répondaient pas à la question. Par ailleurs, 9 références bibliographiques supplémentaires issues de la bibliographie des études identifiées ont été ajoutées**.** Une référence a été apportée par le groupe de travail.

Parmi les 70 références issues de la cinquième équation de recherche bibliographique (R5), 2 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. Sur ces 2 références, aucune n'a été conservée après lecture intégrale car les publications étaient des revues générales et similaires reprenant les essais pivots ou des essais évaluant des molécules ou associations n'ayant pas d'AMM à date ou ne répondaient pas à la question. Par ailleurs, 2 références bibliographiques supplémentaires issues de la bibliographie des études identifiées ont été ajoutées**.**

Après la relecture nationale, une dernière référence publiée en août 2025, a été rajoutée (EBCTCG 2025).

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 83 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

Tableau 2 : Tableau des références bibliographiques sélectionnées et citées dans la synthèse

Critères/sous-types évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Définitions générales		
Introduction	2	[BURSTEIN2020] [BEKES2023]
Hormonothérapie adjuvante chez les patientes sans distinction du statut ménopausique		
Risque de rechute résiduel après hormonothérapie initiale sans distinction du statut ménopausique	1	[PAN2017]
Extension de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène	3	[AL-MUBARAK2014] [DAVIES2013] [GRAY2013]
Extension de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ou IA	1	[PETRELLI2013]
Hormonothérapie adjuvante chez les patientes non ménopausées		
Tamoxifène + SFO *versus* IA + SFO	3	[EBCTCG2022] [MENG2020] [D'ONOFRIO2023]
Tamoxifène + SFO versus exémestane + SFO : essais SOFT/TEXT	4	[PAGANI2014] [REGAN2016] [FRANCIS2018] [PAGANI2022]
Évaluation de l'impact de l'ajout de SFO à l'hormonothérapie adjuvante	7	[TEVAARWERK2014] [FRANCIS2015] [FRANCIS2018] [KIM2020] [BAEK2023] [OZAKI2018] [FERREIRA2019-CBC]
Hormonothérapie adjuvante chez les patientes ménopausées		
Risques de rechute résiduels après hormonothérapie initiale chez les patientes ménopausées	2	[EBCTCG2015] [QIAN2020]

Hormonothérapie adjuvante de 5 ans *versus* extension à 7/8 ans	4	[JAKESZ2007] [TJAN-HEIJNEN2017] [TJAN-HEIJNEN2023] [DEL MASTRO2021]
Hormonothérapie adjuvante de 5 ans *versus* extension à 10 ans	6	[JIN2012] [GOSS2013] [GOSS2016] [MAMOUNAS2019] [IWASE2023] [EBCTCG2025]
Hormonothérapie adjuvante de 7/8 ans *versus* extension à 10 ans	4	[PALA2023] [BLOK2018-JNCI] [BLOK2018-BCRT] [GNANT2021]
Hormonothérapie adjuvante avec extension à 10 ans en continu *versus* par intermittence	2	[COLLEONI2018] [JERUSALEM2021]
Qualité de vie, toxicité et observance des patientes sous hormonothérapie adjuvante	2	[FERREIRA2019-AO] [BALAZARD2023]
Qualité de vie		
Chez les patientes non ménopausées	4	[TEVAARWERK2014] [RIBI2016] [BERNHARD2015] [SAHA2017]
Chez les patientes ménopausées	3	[LEMIEUX2018] [KOOL2015] [RIBI2019]
Toxicités	5	[AMIR2011] [AYDINER2013] [KHOSROW-KHAVAR2017] [MATTHEWS2018] [GOLDVASER2018]
Observance	5	[AYRES2014] [PISTILLI2020] [SUKUMAR2021] [DAVIES2022] [DUMAS2025]
Inhibiteurs de CDK4/6		
Méta-analyses	3	[AGOSTINETTO2021] [GAO2021] [ERGUN2023]
Palbociclib		
Traitement pour une durée d'un an	3	[LOIBL2021] [LOIBL2025] [MARMÉ2024]
Traitement pour une durée de deux ans	4	[MAYER2021] [GNANT2022] [MAYER2022] [NAUGHTON2025]
Abémaciclib		
Traitement pour une durée de deux ans	8	[JOHNSTON2020] [HARBECK2021] [JOHNSTON2023] [RASTOGI2024] [PALUCH-SHIMON2023] [GOETZ2024] [RUGO2022] [TOLANEY2024]
Ribociclib		
Traitement pour une durée de trois ans	4	[SLAMON2024] [HORTOBAGYI2025] [FASCHING2024] [FASCHING2025]

Focus sur les toxicités de l'abémaciclib et du ribociclib	1	[TANNOCK2025]
Inhibiteurs de PARP		
Efficacité de l'olaparib en adjuvant chez les patientes avec mutation germinale BRCA1/2	2	[TUTT2021] [GEYER2022]

1.3. Synthèse des données

1.3.1. Hormonothérapie adjuvante

1.3.1.1. Introduction

Le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé ou localement avancé de sous-type histologique RE+/HER2- par hormonothérapie adjuvante, repose sur 3 classes médicamenteuses (Tableau 3) :

- les anti-œstrogènes (tamoxifène, fulvestrant) ;
- les inhibiteurs de l'aromatase (IA) (exémestane, anastrozole, létrozole) ;
- les analogues de la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines) (triptoréline).

Tableau 3 : Indications des molécules d'hormonothérapie ayant une AMM et un accès au marché français pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localisé ou localement avancé

Type d'HT	Molécule	Indications	Date d'obtention de l'AMM	Date de commercialisation
Anti-œstrogènes	Tamoxifène	Traitement du carcinome mammaire : - soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récidives), - soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone.	1986	1987
	Fulvestrant	En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées : - non traitées précédemment par une hormonothérapie, ou - avec une récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou une progression de la maladie	2004	2004

		sous traitement par anti-estrogène. En association avec le palbociclib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux (RH), négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré- ou périménopause, le traitement en association avec le palbociclib doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).[a]		
Inhibiteurs de l'aromatase	Anastrozole	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée. Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.	1996	2009
	Létrozole	Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs.	1996	1997

		Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans. Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.[b] Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes. Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.		
	Exémestane	Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène.[c]	1999	2000

		Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux estrogènes.		
Analogues de la GnRH	Triptoréline	Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récidive, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie. **À l'exception de la triptoréline, les agonistes de la GnRH n'ont pas d'AMM dans l'indication du traitement adjuvant du cancer du sein, en association avec le tamoxifène ou avec un inhibiteur de l'aromatase, quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire. En accord avec l'ANSM, la goséréline et la leuproréline ont été incluses dans le document dans la mesure où il s'agit d'un usage bien établi, une pratique courante pour l'ensemble de cette classe de médicaments.**	2018[d]	1986

Abréviations : HT, hormonothérapie ; AMM, autorisation de mise sur le marché ; GnRH, hormone de libération des gonadotrophines

[a]Extension pour cette indication en 2017.
[b]Extension pour cette indication en 2001.

[c]Extension pour cette indication en 2005.
[d]Nouvelle indication dans le traitement du cancer du sein.

L'observance du traitement d'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein est un enjeu majeur. Les hormonothérapies adjuvantes sont en effet associées à une mauvaise adhésion des patients, du fait notamment des effets indésirables (EI) qu'elles peuvent provoquer, d'une incompréhension de l'utilité du traitement et du moment particulier de l'instauration de ce traitement dans le parcours de soins (transition hôpital-ville avec un suivi plus espacé, reprise d'une activité professionnelle). Dans ce contexte, l'implication des patientes dans la prise en soins passe notamment par :

- une explication claire du mécanisme d'action de l'hormonothérapie (en comparaison avec la chimiothérapie), des modalités d'administration, de la durée du traitement et de son objectif dans la stratégie thérapeutique globale de prise en soins du cancer du sein ;
- une information quant aux symptômes évocateurs des effets indésirables, et en particulier sur ceux qui nécessitent une alerte auprès de l'équipe soignante.

Le médecin prescripteur du traitement d'hormonothérapie et tous les professionnels de santé accompagnant la patiente dans son parcours de soins doivent évaluer régulièrement la tolérance du traitement. La qualité du dialogue entre la patiente et l'équipe soignante est un élément essentiel de la prise en soins globale favorisant une bonne observance du traitement et une qualité de vie préservée.

Les hormonothérapies adjuvantes sont responsables d'un grand nombre d'effets indésirables ((*Référentiel INCa 2023_Prévention et gestion des effets indésirables_Hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein*) tels que :

- bouffées de chaleur, sueurs ;
- fatigue ;
- hypersensibilité ;
- réactions allergiques ;
- céphalées et étourdissements ;
- psychiques ;
- cardiovasculaires ;
- atteinte des organes de la reproduction et des voies urinaires ;
- hépatiques ;
- musculosquelettiques ;
- cutanés ;
- du système nerveux ;
- du métabolisme et de la nutrition ;
- ophtalmiques ;
- gastro-intestinaux ;
- hématologiques. [25]

[25] Référentiel INCa 2023_Prévention et gestion des effets indésirables_Hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein

La fréquence des effets indésirables des hormonothérapies est présentée en Annexe 2.

Prolonger la durée du traitement de 5 à 10 ans, que ce soit par tamoxifène ou avec des IA, réduit le risque de rechute par rapport à un traitement initial limité à 5 ans. Néanmoins, la durée du traitement est un facteur important en raison des nombreux EI potentiels. Ces EI compromettent souvent l'adhésion au traitement, ce qui conduit un nombre important de patientes à arrêter prématurément leur traitement, entraînant des résultats moins significatifs. Malgré l'efficacité des thérapies sur 5 ans, le risque de rechute reste élevé pour un nombre significatif de patientes au-delà de ces 5 années, certaines pouvant être observées plus de 20 ans après le diagnostic initial. Cela justifie fortement la question de prolonger l'hormonothérapie adjuvante au-delà des 5 premières années de traitement. Cependant, la durée optimale de cette prolongation reste encore incertaine. [BEKES2023]

La décision de prolonger le traitement doit prendre en compte les préférences de la patiente, en s'appuyant sur une évaluation du risque estimé de rechute après la 5ème année et des EI du traitement subis jusqu'à présent. [BURSTEIN2020]

1.3.1.2. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes sans distinction du statut ménopausique

1.3.1.2.1. Risque de rechute résiduel après hormonothérapie initiale sans distinction du statut ménopausique

La méta-analyse de Pan *et al*., a combiné les données issues de 78 essais randomisés du groupe Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) avec pour objectif d'étudier :

- le taux de rechute à distance (tel que défini par chaque essai et indépendamment de tout événement local ou controlatéral) ;

- le taux de tout événement lié au cancer du sein (rechute à distance, rechute locorégionale ou nouvelle tumeur primitive controlatérale, quel que soit le décès non lié) ;

- le taux de décès par cancer du sein.

Les données analysées provenaient de 74 194 patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ diagnostiqué avant l'âge de 75 ans, présentant une maladie de taille tumorale T1 ou T2, avec moins de 10 ganglions positifs et sans métastase à distance. Toutes les patientes devaient recevoir une hormonothérapie adjuvante pendant 5 ans, puis l'arrêter, indépendamment de leur réelle observance. La majorité des patientes ont été incluses dans l'étude au moment du diagnostic. Cependant, certaines ont été incluses plus tard, après avoir déjà reçu 2 à 5 ans d'hormonothérapie adjuvante, pour une durée totale initiale prévue de 5 ans.
L'analyse a été menée en deux temps : une première sur la période commençant à l'année 0 à partir du diagnostic (et donc du début du traitement) concernant l'intégralité de la cohorte initiale puis une seconde analyse commençant à partir de l'année 5. Pour cette seconde phase, 20 656 patientes ont été exclues car ont présenté une rechute, un second cancer ou sont décédées dans l'intervalle et 10 200 patientes supplémentaires ont été ajoutées, pour une seconde cohorte finale de 62 923 patientes au total.

Les caractéristiques cliniques des patientes constituant ces deux cohortes sont recensées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et traitements reçus par les 74 194 patientes atteintes d'un cancer RE+ dont l'arrêt de l'HT était programmé à 5 ans, et par les 62 923 patientes indemnes de maladie à l'issue des 5 ans d'HT [PAN2017]

	Analyses 0-5 ans	Analyses 5-20 ans
	N=74 194	N=62 293
Caractéristiques cliniques	N (%)	N (%)
Âge au diagnostic, années		
<35	1 585 (2,1)	1 009 (1,6)
35-44	10 344 (13,9)	7 859 (12,5)
45-54	22 568 (30,4)	19 326 (30,7)
55-64	25 439 (34,3)	22 337 (35,5)
65-74	14 258 (19,2)	12 392 (19,7)
Diamètre tumoral, mm		
1-10 (T1a/b)	10 135 (13,7)	9 418 (15,0)
11-20 (T1c)	31 751 (42,8)	28 158 (44,7)
21-30 (T2)	20 708 (27,9)	16 461 (26,2)
31-50 (T2)	11 600 (15,6)	8 886 (14,1)
Statut ganglionnaire		
N0	29 925 (40,3)	28 847 (45,8)
N1-3	31 936 (43,0)	25 292 (40,2)
N4-9	12 333 (16,6)	8 784 (14,0)
Taux de Ki-67		
0-9 %	3 166 (4,3)	2 796 (4,4)
10-19 %	3 379 (4,6)	2 824 (4,5)
≥20 %	2 919 (3,9)	2 072 (3,3)
Inconnu	64 730 (87,2)	55 231 (87,8)
Statut RP		
RE+/RP_{faible}	11 733 (15,8)	8 875 (14,1)
RE+/RP+	56 608 (76,3)	45 240 (71,9)
Inconnu	5 853 (7,9)	8 808 (14,0)
Statut HER2		
Négatif	27 975 (37,7)	20 014 (31,8)
Positif	6 182 (8,3)	4 131 (6,6)
Inconnu	40 037 (54,0)	38 778 (61,6)
Chirurgie mammaire		
Conservatrice	37 412 (50,4)	31 849 (50,6)
Mastectomie	33 933 (45,7)	29 024 (46,1)
Inconnue	2 849 (3,8)	2 050 (3,3)
Hormonothérapie		
Tamoxifène seul	47 837 (64,5)	41 647 (66,2)

IA	9 563 (12,9)	6 828 (10,9)
Tamoxifène + IA	16 434 (22,2)	14 169 (22,5)
Torémifène seul	360 (0,5)	279 (0,4)
Ablation ou suppression ovarienne chez les femmes non ménopausées	1 771 (2,4)	1 363 (2,2)
Chimiothérapie		
Oui	47 247 (63,7)	33 080 (52,6)
Non	26 947 (36,3)	29 843 (47,4)

Abréviations : RP, récepteurs à la progestérone ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; IA, inhibiteurs de l'aromatase

Analyses à partir des données débutant à l'année 0 et jusqu'à 20 ans :

Quel que soit le statut ganglionnaire, des rechutes à distance ont été observées de manière constante tout au long des 20 années. Le risque annuel était fortement lié au statut ganglionnaire (p<0,001), avec un risque de rechute à distance sur 20 ans qui atteignait 22 % chez les patientes sans ganglions positifs (N0), 31 % chez celles ayant 1 à 3 ganglions positifs (N1-3), et 52 % chez celles ayant 4 à 9 ganglions positifs (N4-9).

Les taux annuels de décès par cancer du sein étaient faibles au cours des 5 premières années (environ la moitié des taux de rechute à distance). Cependant, à partir de la 5ème année, les taux annuels de décès et de rechute à distance sont devenus similaires, et le risque cumulé de décès par cancer du sein a suivi de près celui de la rechute à distance, avec seulement quelques années de décalage. Ainsi, les risques de décès par cancer du sein à 20 ans étaient de 15 % pour les patientes N0, 28 % pour les patientes N1-3 et 49 % pour celles N4-9 (Tableau 5).

Tableau 5 : Association entre le statut ganglionnaire au diagnostic et le risque de rechute à distance ou de décès par cancer du sein entre 0 et 20 ans [PAN2017]

	Risque de rechute à distance		Risque de décès d'un cancer du sein	
Statut ganglionnaire	**À 5 ans**	**À 20 ans**	**À 5 ans**	**À 20 ans**
N0	6 %	22 %	3 %	15 %
N1-3	10 %	31 %	5 %	28 %
N4-9	22 %	52 %	12 %	49 %

Ces résultats étaient confirmés par l'analyse des risques de rechute à distance (Tableau 6) ou de décès par cancer du sein (Tableau 7) menée en fonction de l'atteinte ganglionnaire et de la taille tumorale avec des résultats plus défavorables pour les patientes T2 *vs* T1 (pour un même statut N).

Tableau 6 : Association du statut ganglionnaire et de la taille tumorale au diagnostic avec le risque de rechute à distance entre 0 et 20 ans [PAN2017]

	Risque de rechute à distance

	Taille tumorale T1		Taille tumorale T2	
Statut ganglionnaire	**À 5 ans**	**À 20 ans**	**À 5 ans**	**À 20 ans**
N0	4 %	18 %	9 %	29 %
N1-3	7 %	27 %	14 %	37 %
N4-9	17 %	46 %	25 %	57 %

Tableau 7 : Association du statut ganglionnaire et de la taille tumorale au diagnostic avec le risque de décès d'un cancer du sein entre 0 et 20 ans [PAN2017]

	Risque de décès d'un cancer du sein			
	Taille tumorale T1		Taille tumorale T2	
Statut ganglionnaire	**À 5 ans**	**À 20 ans**	**À 5 ans**	**À 20 ans**
N0	2 %	12 %	8 %	22 %
N1-3	4 %	23 %	7 %	35 %
N4-9	10 %	42 %	14 %	54 %

Analyses sur la période débutant à l'année 5 et jusqu'à 20 ans :

Cette seconde analyse concernait 62 923 patientes (voir détail page 24). Les résultats sont détaillés séparément pour les tumeurs T1 et T2 et subdivisés selon le statut ganglionnaire au moment du diagnostic. Bien que toutes ces patientes aient été cliniquement évaluées indemnes de maladie pendant plusieurs années, la taille tumorale initiale et, surtout, le statut ganglionnaire initial restaient des déterminants puissants des rechutes tardives à distance, même au cours de la deuxième décennie après le diagnostic. Dans chaque catégorie de statut TN, les rechutes à distance se sont poursuivies de manière constante tout au long de la période de 5 à 20 ans (Tableau 8).

Tableau 8 : Association du statut ganglionnaire et de la taille tumorale au diagnostic avec le risque de rechute à distance entre 5 et 20 ans [PAN2017]

	Risque de rechute à distance			
	Taille tumorale T1		Taille tumorale T2	
Statut ganglionnaire	**À 10 ans**	**À 20 ans**	**À 10 ans**	**À 20 ans**
N0	4 %	13 %	7 %	19 %
N1-3	7 %	20 %	11 %	26 %
N4-9	15 %	34 %	20 %	41 %

L'analyse des risques de décès d'un cancer du sein en fonction du statut ganglionnaire initial et de la taille tumorale initiale montrait des résultats similaires (Tableau 9).

Tableau 9 : Association du statut ganglionnaire pathologique et de la taille tumorale avec le risque de décès d'un cancer du sein entre 5 et 20 ans [PAN2017]

	Risque de décès d'un cancer du sein			
	Taille tumorale T1		Taille tumorale T2	
Statut ganglionnaire	À 10 ans	À 20 ans	À 10 ans	À 20 ans
N0	2 %	7 %	4 %	13 %
N1-3	4 %	13 %	6 %	20 %
N4-9	8 %	22 %	11 %	29 %

En analyse en sous-groupes, les auteurs ont également montré que la taille tumorale et le grade histologique au diagnostic avaient une influence pronostique même sur les groupes de tumeurs considérées à faible risque clinique comme les tumeurs T1N0 pour lesquelles une taille tumorale plus élevée impactait le risque de rechute à distance avec un taux cumulé à 20 ans de 10 % pour les T1a/bN0 contre 14 % pour les T1cN0 (risque relatif [RR] = 0,67 ; IC 95 % 0,56-0,80 ; p<0,001). La stratification des tumeurs T1N0 selon le grade tumoral appelait les mêmes conclusions avec un risque de rechute à distance cumulé à 20 ans en faveur des tumeurs de bas grade (10 % *vs* 17 % pour les tumeurs de haut grade ; RR 0,50 ; IC 95 % 0,37-0,67 ; p<0,001).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ sans distinction du statut ménopausique et ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans, les risques de rechute à distance et de décès par cancer du sein augmentaient de manière proportionnelle avec le temps sur une durée de 20 ans. Le risque était fortement corrélé au statut ganglionnaire et à la taille tumorale au diagnostic initial. En comparant les patientes présentant une tumeur T1N0 et T2N4-9, l'analyse entre 0 et 20 ans montrait un risque cumulé de rechute à distance et de décès par cancer du sein à 20 ans allant respectivement de 18 % à 57 % et de 12 % à 54 % tandis que l'analyse entre 5 et 20 ans montrait un risque cumulé de rechute à distance et de décès par cancer du sein à 20 ans allant respectivement de 13 % à 41 % et de 7 % à 29 %. [PAN2017] (NP1)

1.3.1.2.2. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène

1.3.1.2.2.1. Hormonothérapie adjuvante pour une durée globale de 5 ans versus extension à 10 ans

La méta-analyse de Al-Mubarak *et al*., était construite sur 7 études issues d'une revue systématique de la littérature à partir des bases de données MEDLINE et EMBASE, des comptes rendus annuels de l'ASCO, l'ESMO, du SABCS ainsi que de la database Cochrane sur une période allant de janvier 1980 à avril 2013. Les objectifs étaient d'évaluer les différences relatives et absolues en termes d'efficacité et de toxicité d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène (bras expérimental) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de

tamoxifène (bras contrôle) chez 21 554 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Les articles rapportant des études avec une hormonothérapie adjuvante à base d'IA ou de chimiothérapie ont été exclus.

Les 7 études retenues dans cette méta-analyse intégraient notamment 5 essais cliniques randomisés : ATLAS (RE+ : N=6 846), aTTom (RE+ : N=6 953), ECOG E4181/E5181 (RE+ : N=140), NSABP B14 (RE+ : N=1 172) et le 'Scottish trial' (RE+ : N=132). Ces 5 essais cliniques comparaient un bras contrôle de 5 ans de tamoxifène à une extension à 10 ans pour 3 des essais, ou à une extension indéfinie au-delà des 5 ans pour les 2 autres. Le suivi médian des patientes allait de 7 ans (NSABP B14) à 10 ans (Scottish trial). De plus, 4 des 5 essais fournissaient des données spécifiques aux patientes RE+ (*i.e.* statuts RE- ou indéterminés exclus) tandis que l'essai aTTom analysait les données des patientes sans distinction du statut RH. Aucune indication sur l'âge, le stade (sauf statut ganglionnaire), le statut HER2, le statut ménopausique ou les autres traitements reçus n'était précisée dans la méta-analyse. Le détail des essais inclus dans cette méta-analyse est présenté dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Caractéristiques des études incluses [AL-MUBARAK2014]

Essais cliniques	Suivi médian (années)*	Patientes avec ≥1 ganglion positif (%)	Durée HT adjuvante du bras contrôle (années)	Durée HT adjuvante du bras étudié (années)	Taille échantillon total	RR rechute global	IC 95 %	p
Toutes patientes								
ATLAS	7,6[a]	40	5	10	12 894	0,85	0,76-0,95	0,006
aTTOM	9[b]	31	5	10	6 953	0,84	0,74-0,95	0,006
ECOG E4181/E5181	9,6	100	5	ND	193	0,45	0,23-0,89	0,02
NSABP B14	7	0	5	10	1 172	1,18	0,80-1,72	0,41
Scottish Trial	10	23	5	ND	342	1,36	0,83-2,22	0,22
Patientes RE+								
ATLAS	7,6[a]	42	5	10	6 846	0,84	0,74-0,94	0,003
aTTOM	9[b]	NR	5	10	6 953[c]	0,84	0,74-0,95	0,006
ECOG E4181/E5181	9,6	100	5	ND	140[d]	0,33	0,15-0,70	0,004
NSABP B14	7	0	5	10	1 172	1,18	0,80-1,72	0,41
Scottish Trial	10	NR	5	ND	132[e]	0,93	0,46-1,92	0,85

Abréviations : HT, hormonothérapie ; RR, risque relatif ; IC, intervalle de confiance ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; ND, non défini ; NR, non reporté

*Suivi médian après randomisation.
[a]Suivi moyen.
[b]Suivi estimé sur la base du temps écoulé entre deux résultats rapportés.
[c]Les données n'ont pas été rapportées en fonction du statut RE, c'est pourquoi l'ensemble de la cohorte a été analysée (40 % RE+, 60 % RE non testé).
[d]Le suivi rapporté pour le groupe RE+ est plus court que pour l'ensemble de la population de l'étude car ce sous-groupe n'a pas été rapporté dans la mise à jour de l'étude.
[e]Un taux de RE de 20 fmol/mg est généralement compatible avec des résultats négatifs en immunohistochimie, et est donc exclu.

Efficacité

Chez l'ensemble des patientes randomisées, l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène au-delà de 5 ans n'a pas été associée à une réduction significative du risque de rechute du cancer du sein (RR 0,89 ; IC 95 % 0,76-1,05 ; p=0,17) par rapport au bras contrôle. Il est à noter une hétérogénéité inter-études élevée de I^2 = 58 % (p=0,05).
Chez les patientes RE+, l'analyse a montré une estimation plus basse du risque de rechute du cancer du sein, mais sans différence significative par rapport à la population totale (RR 0,85 ; IC 95 % 0,72-1,00 ; p pour la différence = 0,66) même après l'exclusion de l'essai aTTOM, qui ne pouvait pas discriminer les patientes RE+ (RR 0,89 ; IC 95 % 0,75–1,06 ; p pour la différence = 0,60).

Les données s'intéressant au moment de survenue de la rechute étaient disponibles dans toutes les études. L'analyse du risque de rechute selon la durée de traitement reçu par période temporelle post-diagnostic a permis aux auteurs de la méta-analyse de rapporter qu'il n'y avait pas de différence de risque de rechute pour la période de suivi de 5 à 9 ans (RR 1,01 ; IC 95 % 0,79-1,29 ; Test d'effet global : Z=0,05 ; p=0,96 ; Hétérogénéité : I^2 = 73 % ; p=0,005) entre les 2 bras. En revanche, le risque de rechute après 10 ans était réduit par l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale (RR 0,80 ; IC 95 % 0,73-0,88 ; Z=4,72 ; p<0,001 ; I^2 = 0 % ; p=0,74) par rapport au bras contrôle. Cependant la différence entre les RR en fonction de chaque période temporelle n'était pas significative (Chi^2 = 2,78 ; p=0,10).

Les données basées sur le statut ganglionnaire initial étaient disponibles dans toutes les études. L'analyse du risque de rechute en fonction du statut ganglionnaire initial, montrait un bénéfice apparent non significatif de l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire (RR 0,76 ; IC 95 % 0,63-0,92 ; Z=2,82 ; p=0,005 ; I^2=46 % ; p=0,14) par rapport à celles sans atteinte ganglionnaire (RR 0,93 ; IC 95 % 0,76-1,14 ; Z=0,73 ; p=0,47 ; I^2=52 % ; p=0,10). La différence entre les RR en fonction du statut ganglionnaire (N- *vs* N+) n'était pas statistiquement significative (p=0,16). À 10 ans, la réduction absolue du risque était de 2,1 % chez les patientes sans atteinte ganglionnaire (NNT [nombre de sujets à traiter] =49) et de 4,1 % chez celles avec atteinte ganglionnaire (NNT=25) en comparant une extension d'hormonothérapie adjuvante par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans.

Les données sur le statut ménopausique initial étaient disponibles dans 3 études couvrant 822 patientes (13 %) identifiées comme non ménopausées. En comparaison au bras contrôle, l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale ne montrait pas d'impact sur le risque de

rechute en fonction du statut ménopausique en comparant les patientes non ménopausées (RR 0,80 ; IC 95 % 0,57-1,12) aux patientes ménopausées (RR 0,86 ; IC 95 % 0,64-1,14 ; différence entre sous-groupes p=0,76).

Les données sur les rechutes à distance étaient disponibles dans 3 études. L'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale n'a montré aucun bénéfice sur la survenue de rechute à distance (RR 0,96 ; IC 95 % 0,66-1,38 ; p=0,81) ni sur la mortalité après une rechute du cancer du sein (RR 0,98 ; IC 95 % 0,79-1,21 ; p=0,82) en comparaison au bras contrôle.

De plus, aucun bénéfice de l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale n'a été mis en évidence sur la mortalité toutes causes confondues dans la population totale (tous statuts RE) (RR 0,99 ; IC 95 % 0,84-1,16 ; p=0,88) en comparaison au groupe contrôle. Néanmoins, une hétérogénéité significative entre les études a été notée par les auteurs de la méta-analyse (p=0,05 ; I^2=59 %).

Les données sur la mortalité toutes causes confondues chez les patientes RE+ étaient disponibles dans 4 études. Les résultats étaient similaires à ceux de la population totale avec là-encore, aucun bénéfice de l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale par rapport au groupe contrôle (RR 1,11 ; IC 95 % 0,79-1,55 ; p=0,55). Là encore, une hétérogénéité significative a été observée (p=0,02 ; I^2=69 %).

Enfin, malgré un nombre plus élevé de décès chez les patientes ayant eu une extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale, aucune association significative n'a été mise en évidence entre l'extension de la durée d'hormonothérapie adjuvante initiale et le risque de décès sans rechute du cancer du sein (RR 1,02 ; IC 95 % 0,94-1,11 ; p=0,67).

Sécurité

Les auteurs se sont aussi intéressés à l'impact d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale sur le développement d'autres pathologies.
Le recours à l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène était significativement associé à une augmentation d'apparition de cancers de l'endomètre (RR 2,06 ; IC 95 % 1,65-2,58 ; p<0,001) avec une augmentation du risque absolu à 10 ans de 2,2 % de développer ces cancers pour les patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale contre 1,1 % pour les patientes ayant reçu un traitement limité à 5 ans. L'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale n'était pas significativement associée à l'apparition d'autres cancers (autres que sein ou endomètre) dans cette analyse (RR 0,91 ; IC 95 % 0,80-1,03 ; p=0,14) avec une différence de risque absolu à 10 ans de 0,4 %. Enfin, aucune association entre une extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale et une réduction du risque de décès par maladie cardiovasculaires n'a été mise en évidence (RR 0,89 ; IC 95 % 0,73-1,09 ; p=0,25) avec un risque absolu à 10 ans de 2,8 % dans la population ayant reçue une extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale contre 3,2 % dans la population sans extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce, l'extension de la durée d'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène ne montrait pas de bénéfice

significatif en termes de risque de rechute (RR 0,89 ; p=0,60) ni de décès toutes causes confondues (RR 1,11 ; p=0,55) comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans. [AL-MUBARAK2014] (NP1)

L'essai ATLAS (Adjuvant Tamoxifen : Longer Against Shorter) de Davies *et al*., est un essai clinique randomisé multicentrique qui visait à analyser l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale à 10 ans (groupe expérimental) à base de tamoxifène en comparaison à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans (groupe contrôle) chez 12 894 patientes. Les patientes étaient éligibles à la randomisation si :

- elles avaient eu un cancer du sein au stade précoce sans distinction du stade (avec une ablation complète de toutes les lésions détectées) ;
- elles avaient reçu un traitement par tamoxifène (20 mg/jour) pendant plusieurs années (minimum 4 ans ; durée médiane = 5 ans ; IQR 4,8-5,2) et étaient encore sous traitement (ou l'avaient interrompu au cours de l'année précédente mais pouvaient le reprendre sans interruption significative) ;
- elles ne montraient pas de signes cliniques de la maladie (ni rechute locale ou à distance).

Aucune restriction n'était imposée quant à l'âge, au type de chirurgie ou d'histologie initiale, au statut des récepteurs hormonaux, au statut ganglionnaire ni aux autres traitements reçus.
Les patientes incluses (inclusion entre 1996 et 2005) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir une prolongation de l'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène à une dose de 20 mg/jour (N=6 454) jusqu'à 10 ans ou arrêt au bout de 5 ans sans administration de placebo (N=6 440).
L'analyse des résultats a été menée sur les 6 846 patientes de la cohorte atteintes de tumeurs RE+ (extension hormonothérapie adjuvante initiale N=3 428 *vs* arrêt à 5 ans N=3 418) tandis que l'analyse des EI prenait en compte l'intégralité des 12 894 patientes randomisées (tous statuts RE).

Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont recensées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques des patientes au diagnostic et à l'inclusion (5 ans après) [DAVIES2013]

Caractéristiques cliniques	Tous statuts RE		RE+	
	HT adjuvante 10 ans (N=6 454) N (%)	HT adjuvante 5 ans (N=6 440) N (%)	HT adjuvante 10 ans (N=3 428) N (%)	HT adjuvante 5 ans (N=3 418) N (%)
Statut au diagnostic				
Statut RE				
RE+	3 428 (53)	3 418 (53)	-	-
RE-	625 (10)	623 (10)	-	-
Inconnu	2 401 (37)	2 399 (37)	-	-
Âge, années				
<45 (médiane 40)	1 246 (19)	1 236 (19)	640 (19)	630 (18)

45-54 (médiane 49)	2 070 (32)	2 076 (32)	1 090 (32)	1 099 (32)
55-69 (médiane 61)	2 557 (40)	2 567 (40)	1 373 (40)	1 357 (40)
≥70 (médiane 73)	581 (9)	561 (9)	325 (9)	332 (10)
Statut ganglionnaire				
N0	3 360 (52)	3 354 (52)	1 832 (53)	1 845 (54)
N1-3	1 667 (26)	1 621 (25)	938 (27)	893 (26)
N≥4	968 (15)	965 (15)	536 (16)	534 (16)
Inconnu	459 (7)	500 (8)	122 (4)	146 (4)
Diamètre tumoral, mm				
1-20	2 642 (38)	2 463 (38)	1 660 (48)	1 620 (47)
21-50	2 749 (43)	2 727 (42)	1 309 (38)	1 328 (39)
>50	620 (10)	628 (10)	251 (7)	252 (7)
Inconnu	623 (10)	622 (10)	208 (6)	218 (6)
Statut à l'inclusion				
Durée précédente de tamoxifène, années				
4-4,9	2 149 (33)	2 129 (33)	1 095 (32)	1 081 (32)
5-5,9	3 690 (57)	3 702 (57)	2 103 (61)	2 105 (62)
≥6	615 (10)	609 (9)	230 (7)	232 (7)
Rechute locale avant inclusion				
Oui (traité avec succès)	128 (2)	121 (2)	38 (1)	37 (1)
Non	6 316 (98)	6 307 (98)	3 382 (99)	3 373 (99)
Inconnu	10 (<1)	12 (<1)	8 (<1)	8 (<1)
Antécédent de cancer primitif controlatéral				
Oui	151 (2)	157 (2)	75 (2)	80 (2)
Non	6 297 (98)	6 276 (97)	3 350 (98)	3 332 (97)
Inconnu	6 (<1)	7 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
Mastectomie totale				
Oui	4 634 (72)	4 563 (71)	2 230 (65)	2 162 (63)
Non	1 819 (28)	1 874 (29)	1 198 (35)	1 255 (37)
Inconnu	1 (<1)	3 (<1)	0	1 (<1)
Hystérectomie				
Oui	1 066 (17)	1 160 (18)	620 (18)	679 (20)
Non	5 359 (83)	5 254 (82)	2 792 (81)	2 728 (80)
Inconnu	29 (<1)	26 (<1)	16 (<1)	11 (<1)
Statut ménopausique				
Non ménopausées	537 (8)	521 (8)	326 (10)	304 (9)
Ménopausées*	5 778 (90)	5 784 (90)	3 035 (89)	3 044 (89)
Périménopause ou inconnu	139 (2)	135 (2)	67 (2)	70 (2)

Abréviations : RE, récepteurs aux œstrogènes ; HT, hormonothérapie

*Ménopause artificielle ou naturelle.

Parmi les patientes qui ne présentaient pas de rechute 2 ans après leur inclusion dans l'étude (7 ans après le diagnostic initial), 84 % de celles assignées à poursuivre le traitement au-delà de 5 ans prenaient encore du tamoxifène, contre 4 % dans le groupe contrôle. Moins de 1 % des patientes ont dû abandonner le tamoxifène et changer l'hormonothérapie adjuvante au cours de l'étude.

Le suivi de cette étude s'étendait à 15 ans post-diagnostic avec 91 % des patientes encore suivies à 10 ans, 77 % à 15 ans (similaire dans les deux bras) et un suivi moyen de 7,6 ans post-inclusion.

Sur la période totale de suivi (15 ans), 1 328 évènements de rechute ont été enregistrés dont 899 au cours des années 5 à 9, 379 au cours des années 10 à 14, et 50 après la 15ème année.
En comparaison à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans, l'extension à 10 ans de l'hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène a entrainé une réduction significative :

- du risque de rechute (20,8 % *vs* 18 % ; RR 0,84 ; IC 95 % 0,76-0,94 ; p=0,002) ;
- de la mortalité par cancer du sein (11,6 % de décès imputables à une rechute *vs* 9,6 % ; RR 0,83 ; IC 95 % 0,72-0,96 ; p=0,01) ;
- de la mortalité globale (21,1 % de décès *vs* 18,6 % ; RR 0,87 ; IC 95 % 0,78-0,97 ; p=0,01).

Sur la période de l'étude de 5 à 14 ans, le risque de rechute était de 21,4 % avec extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale contre 25,1 % pour le bras contrôle et les taux de mortalité liés au cancer du sein étaient de 12,2 % contre 15 %, respectivement. Néanmoins, les principaux effets de l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale sur la rechute et surtout la mortalité par cancer du sein sont devenus significatifs uniquement à partir de 10 ans après le diagnostic.
Pour la rechute, le RR était moins marqué pendant les années 5 à 9 (RR 0,90 ; IC 95 % 0,79-1,02 ; p=0,10) qu'après avoir atteint la 10e année (RR 0,75 ; IC 95 % 0,62-0,90 ; p=0,003) lorsqu'on compare une extension d'hormonothérapie adjuvante initiale à 10 ans par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans, mais l'hétérogénéité entre les RR des deux périodes n'était pas significative (p=0,10).
Concernant la mortalité par cancer du sein, le RR était également moins marqué pendant les années 5 à 9 (RR 0,97 ; IC 95 % 0,79-1,18 ; p=0,74) qu'après la 10ème année (RR 0,71 ; IC 95 % 0,58-0,88 ; p=0,0016) en comparant une extension d'hormonothérapie adjuvante initiale à 10 ans par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans, et l'hétérogénéité entre les RR des deux périodes était significative (p=0,04).
L'analyse des EI (population totale tous statuts RE confondus) montrait qu'en comparaison à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans, l'extension à 10 ans induisait :

- une diminution significative du risque de maladie cardiaque ischémique (RR 0,75 ; IC 95 % 0,60-0,95 ; p=0,02),
- une augmentation significative du risque d'embolie pulmonaire (RR 1,87 ; IC 95 % 1,13-3,07 ; p=0,01),
- une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre (RR 1,74 ; IC 95 % 1,30-2,34 ; p=0,0002 [incluant tous les cancers de l'utérus non cervicaux]).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène pour une durée de 10 ans a entrainé une réduction significative du risque de rechute (20,8 % *vs* 18 % ; p=0,002), de la

mortalité par cancer du sein (11,6 % de décès imputables à une rechute *vs* 9,6 % ; p=0,01) et de la mortalité globale (21,1 % de décès *vs* 18,6 % ; p=0,01) comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans. [DAVIES2013] (NP1)

L'abstract de Gray *et al*., paru à l'ASCO en 2013, visait à analyser l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène à 10 ans (groupe expérimental) en comparaison à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans (groupe contrôle) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés). Entre 1991 et 2005, 6 953 patientes provenant de 176 centres du Royaume-Uni ont été randomisées et parmi elles, 2 755 présentaient un statut RE+ tandis que 4 198 n'avaient pas été testées pour le statut RE. Les auteurs ont cependant estimé 80 % de patientes RE+ si le statut était connu.

L'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène a significativement réduit le risque de rechute du cancer du sein par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans (580/3 468 *vs* 672/3 485, p=0,003). Cette réduction du risque était dépendante du temps : un RR de 0,99 (IC 95 % 0,86-1,15) pendant les années 5-6, un RR de 0,84 (IC 95 % 0,73-0,95) pendant les années 7-9 et un RR de 0,75 (IC 95 % 0,66-0,86) après 9 ans.

L'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène a également significativement réduit la mortalité par cancer du sein par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans (392 *vs* 443 décès après rechute ; p=0,05). Cette réduction du risque était dépendante du temps : un RR de 1,03 (IC 95 % 0,84-1,27) pendant les années 5-9 et un RR de 0,77 (IC 95 % 0,64-0,92) après 9 ans.

Cependant, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène n'a pas eu d'impact significatif sur la mortalité globale (849 *vs* 910 décès ; p=0,1) avec un RR de 1,05 (IC 95 % 0,90-1,22) pendant les années 5-9 et un RR de 0,86 (IC 95 % 0,75-0,97) après 9 ans ni sur la mortalité non liée au cancer du sein (457 *vs* 467 décès ; RR 0,94 ; IC 95 % 0,82-1,07) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans.

De plus, 102 *vs* 45 cancers de l'endomètre ont été rapportés (RR 2,20 ; IC 95 % 1,31-2,34 ; p<0,0001) avec 37 (1,1%) *vs* 20 (0,6%) décès (risque absolu 0,5 % ; p=0,02).

Aucune donnée de tolérance n'était communiquée dans cet abstract.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés), l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène pour une durée de 10 ans a entrainé une réduction significative du risque de rechute (p=0,003) et de la mortalité par cancer du sein (p=0,05) mais pas de la mortalité globale (p=0,1) comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans. [GRAY2013] (NP1)

1.3.1.2.3. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ou IA

1.3.1.2.3.1. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 8 ou 10 ans

La méta-analyse de Petrelli *et al*., regroupe 8 essais cliniques randomisés et a comparé les effets d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans par rapport à une extension jusqu'à 8 ou 10 ans chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés). Tous les essais inclus étaient des études de phase 3 et nécessitaient l'achèvement de 5 ans de tamoxifène avant la randomisation, à l'exception de l'essai ABCSG 6a, qui incluait des patientes randomisées pour 5 ans de tamoxifène ou tamoxifène + aminogluthétimide. L'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale était à base de tamoxifène dans 5 études (essais ECOG, Scottish, NSABP B-14, ATLAS et aTTOM) et de létrozole pour l'essai MA-17, d'anastrozole pour l'essai ABCSG 6a et d'exémestane pour l'essai NSABP B-33. La durée de l'extension à base de tamoxifène a généralement été de 5 ans, sauf dans 2 essais, où il a été poursuivi jusqu'au décès ou la rechute (essais ECOG et Scottish). Dans les études avec une extension à base d'IA, les patientes randomisées ont reçu du létrozole ou de l'exémestane pendant 5 ans et de l'anastrozole pendant 3 ans.
Le nombre total de patientes incluses dans cette méta-analyse est de 29 138, avec N=14 540 recevant du tamoxifène pendant 5 ans et N=14 598 recevant une extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène (N=21 554) ou d'un IA (N=7 584). La durée médiane du suivi a varié de 30 mois à 15 ans selon les études.
Les données de l'étude aTTOM n'ont pas été incluses dans l'analyse centrée sur le statut RE+ car les résultats présentés ne distinguaient pas les patientes RE+ (N=2 755) de celles dont le statut RE n'avait pas été testé (N=4 198). Dans l'essai ECOG, le nombre d'événements dans la population RE+ n'a pas été calculé, car seule la p-value était fournie ; cependant, dans les deux groupes de traitement, l'OS était similaire. En revanche, 3 % des patientes de l'étude NSABP B-33 et 31 patientes de l'étude ABCSG 6a ont été incluses alors que le statut RE était négatif ou inconnu.

Dans la population globale, les 8 essais fournissaient des données pour l'analyse de l'OS. L'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale au-delà de 5 ans n'entrainait pas de bénéfice significatif en termes d'OS par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans (RR 0,95 ; IC 95 % 0,89-1,01 ; p=0,09 ; p pour l'hétérogénéité = 0,21). Cependant, chez les patientes RE+ (données disponibles dans 6 essais), l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale au-delà de 5 ans entrainait un bénéfice significatif en termes d'OS par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans (RR 0,89 ; IC 95 % 0,8-0,99 ; p=0,03 ; p pour l'hétérogénéité = 0,1). Les résultats de l'OS en fonction du statut ganglionnaire (N- *vs* N+ ; disponibles dans trois essais), du statut ménopausique (non ménopausées [1 essai] et ménopausées [4 essais]) ou selon le traitement utilisé (tamoxifène *vs* IA) ne montraient pas de différence significative entre le groupe expérimental (extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale) et le groupe contrôle (hormonothérapie adjuvante initiale).

Dans la population globale, 7/8 essais fournissaient des données pour l'analyse de la survie spécifique au cancer du sein (BCSS). L'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale au-delà de 5 ans entrainait un bénéfice significatif en termes de BCSS par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans (RR 0,87 ; IC 95 % 0,81-0,95 ; p=0,001 ; p pour l'hétérogénéité = 0,33). Chez les patientes RE+ (données disponibles dans 4 essais), l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale au-delà de 5 ans entrainait également un bénéfice significatif en termes de BCSS par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans (RR 0,78 ; IC 95 % 0,69-0,90 ; p=0,0003 ; p pour l'hétérogénéité = 0,7). Aucune autre analyse de sous-groupe n'a été possible en raison du manque de données sur le statut ganglionnaire et ménopausique.

Dans la population globale, l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale au-delà de 5 ans entrainait un bénéfice significatif en termes de survie sans rechute (RFS) par rapport à une

hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans (RR 0,79 ; IC 95 % 0,68-0,92 ; p=0,002 ; p pour l'hétérogénéité = 0,02). Chez les patientes RE+ (données disponibles dans 7 essais), l'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale au-delà de 5 ans entrainait également un bénéfice significatif en termes de RFS par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans (RR 0,72 ; IC 95 % 0,56-0,92 ; p=0,01 ; p pour l'hétérogénéité = 0,009). En analyse de sous-groupes, la RFS était significativement plus longue dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle pour les patientes N+ (RR 0,76 ; p=0,0001) et les patientes ménopausées (RR 0,80 ; p=0,0001).

Dans la population globale, la mortalité non liée au cancer était similaire dans les deux groupes, bien qu'il y ait eu 30 événements de plus dans le groupe expérimental (données non détaillées). Les risques de rechutes loco-régionales (à l'exclusion des primitifs controlatéraux) et à distance étaient respectivement inférieurs de 36 % (p=0,02) et de 13 % (p=0,02) dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle.

Aucune donnée de tolérance n'était communiquée dans cette méta-analyse.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés), l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène ou un IA pour une durée de 8 à 10 ans, a entrainé un bénéfice significatif en termes d'OS (RR 0,89 ; p=0,03), de BCSS (RR 0,78 ; p=0,0003) et de RFS (RR 0,72 ; p=0,01) comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène. [PETRELLI2013] (NP1)

1.3.1.3. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes non ménopausées

Des études portant sur le pronostic des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+ sont disponibles dans la littérature[26] mais n'apportent pas de réponses à la question clinique formulée en termes de choix d'hormonothérapie ou de durée de traitement.

<u>Informations de lecture pour cette partie sur les patientes non ménopausées :</u>

Dans les différentes références citées dans cette partie, les protocoles décrits associent systématiquement une SFO au tamoxifène ou à un IA, ce qui ne correspond pas à ceux pratiqués en France actuellement hormis cas particuliers (voir détail en page 21). En synthèse, les différents protocoles étudiés comparaient :

[26] Kim HJ, Kim S, Freedman RA, Partridge AH. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. Breast. 2022 Feb;61:77-83. doi: 10.1016/j.breast.2021.12.006. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34923225; PMCID: PMC8693310.
Dufour O, Houvenaeghel G, Classe JM, Cohen M, Faure C, Mazouni C, Chauvet MP, Jouve E, Darai E, Azuar AS, Gimbergues P, Gonçalves A, de Nonneville A. Early breast cancer in women aged 35 years or younger: A large national multicenter French population-based case control-matched analysis. Breast. 2023 Apr;68:163-172. doi: 10.1016/j.breast.2023.02.004. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36774756; PMCID: PMC9945754.

- tamoxifène + SFO *vs* exémestane + SFO pour une durée de 5 ans (essais SOFT/TEXT) ;

- tamoxifène + SFO *vs* létrozole + SFO pour une durée de 5 ans (essai HOBOE) ;

- tamoxifène + SFO *vs* anastrozole + SFO pour une durée de 3 ans (essai ABCSG XII) ;

- tamoxifène + SFO *vs* IA (exémestane, létrozole ou anastrozole) + SFO pour une durée non communiquée (étude de D'Onofrio *et al.*,).

Aucune de ces publications n'a abordé le sujet d'une prolongation de l'hormonothérapie adjuvante au-delà de 5 ans.

Attention, même si une très grande majorité des patientes incluses dans ces études étaient atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2-, un faible pourcentage de patientes avec un statut hormonal RE-, HER2+ ou inconnu constituait les différentes cohortes étudiées. De plus, à l'exception de l'étude de D'Onofrio *et al*., qui portait sur des patientes de stade I à III, l'ensemble des autres études étudiait uniquement des patientes de stade I ou II.

1.3.1.3.1. Tamoxifène + SFO *versus* IA + SFO

La méta-analyse de l'EBCTCG regroupe 4 essais cliniques randomisés (ABCSG XII, SOFT, TEXT, HOBOE) et a comparé les effets d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ou d'IA (anastrozole, exémestane ou létrozole) en association avec une SFO (goséréline, triptoréline ou chirurgicale) chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable RE+ de stade I-II. Les 4 essais cliniques retenus incluaient 7 230 patientes (inclusion entre 1999 et 2015) et intégraient un faible nombre de patientes RE-/RP+ qui ont finalement été exclues de la méta-analyse pour une cohorte finale de 7 030 patientes (soit 97,2 % des patientes initiales), parmi lesquelles 60,2 % (N=4 231) ne présentaient pas d'atteinte ganglionnaire. Dans les essais SOFT et TEXT (2018), les patientes ont reçu de la triptoréline (3,75 mg tous les 28 jours) et du tamoxifène (20 mg/jour) ou de l'exémestane (25 mg/jour) pendant 5 ans. Dans l'essai TEXT, certaines patientes ont reçu une radiothérapie ovarienne ou ont été traitées par ovariectomie bilatérale.
Dans l'essai HOBOE (2019), les patientes ont reçu de la triptoréline (3,75 mg tous les 28 jours) et du tamoxifène (20 mg/jour) ou du létrozole (2,5 mg/jour) avec ou sans acide zolédronique (4 mg tous les 6 mois) pendant 5 ans.
Dans l'essai ABCSG XII (2015), les patientes ont reçu de la goséréline (3,6 mg tous les 28 jours) et du tamoxifène (20 mg/jour) ou de l'anastrozole (1 mg/jour) avec ou sans acide zolédronique (4 mg tous les 6 mois) pendant 3 ans.
Deux essais cliniques incluaient des patientes ayant reçu une chimiothérapie (CT) en néoadjuvant ou adjuvant avant randomisation (HOBOE, TEXT), un essai incluait les patientes ayant reçu une CT néoadjuvante ou adjuvante seulement si leur statut non ménopausique était confirmé après la CT (SOFT). La proportion de patientes ayant reçu une CT était similaire entre les 3 essais (SOFT : 53,1 % ; TEXT : 59,9 % ; HOBOE : 62,9 %). Un essai intégrait de l'acide zolédronique de manière contrôlée lors du traitement (HOBOE) et 1 essai l'utilisait de manière non contrôlée, les patientes de ce dernier ayant été exclues de la méta-analyse. Enfin, l'utilisation des bisphosphonates était optionnelle dans 2 des 4 essais (SOFT, TEXT). Le statut HER2 des patientes incluses dans l'essai

ABCSG XII n'était pas disponible. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans chaque essai sont recensées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Caractéristiques cliniques des patientes à l'inclusion dans chaque essai [EBCTCG2022]

Caractéristiques cliniques	Essais cliniques			
	ABCSG XII	**TEXT**	**SOFT**	**HOBOE**
Nb total de patientes	1 803	2 672	2 045	710
Traitements étudiés	Goséréline : (anastrozole *vs* tamoxifène) ± acide zolédronique	Triptoréline : (exémestane *vs* tamoxifène)	Triptoréline : (exémestane *vs* tamoxifène)	Triptoréline : (létrozole *vs* tamoxifène)[a]
Durée traitement	3 ans	5 ans	5 ans	5 ans
Proportion de patientes avec CT	5,7 % ont reçu une CTNA avant randomisation	60 % ont reçu une CT optionnelle avant randomisation ; lorsqu'elle était administrée, elle était donnée simultanément avec la triptoréline. L'HT adjuvante était initiée après l'achèvement de la CT	Patientes incluses si statut non ménopausé confirmé après la CT : 53 % ont reçu une CTA ou CTNA avant la randomisation, à condition que la patiente reste non ménopausée après l'achèvement de la CT	60 % ont reçu une CTNA, une CTA ou les deux avant la randomisation
Type de chirurgie, %				
Mastectomie	18	41	42	-
Chirurgie conservatrice	80	59	58	75
Mastectomie radicale modifiée	-	-	-	25
Inconnue	2	-	-	-
Âge médian (IQR), années	45 (41-48)	43 (40-46)	43 (38-47)	44 (41-48)
Statut ganglionnaire, %				
N0	67	52	65	55
N1-3	27	34	24	31
N4-9	4	10	8	10
N ≥ 10	-	4	2	4
Inconnu	2	-	1	-
Taille tumorale, %				

T1	75	59	65	68
T2	20	36	28	27
T3-4	1	4	4	3
Inconnue	4	1	3	2
Grade tumoral, %				
Bien différencié	14	17	25	10
Moyennement différencié	62	55	53	52
Faiblement différencié	20	27	20	34
Inconnu	4	1	2	4
Statut RE, %				
Négatif	4	1	2	1
Positif	93	99	98	99
Inconnu	2	-	-	-
Statut HER2, %				
Négatif	Données non disponibles	85	86	85
Positif		14	13	14
Inconnu		1	1	1
Suivi médian (IQR), années	8 (7,8-8,1)	9,1 (6,3-10,2)	7,9 (6,2-9,2)	5,3 (3,7-7,2)

Abréviations : Nb, nombre ; CT, chimiothérapie ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; IQR, intervalle interquartile ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; HT, hormonothérapie

[a]Un groupe séparé de patientes ayant reçu du létrozole avec de l'acide zolédronique a été exclu de l'analyse.

Après un suivi médian de 8 ans (IQR 6,1-9,3), parmi les 7 030 patientes incluses dans l'analyse, 888 (12,6 %) ont présenté une rechute du cancer du sein et 418 (5,9 %) sont décédées, dont 54 (12,9 %) de causes non liées au cancer du sein et sans rechute de la maladie.
Le risque absolu de rechute à 5 ans diminuait de 3,2 % (IC 95 % 1,8-4,5) dans le bras traité par IA (6,9 %) comparé au bras traité par tamoxifène (10,1 %) tandis qu'à 10 ans il était réduit de 2,8 % (IC 95 % 0,6-5,0) avec respectivement 14,7 % contre 17,5 %.
La réduction du taux de rechute global (locorégionale, distante ou controlatérale) à 10 ans était supérieure dans le bras IA par rapport au bras tamoxifène avec un RR de 0,79 (IC 95 % 0,69-0,90 ; p=0,0005). Le bénéfice supérieur des IA *vs* du tamoxifène sur le risque de rechute globale n'a été observé que pendant les années 0 à 4 du suivi (RR 0,68 ; IC 95 % 0,55-0,85 ; p<0,0001) en comparaison aux années 5 à 9 (RR 0,98 ; IC 95 % 0,73-1,33 ; p=0,89) ou au-delà de 10 ans (RR 3,31 ; IC 95 % 0,99-11,06).

Le taux de rechute à distance à 5 ans était de 5,6 % *vs* 7,1 % et à 10 ans de 10,2 % *vs* 12,1 % respectivement dans le bras traité par IA et celui traité par tamoxifène. Le bras traité par IA présentait aussi une réduction significative du risque de rechute à distance (RR 0,83 ; IC 95 % 0,71-0,97 ; p=0,018) dont l'effet significatif n'était observé que sur la période au cours de laquelle les traitements différaient (années 0-4 : RR 0,78 ; IC 95 % 0,65-0,95).

Cependant, après un suivi médian global de 8 ans (IQR 6,1-9,3), l'analyse ne montrait pas de différence en mortalité liée au cancer du sein (RR 1,01 ; IC 95 % 0,82-1,24 ; p=0,94), ni en mortalité globale (RR 1,04 ; IC 95 % 0,86-1,27 ; p=0,68) entre les deux bras de traitement, résultats confirmés sur les différentes sous-périodes temporelles analysées. À 10 ans, la différence entre les deux bras était de 0,4 % (IC 95 % -1,2-1,9) pour la mortalité liée au cancer du sein et de 0,2 % (IC 95 % -1,5-1,9) pour la mortalité globale.

Une analyse du risque de tout premier évènement de rechute, par sous-groupes, a été menée avec un risque α=0,01 et un intervalle de confiance à 99 %. Les auteurs indiquaient ne pas observer de différences significatives en faveur d'un traitement selon les critères anatomopathologiques ou cliniques analysés (âge, IMC, statut ganglionnaire, statut des RP, taille tumorale, grade tumoral, type histologique, statut HER2, utilisation d'une CT ou de biphosphonate). Une différence était notée pour les tumeurs de statut HER2- pour lesquelles le risque de rechute était réduit en faveur du bras traité par IA (RR 0,65 ; IC 99 % 0,52-0,82). Cependant, les auteurs ont qualifié en « preuve faible » l'impact sur le risque de rechute du statut HER2 sur le bénéfice des IA par rapport à celui du tamoxifène.
Une seconde analyse post-hoc par sous-groupe a été menée sur les seules années au cours desquelles le traitement différait (0 à 4 ans) car c'est durant cette période que les bénéfices sur le risque de rechute, des IA en comparaison à ceux du tamoxifène, ont été observés. Les résultats montraient une réduction du risque de rechute favorable aux IA en comparaison au tamoxifène pour les tumeurs HER2- (RR 0,56 ; IC 99 % 0,43-0,73) mais pas HER2+ (RR 0,93 ; IC 99 % 0,51-1,68) et pour les tumeurs N0 (RR 0,49 ; IC 99 % 0,32-0,73) et N1-3 (RR 0,56 ; IC 99 % 0,38-0,83) mais pas pour les tumeurs N4+ (RR 1,02 ; IC 99 % 0,68-1,54).

Comme les essais n'incluaient que des femmes non ménopausées, peu de décès non liés au cancer du sein ont été observés à 5 ans : 30/3 528 (0,9 %) dans le groupe IA contre 24/3 502 (0,7 %) dans le groupe tamoxifène sont décédées sans rechute du cancer du sein (RR 1,30 ; IC 95 % 0,75-2,25 ; p=0,34). La plupart de ces décès non liés au cancer du sein étaient dus à un second cancer primitif : N=22 dans le groupe IA et N=10 dans le groupe tamoxifène (p=0,015). Ces décès étaient répartis sur plusieurs sites de seconds cancers primitifs : poumon (N=6 *vs* N=4), ovaire (N=4 *vs* N=1), pancréas (N=4 *vs* N=1), hémopathies malignes (N=3 *vs* N=1) et autres sites (N=5 *vs* N=3) dans les groupes IA et tamoxifène respectivement. Il n'y avait aucune différence d'incidence globale de seconds cancers, qu'ils soient fatals ou non, entre les deux bras de traitements (RR 1,08 ; IC 95 % 0,84-1,40 ; p=0,55). Comme attendu, car il est le premier EI du tamoxifène, l'incidence à 5 ans du cancer de l'endomètre (défini comme tout cancer de l'utérus à l'exception du cancer du col de l'utérus) était plus élevée dans le groupe tamoxifène N=15/3 502 (0,3 %) que dans le groupe IA N=7/3 528 (0,2 %) mais sans différence significative (p=0,14).

Les données individuelles des patientes concernant la survenue de fractures osseuses étaient disponibles dans 3 des 4 essais (ABCSG XII, SOFT et TEXT). En combinant ces données, il y avait plus de fractures parmi les patientes du groupe IA que dans celui traité par tamoxifène : N=227/3 528 (6,4 %) contre N=180/3 502 (5,1 %) (RR 1,27 ; IC 95 % 1,04-1,54 ; p=0,017).

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable RE+ de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'un IA + SFO pendant une durée de 3 à 5 ans a entrainé à 10 ans une réduction significative du risque de

rechute globale (RR 0,79 ; p=0,0005) et du risque de rechute à distance (RR 0,83 ; p=0,018) mais n'a entrainé aucun bénéfice en termes de mortalité liée au cancer du sein (RR 1,01 ; p=0,94), ni en mortalité globale (RR 1,04 ; p=0,68) en comparaison à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. [EBCTCG2022] (NP1)

La méta-analyse de Meng *et al*., regroupe les 4 mêmes essais cliniques randomisés cités dans la méta-analyse précédente (ABCSG XII, SOFT, TEXT, HOBOE) et a également comparé les effets d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO (goséréline, triptoréline ou chirurgicale) avec une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA (anastrozole, exémestane ou létrozole) + SFO (goséréline, triptoréline ou chirurgicale) chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable RE+ de stade I-II. Cette méta-analyse avait pour objectifs de comparer la survie sans maladie (DFS) et la survie globale (OS) entre une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA et une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène. Dans cette étude, les auteurs répertoriaient 7 203 patientes sans précision des critères d'exclusion de certaines patientes pour cette méta-analyse. Les auteurs indiquaient une forte hétérogénéité entre ces études (I^2=72 % ; p=0,03). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans cette méta-analyse sont répertoriées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Caractéristiques cliniques des patientes à l'inclusion dans chaque essai [MENG2020]

	Essais cliniques		
Caractéristiques cliniques	**HOBOE**	**TEXT/SOFT**	**ABSCG XII**
Âge médian, années	45	42	45
Nombre total de patientes	711	4 690	1 803
Chirurgie	Oui	Oui	Oui
Stade	Précoce	I-II	I-II
Statut des RH	RE+/RP+	RE+/RP+	RE+/RP+
Patientes avec ≥ 1 ganglion positif, %	45	42	33
Patientes ayant reçu une CT, %	63	57	5,38
Durée hormonothérapie adjuvante, années	5	5	3
Suivi, mois	65	96	94,4

Abréviations : RH, récepteurs hormonaux ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; CT, chimiothérapie .

Les résultats groupés dans cette méta-analyse ne montraient pas de différence significative de DFS entre les patientes traitées par IA et par tamoxifène (RR 0,87 ; IC 95 % 0,66-1,14 ; p=0,30). Pour l'analyse de l'OS, seules 3 études fournissaient des données concernant 6 493 patientes avec une forte hétérogénéité inter-études (I^2=76 % ; p=0,04). Les résultats n'indiquaient pas de différence significative entre les deux bras de traitement (RR 1,22 ; IC 95 % 0,75-1,99 ; p=0,43).

Une analyse a montré que l'étude ABCSG XII avait un poids trop important dans la méta-analyse. Après exclusion de cette étude l'hétérogénéité « disparaissait » (I^2=0 % ; p=0,71). L'analyse dans

ces conditions montrait un bénéfice du traitement par IA + SFO en termes de DFS comparé au tamoxifène + SFO (RR 0,77 ; IC 95 % 0,67-0,88 ; p=0,0002).

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable RE+ de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'un IA + SFO pendant une durée de 3 à 5 ans n'a pas montré de différence significative en termes de DFS (RR 0,87 ; p=0,30) ou d'OS (RR 1,22 ; p=0,43) en comparaison à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO dans la cohorte globale. [MENG2020] (NP1)
Néanmoins, l'exclusion de l'essai ABCSG XII, montrait une augmentation significative de la DFS chez les patientes traitées par un IA + SFO par rapport aux patientes traitées par tamoxifène + SFO (RR 0,77 ; p=0,0002). [MENG2020] (NP4)

L'étude de D'Onofrio *et al.*, est une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique conduite en Italie chez 237 patientes non ménopausées (inclusion entre 2013 et 2018) atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III indépendamment du statut HER2 et avait pour objectif de comparer l'utilisation d'une hormonothérapie adjuvante à base d'IA (exémestane, anastrozole ou létrozole) + SFO à une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène + SFO (durée du traitement non précisé). Les patientes ont été assignées à recevoir un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LhRHa) associé soit à un IA (exémestane à une dose de 25 mg/jour, létrozole à une dose de 2,5 mg/jour ou anastrozole à une dose de 1 mg/jour) (N=118) soit au tamoxifène à une dose de 20 mg/jour (N=119).
Le statut non ménopausique était défini comme moins de 6 mois depuis les dernières règles ou des niveaux d'estradiol et de FSH en cohérence avec l'absence de ménopause. La valeur du risque composite a été obtenue à l'aide d'un calculateur en ligne qui incluait sept caractéristiques clinicopathologiques (âge, grade tumoral, taille tumorale, statut ganglionnaire, % RE, % RP, % Ki-67). Les patientes ayant reçu au moins une administration de LhRHa ont été incluses dans l'étude, ainsi que celles ayant été traitées par une ovariectomie bilatérale. Un changement d'hormonothérapie adjuvante (passage du tamoxifène aux IA ou inversement) était autorisé (critères non précisés). Toutes les patientes avaient été traitées par une mastectomie totale avec radiothérapie ultérieure optionnelle, ou par une chirurgie conservatrice du sein suivie de radiothérapie. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont recensées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [D'ONOFRIO2023]

Caractéristiques cliniques	Tamoxifène + SFO (N=119)	IA + SFO (N=118)	Population totale (N=237)
Âge, médiane (range) **-** N (%)	45 (28-54)	45 (31-55)	45 (28-55)
<35	8 (6,7)	6 (5,1)	14 (5,9)
35-39	14 (11,8)	15 (12,7)	29 (12,2)

40-44	25 (21)	34 (28,8)	59 (24,9)
45-49	51 (17,6)	40 (33,9)	91 (38,4)
≥50	21 (17,6)	23 (19,5)	44 (18,6)
Mutation BRCA 1/2, N (%)	7 (5,9)	2 (1,7)	9 (3,8)
Histologie, N (%)			
Canalaire	97 (81,5)	98 (83)	195 (82,3)
Lobulaire	17 (14,3)	16 (13,6)	33 (13,9)
Canalaire + lobulaire	3 (2,5)	2 (1,7)	5 (2,1)
Autres	2 (1,7)	2 (1,7)	4 (1,7)
Sous-type, N (%)			
Luminal A	76 (63,9)	54 (45,8)	130 (54,9)
Luminal B	26 (21,8)	40 (33,9)	66 (27,8)
RE+/HER2+	17 (14,3)	24 (20,3)	41 (17,3)
Statut HER2, N (%)			
0	33 (27,7)	24 (20,3)	57 (24,1)
Faible (1+ ou 2+/ISH-)	69 (58)	70 (59,4)	139 (58,6)
Élevé (2+/ISH+ ou 3+)	17 (14,3)	24 (20,3)	41 (17,3)
Statut RE, N (%)			
RE ≤50 %	2 (1,7)	5 (4,2)	7 (3)
RE >50 %	117 (98,3)	113 (95,8)	230 (97)
Statut RP, N (%)			
RP ≤20 %	7 (5,9)	17 (14,4)	24 (10,1)
RP >20 %	112 (94,1)	101 (85,6)	213 (89,9)
Index Ki-67, N (%)			
≤20 %	78 (65,5)	62 (52,5)	140 (59,1)
>20 %	41 (34,5)	56 (47,5)	97 (40,9)
Grade histologique, N (%)			
G1	4 (3,4)	3 (2,5)	7 (3)
G2	73 (61,3)	69 (58,5)	142 (59,9)
G3	41 (34,5)	46 (39)	87 (36,7)
Inconnu	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Stade tumoral TNM, N (%)			
I	65 (54,6)	24 (20,3)	89 (37,6)
IA	55 (46,2)	20 (17)	
IB	10 (8,3)	4 (3,4)	
II	46 (38,7)	66 (56)	112 (47,3)
IIA	36 (30)	30 (25,4)	
IIB	10 (8,3)	36 (30,5)	
III	8 (6,7)	28 (23,7)	36 (15,2)
IIIA	3 (2,5)	20 (17)	
IIIB	4 (3,3)	3 (2,5)	
IIIC	1 (0,8)	5 (4,2)	

Taille tumorale, N (%)			
T1	80 (67,2)	38 (32,2)	118 (49,8)
T2	34 (28,6)	61 (51,7)	95 (40,1)
T3	1 (0,8)	16 (13,6)	17 (7,2)
T4	4 (3,4)	3 (2,5)	7 (3)
Statut ganglionnaire, N (%)			
N0	76 (63,9)	40 (33,9)	116 (48,9)
N+	43 (36,1)	78 (66,1)	121 (51,1)
N1	38 (31,9)	62 (52,6)	100 (42,2)
N2	4 (3,4)	11 (9,3)	15 (6,3)
N3	1 (0,8)	5 (4,2)	6 (2,5)
CT antérieure (CTA ou CTNA), N (%)			
Oui	42 (35,3)	83 (70,3)	125 (52,7)
Non	77 (64,7)	35 (29,7)	112 (47,3)
Type de chirurgie, N (%)			
Chirurgie conservatrice	79 (65,8)	50 (42,7)	129 (54,4)
Mastectomie	41 (34,2)	67 (57,3)	108 (45,6)

Abréviations : IA, inhibiteurs de l'aromatase ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; RP, récepteurs à la progestérone ; CT, chimiothérapie ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante

Après un suivi médian de 65 mois, une rechute du cancer du sein a été signalée chez 20 des 237 patientes (8,4 %) : N=8/119 (6,7 %) dans le groupe tamoxifène + SFO et N=12/118 (10,2 %) dans le groupe IA + SFO. Parmi les patientes ayant rechuté, 7 étaient en vie sans signes de maladie (N=4 dans le groupe tamoxifène + SFO et N=3 dans le groupe IA + SFO), tandis que 11 étaient en vie avec maladie active (N=4 dans le groupe tamoxifène + SFO et N=7 dans le groupe IA + SFO).

Trois décès ont été rapportés parmi les 237 patientes (1,3 %), tous dans le groupe IA : 2 décès étaient liés au cancer du sein (1,7 %) et un était dû à une seconde tumeur non liée au sein.

Dans le groupe tamoxifène + SFO, il y a eu 4 rechutes locorégionales ipsilatérales, 2 rechutes controlatérales et 4 rechutes à distance. Dans le groupe IA + SFO, 3 rechutes locorégionales ipsilatérales, 1 rechute controlatérale et 9 rechutes à distance ont été observées. La majorité des rechutes à distance impliquaient les os et le foie, suivis par les poumons, les ganglions lymphatiques et les tissus mous. Une seule patiente (dans le groupe IA + SFO) a présenté des métastases leptoméningées.
Dans le groupe tamoxifène + SFO, sur les 8 patientes ayant eu une rechute du cancer du sein, 2 n'ont pas reçu de CT avant la randomisation. En revanche, dans le groupe IA + SFO, la plupart des rechutes du cancer du sein sont survenues chez des patientes ayant reçu une CT (N=10/12). Il convient de préciser que pour 4 des rechutes de cancer du sein observées dans le groupe IA + SFO, la nouvelle analyse réalisée sur biopsie a montré que les tumeurs étaient triple-négatives sur le site de la rechute.

Aucune différence statistiquement significative concernant le taux de survie sans maladie invasive (iDFS) à 5 ans n'a été observée entre les deux bras de traitement. Le taux d'iDFS à 5 ans était de

95,6 % chez les patientes assignées au groupe traité par tamoxifène + SFO contre 90,3 % chez celles assignées au groupe traité par IA + SFO (p=0,054).
Une analyse univariée a montré que les seuls facteurs pronostiques significatifs de l'iDFS étaient le risque composite et la durée de l'hormonothérapie adjuvante reçue.
Le taux d'iDFS à 5 ans était de 82,9 % pour les patientes avec un risque composite > 2,67 et de 95 % pour celles avec un risque composite ≤ 2,67 (p=0,0046).
Le taux d'iDFS à 5 ans était de 98,3 % chez les patientes ayant complété au moins 5 ans d'hormonothérapie adjuvante ou qui recevaient encore le traitement depuis moins de 5 ans, contre 54,6 % chez celles ayant interrompu le traitement avant 5 ans (p<0,0001). En excluant les patientes ayant arrêté le traitement en raison d'une rechute de la maladie, la différence d'iDFS à 5 ans restait statistiquement significative (p=0,03) entre les deux groupes.

Une analyse multivariée a confirmé le caractère significatif de ces deux facteurs pronostiques pour l'iDFS : risque composite (p=0,01) et la durée de l'hormonothérapie adjuvante reçue (± 5 ans ; p=0,0001).

Aucune différence statistiquement significative dans l'analyse de l'OS à 5 ans n'a été mise en évidence entre les 2 groupes de traitement (données chiffrées non communiquées).

Toxicité

Concernant l'analyse des toxicités, des EI de différents grades ont été rapportés chez 106 patientes du groupe tamoxifène + SFO et chez 112 patientes du groupe IA + SFO. Les EI de grade 3 étaient présents chez 3,4 % des patientes du bras traité par tamoxifène + SFO contre 16,9 % de celles du bras traité par IA + SFO. Les EI de grade 3 les plus fréquents étaient les symptômes climatériques, musculosquelettiques et l'hypertension. Aucun EI de grade 4 ou 5 n'a été répertorié.
Les bouffées de chaleur et les altérations psychiques (dépression, insomnie, labilité émotionnelle) étaient similaires dans les deux groupes, tandis que la sécheresse vaginale et la dyspareunie étaient plus fréquentes chez les patientes recevant des IA + SFO (13,5 %) que dans le groupe tamoxifène + SFO (2,5 %). L'arthralgie (la plupart du temps de grade 1 ou 2) était plus fréquente dans le groupe IA + SFO (48,3 %) que dans le groupe tamoxifène + SFO (15,1 %). Une hypertension a été observée chez 14 patientes (11,9 % [dont N=5 de grade 3]) dans le groupe IA + SFO et chez 3 patientes (2,5 %) du groupe tamoxifène + SFO. Une hypercholestérolémie de grade 3 a été observée chez 1 patiente recevant du tamoxifène + SFO. Chez toutes les autres patientes, une hypercholestérolémie de grade 1 ou 2 a été détectée (50,4 % dans le groupe tamoxifène + SFO contre 63,5 % dans le groupe IA + SFO). Une ostéoporose et une ostéopénie ont été signalées chez 33,4 % des patientes assignées au bras traité par tamoxifène + SFO contre 65,2 % de celles assignées au bras traité par IA + SFO. La survenue d'une polypose endométriale était plus fréquente chez les patientes recevant du tamoxifène + SFO (28,6 %) que chez celles recevant un IA + SFO (0,8 %). Aucun cancer de l'endomètre ni aucune fracture osseuse n'ont été signalés. Des événements thromboemboliques veineux sont survenus chez 2 patientes et un syndrome de Tako-Tsubo a été rapporté chez 1 patiente, toutes traitées par tamoxifène + SFO.

Observance

Après un suivi médian de 65 mois, 57 % des patientes recevaient toujours une hormonothérapie adjuvante. Les données manquaient pour 4 patientes, perdues de vue. L'arrêt précoce de l'hormonothérapie adjuvante assignée ou le changement d'hormonothérapie adjuvante s'est produit chez 16 % et 14,4 % des patientes traitées par tamoxifène + SFO et IA + SFO, respectivement. Le changement d'hormonothérapie adjuvante a été signalé chez 25,2 % des patientes recevant du tamoxifène + SFO et chez 15,2 % de celles traitées par IA + SFO. La majorité des changements d'hormonothérapie adjuvante dans le groupe tamoxifène + SFO était liée à la toxicité utérine, à l'âge, au statut périménopausique et à la ménopause induite chirurgicalement pour les comorbidités gynécologiques. Dans le groupe IA + SFO, tous les changements d'hormonothérapie adjuvante étaient dus à la toxicité des médicaments. Une prolongation du traitement sur 5 ans a été signalée chez 41,2 % et 22,9 % des patientes assignées au groupe tamoxifène + SFO et IA + SFO, respectivement. Un arrêt précoce de la SFO par LHRa a été signalé chez 58 % des patientes traitées par tamoxifène.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène n'a montré aucune différence significative à 5 ans en termes d'iDFS (p=0,054) et d'OS par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante à base d'un IA + SFO. [D'ONOFRIO2023] (NP4)

1.3.1.3.2. Tamoxifène + SFO *versus* exémestane + SFO : essais SOFT/TEXT

L'étude Pagani *et al*., combine les 2 essais randomisés de phase 3 SOFT et TEXT incluant 4 690 patientes non ménopausées (entre 2003 et 2011) atteintes d'un cancer du sein précoce RE+ opérable de stade I-II et avait pour objectif de comparer une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène + SFO vs exémestane + SFO.

Initialement l'essai SOFT avait pour objectif de comparer 3 bras de traitement (ratio 1:1:1) : tamoxifène seul *vs* tamoxifène + SFO *vs* exémestane + SFO. L'essai incluait 3 066 patientes non ménopausées atteintes de cancer du sein opérable RE+, qui devaient avoir été traitées par mastectomie totale ou une chirurgie conservatrice, avec radiothérapie associée et curage axillaire ou ganglion sentinelle. Les patientes pouvaient avoir précédemment reçu une CT, mais devaient avoir un statut non ménopausique confirmé par mesure des taux d'œstradiol.

L'essai TEXT avait pour objectif de comparer 2 bras de traitement (ratio 1:1) : tamoxifène + SFO *vs* exémestane + SFO. L'essai incluait 2 672 patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ sur des critères identiques à l'essai SOFT. La CT était facultative dans l'essai TEXT et, si elle était administrée, elle était débutée en même temps que la triptoréline et l'hormonothérapie adjuvante initiale était initiée après la fin de la CT. Si la CT n'était pas administrée, l'hormonothérapie adjuvante initiale était débutée 6 à 8 semaines après le début de la triptoréline, afin de permettre une diminution de la production d'œstrogènes ovariens.

Dans ces 2 essais, la question de l'extension de l'hormonothérapie adjuvante au-delà de 5 ans n'a pas été abordée. Les bisphosphonates n'étaient pas autorisés, sauf en cas de réduction de la densité

osseuse (score T ≤ -1,5) ou en cas de participation à un essai randomisé de traitement adjuvant par bisphosphonates. Le trastuzumab adjuvant était autorisé pour les patientes HER2+.

Au final, cette analyse regroupait les bras identiques des essais SOFT et TEXT pour former 2 bras tels que : un bras composé de 2 346 patientes traitées pour 5 ans par exémestane (25 mg/jour) + SFO par triptoréline (3,75 mg tous les 28 jours) ou ovariectomie bilatérale chirurgicale ou par irradiation et un bras composé de 2 344 patientes traitées pour 5 ans par tamoxifène (20 mg/jour) + SFO (mêmes conditions). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont recensées dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [PAGANI2014]

	Sans CT		**Avec CT**		
Caractéristiques cliniques	**TEXT (N=1 053)**	**SOFT (N=943)**	**TEXT (N=1 607)**	**SOFT (N=1 087)**	**Population globale (N=4 690)**
HT adjuvante initiale, N (%)					
Exemestane + SFO	526 (50)	470 (49,8)	806 (50,2)	544 (50)	2 346 (50)
Tamoxifène + SFO	527 (50)	473 (50,2)	801 (49,8)	543 (50)	2 344 (50)
Âge, années N (%)					
<35	41 (3,9)	14 (1,5)	191 (11,9)	224 (20,6)	470 (10)
35-39	123 (11,7)	68 (7,2)	289 (18)	312 (28,7)	792 (16,9)
40-49	768 (72,9)	690 (73,2)	1 048 (65,2)	515 (47,4)	3 021 (64,4)
≥50	121 (11,5)	171 (18,1)	79 (4,9)	36 (3,3)	407 (8,7)
Statut RH, N (%)					
RE+/RP+	983 (93,4)	882 (93,5)	1 380 (85,9)	883 (81,2)	4 128 (88)
RE+/RP-	61 (5,8)	28 (3)	186 (11,6)	145 (13,3)	420 (9)
RE+/RP inconnu	1 (0,1)	14 (1,5)	7 (0,4)	19 (1,7)	41 (0,9)
RE-/RP+	4 (0,4)	16 (1,7)	26 (1,6)	35 (3,2)	81 (1,7)
Autres[a]	4 (0,4)	3 (0,3)	8 (0,5)	5 (0,5)	20 (0,4)
Statut HER2, N (%)	54 (5,1)	30 (3,2)	272 (16,9)	211 (19,4)	567 (12,1)
Négatif	990 (94)	891 (94,5)	1 318 (82)	839 (77,2)	4 038 (86,1)
Positif	54 (5,1)	30 (3,2)	272 (16,9)	211 (19,4)	567 (12,1)
Inconnu/Non effectué	9 (0,9)	22 (2,3)	17 (1,1)	37 (3,4)	85 (1,8)
Statut ganglionnaire, N (%)					
N0	835 (79,3)	865 (91,7)	542 (33,7)	470 (43,2)	2 712 (57,8)
N1-3	216 (20,5)	78 (8,3)	688 (42,8)	418 (38,5)	1 400 (29,9)
N4+	2 (0,2)	0	377 (23,5)	199 (18,3)	578 (12,3)
Taille tumorale, cm N (%)					
<1	206 (19,6)	234 (24,8)	86 (5,4)	80 (7,4)	606 (12,9)
1-2	641 (60,9)	566 (60)	652 (40,6)	457 (42)	2 316 (49,4)
>2-5	188 (17,9)	130 (13,8)	756 (47)	441 (40,6)	1 515 (32,3)
>5	15 (1,4)	9 (1)	88 (5,5)	67 (6,2)	179 (3,8)

Inconnue	3 (0,3)	4 (0,4)	25 (1,6)	42 (3,9)	74 (1,6)
Grade tumoral, N (%)					
1	269 (25,5)	357 (37,9)	188 (11,7)	153 (14,1)	967 (20,6)
2	651 (61,8)	506 (53,7)	821 (51,1)	549 (50,5)	2 527 (53,9)
3	121 (11,5)	61 (6,5)	589 (36,7)	348 (32)	1 119 (23,9)
Inconnu	12 (1,1)	19 (2)	9 (0,6)	37 (3,4)	77 (1,6)
Traitement locorégional, N (%)					
Mastectomie sans RT	272 (25,8)	233 (24,7)	406 (25,3)	219 (20,1)	1 130 (24,1)
Mastectomie avec RT	34 (3,2)	18 (1,9)	377 (23,5)	358 (32,9)	787 (16,8)
Chirurgie conservatrice avec RT	727 (69)	670 (71)	797 (49,6)	492 (45,3)	2 686 (57,3)
Autres[b]	20 (1,9)	22 (2,3)	27 (1,7)	18 (1,7)	87 (1,9)
HT adjuvante antérieure, N (%)[c]					
Non autorisé	1 053 (100)	-	1607 (100)	-	2 660 (56,7)
Non	-	899 (95,3)	-	634 (58,3)	1 533 (32,7)
Oui	-	44 (4,7)	-	453 (41,7)	497 (10,6)

Abréviations : CT, chimiothérapie ; SFO ; suppression de la fonction ovarienne ; RH, récepteurs hormonaux ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone HER2, human epidermal growth factor 2 ; RT, radiothérapie ; HT, hormonothérapie

[a]Les autres incluent RE-/RP inconnu, RE inconnu/RP+ et RE-/RP-.
[b]Les autres incluent chirurgie conservatrice sans RT ou RT inconnue.
[c]Une hormonothérapie adjuvante avant la randomisation était autorisée dans l'essai SOFT pendant que le statut non ménopausique était (ré)établi ; 3 patientes ont reçu un IA, toutes les autres ont reçu du tamoxifène. Dans la cohorte SOFT avec chimiothérapie préalable, la durée moyenne était de 16 semaines (IQR 10-22 semaines) ; dans la cohorte SOFT sans chimiothérapie, la durée moyenne était de 5 semaines (IQR 2-8 semaines).

Après un suivi médian de 68 mois, 514 patientes (11 %) ont présenté une rechute de la maladie ou un second cancer invasif, ou sont décédées. Le taux de DFS à 5 ans était de 91,1 % (IC 95 % 89,7-92,3) chez les patientes ayant reçu de l'exémestane + SFO contre 87,3 % (IC 95 % 85,7-88,7) chez celles ayant reçu du tamoxifène + SFO (RR 0,72 ; IC 95 % 0,60-0,85 ; p<0,001). Au total, 60,1 % des premiers événements concernaient des sites distants et 13,6 % étaient des seconds cancers invasifs non mammaires.

Les taux d'intervalle sans rechute du cancer du sein (BCFI) à 5 ans était de 92,8 % (IC 95 % 91,6-93,9) chez les patientes ayant reçu l'exémestane + SFO contre 88,8 % (IC 95 % 87,3-90,1) chez celles ayant reçu le tamoxifène + SFO (RR 0,66 ; IC 95 % 0,55-0,80 ; p<0,001). Parmi les patientes qui n'ont pas reçu de CT et qui ont été assignées à recevoir de l'exémestane + SFO, 97,6 % des patientes de l'étude TEXT et 97,5 % de celles de l'étude SOFT n'ont pas présenté de rechute du cancer du sein à 5 ans.

Une rechute à distance du cancer du sein a été signalée chez 325 patientes (6,9 %). Les taux d'intervalle sans rechute à distance du cancer du sein (DRFI) à 5 ans était de 93,8 % (IC 95 % 92,7-94,8) chez les patientes ayant reçu l'exémestane + SFO contre 92 % (IC 95 % 90,7-93,1) chez celles ayant reçu du tamoxifène + SFO (RR 0,78 ; IC 95 % 0,62-0,97 ; p=0,02). Parmi les patientes ayant

reçu une chimiothérapie, le taux d'absence de rechute à distance à 5 ans était supérieur de 2,6 % chez les patientes ayant reçu l'exémestane + SFO que chez celles ayant reçu le tamoxifène + SFO dans l'étude TEXT et supérieur de 3,4 % dans l'étude SOFT.

Cent quatre-vingt-quatorze patientes sont décédées (4,1 %) dont 7 patientes sans rechute du cancer du sein, ni second cancer invasif. L'OS à 5 ans était de 95,9 % (IC 95 % 94,9-96,7) chez les patientes ayant reçu l'exémestane + SFO et de 96,9 % (IC 95 % 96,0-97,6) chez celles ayant reçu du tamoxifène + SFO (RR 1,14 ; IC 95 % 0,86-1,51 ; p=0,37).

Toxicité

A l'issue d'un suivi médian de 68 mois, 30,2 % des patientes recevaient encore une partie ou la totalité des traitements prévus par le protocole, 56,1 % avaient terminé le traitement et 13,7 % avaient arrêté prématurément tous les traitements prévus par le protocole (16,1 % des patientes du groupe exémestane + SFO et 11,2 % de celles du groupe tamoxifène + SFO).
Des EI ciblés de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 30,6 % des patientes du groupe exémestane + SFO et chez 29,4 % de celles assignées à recevoir le tamoxifène + SFO. Les événements de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés étaient les bouffées de chaleur, les symptômes musculosquelettiques et l'hypertension. Une dépression a été signalée chez 50,2 % des patientes, de grade 3 ou 4 chez 4,1 % d'entre elles.
Une ostéoporose (score T inférieur à -2,5) a été signalée chez 13,2 % des patientes ayant reçu l'exémestane + SFO et chez 6,4 % de celles ayant reçu le tamoxifène + SFO. Des fractures, des symptômes musculosquelettiques, une sécheresse vaginale, une baisse de la libido et une dyspareunie ont été signalés plus fréquemment chez les patientes ayant reçu l'exémestane + SFO, tandis que des événements thromboemboliques, des bouffées de chaleur, une transpiration et une incontinence urinaire ont été signalés plus fréquemment chez les patientes ayant reçu le tamoxifène + SFO. Des cancers gynécologiques sont survenus chez 7 patientes ayant reçu l'exémestane + SFO et chez 9 patientes ayant reçu le tamoxifène + SFO, y compris des cancers de l'endomètre chez 2 et 5 patientes, respectivement.

QoL

Les changements par rapport à l'état initial des indicateurs globaux de l'humeur, du bien-être physique et des efforts d'adaptation étaient similaires dans les deux groupes de traitement au cours de la période de traitement (durée de suivi non précisée). Les patientes assignées à un traitement par exémestane + SFO ont rapporté significativement plus de douleurs osseuses ou articulaires et de sécheresse vaginale, ainsi qu'une plus grande perte de la libido, alors que les patientes ayant reçu du tamoxifène + SFO ont été significativement plus affectées par les bouffées de chaleur et les pertes vaginales.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO a montré des bénéfices significatifs à 5 ans en termes de DFS (91,1 % *vs* 87,3 % ; RR 0,72 ; p<0,001), de BCFI (92,8 % *vs* 88,8 % ; RR 0,66 ; p<0,001) et de DRFI (93,8 % *vs* 92 % ;

RR 0,78 ; p=0,02) mais pas en termes d'OS (95,9 % *vs* 96,9 % ; RR 1,14 ; p=0,37) par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. [PAGANI2014] (NP1)

L'étude de Regan *et al*., analysait les effets des différents traitements d'hormonothérapie adjuvante ± SFO proposés lors des essais SOFT et TEXT cités précédemment, chez les patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2- de stade I/II issues de la population en intention de traiter (ITT) de ces essais. L'étude regroupait 4 891 patientes sélectionnées sur les critères d'inclusion des essais SOFT/TEXT et qui présentaient une tumeur de statut HER2-. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans cette étude sont recensées dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [REGAN2016]

	Sans CT		**Avec CT**		
Caractéristiques cliniques	**SOFT (N=1 353)**	**TEXT (N=991)**	**TEXT (N=1 276)**	**SOFT (N=1 271)**	**Population globale (N=4 891)**
HT adjuvante initiale, N (%)					
Exémestane + SFO	454 (33,6)	493 (49,7)	644 (50,5)	416 (32,7)	2 007 (41)
Tamoxifène + SFO	449 (33,2)	498 (50,3)	632 (49,5)	423 (33,3)	2 002 (40,9)
Tamoxifène seul	450 (33,2)	-	-	432 (34)	882 (18,1)
Âge, années N (%)					
<35	20 (1,5)	37 (3,7)	141 (11,1)	232 (18,3)	430 (8,8)
35-39	103 (7,6)	113 (11,4)	221 (17,3)	375 (29,5)	812 (16,6)
40-44	370 (27,3)	341 (34,4)	442 (34,6)	407 (32)	1 560 (31,9)
45-49	625 (46,2)	385 (38,8)	403 (31,6)	213 (16,8)	1 626 (33,2)
≥50	235 (17,4)	115 (11,6)	69 (5,4)	44 (3,5)	463 (9,5)
Statut ganglionnaire, N (%)					
N0	1 235 (91,3)	776 (78,3)	401 (31,4)	527 (41,5)	2 939 (60,1)
N1-3	117 (8,6)	213 (21,5)	561 (44)	510 (40,1)	1 401 (28,6)
N4+	1 (0,1)	2 (0,2)	314 (24,6)	234 (18,4)	551 (11,3)
Taille tumorale, cm N (%)					
Inconnue	9 (0,7)	3 (0,3)	21 (1,6)	50 (3,9)	83 (1,7)
≤2	1 162 (85,9)	791 (79,8)	593 (46,5)	630 (49,6)	3 176 (64,9)
>2	182 (13,5)	197 (19,9)	662 (51,9)	591 (46,5)	1 632 (33,4)
Statut RE, N (%)					
Inconnu	14 (1)	17 (1,7)	23 (1,8)	17 (1,3)	71 (1,5)
< 50	36 (2,7)	20 (2)	65 (5,1)	75 (5,9)	196 (4)
≥50	1 303 (96,3)	954 (96,3)	1 188 (93,1)	1 179 (92,8)	4 624 (94,5)
Statut RP, N (%)					
Inconnu	22 (1,6)	19 (1,9)	26 (2)	23 (1,8)	90 (1,8)
<20	55 (4,1)	58 (5,9)	163 (12,8)	233 (18,3)	509 (10,4)
20-49	66 (4,9)	70 (7,1)	133 (10,4)	131 (10,3)	400 (8,2)

≥50	1 210 (89,4)	844 (85,2)	954 (74,8)	884 (69,3)	3 892 (79,6)
Grade tumoral, N (%)					
1	504 (37,3)	252 (25,4)	165 (12,9)	199 (15,7)	1 120 (22,9)
2	724 (53,5)	587 (59,2)	725 (56,8)	729 (57,4)	2 765 (56,5)
3	125 (9,2)	152 (15,3)	386 (30,3)	343 (27)	1 006 (20,6)
Taux de Ki-67, N (%)					
Inconnue	270 (20)	189 (19,1)	240 (18,8)	266 (20,9)	965 (19,7)
<14	506 (37,4)	269 (27,1)	199 (15,6)	248 (19,5)	1 222 (25)
14-19	324 (23,9)	262 (26,4)	293 (23)	303 (23,8)	1 182 (24,2)
20-25	152 (11,2)	135 (13,6)	234 (18,3)	216 (17)	737 (15,1)
26	101 (7,5)	136 (13,7)	310 (24,3)	238 (18,7)	785 (16)

Abréviations : CT, chimiothérapie ; HT, hormonothérapie ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone

L'analyse de la cohorte globale, sans spécification du bras ou du traitement, indiquait un taux de BCFI à 5 ans de 90,8 %, soit 473 évènements pour 4 891 patientes.
L'analyse globale selon les caractéristiques initiales des tumeurs indiquait un taux de BCFI à 5 ans de 94,9 % (± 0,4) pour les tumeurs N0 *vs* 89,2 % (± 0,9) pour celles N1-3 et 72,8 % (± 2,1) pour les N4+. Le taux de BCFI pour les tumeurs de T ≤ 2cm était de 94,5 % (± 0,4) *vs* 84 % (± 1,0) pour celles T > 2cm. Enfin pour les tumeurs de grade tumoral 1, le taux de BCFI était de 97,9 % (± 0,5) *vs* 90,9 % (± 0,6) pour le grade 2 et 82,1 % (± 1,3) pour le grade 3.

Les auteurs indiquaient que lors de la mesure du risque composite (défini en page 42) de rechute, les caractéristiques cliniques les plus déterminantes étaient l'âge jeune (<35 ans : RR 2,2 ; IC 95 % 1,6-3,1), l'atteinte ganglionnaire N4+ (RR 3,1 ; IC 95 % 2,4-4,0) et le grade tumoral 2 (RR 2,5 ; IC 95 % 1,7-3,8) ou 3 (RR 3,0 ; IC 95 % 1,9-4,9). L'analyse du taux de BCFI en fonction du risque composite de rechute indiquait que les patientes appartenant au 1er quartile de risque composite (N=22 évènements de BCFI pour 1 273 patientes) avaient un taux de BCFI à 5 ans de 98,6 % (± 0,3), celles du 2ème quartile (N=59/1 179) un taux de 95,4 % (± 0,7) puis 91,2 % (± 0,9) pour le 3ème quartile (N=105/1 219) et 77,5 % (± 1,3) pour le 4ème quartile (N=287/1 220).

L'analyse d'une sous-cohorte n'ayant pas reçu de chimiothérapie dans l'essai SOFT avaient un risque composite plus bas et un taux de BCFI global de 96,1 %. Les auteurs indiquaient ne pas observer de différence de répartition du risque composite entre les patientes traitées par tamoxifène seul, tamoxifène + SFO, ou exémestane + SFO dans cette cohorte à « bas risque », suggérant une absence de différence dans le taux de BCFI à 5 ans (chiffres non renseignés).

L'analyse d'une sous-cohorte issue de l'essai TEXT traitée par hormonothérapie adjuvante + SFO sans chimiothérapie montrait un taux global de BCFI à 5 ans de 96,1 % et indiquait une augmentation de ce taux de 3,6 % chez les patientes traitées par exémestane + SFO comparé au traitement par tamoxifène + SFO.
L'amélioration du taux de BCFI à 5 ans était minime (environ 1 %) dans les sous-populations présentant le risque composite le plus faible, pour lesquelles le taux de BCFI à 5 ans était de 95 % ou plus dans les deux groupes de traitement. En revanche, dans les sous-populations présentant le risque composite le plus élevé, l'effet du traitement par exémestane + SFO par rapport au tamoxifène + SFO était de l'ordre de 10 % d'amélioration absolue du BCFI à 5 ans, l'exémestane +

SFO atteignant un taux de BCFI à 5 ans de 95 % ou plus, comme dans les sous-populations présentant le risque composite le plus faible de cette cohorte et n'ayant pas reçu de chimiothérapie.

Parmi les patientes de l'essai TEXT ayant débuté une CTA et un analogue de la GnRH simultanément, le taux de BCFI global à 5 ans était de 89,3 %, avec une amélioration de 5,8 % avec l'exémestane + SFO par rapport au tamoxifène + SFO. Les auteurs indiquaient que cet effet était présent en continu selon les différents niveaux de risque composite. La plus faible amélioration du taux de BCFI à 5 ans était d'environ 3 % chez les patientes de la sous-population présentant le risque composite le plus faible et un taux de BCFI à 5 ans de 95 % ou plus dans les deux groupes de traitement. L'amélioration du taux de BCFI à 5 ans allait de 5 % à 15 % à mesure que le risque composite augmentait dans cette cohorte de patientes ayant reçu une chimiothérapie.

Dans la cohorte SOFT de patientes restées non ménopausées après la chimiothérapie, le taux de BCFI global à 5 ans était de 82,5 %. En moyenne, l'exémestane + SFO a amélioré le taux de BCFI à 5 ans de 5,4 % et 7,4 % par rapport au tamoxifène + SFO et au tamoxifène seul, respectivement et avec une amélioration de 2,0 % pour le tamoxifène + SFO par rapport au tamoxifène seul. Les auteurs indiquaient un bénéfice constant de l'exémestane + SFO selon les différents niveaux de risque composite. Le bénéfice absolu était le plus faible (environ 3 %) dans les sous-populations présentant le risque composite le plus faible, au sein desquelles le taux de BCFI à 5 ans était supérieur à 90 % pour les trois groupes de traitement. Par la suite, avec l'augmentation du risque composite, le bénéfice de l'exémestane + SFO a varié d'environ 5 % à plus de 10 % à 15 % par rapport au tamoxifène seul. Un bénéfice, de l'ordre d'environ 5 %, de l'ajout de SFO au tamoxifène a été également mis en évidence par rapport au tamoxifène seul pour les sous-populations présentant un risque composite plus élevé. Ce bénéfice a diminué dans les sous-populations présentant un risque composite plus faible.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO a amélioré en moyenne le taux de BCFI à 5 ans de 5,4 % et 7,4 % par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO ou tamoxifène seul, respectivement quel que soit le niveau de risque composite. Ce bénéfice était plus marqué chez les sous-populations présentant le risque composite le plus faible avec une amélioration du BCFI à 5 ans atteignant 10 % et 15 % par rapport au tamoxifène + SFO et au tamoxifène seul, respectivement. [REGAN2016] (NP4)

L'étude de Francis *et al*., a mené une mise à jour des essais SOFT et TEXT (cités précédemment) chez 4 690 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RE+ opérable de stade I-II. Des données de suivi étaient disponibles pour 87,5 % d'entre elles et 4,4 % étaient issues uniquement de registres nationaux. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'essai sont répertoriées dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [FRANCIS2018]

Caractéristiques cliniques	SOFT		TEXT	
	Sans CT (N=1 419)	Avec CT (N=1 628)	Sans CT (N= 1 053)	Avec CT (N=1 607)
Âge médian, années	46	40	45	43
Âge, années N (%)				
<35	21 (1,5)	329 (20,2)	41 (3,9)	191 (11,9)
35-39	110 (7,8)	473 (29,1)	123 (11,7)	289 (18)
40-49	1 045 (73,6)	772 (47,4)	768 (72,9)	1 047 (65,2)
≥50	243 (17,1)	54 (3,3)	121 (11,5)	80 (5)
Statut ganglionnaire, N (%)				
Négatif	1 294 (91,2)	701 (43,1)	835 (79,3)	542 (33,7)
Positif	125 (8,8)	927 (56,9)	218 (20,7)	1 065 (66,3)
Taille tumorale, cm N (%)				
≤2	1 213 (85,5)	800 (49,1)	846 (80,3)	738 (45,9)
>2	199 (14)	764 (46,9)	204 (19,3)	846 (52,6)
Inconnue	7 (0,5)	64 (3,9)	3 (0,3)	23 (1,4)
Statut HER2, N (%)				
Négatif	1 329 (93,7)	1 257 (77,2)	991 (94,1)	1 317 (82)
Positif	53 (3,7)	313 (19,2)	53 (5)	276 (17,2)
Inconnu ou non effectué	37 (2,6)	58 (3,6)	9 (0,9)	14 (0,9)

Abréviations : CT, chimiothérapie ; HER2, human epidermal growth factor 2

Après un suivi médian de 9 ans, 720 patientes (15,4 %) ont présenté une rechute de la maladie, un second cancer invasif ou sont décédées. Le taux de DFS à 8 ans était de 86,8 % chez les patientes assignées à recevoir l'exémestane + SFO et de 82,8 % chez celles assignées à recevoir le tamoxifène + SFO, soit une différence de 4,0 % (RR 0,77 ; IC 95 % 0,67-0,90 ; p<0,001).
Dans les analyses en sous-groupes, la seule différence significative de l'effet du traitement était liée au statut HER2. Parmi les patientes présentant des tumeurs HER2-, le taux de DFS à 8 ans était de 88,1 % chez les patientes recevant l'exémestane + SFO et de 82,7 % chez celles recevant le tamoxifène + SFO, soit une différence de 5,4 % (RR 0,70 ; IC 95 % 0,60-0,83).

Une rechute du cancer du sein à distance a été signalée chez 433 patientes (9,2 %). Le taux de DRFI à 8 ans était de 91,8 % chez les patientes recevant de l'exémestane + SFO et de 89,7 % chez celles recevant le tamoxifène + SFO, soit une différence de 2,1 % (RR 0,80 ; IC 95 % 0,66-0,96 ; p=0,02). Parmi les patientes atteintes de tumeurs HER2-, le taux de DRFI à 8 ans était de 93,0 % chez les patientes assignées à recevoir l'exémestane + SFO et de 89,6 % chez celles assignées à recevoir le tamoxifène + SFO, soit une différence de 3,5 % (RR 0,69 ; IC 95 % 0,56-0,85).

Dans l'analyse combinée, 320 patientes (6,8 %) sont décédées après un suivi médian de 9 ans. Le taux d'OS à 8 ans était de 93,4 % chez les patientes assignées à recevoir l'exémestane + SFO et de 93,3 % chez celles assignées à recevoir le tamoxifène + SFO (RR 0,98 ; IC 95 % 0,79-1,22 ; p=0,84). Chez les patientes présentant des tumeurs HER2-, les taux d'OS étaient de 94,1 % dans le groupe exémestane + SFO et 93,4 % dans le groupe tamoxifène + SFO (RR 0,86 ; IC 95 % 0,68-1,10). Un

décès sans événement antérieur associé au cancer a été rapporté chez 4 patientes du groupe exémestane + SFO et chez 8 patientes du groupe tamoxifène + SFO.

Toxicité

L'arrêt précoce de l'hormonothérapie adjuvante assignée, avec ou sans traitement alternatif, s'est produit dans 22,5 % du groupe tamoxifène seul, dans 19,3 % du groupe tamoxifène + SFO et dans 23,7 % du groupe exémestane + SFO. Le taux d'arrêt précoce de la SFO sans remplacement par une ablation ovarienne était de 19,0 % dans la population combinée et était similaire entre les groupes.

Des EI de grade 3 ou plus ont été signalés chez 24,6 % des patientes du groupe tamoxifène seul, chez 31,0 % des patientes du groupe tamoxifène + SFO et chez 32,3 % des patientes du groupe exémestane + SFO. Une thrombose ou une embolie de tous grades a été signalée chez 2,2 % des patientes du groupe tamoxifène seul, chez 2,3 % des patientes du groupe tamoxifène + SFO et chez 1,2 % des patientes du groupe exémestane + SFO. Des symptômes musculosquelettiques de grade 3 ou 4 sont apparus chez 6,7 % des patientes du groupe tamoxifène seul, chez 5,7 % de celles du groupe tamoxifène + SFO et chez 11,4 % de celles du groupe exémestane + SFO. Une ostéoporose (définie par un score T inférieur à -2,5, ce qui correspond à un EI de grade 2, 3 ou 4) a été signalée chez 3,9 % des patientes du groupe tamoxifène seul, chez 7,2 % de celles du groupe tamoxifène + SFO et chez 14,8 % de celles du groupe exémestane + SFO. La sécheresse vaginale et la dyspareunie étaient les plus fréquentes dans le groupe exémestane + SFO. L'hypertension et les problèmes de glucose étaient plus fréquents dans les deux groupes avec SFO que dans le groupe tamoxifène seul.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO a montré un bénéfice significatif à 8 ans en termes de DFS (86,8 % *vs* 82,8 ; RR 0,77 ; p<0,001) et de DRFI (91,8 % *vs* 89,7 ; RR 0,80 ; p=0,02) mais pas en termes d'OS (93,4 % *vs* 93,3 % ; RR 0,98 ; p=0,84) par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. Chez les patientes RE+/HER2-, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO a montré à 8 ans un bénéfice en termes de DFS (88,1 % *vs* 82,7 % ; RR 0,70), de DRFI (93,0 % *vs* 89,6 % ; RR 0,69) et d'OS (94,1 % *vs* 93,4 % ; RR 0,86) en comparaison à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. [FRANCIS2018] (NP1)

L'étude de Pagani *et al.*, visait à mettre à jour les résultats des essais SOFT/TEXT (cités précédemment) après un suivi à long terme médian de 13 ans sur la population en ITT (N=4 690) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RE+ opérable (stade I/II) parmi laquelle 86 % des femmes présentaient une tumeur de statut HER2-. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont recensées dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [PAGANI2022]

Caractéristiques cliniques	SOFT		TEXT		
	Sans CT (N=943)	Avec CT (N=1 087)	Sans CT (N=1 053)	Avec CT (N=1 607)	Population globale ITT (N=4 690)
Âge, années N (%)					
Médiane	46	40	45	43	43
<35	14 (1,5)	224 (20,6)	41 (3,9)	191 (11,9)	470 (10)
35-39	68 (7,2)	312 (28,7)	123 (11,7)	289 (18)	792 (16,9)
40-49	690 (73,2)	515 (47,4)	768 (72,9)	1 048 (65,2)	3 021 (64,4)
≥50	171 (18,1)	36 (3,3)	121 (11,5)	79 (4,9)	407 (8,7)
Statut ganglionnaire, N (%)					
Négatif	865 (91,7)	470 (43,2)	835 (79,3)	542 (33,7)	2 712 (57,8)
Positif	78 (8,3)	617 (56,8)	218 (20,7)	1 065 (66,3)	1 978 (42,2)
Taille tumorale, cm N (%)					
≤2	800 (84,8)	534 (49,1)	846 (80,3)	738 (45,9)	2 918 (62,2)
>2	140 (14,8)	512 (47,1)	204 (19,4)	846 (52,6)	1 702 (36,3)
Inconnue	3 (0,3)	41 (3,8)	3 (0,3)	23 (1,4)	70 (1,5)
Grade tumoral, N (%)					
1	360 (38,2)	153 (14,1)	270 (25,6)	189 (11,8)	972 (20,7)
2	512 (54,3)	552 (50,8)	652 (61,9)	825 (51,3)	2 541 (54,2)
3	62 (6,6)	352 (32,4)	121 (11,5)	590 (36,7)	1 125 (24)
Inconnu	9 (1)	30 (2,8)	10 (0,9)	3 (0,2)	52 (1,1)
Statut HER2, N (%)					
Négatif	892 (94,6)	835 (76,8)	991 (94,1)	1 317 (82)	4 035 (86)
Positif	30 (3,2)	219 (20,1)	53 (5)	276 (17,2)	578 (12,3)
Inconnu/Non effectué	21 (2,2)	33 (3)	9 (0,9)	14 (0,9)	77 (1,6)

Abréviations : CT, chimiothérapie ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; ITT, intention de traiter

L'analyse de la DFS rapportait 953 évènements. Le taux de DFS à 12 ans chez les patientes traitées par exémestane + SFO était de 80,5 % *vs* 75,9 % chez celles traitées par tamoxifène + SFO, différence significative de 4,6 % (IC 95 % 2-7,2) en faveur de l'association exémestane + SFO (RR 0,79 ; IC 95 % 0,70-0,90 ; p<0,001). Cet effet était significatif particulièrement durant la période de traitement de 0 à 5 ans (RR 0,71 ; IC 95 % 0,59-0,85) en comparaison à celle qui a suivi l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante (5-10 ans : RR 0,89 ; IC 95 % 0,71-1,11 ; ≥ 10 ans : RR 0,88 ; IC 95 % 0,65-1,20). Parmi les 953 événements de DFS enregistrés, 52 % étaient des rechutes à distance dont 61 % se sont déroulées au cours de la période 0-5 ans et 42,7 % après 5 ans.

Le traitement par exémestane + SFO améliorait significativement (RR 0,83 ; IC 95 % 0,70-0,98 ; p=0,03) le taux de DRFI à 12 ans de 1,8 % par rapport à un traitement par tamoxifène + SFO (88,4 % *vs* 86,6 % ; IC 95 % -0,3-3,8). Cet effet était significatif particulièrement durant la période de traitement (0-5 ans : RR 0,78 ; IC 95 % 0,63-0,98) par rapport aux années ultérieures (5-10 ans : RR 0,85 ; IC 95 % 0,62-1,16 ; ≥ 10 ans : RR 1,02 ; IC 95 % 0,64-1,63).

Quatre cent-soixante-treize patientes sont décédées, dont 85,6 % après un cancer du sein, 6,8 % après une seconde tumeur maligne (non mammaire) et 0,4 % non lié au cancer. Les patientes ayant reçu l'exémestane + SFO n'ont pas présenté un taux d'OS à 12 ans significativement différent de celui du tamoxifène + SFO (90,1 % *vs* 89,1 % ; RR 0,93 ; IC 95 % 0,78-1,11 ; p=0,43). Le risque de décès était plus élevé pour le groupe exémestane + SFO que pour le groupe tamoxifène + SFO au cours des années 0 à 5 (RR 1,34 ; IC 95 % 0,98-1,84) et était ensuite diminué après un suivi plus long (années 5 à 10 : RR 0,72 ; IC 95 % 0,54-0,95 et ≥ 10 ans : RR 0,88 ; IC 95 % 0,61-1,28).

L'analyse de l'OS des patientes de statut RE+/HER2- (N= 4 035, dont 53,3 % ont reçu une CT) a montré des résultats similaires à la cohorte globale sans différence significative à 12 ans. Il a été observé un risque de décès inférieur chez les patientes du groupe exémestane + SFO par rapport aux patientes du groupe tamoxifène + SFO (90,8 % *vs* 88,8 % ; RR 0,85 ; IC 95 % 0,70-1,04). Comme pour la population globale, l'analyse de l'OS par période temporelle indiquait un bénéfice de l'association exémestane + SFO visible après 5 ans (0-5 ans : RR 1,24 ; IC 95 % 0,87-1,76 ; 5-10 ans : RR 0,64 ; IC 95 % 0,47-0,86 ; ≥ 10 ans : RR 0,87 ; IC 95 % 0,59-1,29) par rapport au tamoxifène + SFO. Les auteurs précisaient que dans la cohorte RE+/HER2-, les différences en valeur absolue les plus importantes entre les deux groupes de traitement étaient observées dans les sous-groupes d'âges jeune (< 35 ans diff. : + 4 %), de tumeurs > 2cm (diff. : + 4,5 %), et de grade tumoral 3 (diff. : + 5,5 %), toujours en faveur du traitement par exémestane + SFO, mais sans significativité précisée.

Les schémas de rechute différaient entre les patientes ayant reçu ou non une chimiothérapie et selon l'essai ; seulement 81/544 rechutes à distance et 79/473 décès ont été enregistrés dans les cohortes sans chimiothérapie. L'analyse des cohortes de patientes ayant reçu ou non une CT dans chacun des deux essais ne montrait pas de différence significative en DRFI à 12 ans selon le traitement, que les patientes aient reçu une CT (SOFT : RR 0,86 ; IC 95 % 0,66-1,13 ; TEXT : RR 0,86 ; IC 95 % 0,67-1,11) ou non (SOFT : RR 0,67 ; IC 95 % 0,31-1,42 ; TEXT : 0,67, IC 95 % 0,39-1,16). Les mêmes résultats sont observés en OS à 12 ans, que les patientes aient reçu une CT (SOFT : RR 1,06, IC 95 % 0,79-1,43 ; TEXT : RR 0,85 ; IC 95 % 0,65-1,11) ou non (SOFT : RR 0,85 ; IC 95 % 0,43-1,68 ; TEXT : RR 0,93 ; IC 95 % 0,52-1,66) sans significativité précisée.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO a montré à 12 ans un bénéfice significatif en termes de DFS (80,5 % *vs* 75,9 % ; RR 0,79 ; p<0,001) et de DRFI (88,4 % *vs* 86,6 % ; RR 0,83 ; p=0,03) mais pas en termes d'OS (90,1 % *vs* 89,1 % ; RR 0,93 ; p=0,43) par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. Chez les patientes RE+/HER2-, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO ne montrait à 12 ans aucun avantage significatif en termes d'OS (90,8 % *vs* 88,8 % ; RR 0,85) par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. [PAGANI2022] (NP1)

1.3.1.3.3. Évaluation de l'impact de l'ajout de SFO à l'hormonothérapie adjuvante

L'étude E-3193 (INT-0142, SWOG-9347) de Tevaarwerk *et al*., est un essai clinique de phase 3 qui visait à comparer les effets en survie et en QoL de l'ajout d'une SFO à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène. L'essai incluait 337 patientes (inclusion entre 1994 et 1997) non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ (RE+ et/ou RP+) localisé (mais pas localement avancé ou métastatique) de taille ≤ 3 cm et sans atteinte ganglionnaire, ayant reçu un traitement chirurgical datant de moins de 84 jours. Les auteurs définissaient comme non ménopausée toute patiente :

- ayant connu une période de menstruations au cours des 6 mois précédant la randomisation sans ovariectomie préalable ;
- ou de 55 ans ou moins ayant eu une hystérectomie avec au moins un ovaire conservé et un taux d'œstradiol en cohérence avec les taux usuels en préménopause.

Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu de traitement systémique antérieur pour un cancer du sein, à l'exception de 12 semaines de tamoxifène.

Elles ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir du tamoxifène seul à une dose de 20 mg/jour pendant 5 ans (N=167) ou en association avec une SFO au choix de la patiente ou du médecin (N=170) qui pouvait être par agoniste de LHRH (goséréline 3,6 mg toutes les 4 semaines pendant 5 ans commençant dans les 4 semaines suivant la randomisation ; acétate de leuprolide 3,75 mg toutes les 4 semaines pendant 5 ans commençant dans les 4 semaines suivant la randomisation), ou par une ablation chirurgicale ovarienne (effectuée dans les 12 semaines suivant la randomisation), ou par radiation ovarienne (20 Gy en 10 fractions dans les 12 semaines suivant la randomisation). Aucune réduction de dose n'était autorisée. D'autres thérapies systémiques adjuvantes, y compris la chimiothérapie, n'étaient pas autorisées. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont recensées dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [TEVAARWERK2014]

Caractéristiques cliniques	**Tamoxifène seul (N=167)**	**Tamoxifène + SFO (N=170)**
Âge, années N (%)		
Médiane	46	44
Intervalle	26-55	30-54
26-40	22 (13,2)	36 (21,2)
41-50	117 (70,1)	111 (65,3)
51-55	28 (16,8)	23 (13,5)
Statut récepteurs hormonaux, N (%)		
RE+/RP+	147 (88)	149 (87,7)
RE+/RP-	13 (7,8)	14 (8,2)
RE+/$RP_{inconnu}$	1 (0,6)	2 (1,2)
RE-/RP+	4 (2,4)	4 (2,4)
$RE_{inconnu}$/RP+	2 (1,2)	1 (0,6)
Taille tumorale, cm N (%)		
≤1	22 (13,2)	15 (8,8)

1,1-2	117 (70,1)	126 (74,1)
>2	28 (16,8)	29 (17,1)
Type de SFO, N (%)		
LHRH	-	61 (36)
Ovariectomie	-	72 (42)
Radiation	-	22 (13)
Refus de SFO	-	15 (9)
Type de chirurgie, N (%)		
Chirurgie conservatrice	97 (58,1)	112 (65,9)
Mastectomie	70 (41,9)	58 (34,1)

Abréviations : SFO, suppression de la fonction ovarienne ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; LHRH, hormone de libération de la lutéinostimuline

En mars 2003, 116 patientes (69 %) recevant du tamoxifène et 123 (72 %) recevant du tamoxifène + SFO ont déclaré avoir interrompu le traitement ; les raisons invoquées pour l'interruption du traitement étaient similaires dans les deux groupes. La raison la plus fréquemment citée était l'achèvement du traitement selon le protocole (N=68 [41 %] recevant le tamoxifène et N=77 [45 %] recevant le tamoxifène + SFO). Vingt-neuf patientes (8,6 % ; 12 recevant le tamoxifène, 17 recevant le tamoxifène + SFO) ont interrompu le traitement en raison d'EI et 30 patientes (8,9 % ; 16 recevant le tamoxifène, 14 recevant le tamoxifène + SFO) l'ont interrompu en raison d'une rechute ou d'un décès. En plus des patientes qui ont interrompu le traitement, 15 patientes (9,0 %) recevant le tamoxifène + SFO ont refusé la SFO et quatre (2,4 %) recevant le tamoxifène ont également reçu une SFO.

Le suivi médian dans cette analyse était de 9,9 ans (intervalle 0,2-12,3). À la fin du suivi, pour la DFS, 45 évènements (rechute de la maladie, nouveau cancer du sein primitif ou décès quelle qu'en soit la cause) ont été rapportés : N=24 dans groupe tamoxifène et N=21 dans le groupe tamoxifène + SFO. Le taux de DFS à 5 ans était de 87,9 % (IC 95 % 81,9-92) dans le groupe tamoxifène contre 89,7 % (IC 95 % 83,9-93,5) dans le groupe tamoxifène + SFO tandis qu'à 10 ans les taux de DFS étaient respectivement de 85,9 % *vs* 87,1 % (RR ajusté 1,17 ; IC 95 % 0,64-2,12 ; p=0,62).

Le nombre de décès rapportés était au nombre de 24 : N=13 ans le groupe tamoxifène et N=11 dans le groupe tamoxifène + SFO. Le taux d'OS à 5 ans était de 95,2 % (IC 95 % 90,5-97,6) dans le groupe tamoxifène contre 97,6 % dans le groupe tamoxifène + SFO tandis qu'à 10 ans les taux d'OS étaient respectivement de 92,5 % *vs* 92,4 % (RR ajusté 1,19 ; IC 95 % 0,53-2,65 ; p=0,67).

Toxicité

Les toxicités de grade 3 ou plus les plus fréquentes étaient les bouffées de chaleur, la prise de poids, les EI neuropsychiatriques, tels que l'anxiété ou la dépression, et les EI neurologiques, tels que la somnolence et la confusion. La proportion de toxicités de grade 3 ou plus était plus élevée dans le groupe tamoxifène + SFO que dans le groupe tamoxifène (22,4 % *vs* 12,3 % ; p=0,004). Aucun EI mortel n'a été signalé au cours de l'étude.

PRO

Dans l'ensemble, la compliance aux évaluations des PRO (patient-reported outcomes) était élevée et similaire entre les deux groupes lors de toutes les consultations de suivi prévues dans l'étude. Plus de 93 % des patientes ont soumis les formulaires PRO au début de l'étude dans les deux groupes. Aux 6ème et 12ème mois, les taux de rétention étaient de 83 % et 79 %, respectivement, dans l'ensemble de la population. En combinant tous les points dans le temps, un total de 1 889 questionnaires (68,2 %) a été complété. Parmi les questionnaires manquants, 433 (15,6 %) l'ont été en raison d'une erreur institutionnelle, 153 (5,5 %) en raison du refus de la patiente et 46 (1,7 %) en raison de l'expiration de l'accès au questionnaire.
Les patientes recevant du tamoxifène + SFO ont fait état d'une moins bonne qualité de vie concernant la santé (HRQoL), mesurée par les scores moyens des échelles FACT-G et FACT-B, par rapport à celles recevant du tamoxifène seul à tous les points de suivi dans le temps. Ces différences se sont accentuées avec le temps et ont atteint une significativité statistique et clinique pour FACT-G et FACT-B uniquement à la troisième année (p=0,003). Les patientes recevant du tamoxifène + SFO présentaient davantage de symptômes ménopausiques à tous les moments de suivi par rapport aux femmes recevant du tamoxifène seul, avec des différences statistiquement significatives à 1 (p=0,002), 2 (p=0,001) et 3 (p=0,003) ans de suivi.
L'activité sexuelle était plus faible chez les femmes recevant le tamoxifène + SFO que chez les femmes recevant le tamoxifène seul à tous les points de suivi après le 6e mois et les différences étaient statistiquement significatives jusqu'à 5 ans de suivi.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO ne montrait pas de bénéfice significatif à 10 ans en termes de DFS (87,1 % *vs* 85,9 % ; RR ajusté 1,17 ; p=0,62) ou d'OS (92,4 % *vs* 92,5 % RR ajusté 1,19 ; p=0,67) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. [TEVAARWERK2014] (NP1)

L'étude de Francis *et al*., décrivait l'analyse primaire de l'essai clinique randomisé SOFT (déjà décrit précédemment) qui visait à comparer 3 régimes d'hormonothérapie adjuvante initiale pour une durée de 5 ans : tamoxifène seul *vs* tamoxifène + SFO *vs* exémestane + SFO. Dans cette analyse primaire qui se concentrait sur la comparaison du tamoxifène seul *vs* tamoxifène + SFO, 2 033 patientes de stade I-II ont été incluses dans la population en ITT (Tableau 20).

Tableau 20 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [FRANCIS2015]

Caractéristiques cliniques	Sans CT (N=949)	Avec CT (N=1 084)	Population totale (N=2 033)
Âge à la randomisation, années N (%)			
Médiane	46	40	43
<35	14 (1,5)	219 (20,2)	233 (11,5)
35-39	78 (8,2)	309 (28,5)	387 (19)

40-49	702 (74)	522 (48,2)	1 224 (60,2)
≥50	155 (16,3)	34 (3,1)	189 (9,3)
Statut ganglionnaire, N (%)			
Négatif	861 (90,7)	463 (42,7)	1 324 (65,1)
Positif	88 (9,3)	621 (57,3)	709 (34,9)
Taille tumorale, N (%)[a]			
≤2	806 (84,9)	526 (48,5)	1 332 (65,5)
>2	136 (14,3)	513 (47,3)	649 (31,9)
Grade tumoral, N (%)[b]			
1	389 (41)	151 (13,9)	540 (26,6)
2	483 (50,9)	523 (48,2)	1 006 (49,5)
3	65 (6,8)	374 (34,5)	439 (21,6)
HER2+, N (%)	40 (4,2)	196 (18,1)	236 (11,6)
HT adjuvante antérieure, N (%)	47 (5)	475 (43,8)	522 (25,7)

Abréviations : CT, chimiothérapie ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; HT, hormonothérapie

[a]Les données étaient manquantes pour 7 patientes qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie et pour 45 qui avaient reçu une chimiothérapie antérieure.
[b]Les données étaient manquantes pour 12 patientes qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie et pour 36 qui avaient déjà reçu une chimiothérapie antérieure.
[c]Une hormonothérapie adjuvante orale avant la randomisation était autorisée tant que le statut de non ménopausique était établi ou confirmé.

Après un suivi médian de 67 mois, 299 patientes (14,7 %) présentaient une rechute de la maladie, un second cancer invasif ou étaient décédées. Le taux de DFS à 5 ans était de 86,6 % (IC 95 % 84,2-88,7) chez les patientes assignées à recevoir du tamoxifène + SFO *vs* 84,7 % (IC 95 % 82,2-86,9) chez celles assignées au tamoxifène seul (RR 0,83 ; IC 95 % 0,66-1,04 ; p=0,10). L'analyse planifiée de la DFS à 5 ans par sous-groupe ne montrait pas de différence significative pour les critères analysés (âge, pN, pT, grade tumoral, statut RH) à l'exception des patientes HER2+ pour lesquelles l'ajout de SFO au tamoxifène était favorable (RR 0,42 ; IC 95 % 0,22-0,80 ; p=0,04). L'analyse multivariée ajustée aux co-variables d'envahissement ganglionnaire (positif *vs* négatif) et de traitement préalable par CT (CT *vs* pas de CT) montrait une différence significative en faveur de l'ajout de SFO au tamoxifène (RR 0,78 ; IC 95 % 0,62-0,98 ; p=0,03).

Le taux de BCFI à 5 ans était de 88,4 % (IC 95 % 86,1-90,3) chez les patientes ayant reçu du tamoxifène + SFO *vs* 86,4 % (IC 95 % 84-88,5) chez celles ayant reçu du tamoxifène seul (RR 0,81 ; IC 95 % 0,63-1,03 ; p=0,09). L'analyse multivariée après ajustement des co-variables indiquait une différence significative en faveur du traitement avec SFO (RR 0,75 ; IC 95 % 0,59-0,96 ; p=0,02). L'analyse menée chez les patientes ayant reçu une CT ou non ne montrait pas de différence entre les deux groupes de traitement, que les patientes aient reçu une CT (RR 0,78 ; IC 95 % 0,60-1,02) ou non (RR 0,95 ; IC 95 % 0,54-1,69 ; p=0,54).

Le taux de DRFI à 5 ans était de 91,3 % dans le groupe tamoxifène + SFO contre 90,7 % dans le groupe tamoxifène seul, ne montrant ainsi aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,88 ; IC 95 % 0,66-1,18 ; p=0,40). Ce résultat était similaire que les patientes

aient préalablement reçu une CT (RR 0,87 ; IC 95 % 0,64-1,17) ou non (RR 1,16 ; IC 95 % 0,39-3,44 ; p=0,62).

Cent six patientes (5,2 %) sont décédées dont 4 sans rechute du cancer du sein ou sans second cancer invasif. Le taux d'OS à 5 ans était de 96,7 % (IC 95 % 95,2-97,7) dans le bras tamoxifène + SFO *vs* 95,1 % (IC 95 % 93,4-96,3) dans le groupe tamoxifène seul, ne marquant pas de différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,74 ; IC 95 % 0,51-1,09 ; p=0,13). Les auteurs indiquaient que 90 % des décès répertoriés étaient issus de la population ayant précédemment reçu une CT. Le taux d'OS à 5 ans dans cette population était de 94,5 % (IC 95 % 92-96,2) dans le bras traité avec ajout de SFO *vs* 90,9 % (IC 95 % 87,9-93,2) dans le bras sans SFO, montrant une différence significative en faveur de l'ajout de SFO (RR 0,64 ; IC 95 % 0,42-0,96 ; p=0,03).

Observance

L'analyse de l'observance, au temps de suivi médian de 67 mois, montrait que 23,7 % des patientes prenaient encore le tamoxifène assigné (24,2 % dans le bras tamoxifène *vs* 23,3 % dans le bras tamoxifène + SFO) ; 45,1 % avaient complété les 5 ans indiqués (41,6 % dans le bras tamoxifène *vs* 48,6 % dans le bras tamoxifène + SFO) et 19,2 % avaient arrêté prématurément (21,7 % dans le bras tamoxifène *vs* 16,7 % dans le bras tamoxifène + SFO). Les résultats indiquaient que 23,5 % des patientes assignées au bras tamoxifène + SFO continuaient la SFO au moment de l'analyse, 44,6 % avaient complété les 5 ans et 20,6 % avaient arrêté prématurément (les motifs d'arrêt n'étaient pas décrits).

Toxicité

Des EI de grade 3 ou plus ont été signalés chez 31,3 % des patientes assignées à recevoir du tamoxifène + SFO *vs* 23,7 % des patientes assignées à recevoir du tamoxifène seul. Les bouffées de chaleur, la transpiration, la baisse de la libido, la sécheresse vaginale, l'insomnie, la dépression, les symptômes musculosquelettiques, l'hypertension et l'intolérance au glucose (diabète) ont été signalés plus fréquemment dans le groupe tamoxifène + SFO que dans le groupe tamoxifène seul.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO ne montrait pas de bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS (86,6 % *vs* 84,7 % ; RR 0,83 ; p=0,10), de BCFI (88,4 % *vs* 86,4 % ; RR 0,81 ; p=0,09), de DRFI (91,3 % *vs* 90,7 % RR 0,88 ; p=0,40) ou d'OS (96,7 % *vs* 95,1 % ; RR 0,74 ; p=0,13) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. Néanmoins, chez les patientes ayant reçu une CT préalable, l'ajout d'une SFO au tamoxifène montrait un bénéfice à 5 ans en termes d'OS (94,5 % *vs* 90,9 % ; RR 0,64 ; p=0,03) par rapport au tamoxifène seul. [FRANCIS2015] (NP1)

L'étude de Francis *et al.,* (précédemment citée) menait une mise à jour des essais SOFT et TEXT chez 4 690 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RE+ opérable de stade I-II. Des données de suivi étaient disponibles pour 87,5 % d'entre elles et 4,4 % des données rapportées étaient uniquement issues de registres nationaux.

Après un suivi médian de 8 ans, le taux de DFS à 8 ans était de 83,2 % chez les patientes assignées à recevoir du tamoxifène + SFO et de 78,9 % chez celles assignées à recevoir du tamoxifène seul (RR 0,76 ; IC 95 % 0,62-0,93 ; p=0,009). Chez les patientes assignées à recevoir de l'exémestane + SFO, le taux de DFS à 8 ans était de 85,9 %, soit une différence de 7,0 % par rapport au tamoxifène seul (RR 0,65 ; IC 95 % 0,53-0,81).

Aucune différence significative en DFS à 8 ans n'a été mise en évidence en fonction d'un recours préalable à la CT en comparant les groupes tamoxifène + SFO ou exémestane + SFO au tamoxifène seul. Les rechutes étaient plus fréquentes chez les patientes qui avaient reçu une CT (pas de précision par les auteurs des critères de sélection des patientes ayant reçu une CT), avec un taux de DFS à 8 ans dans cette cohorte de 71,4 % chez les patientes ayant reçu du tamoxifène seul, de 76,7 % chez celles ayant reçu du tamoxifène + SFO, et de 80,4 % chez celles traitées par exémestane + SFO *vs* 87,4 %, 90,6 % et 92,5 % respectivement dans la cohorte sans recours à la CT. Chez les patientes non traitées par CT, 23,2 % des premiers évènements de DFS étaient des cancers du sein controlatéraux. Chez ces mêmes patientes, le taux de BCFI à 8 ans était de 91,4 % (IC 95 % 87,8-94) pour les patientes du bras tamoxifène seul, de 93,6 % (IC 95 % 90,9-95,6) pour celles du bras tamoxifène + SFO et de 95,4 % pour celles du bras exémestane + SFO (IC 95 % 92,8-97,1).

En analyses de sous-groupes, la seule hétérogénéité notable de l'effet du traitement était liée au statut HER2. Les résultats montraient que l'ajout d'une SFO au tamoxifène était plus bénéfique que le tamoxifène seul chez les patientes atteintes d'une maladie HER2+ (85,4 % *vs* 68,3 % ; RR 0,41 ; IC 95 % 0,22-0,75) que chez celles atteintes d'une maladie HER2- (82,8 % *vs* 79,9 % ; RR 0,83 ; IC 95 % 0,67-1,04 ; p=0,04 pour l'interaction). Les estimations de l'effet relatif du traitement par exémestane + SFO par rapport au tamoxifène seul ne montraient pas de différence entre les patientes HER2+ et HER2- (p=0,44 pour l'interaction).

L'analyse de la DRFI répertoriait 306 évènements (sur 3 047 patientes, soit 10 %) dans l'essai SOFT. Le taux de DRFI à 8 ans dans le bras traité par tamoxifène + SFO était de 89,4 % *vs* 88,4 % dans le bras traité par tamoxifène seul, sans différence significative (RR 0,86 ; IC 95 % 0,66-1,13 ; p=0,28). Le taux de DRFI était également plus important chez les patientes recevant de l'exémestane associé à une SFO que chez celles recevant du tamoxifène seul (91,2% *vs* 88,4% ; RR 0,73 ; IC 95 % 0,55-0,96). La plupart des rechutes à distance sont survenues chez des patientes ayant reçu une CT. Le taux de DFRI à 8 ans dans cette cohorte était de 80,0 % chez les patientes ayant reçu le tamoxifène seul, de 82,1 % chez celles ayant reçu le tamoxifène + SFO, et de 84,5 % chez celles ayant reçu l'exémestane + SFO *vs* 97,8 %, 97,8 % et 99,3 % respectivement sans recours à la CT.

L'analyse de l'OS de l'essai SOFT répertoriait 225 décès de patientes (soit 7,4 %) dont 9 non précédés d'un évènement lié au cancer. Le taux d'OS à 8 ans pour les patientes du bras traité par tamoxifène + SFO était de 93,3 % (IC 95 % 91,4-94,8) *vs* 91,5 % (IC 95 % 89,4-93,2) pour celles du bras traité par tamoxifène seul, montrant une différence significative en faveur de l'ajout de SFO au tamoxifène (RR 0,67 ; IC 95 % 0,48-0,92 ; p=0,01). Le taux d'OS pour les patientes assignées à recevoir de l'exémestane + SFO était de 92,1 % (IC 95 % 90,0-93,7) (RR par rapport au tamoxifène 0,85 ; IC 95 % 0,62-1,15). La plupart des décès sont survenus chez des patientes ayant reçu une CT. Le taux d'OS à 8 ans dans cette cohorte était de 85,1 % chez les patientes assignées à recevoir du tamoxifène seul, de 89,4 % chez celles traitées par tamoxifène + SFO et de 87,2 % pour celles assignées à recevoir de l'exémestane + SFO *vs* 98,8 %, 97,9 % et 97,7 % respectivement en absence de CT.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO a montré un bénéfice significatif à 8 ans en termes de DFS (83,2 % *vs* 78,9 % ; RR 0,76 ; p=0,009) et d'OS (93,3 % *vs* 91,5 % ; RR 0,67 ; p=0,01) mais pas en termes de DFRI (89,4 % *vs* 88,4 % ; RR 0,86 ; p=0,28) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. [FRANCIS2018] (NP1)

L'étude sud-coréenne ASTRRA de Kim *et al*., est un essai de phase 3, ouvert, prospectif, randomisé et multicentrique conduit chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I à III et qui visait à comparer hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul pour une durée de 5 ans à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène (5 ans) + SFO (2 ans). Les patientes devaient être âgées de maximum 45 ans, avoir reçu une chirurgie et une CT pour être incluses. Tous les régimes de CT standard étaient autorisés, à l'exception de ceux à base de cyclophosphamide, de méthotrexate et de fluorouracile. La radiothérapie et les thérapies ciblées anti-HER2 ont été menées conformément aux pratiques en vigueur dans chaque établissement. L'absence de ménopause a été définie par l'existence de saignements vaginaux réguliers au moment du diagnostic.
Parmi les 1 483 patientes enrôlées entre 2009 et 2014, 1 282 patientes ont été incluses dans la population en ITT et assignées à recevoir du tamoxifène à une dose de 20 mg/jour (N=647) ou du tamoxifène (20 mg/jour) + de la goséréline (3,6 mg tous les 28 jours) (N=635). Les caractéristiques cliniques des patientes sont recensées dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [KIM2020]

Caractéristiques cliniques	**Tamoxifène seul (N=647) N (%)**	**Tamoxifène + SFO (goséréline) (N=635) N (%)**
Âge à la randomisation, années		
<35	83 (12,8)	89 (14)
35-39	194 (30)	173 (27,2)
40-45	370 (57,2)	373 (58,7)
Statut ganglionnaire		
Négatif	289 (44,7)	288 (45,4)
Positif	358 (55,3)	347 (54,6)
Taille tumorale, cm		
<2	310 (47,9)	307 (48,3)
≥2	337 (52,1)	328 (51,7)
Grade tumoral		
1	89 (13,8)	117 (18,4)
2	349 (53,9)	314 (49,4)
3	157 (24,6)	148 (23,3)
Inconnu	52 (8)	56 (8,8)
Histologie		

Canalaire	570 (88,1)	564 (88,8)
Lobulaire	33 (5,1)	27 (4,3)
Autre	40 (6,2)	42 (6,6)
Inconnu	4 (0,6)	2 (0,3)
Statut HER2		
Négatif	386 (59,7)	390 (61,4)
Positif	92 (14,2)	84 (13,2)
Inconnu	169 (26,1)	161 (25,4)
Régime de chimiothérapie		
Anthracycline + cyclophosphamide	186 (28,7)	192 (30,2)
Anthracycline + cyclophosphamide suivi de taxane	330 (51)	322 (50,7)
Anthracycline + taxane	29 (4,5)	29 (4,6)
Anthracycline + cyclophosphamide et taxane	9 (1,4)	4 (0,6)
Fluorouracile, anthracycline et cyclophosphamide	74 (11,4)	74 (11,7)
Autres régimes à base de taxane	7 (1,1)	6 (0,9)
Autres régimes sans taxane	5 (0,8)	4 (0,6)
Inconnu	7 (1,1)	4 (0,6)
Type de chirurgie		
Mastectomie	260 (40,2)	244 (38,4)
Chirurgie conservatrice	370 (57,2)	373 (58,7)
Inconnu	17 (2,6)	18 (2,8)
Radiothérapie à la randomisation		
Oui	368 (56,9)	352 (55,4)
Non	279 (43,1)	283 (44,6)

Abréviations : SFO, suppression de la fonction ovarienne ; HER2, human epidermal growth factor 2

Après un suivi médian de 68 mois, concernant la DFS, 132 événements (10,3 %) ont été rapportés, dont 28 rechutes locorégionales, 84 métastases à distance, 8 cancers du sein controlatéraux, 11 autres cancers primitifs et 1 décès sans rechute. Quatre-vingt et 52 événements sont survenus dans les groupes tamoxifène seul et tamoxifène + SFO, respectivement. Le taux de DFS à 5 ans était significativement plus élevé dans le groupe tamoxifène + SFO que dans le groupe tamoxifène seul (91,1 % *vs* 87,5 % ; RR 0,69 ; IC 95 % 0,48-0,97 ; p=0,033).

Les auteurs ont également comparé la DFS à 5 ans entre les deux groupes, définie à partir du moment de la randomisation jusqu'au moment du premier événement. Le suivi médian depuis la randomisation était de 56 mois (groupe tamoxifène seul : 56,5 mois ; groupe tamoxifène + SFO : 55,8 mois). Dans cette analyse, le taux de DFS à 5 ans était également significativement plus élevé dans le groupe tamoxifène + SFO par rapport au groupe tamoxifène seul (89,8 % *vs* 87,3 % ; RR 0,69

; IC 95 % 0,49-0,98 ; p=0,036). Parmi les patientes qui avaient été assignées au groupe tamoxifène + SFO, le taux d'arrêt précoce de la SFO sans rechute était de 25,9 % (165 sur 635 patientes).

Concernant l'OS, le nombre de décès rapportés a été de 4 dans le groupe tamoxifène + SFO et de 14 dans le groupe tamoxifène seul. Aucun décès dû à un autre cancer primitif n'est survenu. Les patientes du groupe tamoxifène + SFO ont montré une OS significativement plus élevée que celles du groupe tamoxifène seul (RR 0,31 ; IC 95 % 0,10-0,94 ; p=0,029). De la même façon, l'OS à 5 ans calculée à partir de la randomisation était significativement plus élevée dans le groupe tamoxifène + SFO que dans le groupe tamoxifène seul (RR 0,31 ; IC 95 % 0,1-0,95 ; p=0,039).

Le taux de DFRI à 5 ans était significativement plus élevé dans le groupe tamoxifène + SFO que dans celui traité par tamoxifène seul (RR 0,68 ; IC 95 % 0,47-0,999 ; p=0,05) contrairement au taux de BCFI à 5 ans (RR 0,70 ; IC 95 % 0,49-1,01 ; p=0,06).

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS (91,1 % *vs* 87,5 % ; RR 0,69 ; p=0,033) et d'OS (RR 0,31 ; p=0,029) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. [KIM2020] (NP1)

L'étude de Baek *et al*., menait une mise à jour de l'essai ASTRRA (cité précédemment) conduit chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I à III et qui visait à comparer un traitement à base de tamoxifène seul pour une durée de 5 ans à un traitement à base de tamoxifène (5 ans) + SFO à base de goséréline (2 ans). Des données de suivi à long terme étaient disponibles pour 1 231 des 1 282 (96,0 %) patientes incluses dans l'essai ASTRRA, dont 610 (49,6 %) avaient été assignés au groupe tamoxifène + SFO et 621 (50,4 %) au groupe tamoxifène seul. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude n'ont pas changé par rapport à l'étude précédente (Tableau 21).

Concernant la DFS, et après un suivi médian de 106,4 mois, 232 (18,1 %) patientes au total ont présenté des événements dont 139 (21,5 %) dans le groupe tamoxifène seul et 93 (14,6 %) dans le groupe tamoxifène + SFO :

- 186 patientes ont présenté des cas de rechute locale, régionale et à distance, dont 112 (17,3 %) dans le groupe tamoxifène seul et 74 (11,7 %) dans le groupe tamoxifène + SFO ;
- 14 patientes ont été diagnostiquées d'un cancer du sein controlatéral, dont 5 (0,8 %) dans le groupe tamoxifène seul et 9 (1,4 %) dans le groupe tamoxifène + SFO ;
- 7 patientes sont décédées sans rechute, dont 5 (0,8 %) dans le groupe tamoxifène seul et 2 (0,3 %) dans le groupe tamoxifène + SFO ;
- 25 patientes ont été diagnostiquées d'un autre cancer primitif, dont 17 (2,6 %) dans le groupe tamoxifène seul et 8 (1,3 %) dans le groupe tamoxifène + SFO. Le type le plus courant d'autre cancer primitif était le cancer de la thyroïde.

Le taux de DFS à 8 ans était significativement plus élevé dans le groupe tamoxifène + SFO que dans le groupe tamoxifène seul (85,4 % *vs* 80,2 % ; RR 0,67 ; IC 95 % 0,51-0,87 ; p=0,003). Une analyse en sous-groupe a montré un bénéfice significatif de l'association tamoxifène + SFO chez les patientes HER2- (85,2 % *vs* 80,9 % ; RR 0,70 ; IC 95 % 0,50-0,98) contrairement aux patientes HER2+ (82 % *vs*

81,6 % ; RR 0,95 ; IC 95 % 0,48-1,86) et chez les patientes âgées de 40-45 ans (89,1 % *vs* 80,1 % ; RR 0,50 ; IC 95 % 0,34-0,73) par apport aux patientes d'âge < 35 ans (78,2 % *vs* 72,8 % ; RR 0,74 ; IC 95 % 0,41-1,33) et 35-39 ans (81,2 % *vs* 83,2 % ; RR 0,99 ; IC 95 % 0,62-1,60).
Le taux de DFS à 8 ans à partir de la randomisation était également significativement plus élevé dans le groupe tamoxifène + SFO que dans le groupe tamoxifène seul (84,1 % *vs* 78,1 % ; RR 0,67 ; IC 95 % 0,52-0,87 ; p=0,003).

À 8 ans, des décès ont été rapportés chez 70 patientes. Le taux d'OS à 8 ans n'était pas significativement plus élevé dans le groupe tamoxifène + SFO que dans le groupe tamoxifène seul (96,5 % *vs* 95,3 % ; RR 0,78 ; IC 95 % 0,49-1,25 ; p=0,305).
Le taux d'OS à 8 ans à partir de la randomisation n'était également pas significativement plus élevé dans le groupe tamoxifène + SFO que dans le groupe tamoxifène seul (94,9 % *vs* 94,3 % ; RR 0,79 ; IC 95 % 0,49-1,26 ; p=0,317).

À 8 ans, une rechute du cancer du sein à distance a été signalée chez 133 (10,4 %) patientes, dont 79 (12,2 %) dans le groupe tamoxifène seul et 54 (8,5 %) dans le groupe tamoxifène + SFO. De plus, 4,3 % des patientes du groupe tamoxifène seul et 1,9 % du groupe tamoxifène + SFO ont présenté plusieurs sites de métastases à distance.

L'ajout de SFO au tamoxifène a montré à 8 ans un bénéfice significatif par rapport au tamoxifène seul en termes de :

- DRFI (87,5 % *vs* 83,4 % ; RR 0,70 ; IC 95 % 0,52-0,93) ;
- BCFI (86,3 % *vs* 82,4 % ; RR 0,71 ; IC 95 % 0,54-0,94) ;
- survie sans métastase à distance ([DMFS] 89,4 % *vs* 85,1 % ; RR 0,71 ; IC 95 % 0,52-0,96).

Aucun avantage en termes de survie sans rechute locorégionale ([LRFS] 92,8 % *vs* 89,3 % ; RR 0,71 ; IC 95 % 0,50-1,00) n'a été mis en évidence.
Des résultats similaires ont été observés après analyse de ces 4 paramètres à partir de la randomisation.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 8 ans en termes de DFS (85,4 % *vs* 80,2 % ; RR 0,67 ; p=0,003) mais pas en termes d'OS (96,5 % *vs* 95,3 % ; RR 0,78 ; p=0,305) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. [BAEK2022] (NP1)

L'étude japonaise de Ozaki *et al*., rétrospective et monocentrique visait à évaluer la durée et les effets de la SFO (< ou > à 3 ans) associée au tamoxifène (minimum 5 ans) chez 215 patientes (inclusion entre 2004 et 2015) non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ (RE+ et/ou RP+) de stade I à III. Les patientes devaient avoir été traitées par mastectomie partielle ou totale, associée à un curage axillaire ou une procédure du ganglion sentinelle. Dans cette étude, l'absence de ménopause était définie par la présence de cycles menstruels réguliers ou de taux hormonaux pré-ménopausiques après une chimiothérapie. Les schémas utilisés pour la CTA ou la CTNA étaient les suivants : fluorouracile + épirubicine + cyclophosphamide (FEC), doxorubicine + cyclophosphamide (AC) conventionnels ou AC en dose-dense, suivi de paclitaxel hebdomadaire ou

de docétaxel toutes les 3 semaines. Le trastuzumab a été administré aux patientes présentant un statut HER2+.
Toutes les patientes ont reçu une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène (20 mg/jour) pendant plus de 5 ans. La SFO utilisée était soit la goséréline à la dose de 3,6 mg une fois par mois ou 10,8 mg une fois tous les 3 mois soit la leuproréline à la dose de 3,75 mg une fois par mois ou 11,25 mg une fois tous les 3 mois. Sur l'ensemble des patientes, 152 (71 %) ont reçu une SFO pendant ≤ 3 ans et 63 (29 %) ont reçu une SFO > 3 ans. La durée du traitement par tamoxifène et par SFO a été laissée à l'appréciation du médecin prescripteur.
Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont recensées dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [OZAKI2018]

Caractéristiques cliniques	**N**	**%**
Âge, années		
Médiane = 42 (intervalle 24-53)		
≤40	86	40
>40	129	60
Taille tumorale pathologique		
T0	1	0,5
Tis	2	1
T1	146	68
T2	52	24
T3	12	6
T4	2	1
Statut ganglionnaire pathologique		
N0	164	76
N1	42	20
N2	8	4
N3	1	0,5
Taux de Ki-67, %		
Médiane = 8 (intervalle 0-80)		
0-20	112	52
>20	20	9
Inconnu	83	39
Statut HER2		
Positif	15	7
Négatif	200	93
Grade nucléaire		
G1	136	63
G2	49	23
G3	17	8
Inconnu	11	5

CTA ou CTA antérieure		
Oui	66	31
Non	149	69
Durée de la SFO		
Médiane = 896 jours (intervalle 104-3 676)		
≤ 3 ans	152	71
> 3 ans	63	29

Abréviations : HER2, human epidermal growth factor 2 ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; SFO, suppression de la fonction ovarienne

L'analyse primaire a été menée sur 118 patientes sélectionnées par correspondance de score de propension et réparties en 2 bras équilibrés de durée de SFO : ≤ 3 ans (N=59) ou > 3 ans (N=59). La durée médiane du suivi des patientes était de 71 mois (20,3-144,3). Concernant la DFS, 13 évènements (rechute loco-régionale, cancer du sein controlatéral, rehute à distance ou seconde tumeur maligne) ont été rapportés au total, dont 6 dans le groupe traité par SFO ≤ 3 ans et 7 dans le groupe avec SFO > 3 ans. Les résultats ne montraient pas de différence significative en termes de DFS entre les groupes traités par une SFO de moins et de plus de 3 ans (RR 0,82 ; IC 95 % 0,21-2,89 ; p=0,767) avec une DFS à 6 ans de 93,2 % pour le groupe traité par SFO ≤ 3 ans *vs* 94 % pour celui par SFO > 3 ans. En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à la DFS dans les groupes de patientes sélectionnées par score de propension étaient un âge ≤ 40 ans (RR 4,21 ; IC 95 % 1,08-19,31 ; p=0,038) et une taille tumorale pT >2 cm (RR > 20 ; IC 95 % NE ; p<0,0001).

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène pendant 5 ans, il n'existait aucune différence significative en termes de DFS à 6 ans entre l'ajout d'une SFO ≤ 3 ou > 3 ans (93,2 % *vs* 94 % ; RR 0,82 ; p=0,767). [OZAKI2018] (NP4)

L'étude de Ferreira *et al*., rétrospective, multicentrique et menée au Portugal, a étudié l'efficacité de l'ajout d'une SFO à une hormonothérapie adjuvante initiale (tamoxifène ou IA sans précision du médicament) chez 1 717 patientes (inclusion entre 2006 et 2015) non ménopausées atteintes de cancer du sein RE+ de stade I à III. Parmi ces patientes, 294 (17,1 %) ont reçu une SFO adjuvante, en majorité par goséréline, et 1 423 patientes (82,9 %) n'avaient pas reçu de SFO. La durée de l'hormonothérapie adjuvante n'était pas précisée. Dans cette étude le statut de non ménopause était défini par un âge inférieur à 50 ans au diagnostic. Pour les 294 patientes traitées aussi par une SFO :

- le délai médian avant l'introduction de la SFO était de 5,1 mois (IQR 1,4-8,6 ; max, 14,0) ;
- 261 (15,2 %) l'ont reçue en association avec le tamoxifène, tandis que 33 (1,9 %) l'ont reçue en association avec un IA ;
- pour celles dont la date de traitement était disponible, environ 6 % recevaient encore une SFO au moment de l'analyse ;
- pour celles dont la date de fin de traitement était disponible (35,2 %), la durée médiane du traitement était d'environ 25 mois (IQR 20-27 mois).

Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans cette étude sont présentées dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [FERREIRA2019-CBC]

Caractéristiques cliniques	Tamoxifène seul N (%)	SFO N (%)	SFO N (%)	
			Tamoxifène + SFO	IA + SFO
Nombre de patientes	1 423 (82,9)	294 (17,1)	261 (15,2)	33 (1,9)
Âge, années				
≤35	93 (6,5)	102 (34,7)	92 (32,3)	10 (32,3)
>35 à ≤40	233 (16,4)	109 (37,1)	100 (38,3)	9 (27,3)
>40 à ≤50	1 097 (77,1)	83 (28,2)	69 (26,4)	14 (42,4)
Taille tumorale pathologique				
T0/1	913 (65,9)	190 (66,9)	169 (67,3)	21 (63,6)
T2	422 (30,5)	79 (27,8)	70 (27,9)	9 (27,3)
T3/4	50 (3,6)	15 (5,3)	12 (4,8)	3 (9,1)
Inconnue	38 (2,7)	10 (3,4)	10 (3,8)	0
Statut ganglionnaire pathologique				
N0	845 (60,2)	176 (60,5)	160 (62)	16 (48,5)
N1	380 (27)	74 (25,4)	64 (24,8)	10 (30,3)
N2	133 (9,5)	29 (10)	25 (9,7)	4 (12,1)
N3	46 (3,3)	12 (4,1)	9 (3,5)	3 (9,1)
Inconnu	19 (1,3)	3 (1)	3 (1,2)	0
Stade TNM				
I	603 (43,6)	129 (45,1)	117 (46,3)	12 (36,4)
II	583 (42,1)	113 (39,5)	100 (39,5)	13 (39,4)
III	198 (14,3)	44 (15,4)	36 (14,2)	8 (24,2)
Inconnu	39 (2,7)	8 (2,7)	8 (3,1)	0
Histologie				
NST	1 217 (85,5)	268 (91,2)	238 (91,2)	30 (90,9)
Lobulaire	126 (8,9)	13 (4,4)	11 (4,2)	2 (6,1)
Autres	80 (5,6)	13 4,4)	12 (4,6)	1 (3,1)
Grade histologique				
1	268 (20,1)	44 (15,6)	37 (14,9)	7 (21,2)
2	849 (63,6)	168 (59,6)	152 (61)	16 (48,5)
3	129 (16,4)	70 (24,8)	60 (24,1)	10 (30,3)
Inconnu	87 (6,1)	12 (4,1)	12 (4,6)	0
Statut RH				
RE/RP+	1 159 (89)	240 (86,6)	210 (85,7)	30 (93,7)
RE+ ou RP+	143 (11)	37 (13,4)	35 (14,3)	2 (6,3)
Statut HER2				
Négatif	1 120 (85,6)	227 (81,1)	202 (81,5)	25 (78,1)
Positif	189 (14,4)	53 (18,9)	46 (18,6)	7 (21,9)

Inconnu	114 (8)	14 (4,8)	13 (5)	1 (3)
Chirurgie				
Chirurgie conservatrice	701 (51,6)	121 (43,4)	105 (42,5)	16 (50)
Mastectomie	658 (48,4)	158 (56,6)	142 (57,5)	16 (50)
Inconnue	64 (4,5)	15 (5,1)	14 (5,4)	1 (3)
Radiothérapie				
Oui	1 065 (74,8)	204 (69,4)	80 (30,7)	10 (30,3)
Non	358 (25,2)	90 (30,6)	181 (69,3)	23 (69,7)
CTA ou CTNA				
Non	388 (27,3)	62 (21,1)	58 (22,2)	4 (12,1)
Oui	1 035 (72,7)	232 (78,9)	203 (77,8)	29 (87,9)
Oui CTNA	276 (19,4)	83 (28,2)	68 (26,1)	15 (45,5)

Abréviations : SFO, suppression de la fonction ovarienne ; IA, inhibiteurs de l'aromatase ; RH, récepteurs hormonaux ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA ; chimiothérapie néoadjuvante

Après un suivi médian de 38,3 mois (IQR 19,6-66,4 mois ; minimum-maximum, 1,8-125 mois), 88 décès ont été enregistrés, 11 (3,6 %) dans la cohorte avec SFO et 77 (5,3 %) dans la cohorte sans SFO. L'OS à 5 ans était de 95,3 % (IC 95 % 89,7-97,9) dans la cohorte avec SFO et de 93,2 % (IC 95 % 90,8-94,9) dans la cohorte sans SFO, ne montrant ainsi aucune différence significative en analyse univariée (RR non ajusté 0,81 ; IC 95 % 0,43-1,53 ; p=0,518). En analyse multivariée ajustée pour différents critères (l'âge au moment du diagnostic, le stade, le grade histologique, le statut HER2, l'utilisation d'une chimiothérapie (néo)adjuvante, le type de chirurgie et l'année du diagnostic) les résultats indiquaient un effet significatif en OS à 5 ans en faveur de l'ajout de SFO (RR ajusté 0,44 ; IC 95 % 0,19-0,96 ; p=0,04). Des résultats similaires ont été observés en analyse de sensibilité incluant uniquement les patientes en vie à 1 an (RR ajusté 0,44 ; IC 95 % 0,20-0,97) et avec un suivi minimum de 3 ans (RR ajusté 0,43 ; IC 95 % 0,18-1,01) et de 5 ans (RR ajusté 0,39 ; IC 95 % 0,12-1,23).

Dans une analyse menée sur des groupes sélectionnés et équilibrés par scores de propension, les résultats indiquaient 8 décès (3,2 %) dans le groupe avec SFO contre 22 (8,8 %) dans le groupe sans SFO. Le taux d'OS à 5 ans était respectivement de 95,4 % (IC 95 % 89-89,2) *vs* 86,7 % (IC 95 % 78,1-92,1), indiquant un effet significatif en faveur de l'ajout de SFO (RR 0,38 ; IC 95 % 0,17-0,86 ; p=0,021).

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III, l'ajout d'une SFO à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ou d'un IA a montré uniquement en analyse multivariée (l'âge au moment du diagnostic, le stade, le grade histologique, le statut HER2, l'utilisation d'une chimiothérapie (néo)adjuvante, le type de chirurgie et l'année du diagnostic), un bénéfice significatif en termes d'OS à 5 ans (95,3 % *vs* 93,2 % ; RR ajusté 0,44 ; p=0,04) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale sans SFO. [FERREIRA2019-CBC] (NP4)

1.3.1.4. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes ménopausées

1.3.1.4.1. Risques de rechute résiduels après hormonothérapie initiale chez les patientes ménopausées

La méta-analyse de l'EBCTCG avait pour but de comparer les résultats après 5 ans d'hormonothérapie adjuvante initiale (tamoxifène, anastrozole, exémestane ou létrozole) selon différents protocoles chez des patientes ménopausées atteintes de cancers du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés). Les auteurs ont sélectionné les données individuelles de 31 920 patientes (entre 2012 et 2014) issues de 9 essais cliniques randomisés. Ils ont établi différentes comparaisons de traitements telles que :

- comparaison A : 5 ans d'IA *versus* 5 ans de tamoxifène ;
- comparaison B : 5 ans d'IA *versus* 2-3 ans de tamoxifène complété par des IA jusqu'à 5 ans ;
- comparaison C : 2-3 ans de tamoxifène complété par des IA jusqu'à 5 ans *versus* 5 ans de tamoxifène ;
- comparaison D : 5 ans d'IA *versus* 2 ans d'IA complété par du tamoxifène jusqu'à 5 ans ;
- comparaison E : 2 ans d'IA complété par du tamoxifène jusqu'à 5 ans *versus* 5 ans de tamoxifène.

Lorsque les patientes sous tamoxifène voyaient leur risque de rechute réduit en passant après 2 à 3 ans à un IA, le passage du tamoxifène seul à un IA a été systématiquement proposé dans deux essais (BIG 1-98 : 25 % [619/2 459] de changement ; ABCSG-8 : 18 % [341/1949] de changement). Dans 8 essais, l'observance était similaire dans les deux groupes comparés, mais dans l'essai TEAM, 56 % (2 698/4 814) des patientes ayant reçu du tamoxifène puis un IA contre 30 % (1 438/4 852) de celles ayant reçu uniquement un IA ont interrompu le traitement prématurément.

Pour la comparaison A, 5 ans d'IA *versus* 5 ans de tamoxifène, les auteurs répertoriaient 9 885 patientes provenant de 2 essais. L'analyse indiquait moins de rechutes dans le groupe ayant reçu des IA (N=827) que dans celui ayant reçu du tamoxifène (N=964 ; p<0,00001). Le risque de rechute à 5 ans était de 9 % *vs* 12,1 % ; et à 10 ans de 19,1 % *vs* 22,7 % (différence à 10 ans : 3,6 % ; IC 95 % 1,7-5,4 ; 2p<0,00001) en faveur du traitement par IA (RR 0,80 ; IC 95 % 0,73-0,88) par rapport à un traitement par tamoxifène. Le risque de rechute était significativement plus faible pendant les années post chirurgie 0-1 (RR 0,64 ; IC 95 % 0,52-0,78) et 2-4 (RR 0,80 ; IC 95 % 0,68-0,93) contrairement aux années suivante (*i.e.* après la fin du traitement assigné).
De plus, à 10 ans, les risques de rechute à distance (RR 0,86 ; IC 95 % 0,77-0,96 ; 2p=0,007), locale (RR 0,74 ; IC 95 % 0,58-0,95 ; 2p=0,020) et controlatérale (RR 0,62 ; IC 95 % 0,48-0,80 ; 2p=0,0003) étaient tous significativement réduits dans le groupe IA par rapport au groupe tamoxifène.
Enfin, à 10 ans, la mortalité par cancer du sein (RR 0,85 ; IC 95 % 0,75-0,96 ; 2p=0,009) et la mortalité toutes causes confondues (936 *vs* 1000 décès ; RR 0,89 ; IC 95 % 0,81-0,97 ; 2p=0,010) étaient significativement plus faibles dans le groupe IA par rapport au groupe tamoxifène.

Pour la comparaison B, 5 ans d'IA *versus* 2-3 ans de tamoxifène complété d'IA jusqu'à 5 ans, les auteurs répertoriaient 12 779 patientes provenant de 3 essais. Le risque de rechute à 5 ans était de 10,7 % *vs* 9,6 % et à 7 ans 14,5 % *vs* 13,8 % (différence à 7 ans : 0,7 % ; IC 95 % 0,9-2,2 ; 2p=0,045) en faveur d'un traitement par IA comparé à un traitement tamoxifène puis IA (RR 0,9 ; IC 95 % 0,81-0,99). Le risque de rechute était significativement réduit pendant les années 0-1 (RR 0,74 ; IC 95 %

0,65-0,89 ; 2p=0,002) où les traitements entres les deux groupes différaient, ce qui n'était plus le cas pendant les années 2-4 où les traitements étaient similaires (RR 0,99 ; IC 95 % 0,85-1,15). Il n'y a pas eu d'effet supplémentaire significatif après la cinquième année, mais peu de suivi au-delà de la septième année. Le nombre total de rechute était de 705 pour le groupe ayant reçu uniquement des IA contre 765 pour le groupe ayant reçu du tamoxifène puis IA (2p=0,045).
À 7 ans, la mortalité par cancer du sein (RR 0,89 ; IC 95 % 0,78-1,03 ; 2p=0,11), la mortalité toutes causes confondues (RR 0,96 ; IC 95 % 0,86-1,07 ; 2p=0,46) et la mortalité sans rechute (RR 1,07 ; IC 95 % 0,90-1,28 ; 2p=0,42) n'étaient pas significativement plus faibles dans le groupe IA comparé au groupe tamoxifène puis IA.

Pour la comparaison C, 2-3 ans de tamoxifène complété d'IA jusqu'à 5 ans *versus* 5 ans de tamoxifène, les auteurs répertoriaient 11 798 patientes provenant de 6 essais. Quatre essais n'ont procédé à la randomisation qu'après 2 ans de tamoxifène, mais deux l'ont fait à l'année 0. Pour des raisons de comparabilité avec les quatre autres, seules les patientes ayant terminé 2 ans de tamoxifène sans rechute ni second cancer primitif ont été incluses. Le nombre de rechute a été de 753 dans le groupe IA suivi de tamoxifène contre 863 dans le groupe tamoxifène (2p=0,0001). Le risque de rechute à 5 ans était de 12,1 % *vs* 9,5 % et à 10 ans 19 % *vs* 17 % (différence à 10 ans : 2 % ; IC 95 % 0,2-3,8 ; 2p=0,0001) en faveur du traitement tamoxifène suivi d'IA par rapport à un traitement par tamoxifène (RR 0,82 ; IC 95 % 0,75-0,91). L'ajout d'un IA au tamoxifène a significativement réduit le risque de rechute au cours des années 2 à 4 (RR 0,56 ; IC 95 % 0,46-0,67 ; p<0,0001), sans effet significatif après 5 ans, et avec peu de suivi au-delà de 10 ans. Les taux de rechute à distance (RR 0,86 ; IC 95 % 0,77-0,97 ; 2p=0,02) et de rechute controlatérale (RR 0,67 ; 0,51-0,87 ; 2p=0,002) étaient significativement réduits dans le groupe IA suivi de tamoxifène par rapport au groupe tamoxifène.
À 10 ans, la mortalité par cancer du sein (RR 0,84 ; IC 95 % 0,72-0,96 ; 2p=0,01), la mortalité sans rechute (RR 0,79 ; IC 95 % 0,67-0,93 ; 2p=0,005) et la mortalité toutes causes confondues (RR 0,82 ; IC 95 % 0,73-0,91 ; 2p=0,0002) étaient significativement plus faibles dans le groupe IA suivi de tamoxifène par rapport au groupe tamoxifène.

La comparaison D, 5 ans d'IA *versus* 2 ans d'IA complété par du tamoxifène jusqu'à 5 ans, reposait sur l'essai BIG 1-98 et était limitée aux 2 558 patientes sans rechute et toujours sous traitement après 2 ans d'IA. Les auteurs indiquaient que la comparaison ne suggérait pas de bénéfice à la continuation du traitement après 2 ans d'IA par rapport au remplacement par le tamoxifène. Les données à 10 ans étaient les suivants : pour la rechute (RR 0,95 ; IC 95 % 0,75-1,21), la mortalité par cancer du sein (RR 1,13 ; IC 95 % 0,81-1,58), la mortalité sans rechute (RR 0,96 ; IC 95 % 0,64-1,45) et la mortalité toutes causes confondues (RR 1,06 ; IC 95 % 0,82-1,37).

La comparaison E, 5 ans de tamoxifène *versus* 2 ans d'IA complété par du tamoxifène jusqu'à 5 ans, reposait sur 3 060 patientes issues de l'essai BIG 1-98. Les auteurs indiquaient que la proportion de réduction du risque de rechute lors des deux premières années où les traitements différaient (années 0-1) était similaire à celles des comparaisons précédentes. De plus toujours selon les auteurs « les différences observables en RR de rechute lors de la période où les traitements ne différaient plus pourraient être attribuables seulement au hasard ». Les données à 10 ans étaient les suivantes : pour la rechute (RR 0,99 ; IC 95 % 0,82-1,21), pour la mortalité par cancer du sein (RR 0,88 ; IC 95 % 0,68-1,14), la mortalité sans rechute (RR 0,75 ; IC 95 % 0,55-1,02), la mortalité toutes causes confondues (RR 0,82 ; IC 95 % 0,67-1,00).

Une analyse conjointe des 5 comparaisons par période temporelle de traitement a été menée. Lors des périodes où les traitements différaient, les résultats indiquaient un risque de rechute

significativement en faveur des IA par rapport au tamoxifène (RR 0,70 ; IC 95 % 0,64-0,77), mais pas de manière significative lorsque les traitements étaient similaires (RR 0,93 ; 0,86-1,01 ; 2p=0,08). Le taux de rechute était environ 30 % plus faible avec un IA qu'avec le tamoxifène au cours des années 0-1 (RR 0,70 ; IC 95 % 0,61-0,80 ; 2p<0,0001), et au cours des années 2-4 (RR 0,71 ; 0,62-0,80 ; 2p<0,0001). En combinant les essais dans lesquels les traitements différaient uniquement pendant les années 0-1 et pas pendant les années 2-4, aucune réduction de la rechute n'a été mise en évidence pendant les années 2-4 (RR 1,03 ; IC 95 % 0,87-1,22), les années 5-9 (RR 0,92 ; IC 95 % 0,83-1,01) et ≥ 10 ans (RR 0,85 ; IC 95 % 0,60-1,21).
L'administration d'IA a entrainé une diminution significative de la mortalité par cancer du sein pendant que les traitements étaient différents (RR 0,79 ; IC 95 % 0,67-0,92), étaient similaires (RR 0,89 ; IC 95 % 0,81-0,99), ainsi que pour l'ensemble des périodes combinées (RR 0,86 ; IC 95 % 0,80-0,94 ; p=0,0005) par rapport à l'administration de tamoxifène. La mortalité toutes causes confondues a également été significativement réduite en présence d'IA (RR 0,90 ; IC 95 % 0,84-0,95 ; 2p=0,0005) en comparaison au tamoxifène.

L'analyse par sous-groupe n'a été menée que sur les données des années où les traitements différaient et indiquait une rechute significativement réduite par chacun des IA testé vis-à-vis du tamoxifène (anastrozole : RR 0,71 ; IC 95 % 0,58-0,87 ; p<0,0001 ; exémestane : RR 0,67 ; IC 95 % 0,46-0,88 ; p<0,0001 ; létrozole : RR 0,73 ; IC 95 % 0,59-0,91 ; p<0,0001). Les auteurs indiquaient que la rechute locale était réduite par l'IA vis-à-vis du tamoxifène (RR 0,64 ; IC 95 % 0,46-0,88), tout comme la rechute à distance (RR 0,73 ; IC 95 % 0,63-0,84) et la rechute controlatérale (RR 0,64 ; IC 95 % 0,48-0,76).

Enfin les auteurs indiquaient une incidence à 10 ans de cancer de l'endomètre plus élevée avec les traitements par tamoxifène (1,2 %) qu'avec les IA (0,4 % ; différence absolue : 0,8 % ; IC 95 % 0,6-1,0 ; p<0,0001 ; RR 0,33 ; IC 95 % 0,21-0,51). Les résultats indiquaient une incidence plus élevée de fractures osseuses chez les patientes traitées par IA lors des années 0-4 (RR 1,42 ; IC 95 % 1,28-1,57 ; p<0,0001) qui persistait lors des années post-traitement 5 à 9 (RR 1,29 ; IC 95 % 1,09-1,53 ; 2p=0,003) par rapport aux patientes traitées avec du tamoxifène.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'un IA a entrainé un bénéfice significatif en termes de rechute (RR 0,70 ; 2p<0,0001), de mortalité par cancer du sein (RR 0,86 ; p=0,0005) et de mortalité toutes causes confondues (RR 0,90 ; 2p=0,0005) par rapport aux patientes traitées par tamoxifène. [EBCTCG2015] (NP1)

La méta-analyse de Qian *et al.,* évaluait les résultats d'une extension d'hormonothérapie adjuvante par IA (anastrozole ou létrozole), chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce ou localement avancé (stades non précisés) et ayant terminé une hormonothérapie adjuvante initiale contenant des IA et/ou du tamoxifène. Après une recherche systématique de la littérature sans limite temporelle, les auteurs ont sélectionné 8 essais cliniques randomisés (ABCSG16 ; ABCSG 6a ; AERAS ; DATA ; IDEAL ; LATER ; MA17R ; NSABP B42).
Les patientes ont reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ± IA pendant 5 ans (ABCSG16), de tamoxifène ou tamoxifène + aminoglutéthimide pendant 5 ans (ABCSG 6a), d'anastrozole ou anastrozole + tamoxifène pendant 5 ans (AERAS), de tamoxifène pendant 2-3 ans (DATA), de tamoxifène ou IA ou tamoxifène + IA pendant 5 ans (IDEAL), de tamoxifène, IA, SFO ou

une combinaison séquentielle pendant 5 ans (LATER), de tamoxifène suivi d'IA pendant 4-6 ans (MA.17R), d'IA ou d'IA + tamoxifène pendant 5 ans (NSABP42).
L'extension de l'hormonothérapie adjuvante était à base :

- d'anastrozole pendant 5 ou 2 ans (ABCSG16), pendant 3 ans (ABCSG6a), pendant 5 ans (AERAS), pendant 6 ou 3 ans (DATA) ;
- de létrozole pendant 5 ou 2,5 ans (IDEAL), pendant 5 ans (LATER, MA.17R, NSABP42).

La méta-analyse incluait les données de 15 966 patientes analysables pour la DFS, avec une hétérogénéité élevée de I^2=68 % (p=0,003). Les résultats de l'analyse groupée des données de DFS (sans indication temporelle) montraient que l'extension d'hormonothérapie adjuvante par IA améliorait significativement la DFS comparativement au groupe contrôle (RR 0,79 ; IC 95 % 0,68-0,91 ; p=0,001).

Les données relatives à l'OS étaient disponibles dans 7/8 essais. Un modèle à effets fixes a été utilisé pour l'analyse des données d'OS en raison de la faible hétérogénéité (I^2=0 %) entre les essais. L'analyse groupée a montré qu'une extension de l'hormonothérapie adjuvante à base d'IA n'augmentait pas le taux d'OS (RR 1,00 ; IC 95 % 0,99-1,01 ; p=0,84), ne diminuait pas le risque de décès non lié au cancer du sein (RR 1,16 ; IC 95 % 0,96-1,41 ; I^2=0 % ; p=0,13), ni le risque de rechute locale (RR 0,82 ; IC 95 % 0,64-1,06 ; I^2=42 % ; p=0,14) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale.
Cependant, l'extension de l'hormonothérapie adjuvante à base d'IA a entrainé une réduction significative du risque de rechute à distance (RR 0,75 ; IC 95 % 0,58-0,96 ; I^2=58 % ; p=0,02) et du risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral (RR 0,53 ; IC 95 % 0,40-0,70 ; I^2=0 % ; p<0,00001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale.

L'analyse en sous-groupe indiquait que les bénéfices significatifs observés sur les risques de rechute par l'extension de l'hormonothérapie adjuvante par IA étaient associés :

- aux tumeurs de taille T2 et T3/4 (RR 0,74 ; IC 95 % 0,54-1,0 ; p=0,05) par rapport aux tumeurs de taille T1 (RR 0,85 ; IC 95 % 0,66-1,09 ; p=0,20) ;
- aux tumeurs avec envahissement ganglionnaire pN+ (RR 0,77 ; IC 95 % 0,67-0,87 ; p<0,0001) par rapport aux tumeurs pN- (RR 0,89 ; IC 95 % 0,75-1,06 ; p=0,19) ;
- aux tumeurs de grade tumoral 1/2 (RR 0,80 ; IC 95 % 0,66-0,98 ; p=0,03) par rapport aux tumeurs de grade tumoral 3 (RR 0,93 ; IC 95 % 0,69-1,24 ; p=0,61) ;
- aux patientes ayant précédemment reçu une CT (RR 0,75 ; IC 95 % 0,62-0,91 ; p=0,003) par rapport aux patientes n'ayant pas reçu de CT préalable (RR 0,91 ; IC 95 % 0,71-1,16 ; p=0,44) ;

Cependant, les bénéfices significatifs observés sur les risques de rechute par l'extension de l'hormonothérapie adjuvante était indépendant :

- du type de l'hormonothérapie adjuvante initiale : tamoxifène + IA (RR 0,82 ; IC 95 % 0,70-0,96 ; p=0,01) ou IA seul (RR 0,81 ; IC 95 % 0,69-0,94 ; p=0,0002) ;
- de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale : durée ≥ 5 ans (RR 0,81 ; IC 95 % 0,67-0,97 ; p=0,002) ou < 5 ans (RR 0,78 ; IC 95 % 0,64-0,94 ; p=0,01).

L'analyse des toxicités et des EI étaient rapportés dans 7/8 essais. L'extension de l'hormonothérapie adjuvante était associée à une augmentation significative du risque de douleurs osseuses (RR 1,26 ; p=0,003 ; I^2=12 %), de fractures osseuses (RR 1,59 ; p=0,002 ; I^2=56 %), d'ostéoporose (RR 1,53 ; p=0,005 ; I^2=91 %) et de myalgie (RR 1,26 ; p=0,02 ; I^2=57 %). En revanche, l'extension de l'hormonothérapie adjuvante n'entrainait pas d'augmentation statistiquement significative du risque d'événements cardiovasculaires (RR 1,07 ; p=0,41 ; I^2=12 %) et d'hypertension (RR 0,99 ; p=0,92 ; I^2=32 %).
Les auteurs précisaient que des discontinuations de traitement liées aux EI étaient rapportées dans 5 des essais et montraient que l'extension de l'hormonothérapie adjuvante par IA entrainait une augmentation significative de ces discontinuations, comparé au placebo ou une absence de traitement (RR 1,51 ; p=0,0009 ; I^2=72 %).

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce ou localement avancé (stades non précisés), l'extension de la durée de l'**hormonothérapie adjuvante à base d'un IA (anastrozole ou létrozole) entrainait un bénéfice significatif en termes de DFS (RR 0,79 ; p=0,001), de rechute à distance (RR 0,75 ; p=0,02) et de risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral (RR 0,53 ; p<0,00001) mais pas en termes d'OS (RR 1,00 ; p=0,84), de mortalité non liée au cancer du sein (RR 1,16 ; p=0,13) et de rechute locale (RR 0,82 ; p=0,14) par rapport aux patientes ayant seulement reçu une hormonothérapie adjuvante initiale. [QIAN2020] (NP1)**

1.3.1.4.2. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par IA

1.3.1.4.2.1. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 7/8 ans

L'essai ABCSG 6a de Jakesz *et al.*, est une étude clinique prospective, randomisée et ouverte autrichienne qui avait pour objectif de comparer les effets d'une extension de 3 ans de l'hormonothérapie adjuvante initiale par anastrozole en comparaison à ceux d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène ou de tamoxifène + aminoglutéthimide chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade I-II.

Les patientes éligibles étaient des femmes ménopausées ayant reçu un traitement chirurgical pour un cancer du sein unilatéral primitif de stade I ou II (pT1 à pT3a) avec des ganglions axillaires négatifs ou positifs. Le statut ménopausique a été défini comme une aménorrhée depuis au moins 1 an ou des niveaux de gonadotrophine en cohérence avec une ménopause (une concentration de LH de 2 à 105 pg/mL, une concentration de FSH de 2 à 151 pg/mL, et une concentration de prostaglandine E2 de 2 à 210 pg/mL). Le traitement chirurgical consistait en une chirurgie conservatrice du sein ou en une mastectomie radicale modifiée avec des marges négatives obligatoires et un curage axillaire complet, y compris une dissection complète des niveaux I et II. Au moins 6 ganglions axillaires devaient avoir été analysés. Le statut HER2 des patientes n'était pas précisé.
Pendant l'hormonothérapie adjuvante initiale, les patientes ont reçu 5 ans de tamoxifène (40 mg/jour pendant les 2 premières années, puis 20 mg/jour par la suite) ou 5 ans de tamoxifène (même posologie) associé à de l'aminoglutéthimide (250 mg/jour pendant la semaine 1, 375 mg/jour pendant la semaine 2, puis 500 mg/jour par la suite, pendant les 2 premières années de traitement). Ce traitement devait être initié dans les 6 semaines après la chirurgie.

Parmi les 856 patientes incluses dans cette étude, 469 patientes ont été randomisées dans le bras sans extension de l'hormonothérapie adjuvante (groupe contrôle) et 387 dans celui d'extension de l'hormonothérapie adjuvante pour une durée de 3 ans par anastrozole à une dose de 1 mg/jour (groupe expérimental). Ce traitement devait être initié dans les 6 semaines après la fin de l'hormonothérapie adjuvante initiale. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont recensées dans le Tableau 24.

Tableau 24 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [JAKESZ2007]

Caractéristiques cliniques	Sans extension HT adjuvante (N=469)	Extension 3 ans d'anastrozole (N=387)
Âge médian, années (intervalle)	68,5 (51,8-85,5)	67,8 (51,8-83,2)
Nombre de ganglions positifs, N (%)		
0	323 (68,9)	255 (65,9)
1-3	112 (23,9)	104 (26,9)
4-10	27 (5,8)	22 (5,7)
> 10	7 (1,5)	6 (1,6)
Taille tumorale, N (%)[a]		
T1	296 (63,1)	241 (62,3)
T2	166 (35,4)	137 (35,4)
T3	7 (1,5)	9 (2,3)
Grade tumoral, N (%)[b]		
G1	86 (18,3)	60 (15,5)
G2	256 (54,6)	220 (56,8)
G3	92 (19,6)	79 (20,4)
Inconnu	35 (7,5)	28 (7,2)
Type de chirurgie, N (%)		
Chirurgie conservatrice	266 (56,7)	222 (57,4)
Mastectomie radicale modifiée	203 (43,3)	165 (42,6)
HT adjuvante initiale, N (%)		
Tamoxifène seul	240 (51,2)	210 (54,3)
Tamoxifène + aminoglutéthimide	229 (48,8)	177 (45,7)
Statut des récepteurs RE/RP, N (%)		
RE+/RP+	359 (76,5)	309 (79,8)
RE+/RP-	87 (18,6)	52 (13,4)
RE-/RP+	8 (1,7)	10 (2,6)
Inconnu	15 (3,2)	16 (4,1)

Abréviations : HT, hormonothérapie ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone

[a]T1 = 0 à ≤ 2 cm ; T2 = > 2 à ≤ 5 cm ; T3 = > 5 cm.
[b]G1 = bien différencié ; G2 = moyennement différencié ; G3 = faiblement différencié.

Dans cette étude, le suivi médian a été de 62,3 mois.

À 5 ans, les patientes qui ont reçu une extension de 3 ans à base d'anastrozole ont présenté statistiquement moins de rechutes (c'est-à-dire une première occurrence d'événements métastatiques locorégionaux, controlatéraux ou à distance) que les patientes qui n'ont pas reçu d'extension de l'hormonothérapie adjuvante ; ces patientes avaient un risque de rechute réduit de 38 % (RR 0,62 ; IC 95 % 0,40-0,96 ; p=0,031). Le taux de RFS était de 11,8 % pour les patientes du groupe contrôle *vs* 7,1 % pour les patientes ayant reçu une extension à base d'anastrozole.

L'analyse en sous-groupes montre que le bénéfice significatif d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante en termes de RFS était associé :

- aux tumeurs de grade 1, 2 ou inconnu (RR 0,59 ; IC 95 % 0,36-0,98 ; p=0,04) par rapport aux tumeurs de grade 3 (RR 0,73 ; IC 95 % 0,29-1,85 ; p=0,502) ;
- aux patientes ayant un statut RE+/RP+ (RR 0,32 ; IC 95 % 0,18-0,58 ; p<0,001) et RE+/RP- (RR 3,49 ; IC 95 % 1,31-9,30 ; p=0,008) par rapport à celles avec un statut RE-/RP+ (RR 0,97 ; IC 95 % 0,08-11,27 ; p=0,978) ;
- aux patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul (RR 0,40 ; IC 95 % 0,22-0,73 ; p=0,002) par rapport à celles ayant reçu du tamoxifène + aminoglutéthimide (RR 1,13 ; IC 95 % 0,56-2,25 ; p=0,740).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence en fonction de l'âge (< 60 ans *vs* ≥ 60 ans) et du statut ganglionnaire (N+ *vs* N-).

Le taux d'OS n'était pas significativement augmenté chez les patientes traitées par une extension de l'hormonothérapie adjuvante par rapport aux patientes sans extension de l'hormonothérapie adjuvante (RR 0,89 ; IC 95 % 0,59-1,34 ; p=0,570). Dans le groupe contrôle, 55 décès (11,7 %) ont été rapportés (25 liés au cancer du sein et 30 non liés) tandis que dans le groupe expérimental, 40 décès (10,3 %) ont été enregistrés (12 liés au cancer du sein et 28 non liés).

<u>Toxicité</u>

Au total, 237 patientes se sont retirées de l'essai avant la fin de la période de 3 ans (128 [33,1 %] dans le groupe expérimental et 109 [23,2 %] dans le groupe contrôle). Des EI ont été à l'origine de 45 arrêts dans le groupe expérimental (deux de ces arrêts étaient également dus à une rechute), mais d'aucun des arrêts dans le groupe contrôle. Il y a eu 25 et 42 arrêts en raison d'une rechute de la maladie ou de l'apparition d'une tumeur secondaire dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle, respectivement, ainsi que 8 et six 6 décès, dans chaque groupe respectivement.

Au total, 13 EI graves (fracture, thrombose, embolie ou infarctus du myocarde) sont survenus au cours de l'essai (N=7 dans le groupe expérimental et N=6 dans le groupe contrôle). Parmi ces EI, un seul événement survenu dans le groupe expérimental (fracture) a été considéré par les investigateurs comme étant lié au traitement de l'étude. Tous les EI sont survenus plus

fréquemment chez les patientes du groupe expérimental en comparaison des patientes du groupe contrôle avec une différence significative (p<0,001) pour les bouffées de chaleur, l'asthénie, la somnolence, l'allergie, la toxicité cutanée, les éruptions cutanées, la chute des cheveux et les nausées (tous de grade 1).

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade I-II ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène ou de tamoxifène + aminoglutéthimide, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante pour une durée de 3 ans par anastrozole a entrainé un bénéfice significatif à 5 ans en termes de RFS (RR 0,62 ; p=0,031) mais pas en termes d'OS (RR 0,89 ; p=0,570) en comparaison à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans. De plus, tous les EI sont survenus plus fréquemment chez les patientes recevant une extension de l'**hormonothérapie adjuvante (p<0,001). [JAKESZ2007] (NP1)**

L'essai DATA de Tjan-Heijnen *et al*., est un essai de phase 3 ouvert, multicentrique, réalisé dans 79 hôpitaux aux Pays-Bas et qui avait pour objectif de comparer les effets d'une prolongation d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 2 à 3 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante par anastrozole pour une durée de 6 ans *versus* 3 ans chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés).

Les patientes étaient éligibles si elles avaient reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène pendant 2 à 3 ans et ne présentaient aucun signe de rechute de la maladie. La chimiothérapie, la radiothérapie ou les deux, avant ou après le traitement chirurgical au moment du diagnostic, étaient autorisées ; le trastuzumab n'était pas encore un traitement standard lors du recrutement. Le statut ménopausique a été défini comme un âge de 55 ans ou plus et une aménorrhée naturelle, une ovariectomie bilatérale quel que soit l'âge, ou un âge de 45 à 54 ans et des concentrations de FSH ou d'œstradiol en cohérence avec une ménopause.

Les 1 660 patientes incluses dans l'essai (inclusion entre 2006 et 2009) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir de l'anastrozole à une dose de 1 mg/jour pendant 6 ans (N=827 ; groupe expérimental) ou 3 ans (N=833 ; groupe contrôle). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [TJAN-HEIJNEN2017]

Caractéristiques cliniques	**Durée de la prolongation de l'HT adjuvante par anastrozole**	
	6 ans (N=827) N (%)	**3 ans (N=833) N (%)**
Âge médian, années (intervalle)	57,7 (51,9-64,3)	57,6 (51,2-64,5)
<49	141 (17 %)	160 (19 %)
50-59	342 (41 %)	328 (39 %)
≥60	344 (42 %)	345 (41 %)
Taille tumorale		
pT1	376 (46 %)	383 (46 %)
pT2	392 (47 %)	382 (46 %)
pT3/4	58 (7 %)	67 (8 %)

Inconnue	1 (<1 %)	1 (<1 %)
Statut ganglionnaire		
pN0/pN0(i+)	266 (32 %)	282 (34 %)
pN1	434 (53 %)	457 (55 %)
pN2/3	127 (15 %)	94 (11 %)
Grade histologique		
1	139 (17 %)	158 (19 %)
2	430 (52 %)	415 (50 %)
3	229 (28 %)	238 (29 %)
Inconnu	29 (4 %)	22 (3 %)
Statut des récepteurs hormonaux		
RE+ et RP+	627 (76 %)	633 (76 %)
RE+ ou RP+	200 (24 %)	200 (24 %)
Statut HER2		
Positif	18 (2 %)	22 (3 %)
Négatif	745 (90 %)	748 (90 %)
Inconnu	64 (8 %)	63 (8 %)
Histologie		
Lobulaire	154 (19 %)	140 (17 %)
Autre	673 (81 %)	693 (83 %)
Type de chirurgie mammaire		
Conservatrice	433 (52 %)	408 (49 %)
Mastectomie	394 (48 %)	425 (51 %)
Type de chirurgie axillaire		
Ganglion sentinelle	226 (27 %)	209 (25 %)
Ganglion sentinelle + curage axillaire	370 (45 %)	386 (46 %)
Curage axillaire	218 (26 %)	230 (28 %)
Aucune	13 (2 %)	8 (1 %)
Radiothérapie		
Locale	235 (28 %)	233 (28 %)
Locale + régionale axillaire	315 (38 %)	291 (35 %)
Régionale axillaire	21 (3 %)	14 (2 %)
Aucune/inconnue	256 (31 %)	295 (35 %)
CTNA/CTA antérieure		
Anthracycline + taxane	45 (5 %)	59 (7 %)
Anthracycline sans taxane	507 (61 %)	495 (59 %)
Taxane sans anthracycline	4 (1 %)	2 (<1 %)
Sans anthracycline ni taxane	9 (1 %)	14 (2 %)
Aucune	262 (32 %)	263 (32 %)
Thérapie ciblée anti-HER2 antérieure	3 (<1 %)	3 (<1 %)
Durée médiane HT adjuvante initiale, années (intervalle)	2,3 (2,1–2,5)	2,3 (2,1–2,5)

Abréviations : HT, hormonothérapie ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ;

HER2, human epidermal growth factor 2 ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; CTA, chimiothérapie adjuvante

Dans cette étude, le suivi médian adapté était de 4,2 ans (IQR 3,7-5,0). La DFS adaptée à 3 ans était de 90,7 % (IC 95 % 88,7-91,0) dans le groupe expérimental et de 88,9 % (IC 95 % 86,7-91,0) dans le groupe contrôle ; la DFS adaptée à 5 ans était de 83,1 % (IC 95 % 80,0-86,3) et 79,4 % (IC 95 % 76,1-82,8) respectivement, ne montrant pas de bénéfice significatif d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante d'une durée de 6 ans à base d'anastrozole *versus* 3 ans (RR 0,79 ; IC 95 % 0,62-1,02 ; p=0,066).
Néanmoins, une analyse de sous-groupe de la DFS adaptée à 5 ans a montré un bénéfice significatif d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante d'une durée de 6 ans *versus* 3 d'anastrozole chez les patientes :

- N+ (RR 0,75 ; IC 95 % 0,56-1,00 ; p=0,047) *vs* N- (RR 0,94 ; IC 95 % 0,59-1,50 ; p=0,79) ;
- RE+/RP+ (RR 0,70 ; IC 95 % 0,53-0,92 ; p=0,011) *vs* RE+ ou RP+ (RR 1,18 ; IC 95 % 0,71-1,96 ; p=0,53).

De plus, dans une analyse exploratoire post-hoc de sous-groupes, chez les patientes RE+, RP+ et N+ (N=849), la DFS adaptée à 5 ans, indépendamment de l'utilisation d'une CT antérieure, était de 84,4 % dans le groupe expérimental *vs* 76,2 % dans le groupe contrôle (RR 0,64 ; IC 95 % 0,46-0,89 ; p=0,0075) et si ces patientes avaient une taille tumorale ≥ T2 (N=429), la DFS adaptée à 5 ans était respectivement de 82,7 % *vs* 69,2 % (RR 0,53 ; IC 95 % 0,53-0,82 ; p=0,0031).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitements pour l'OS adaptée à 5 ans (RR 0,91 ; IC 95 % 0,65-1,29 ; p=0,60) avec un taux de 90,8 % (IC 95 % 83,3-93,3) dans le groupe expérimental *vs* 90,4 % (IC 95 % 88,1-92,8) dans le groupe contrôle.

De même, aucune différence significative n'a été montrée entre les deux groupes de traitement concernant l'incidence cumulée adaptée à 5 ans de survenue d'un second cancer du sein (RR 0,50 ; IC 95 % 0,23-1,07 ; p=0,068) avec un taux de 1,5 % (IC 95 % 0,5-2,4) dans le groupe expérimental *vs* 3,3 % (IC 95 % 1,7-4,9).

<u>Toxicité et observance</u>

En termes de sécurité, il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne le taux d'EI au cours des trois premières années suivant la randomisation. Cependant, pour l'ensemble de la période d'observation (0-6 ans), la survenue d'arthralgie ou de myalgie de tous grades (478/827 [58 %] *vs* 438/833 [53 %]) et d'ostéopénie ou d'ostéoporose (173/827 [21 %] *vs* 137/833 [16 %]) était plus élevée dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle. Toutefois, les EI de grade 3/4 étaient similaires entre les groupes pour l'arthralgie ou la myalgie (75/827 [9 %] *vs* 72/833 [9 %]) et l'ostéopénie ou l'ostéoporose (12/827 [2 %] *vs* 7/833 [1 %]). Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les EI cardiovasculaires. Les EI observés étaient principalement de grade 1/2 et aucun décès dû à un EI n'a été observé. Un nombre substantiel (chiffre non précisé) de patientes ont interrompu leur traitement prématurément en raison d'EI ou d'une décision d'arrêt de la patiente. La non-observance du traitement (méthodologie d'évaluation non décrite) était de 34 % (268/827) dans le groupe expérimental et de 16 % (131/833) dans le groupe contrôle. L'observance au traitement a diminué au fil du temps à un rythme constant dans les deux groupes.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par anastrozole pour une durée de 6 ans n'a pas entrainé de bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS adaptée (83,1 % *vs* 79,4 % ; RR 0,79 ; p=0,066), d'OS adaptée (90,8 % *vs* 90,4 % ; RR 0,91 ; p=0,60) et d'incidence cumulée adaptée de survenue d'un second cancer du sein (1,5 % *vs* 3,3 % ; RR 0,50 ; p=0,068) par rapport à une extension de 3 ans. [TJAN-HEIJNEN2017] (NP1)

Une seconde analyse à plus long terme, toujours réalisée par Tjan-Heijnen *et al*., avec suivi médian adapté de 10,1 ans (IQR 9,5-10,8) a été réalisée dans l'essai DATA (cité précédemment).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée à 10 ans entre le groupe expérimental et le groupe contrôle en ce qui concerne :

- la DFS adaptée (69,2 % *vs* 66,0 % ; RR 0,86 ; IC 95 % 0,72-1,01 ; p=0,073) ;
- l'OS adaptée (80,9 % *vs* 79,2 % ; RR 0,93 ; IC 95 % 0,75-1,16 ; p=0,53) ;
- la BCFI adaptée (16,6 % *vs* 16,8 % ; RR 0,91 ; IC 95 % 0,72-1,15 ; p=0,43) ;
- la mortalité spécifique au cancer du sein (7,8 % *vs* 8,2 % ; RR 1,00 ; IC 95 % 0,72-1,40 ; p=1,00).

Cependant en analyse de sous-groupe, les auteurs observaient un bénéfice significatif de l'extension de l'hormonothérapie adjuvante à 6 ans spécifiquement chez les patientes atteintes de tumeurs RE+ et RP+ (RR 0,77 ; IC 95 % 0,63-0,93 ; p=0,018) avec une DFS adaptée à 10 ans de 70,8 % (IC 95 % 67,0-74,3) *vs* 64,4 % (IC 95 % 60,4-68,1) chez les patientes du groupe contrôle. Chez les patientes RE+ ou RP+, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement (63,7 % *vs* 70,9 % ; RR 1,22 ; IC 95 % 0,86-1,73). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour l'OS adaptée à 10 ans entre les deux groupes de traitement pour les patientes RE+ et RP+ (82,7 % *vs* 78,7 % ; RR 0,83 ; IC 95 % 0,65-1,07) par rapport aux patientes RE+ ou RP+ (75,2 % *vs* 81,0 % ; RR 1,33 ; IC 95 % 0,86-2,05).

Enfin, dans une analyse exploratoire post-hoc de sous-groupe, chez les patientes RE+, RP+ et N+, l'administration de 6 ans d'anastrozole entrainait un bénéfice significatif en termes de DFS adaptée à 10 ans (RR 0,74 ; IC 95 % 0,59-0,93) par rapport à un traitement de 3 ans. De plus, si ces patientes avaient une taille tumorale ≥ T2 (26 % des patientes), ce bénéfice significatif était majoré (RR 0,64 ; IC 95 % 0,47-0,88). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour ces patientes en ce qui concerne l'OS adaptée à 10 ans.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par anastrozole pour une durée de 6 ans n'a pas entrainé de bénéfice significatif à 10 ans en termes de DFS adaptée (69,2 % *vs* 66,0 % ; RR 0,86 ; p=0,073), d'OS adaptée (80,9 % *vs* 79,2 % ; RR 0,93 ; p=0,53), de BCFI adaptée (16,6 % *vs* 16,8 % ; RR 0,91 ; p=0,43) et mortalité spécifique au cancer du sein (7,8 % *vs* 8,2 % ; RR 1,00 ; p=1,00) par rapport à une extension de 3 ans. [TJAN-HEIJNEN2023] (NP1)

L'essai GIM de Del Mastro *et al*., de phase 3 multicentrique, ouvert, randomisé, réalisé dans 69 hôpitaux en Italie, avait pour objectif de comparer les effets d'une prolongation d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pour une durée de 5 ans *versus* une durée de 2/3 ans chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III.

Les patientes étaient éligibles si elles répondaient aux critères suivants : statut ménopausique au moment de l'entrée dans l'étude, cancer du sein invasif RE+ de stade I-III histologiquement prouvé et opérable, hormonothérapie adjuvante par tamoxifène reçue pendant au moins 2 ans mais pas plus de 3 ans et 3 mois, aucun signe de rechute de la maladie (et ECOG ≤ 2). Une CT adjuvante ou néoadjuvante, une radiothérapie ou les deux étaient autorisées. Un traitement concomitant par bisphosphonates était autorisé. Le statut ménopausique était défini selon l'un des critères suivants : 55 ans ou plus et arrêt des menstruations, moins de 55 ans et arrêt des menstruations depuis au moins 1 an, moins de 55 ans avec des menstruations spontanées au cours de la dernière année et des concentrations de gonadotrophine (FSH et LH) ou d'œstradiol en cohérence avec une ménopause, ou une ovariectomie bilatérale antérieure, quel que soit l'âge.

Les 2 056 patientes incluses dans l'étude (inclusion entre 2005 et 2010) ont été randomisées pour recevoir une dose de létrozole de 2,5 mg/jour (ratio 1:1) pendant 2/3 ans (N=1 030 ; groupe contrôle) ou 5 ans (N=1 026 ; groupe expérimental). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 26.

Tableau 26 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [DEL MASTRO2021]

Caractéristiques cliniques	Durée de la prolongation de l'HT adjuvante par létrozole	
	2/3 ans (N=1 030) N (%)	**5 ans (N=1 026) N (%)**
Âge, années (intervalle)	60 (54–67)	61 (54–68)
Taille tumorale		
pT1	704 (68,3 %)	703 (68,5 %)
pT2	261 (25,3 %)	252 (24,6 %)
pT3-4	34 (3,3 %)	43 (4,2 %)
Inconnue	31 (3,0 %)	28 (2,7 %)
Type de chirurgie mammaire		
Conservatrice	777 (75,4 %)	772 (75,2 %)
Mastectomie	232 (22,5 %)	246 (24,0 %)
Inconnu	15 (1,5 %)	8 (0,8 %)
Statut ganglionnaire		
pN0	581 (56,4 %)	568 (55,4 %)
pN1-2-3	411 (39,9 %)	428 (41,7 %)
Inconnu	38 (3,7 %)	30 (2,9 %)
Grade tumoral		
G1	156 (15,1 %)	161 (15,7 %)

G2	564 (54,8 %)	589 (57,4 %)
G3	221 (21,5 %)	213 (20,8 %)
Inconnu	89 (8,6 %)	63 (6,1 %)
Statut des récepteurs hormonaux		
RE+/RP+	855 (83,0 %)	866 (84,4 %)
RE+ ou RP+	153 (14,9 %)	146 (14,2 %)
Inconnu	22 (2,1 %)	14 (1,4 %)
Statut HER2		
Positif	63 (6,1 %)	60 (5,8 %)
Négatif	851 (82,6 %)	833 (81,2 %)
Inconnu	116 (11,3 %)	133 (13,0 %)
Ki-67 (% de cellules positives)		
1-14	406 (39,4 %)	425 (41,4 %)
15-19	96 (9,3 %)	111 (10,8 %)
≥20	266 (25,8 %)	251 (24,5 %)
Inconnu	262 (25,4 %)	239 (23,3 %)
CTNA/CTA antérieure		
Non	455 (44,2 %)	450 (43,9 %)
Oui	557 (54,1 %)	565 (55,1 %)
Inconnu	18 (1,7 %)	11 (1,1 %)
Durée de tamoxifène antérieur, **HT adjuvante initiale** années	2,4 (1,9–3,3)	2,5 (1,9–3,3)

Abréviations : HT, hormonothérapie ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; CTA, chimiothérapie adjuvante

Après un suivi médian de 11,7 ans (IQR 9,5-13,1), concernant la DFS, des évènements (rechute locale, métastase à distance, tumeur mammaire controlatérale ou ipsilatérale (à l'exception du carcinome canalaire *in situ*), seconde tumeur maligne primitive, décès quelle qu'en soit la cause, perte de suivi de la patiente ou fin de l'étude) sont survenus chez 23,0 % (474/2 056) des patientes de la population totale avec 25,4 % (262 (25/1 030) dans le groupe contrôle et 20,7 % (212/1 026) dans le groupe expérimental. Dans la population en ITT, la DFS à 12 ans était significativement augmentée chez les patientes ayant reçu 5 ans de létrozole par rapport à celles ayant reçu 2/3 ans de létrozole (67 % *vs* 62 % ; RR 0,78 ; IC 95 % 0,65-0,93 ; p=0,0064).
Au total, 263 (12,8 %) décès sont survenus, dont 147 dans le groupe contrôle et 116 dans le groupe expérimental. L'OS à 12 ans était significativement augmentée chez les patientes ayant reçu 5 de létrozole par rapport à celles ayant reçu 2/3 ans de létrozole (88 % *vs* 84 % ; RR 0,77 ; IC 95 % 0,60-0,98 ; p=0,036).

Toxicité et observance

Les EI ont pu être évalués chez 983 (95,4 %) patientes du groupe contrôle (27 patientes ont été exclues parce que le traitement n'a jamais commencé et 20 en raison de données manquantes) et

977 (95,2 %) patientes du groupe expérimental (35 patientes ont été exclues parce que le traitement n'a jamais commencé et 14 en raison de données manquantes). Les EI de grade 3 et 4 les plus fréquents étaient l'arthralgie (22 [2,2 %] dans le groupe contrôle *vs* 29 [3,0 %] dans le groupe expérimental) et la myalgie (7 [0,7 %] *vs* 9 [0,9 %]). Une ostéoporose est survenue chez 47 (4,7 %) patientes du groupe contrôle et 81 (8,3 %) du groupe expérimental. Aucune différence n'a été observée dans l'incidence des fractures osseuses (5 [0,5 %] dans le groupe contrôle *vs* 9 [0,9 %] dans le groupe expérimental ; p=0,28), de l'hypercholestérolémie (32 [3,1 %] *vs* 22 [2,0 %] ; p=0,17) et des événements cardiovasculaires (1 [0,1 %] *vs* 6 [0,6 %] ; p=0,069).

La durée médiane du traitement par létrozole était de 2,4 ans (IQR 1,9-2,8) dans le groupe contrôle et de 5,0 ans (IQR 2,5-5,0) dans le groupe expérimental. Le traitement par létrozole a été interrompu par 19,5 % (189/968) des patientes du groupe contrôle et 37,1 % (344/926) patientes du groupe expérimental en l'absence de progression de la maladie. Parmi les 344 patientes du groupe expérimental, 23 % (N=79) ont arrêté le létrozole dans les 2-3 premières années après la randomisation et 14 % (N=48) dans les années suivantes.
Les principaux motifs d'arrêt étaient les EI (8,9 % [87/968] dans le groupe contrôle *vs* 14,4 % [133/926] dans le groupe expérimental) et une décision d'arrêt de la patiente (3,8 % [37/968] dans le groupe contrôle *vs* 10,4 % [96/926] dans le groupe expérimental. Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient l'arthralgie (4,3 % (42/968] des patientes du groupe contrôle *vs* 7,7 % [71/926] des patientes du groupe expérimental) et la myalgie (<1 % dans les deux groupes).

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a entrainé un bénéfice significatif à 12 ans en termes de DFS (67 % *vs* 62 % ; RR 0,78 ; p=0,0064) et d'OS (88 % *vs* 84 % ; RR 0,77 ; p=0,036) par rapport à une extension de 2/3 ans. [DEL MASTRO2021] (NP1)

1.3.1.4.2.2. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 10 ans

L'essai MA.17 de Goss *et al*., est un essai randomisé de phase 3, en double aveugle, contrôlé par placebo, qui avait pour objectif de comparer une extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale de 4,5 à 6 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pour une durée de 5 ans *versus* placebo, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés).

Les patientes étaient éligibles selon les critères les suivants : hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène d'une durée de 4,5-6 ans, cancer du sein primitif histologiquement confirmé RE+ et/ou RP+, arrêt du traitement par tamoxifène moins de 3 mois avant l'inclusion ; un statut ECOG de 0, 1 ou 2 et un statut ménopausique confirmé. Les patientes ont été définies comme étant ménopausées si elles étaient âgées d'au moins 50 ans au début du traitement par tamoxifène, si elles étaient âgées de moins de 50 ans au début du traitement par tamoxifène mais étaient ménopausées au début du traitement par tamoxifène, étaient âgées de moins de 50 ans au début du traitement par tamoxifène mais avaient reçu une ovariectomie bilatérale, étaient non ménopausées et âgées de moins de 50 ans au début du traitement au tamoxifène mais étaient

devenues aménorrhéiques pendant la CT ou le traitement par tamoxifène, ou étaient âgées de n'importe quel âge mais avaient des niveaux de LH et FSH en cohérence avec une ménopause avant l'inclusion.

Les 5 170 patientes ont été randomisées (inclusion entre 1998 et 2002) pour recevoir 5 ans de létrozole à une dose de 2,5 mg/jour (N=2 583) ou un placebo (N=2 587). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont recensées dans le tableau 27.

Tableau 27 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [JIN2012]

Caractéristiques cliniques	**Létrozole (N=2 583) N (%)**	**Placebo (N =2 587) N (%)**
Âge, années		
<70	1 901 (73,6)	1946 (75,2)
≥70	682 (26,4)	641 (24,8)
Statut ganglionnaire		
Négatif	1 292 (50,0)	1 276 (49,3)
Positif	1 171 (45,3)	1 189 (46,0)
Inconnu	113 (4,4)	113 (4,4)
Manquant	7 (0,3)	9 (0,3)
Statut récepteurs hormonaux		
Négatif	2 516 (97,4)	2 519 (97,4)
Positif	2 (0,1)	6 (0,2)
Inconnu	45 (1,7)	46 (1,8)
Manquant	20 (0,8)	16 (0,6)
Durée tamoxifène en HT adjuvante initiale, années		
≤5	1 160 (44,9)	1 208 (46,7)
>5	1 420 (55,0)	1 374 (53,1)
Médiane	5	5
Manquant	3 (0,1)	5 (0,2)
Chimiothérapie adjuvante antérieure		

Non	1 402 (54,3)	1 418 (54,8)
Oui	1 177 (45,6)	1 166 (45,1)
Manquant	4 (0,2)	3 (0,1)
Chirurgie antérieure		
Conservatrice ou mastectomie segmentaire	1 482 (57,4)	1 499 (57,9)
Mastectomie	1 328 (51,4)	1 334 (51,6)
Curage axillaire	2 474 (95,8)	2 479 (95,8)

Abréviation : HT, hormonothérapie

En 2003, l'essai a été ouvert (il n'était plus en aveugle et les patientes du groupe placebo ont eu le choix d'intégrer le groupe létrozole ou de rester dans le groupe placebo) et une mise à jour a été effectuée en prenant compte les corrections liées aux changements de traitement des patientes lors de l'ouverture. Parmi les 2 587 patientes randomisées dans le bras contrôlé par placebo : 7,9 % (N=204) ont rechuté ou sont décédées avant l'ouverture de l'essai, 61 % (N=1 579) ont changé de traitement pour le létrozole (durée médiane avant changement = 2,7 ans ; IQR : 1,1 à 7 ans) et 31,1 % (N=804) ont conservé une absence de traitement considérée comme équivalent au placebo. Les caractéristiques cliniques des patientes du groupe placebo mises à jour après ouverture de l'essai sont présentées dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Caractéristiques cliniques des patientes du groupe placebo mises à jour après ouverture de l'essai [JIN2012]

Caractéristiques cliniques	**Placebo-Létrozole (N=1 579) N (%)**	**Placebo-Placebo (N=804) N (%)**
Âge, années		
Médiane	60,7	64,5
Intervalle	35-88	38-95
<70	1 261 (79,9)	542 (67,4)
≥70	318 (20,1)	262 (32,6)
Statut ECOG		
0	1 458 (92,3)	698 (86,8)
1	116 (7,4)	102 (12,7)
2	5 (0,3)	4 (0,5)
Stade tumoral pathologique		
1	915 (57,9)	509 (63,3)
2	534 (33,8)	244 (30,3)
3	83 (5,3)	34 (4,2)
4	23 (1,5)	8 (1,0)
Inconnue	20 (1,3)	7 (0,9)
Manquante	4 (0,1)	2 (0,2)

Stade ganglionnaire pathologique		
0	773 (49,0)	443 (55,1)
1	724 (45,9)	304 (37,8)
2	22 (1,4)	9 (1,0)
3	3 (0,2)	0 (0)
Inconnu	52 (3,2)	47 (5,8)
Manquant	5 (0,3)	1 (0,1)
Statut des récepteurs hormonaux		
Positif	1 552 (98,3)	768 (95,5)
Négatif	2 (0,1)	4 (0,5)
Inconnu	19 (1,2)	25 (3,1)
Manquant	6 (0,4)	7 (0,9)
Durée tamoxifène HT adjuvante initiale		
Nombre de patientes évaluées	1 578	802
Médiane	5	5
Intervalle	4,0-6,0	0-6,0
<4,5	7 (0,4)	10 (1,2)
4,5-5	705 (44,6)	387 (48,1)
5-5,5	802 (50,8)	372 (46,3)
5,5-6	58 (3,7)	31 (3,9)
>6	6 (0,4)	2 (0,2)
Manquant	1 (0,1)	2 (0,2)
Chimiothérapie antérieure		
Oui	777 (49,2)	298 (37,1)
Non	800 (50,7)	505 (62,8)
Manquant	2 (0,1)	1 (0,1)
Chirurgie antérieure		
Biopsie	1 323 (83,8)	652 (81,1)
Curage axillaire	1 527 (96,7)	751 (93,4)
Conservatrice ou mastectomie segmentaire	905 (57,3)	465 (57,8)
Mastectomie	798 (50,5)	387 (48,1)

Abréviation : HT, hormonothérapie

Avant ouverture de l'essai et après un suivi médian de 64 mois, l'extension de l'hormonothérapie adjuvante à base de létrozole a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes de DFS (RR 0,68 ; IC 95 % 0,56-0,83 ; p=0,001) mais pas en termes de survie sans maladie à distance (DDFS) (RR 0,81 ; IC 95 % 0,63-1,04 ; p=0,09) et d'OS (RR 0,99 ; IC 95 % 0,79-1,24 ; p=0,83) par rapport au placebo.

Après ouverture et après corrections par les analyses IPCW et SCC, l'extension de

l'hormonothérapie adjuvante à base de létrozole a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS (IPCW : RR 0,52 ; IC 95 % 0,45-0,61 ; p <0,001 ; SCC RR 0,58 ; IC 95 % 0,47-0,72 ; p<0,001) mais également en termes de DDFS (IPCW : RR 0,51 ; IC 95 % 0,42-0,61 ; p<0,001 ; SCC RR 0,68 ; IC 95 % 0,52-0,88 ; p=0,004) et d'OS (IPCW : RR 0,61 ; IC 95 % 0,52-0,71 ; p<0,001 ; SCC : RR 0,77 ; IC 95 % 0,61-0,97 ; p=0,03) par rapport au groupe contrôle.

Aucune donnée de tolérance n'était communiquée après ouverture de l'essai.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes DFS (IPCW : RR 0,52 ; p<0,001 ; SCC : RR 0,58 ; p<0,001), de DDFS (IPCW : RR 0,51 ; p<0,001 ; SCC : RR 0,68 ; p=0,004) et d'OS (IPCW : RR 0,61 ; p<0,001 ; SCC : RR 0,77 ; p=0,03) par rapport à l'administration d'un placebo. [JIN2012] (NP1)

Une analyse en sous-population de l'essai MA.17 a été réalisée par Goss *et al*.,. Bien que toutes ménopausées au moment de la randomisation, les auteurs indiquaient que 877 patientes étaient en réalité non ménopausées au diagnostic (contre 4 289 ménopausées) et qu'une part plus importante des femmes ménopausées au moment du diagnostic étaient atteintes de tumeurs RE+/RP+ que RE+/RP- (89,7 % *vs* 84,9 % ; p=0,0006). De plus, 80 % des femmes non ménopausées au diagnostic ont reçu une chimiothérapie adjuvante, ce qui n'était le cas que de 38 % des femmes ménopausées au diagnostic (p<0,001). Les caractéristiques cliniques des patientes selon leur statut ménopausique sont présentées dans le Tableau 29.

Tableau 29 : Caractéristiques des patientes incluses dans l'étude en fonction de leur statut ménopausique en analyse en sous-population [GOSS2013]

	Statut ménopausique des patientes			
Caractéristiques cliniques	**Non ménopausées (N=877) N (%)**	**Ménopausées (N=4 289) N (%)**	**p (univarié)**	**p (multivarié)**
Traitement reçu			0,14	0,04
Létrozole	418 (48)	2 163 (50)		
Placebo	459 (52)	2 126 (50)		
Âge à la randomisation, années			<0,001	0,99
<60	877 (100)	1 271 (30)		
60–70	0 (0)	1 694 (40)		
≥70	0 (0)	1 323 (31)		
Manquant	0 (0)	1 (0)		
Statut ganglionnaire			<0,001	0,11

Négatif	369 (42)	2 198 (51)		
Positif	495 (56)	1 863 (43)		
Inconnu	12 (1)	214 (5)		
Manquant	1 (0)	1 (0)		
Statut des RH			0,94	0,7
Négatif	860 (98)	4 172 (97)		
Positif	1 (0)	7 (0)		
Inconnu	10 (1)	81 (2)		
Manquant	6 (1)	29 (1)		
Durée tamoxifène HT adjuvante initiale			0,09	0,01
≤5	379 (43)	1 988 (46)		
>5	497 (57)	2 294 (54)		
Manquant	1 (0)	7 (0)		
Médiane	5,01	5,01		
CTA antérieure			<0,001	<0,0001
Non	170 (19)	2 650 (62)		
Oui	705 (80)	1 634 (38)		
Manquant	2 (0)	5 (0)		
Chirurgie antérieure			0,004	0,07
Conservatrice ou mastectomie segmentaire	496 (57)	2 436 (57)		
Mastectomie	480 (55)	2 119 (49)		

Abréviations : RH, récepteurs hormonaux ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; HT, hormonothérapie

L'analyse en sous-population avant ouverture de l'essai a montré un bénéfice significatif de l'extension de l'hormonothérapie adjuvante à base de létrozole par rapport au placebo, en termes de DFS à 4 ans pour les patientes non ménopausées (96,5 % *vs* 86,8 % ; RR 0,26 ; IC 95 % 0,13-0,55 ; p=0,0003) et les patientes ménopausées (93,9 % *vs* 90,5 % ; RR 0,67 ; IC 95 % 0,51-0,89 ; p=0,006). Ce bénéfice significatif était également confirmé pour les patientes ménopausées et non ménopausées quel que soit le statut ganglionnaire au diagnostic (N+ ou N-).
L'extension de l'hormonothérapie adjuvante n'a pas entrainé de bénéfice significatif à 4 ans *versus* placebo en termes de DDFS pour les patientes non ménopausées (97,4 % *vs* 92,8 % ; RR 0,45 ; IC 95 % 0,20-1,02 ; p=0,055) contrairement aux patientes ménopausées (96,4 % *vs* 93,9 % ; RR 0,64 ; IC 95 % 0,45-0,92 ; p=0,02). Ce bénéfice significatif en termes de DDFS n'a été confirmé que pour les patientes N+ (p=0,002) par rapport aux patientes N- (p=0,63) chez les patientes ménopausées.

L'extension de l'hormonothérapie adjuvante n'a pas entrainé de bénéfice significatif à 4 ans en termes d'OS que ce soit chez les patientes non ménopausées (99,3 % *vs* 96,8 % ; RR 0,43 ; IC 95 %

0,08-2,22 ; p=0,31) ou ménopausées (94,6 % *vs* 94,5 % ; RR 0,83 ; IC 95 % 0,57-1,22 ; p=0,35) en comparaison au groupe contrôle.

Toxicité et QoL

Les patientes non ménopausées traitées par une prolongation de l'hormonothérapie adjuvante ont présenté une incidence plus faible de saignements vaginaux intermittents (10 % *vs* 16 % ; p=0,01) et une incidence plus élevée d'arthralgie (24 % *vs* 16 % ; p=0,004) par rapport à celles du groupe contrôle. En revanche, les patientes ménopausées traitées par une extension de l'hormonothérapie adjuvante ont présenté une incidence plus élevée de bouffées de chaleur (55 % *vs* 50 % ; p=0,001), d'arthralgie (25 % *vs* 21 % ; p=0,002), de myalgie (15 % *vs* 12 % ; p=0,007) et d'alopécie (5 % *vs* 3 % ; p=0,003) que les patientes du groupe contrôle.

Deux ans après la randomisation, les patientes ménopausées du groupe expérimental ont présenté une QoL significativement plus mauvaise que celles du groupe contrôle concernant la fonction physique (-6,9 *vs* -1,5 ; p=0,02), la santé générale (-3,1 *vs* -0,05 ; p=0,04), la vitalité (-7,0 *vs* 0,4 ; p=0,001) et pour l'échelle d'évaluation physique globale (-1,8 *vs* 0,1 ; p=0,04). Les femmes ménopausées du groupe expérimental présentaient une QoL significativement plus mauvaise que celles du groupe contrôle dans les domaines vasomoteurs (-0,2 *vs* -0,5 ; p=0,004) et sexuels (0,2 *vs* -0,05 ; p=0,01).

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes de DFS (93,9 % *vs* 90,5 % ; p=0,006), de DDFS (96,4 % *vs* 93,9 % ; p=0,02) mais pas en termes d'OS (94,6 % *vs* 94,5 % ; p=0,35) par rapport à l'administration d'un placebo. Chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes de DFS (96,5 % *vs* 86,8 % ; p=0,0003) mais pas en termes de DDFS (97,4 % *vs* 92,8 % ; p=0,055) et d'OS (94,6 % *vs* 94,5 % ; p=0,35) par rapport à l'administration d'un placebo. [GOSS2013] (NP4)

L'étude MA.17R de Goss *et al*., est un essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, qui avait pour objectif de comparer une extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 4,5 à 6 ans à base d'IA (d'emblée ou précédée d'un traitement par tamoxifène) par une hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pour une durée de 5 ans *versus* un placebo chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés).

Les patientes étaient éligibles si elles étaient exemptes de maladie après avoir suivi une hormonothérapie adjuvante initiale de 4,5 à 6 ans avec un IA, avaient un statut RE+ (le statut inconnu des récepteurs hormonaux n'était autorisé que pour les patientes ayant participé à l'essai MA.17), un score ECOG < 3 et une espérance de vie minimale d'au moins 5 ans.

Dans les 2 ans suivant la fin du traitement par IA, les 1 918 patientes (inclusion entre 2004 et 2009) ont été randomisées pour recevoir pendant 5 ans du létrozole à une dose de 2,5 mg/jour (N=959 ; groupe expérimental) ou un placebo (N=959 ; groupe contrôle). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 30.

Tableau 30 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [GOSS2016]

Caractéristiques cliniques	**Létrozole (N=959) N (%)**	**Placebo (N=959) N (%)**	**Total (N=1 918) N (%)**
Âge, années			
Médiane	65,6	64,8	65,1
IQR	60,3-72,0	59,6-71,1	60,0-71,5
Taille tumorale au diagnostic			
T1-T2	865 (90,2)	870 (90,7)	1735 (90,5)
T3-T4	87 (9,1)	79 (8,2)	166 (8,7)
Inconnue	7 (0,7)	10 (1,0)	17 (0,9)
Statut ganglionnaire au diagnostic			
N0	446 (46,5)	448 (46,7)	894 (46,6)
N1	456 (47,5)	455 (47,4)	911 (47,5)
N2-N3	36 (3,8)	39 (4,0)	75 (3,9)
Inconnu	21 (2,2)	17 (1,8)	38 (2,0)
Statut des récepteurs hormonaux			
Positif	945 (98,5)	950 (99,1)	1895 (98,8)
Négatif	3 (0,3)	2 (0,2)	5 (0,3)
Inconnu ou manquant	11 (1,1)	7 (0,7)	18 (0,9)
Traitement par tamoxifène, HT adjuvante initiale, années			
Médiane	5	5	5
IQR	2,0-5,0	2,0-5,0	2,0-5,0
Durée tamoxifène antérieur, **HT adjuvante initiale**, années			
0	199 (20,8)	198 (20,6)	397 (20,7)

>0 à <2	40 (4,2)	40 (4,2)	80 (4,2)
2 à <4,5	43 (4,5)	29 (3,0)	72 (3,8)
4,5 à 6	670 (69,9)	684 (71,3)	1 354 (70,6)
>6	7 (0,7)	8 (0,8)	15 (0,8)
Durée IA, HT adjuvante initiale, années			
Médiane (IQR)	5,0 (5,0-5,1)	5,0 (5,0-5,1)	5,0 (5,0-5,1)
<4,5	3 (0,3)	2 (0,2)	5 (0,3)
4,5 à 6	949 (99,0)	950 (99,1)	1 899 (99,0)
>6	7 (0,7)	6 (0,6)	13 (0,7)
Manquante	0	1 (0,1)	1 (0,1)

Abréviations : IQR, intervalle interquartile ; IA, inhibiteurs de l'aromatase ; HT, hormonothérapie

Dans cette étude, le suivi médian a été de 75 mois (6,3 ans). Au total, concernant la DFS, 165 patientes ont présenté un événement de type rechute de la maladie ou apparition d'un cancer du sein controlatéral (N=67 dans le groupe létrozole et N=98 dans le groupe placebo). Dans le groupe létrozole, 55 et 13 patientes ont eu respectivement une rechute du cancer et un cancer du sein controlatéral tandis que dans le groupe placebo, 68 et 31 patientes ont eu respectivement une rechute du cancer et un cancer du sein controlatéral (une patiente dans chaque groupe a connu une rechute et un cancer controlatéral).
À 5 ans, l'extension de l'hormonothérapie adjuvante à base de létrozole a montré un bénéfice significatif en termes de DFS (RR 0,66 ; IC 95 % ; 0,48-0,91 ; p=0,01) par rapport au groupe contrôle (95 % ; IC 95 % 93-96 *vs* 91 % ; IC 95 % 89-93).
Une analyse de sensibilité post-hoc de la DFS incluant tous les décès comme événements (l'apparition d'un second cancer primitif ou le décès sans rechute du cancer du sein n'ont pas été pris en compte dans la première analyse de la DFS) a montré un taux de DFS à 5 ans de 90 % (IC 95 % 88-92) dans le groupe létrozole *vs* 88 % (IC 95 % 86-90) dans le groupe placebo, ne montrant pas d'avantage significatif d'une extension par létrozole (RR 0,80 ; IC 95 % ; 0,63-1,01 ; p=0,06). Néanmoins, une analyse multivariée ajustée en fonction des facteurs de stratification (statut ganglionnaire, le recours antérieur à une CTA, l'intervalle entre la dernière dose d'IA et la randomisation, la durée d'hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène) et de la durée du traitement par IA reçu avant l'essai, a confirmé le bénéfice significatif d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole par rapport à un placebo (RR 0,79 ; IC 95 % ; 0,63-1,00 ; p=0,05). De plus, lors d'une analyse en sous-groupes (statut ganglionnaire, recours antérieur à une chimiothérapie adjuvante, l'intervalle entre la dernière dose d'IA et la randomisation, et la durée de traitement antérieure par tamoxifène), le bénéfice significatif d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante a été confirmé dans l'ensemble des sous-groupes étudiés par rapport au groupe contrôle.

Au total, 200 patientes étaient décédées à la date d'arrêt des données (100 dans chaque groupe d'étude). Les principales causes de décès dans les groupes létrozole et placebo étaient le cancer du sein (31 et 34 décès, respectivement), d'autres cancers primitifs (26 et 25) et des événements cardiovasculaires (14 et 11). En ce qui concerne l'OS à 5 ans, les taux étaient de 93 % (IC 95 % 92-95) dans le groupe létrozole et de 94 % (IC 95 % 92-95) dans le groupe placebo, ne montrant ainsi aucun bénéfice significatif d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante à base de létrozole (RR 0,97 ; IC 95 % 0,73-1,28 ; p=0,83). Aucune différence significative en termes d'OS entre les deux groupes étudiés n'a été constatée lors de l'analyse en sous-groupes.

Le taux d'incidence annuel d'apparition d'un cancer du sein controlatéral était de 0,21 % (IC 95 % 0,10-0,32) dans le groupe létrozole et de 0,49 % (IC 95 % 0,32-0,67) dans le groupe placebo, traduisant un avantage significatif d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante à base de létrozole (RR 0,42 ; IC 95 % 0,22-0,81 ; p=0,007).

L'analyse de sécurité a montré peu de différences notables entre les deux groupes d'études à l'exception des altérations osseuses. Les patientes du groupe létrozole ont montré significativement plus de douleurs osseuses (p=0,001), de fractures osseuses (p=0,001) et d'ostéoporose (p<0,001).

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 4,5 à 6 ans à base d'un IA (d'emblée ou précédée d'un traitement par tamoxifène), l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS (95 % *vs* 91 % ; RR 0,66 ; p=0,01) et d'incidence annuel d'apparition d'un cancer du sein controlatéral (0,21 % *vs* 0,49 % ; RR 0,42 ; p=0,007) mais pas en termes d'OS (93 % *vs* 94 % ; RR 0,97 ; p=0,83) par rapport à l'administration d'un placebo. [GOSS2016] (NP1)

L'étude NSABP B-42 de Mamounas *et al*., essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, réalisé dans 158 centres aux États-Unis, au Canada et en Irlande, avait pour objectif de comparer une extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'IA ou tamoxifène suivi d'IA par une hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pour une durée de 5 ans *versus* un placebo chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I à IIIA.

Les patientes éligibles étaient des femmes ménopausées atteintes d'un carcinome canalaire invasif histologiquement confirmé RE+ ou RP+, de stade I-IIIA au moment du diagnostic, qui ne présentaient pas de signe de maladie après environ 5 ans d'hormonothérapie adjuvante à base d'IA ou de tamoxifène reçue pendant 3 ans ou moins puis suivi d'un IA. Les patientes devaient également avoir été traitées par une chirurgie conservatrice du sein ou une mastectomie et présenter un statut ECOG de 0-1. Les participantes devaient être randomisées dans les 6 mois suivant la fin de l'hormonothérapie adjuvante initiale et devaient avoir reçu une hormonothérapie adjuvante initiale après le diagnostic de cancer du sein sur une durée de 57 à 63 mois à partir de la première dose, quel que soit le nombre de doses manquées.
Le statut ménopausique a été défini comme : 56 ans ou plus sans règles spontanées depuis au moins 12 mois avant le début de l'étude, ou 55 ans ou moins sans règles spontanées depuis au

moins 12 mois avant le début de l'étude et une concentration d'œstradiol en cohérence avec la ménopause, ou une ovariectomie bilatérale antérieure.

Les 3 966 patientes incluses dans l'étude (inclusion entre 2006 et 2010) ont été randomisées pour recevoir pendant 5 ans du létrozole à une dose de 2,5 mg/jour (N=1 983 ; groupe expérimental) ou un placebo (N=1 983 ; groupe contrôle). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 31.

Tableau 31 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [MAMOUNAS2019]

Caractéristiques cliniques	**Placebo (N=1 983) N (%)**	**Létrozole (N=1 983) N (%)**
Âge à la randomisation, années		
<60	675 (34,0 %)	685 (34,5 %)
≥60	1 308 (66,0 %)	1 298 (65,5 %)
Statut ganglionnaire pathologique		
Négatif	1 134 (57,2 %)	1 145 (57,7 %)
Positif	849 (42,8 %)	838 (42,3 %)
Durée tamoxifène, HT adjuvante initiale, mois		
0	1 212 (61,1 %)	1 207 (60,9 %)
1-12	164 (8,3 %)	150 (7,6 %)
13-24	254 (12,8 %)	259 (13,1 %)
25-36	353 (17,8 %)	367 (18,5 %)
Type de chirurgie		
Chirurgie conservatrice	1 208 (60,9 %)	1 201 (60,6 %)
Mastectomie	775 (39,1 %)	782 (39,4 %)
Statut HER2		
Positif	278 (14,0 %)	287 (14,5 %)
Négatif	1547 (78,0 %)	1546 (78,0 %)
Non évalué ou inconnu	158 (8,0 %)	150 (7,6 %)
Durée IA, HT adjuvante initiale, mois		
≤36	412 (20,8 %)*	399 (20,1 %)
37-48	192 (9,7 %)	207 (10,4 %)
49-60	992 (50,0 %)	970 (48,9 %)
>60	387 (19,5 %)	407 (20,5 %)

Abréviation : IA, inhibiteurs de l'aromatase ; HT, hormonothérapie

*La durée de traitement était inconnue pour une patiente dans ce groupe.

La durée médiane de traitement par IA chez toutes les patientes au cours de l'hormonothérapie adjuvante initiale était de 60 mois (IQR 40-60) ; la durée médiane du traitement par IA était de 36

mois (31-47) pour les patientes précédemment traitées par tamoxifène et de 60 mois (60-61) pour les patientes qui n'avaient pas été précédemment traitées par tamoxifène.
Sept patientes du groupe létrozole ont été exclues de toutes les analyses parce qu'elles n'étaient pas à risque pour le critère d'évaluation principal (métastases au moment de la randomisation ou premier événement non mortel dans les 30 jours suivant la randomisation) et 36 patientes (19 dans le groupe placebo, 17 dans le groupe létrozole) ont été exclues de toutes les analyses parce qu'il n'y avait pas de données de suivi disponibles. Sur les 3 923 patientes pour lesquelles des données de suivi étaient disponibles, 20 (1 %) n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique pendant la durée du suivi (11 dans le groupe placebo, 9 dans le groupe létrozole) et ont donc été exclues des analyses de tous les critères d'évaluation liés à la maladie, à l'exception de la survie globale.

La durée médiane du suivi pour les 3 923 patientes incluses dans les analyses était de 6,9 ans (IQR 6,1-7,5).

Sur les 3 903 patientes incluses dans les analyses de DFS, 631 événements (rechute, second cancer primitif ou décès) ont été enregistrés (339 dans le groupe placebo contre 292 dans le groupe létrozole). L'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante à base de létrozole n'a significativement pas augmenté la DFS en comparaison au placebo (RR 0,85 ; IC 95 % 0,73-0,999 ; p=0,048 [p<0,05 mais considéré comme non significatif par les auteurs]) avec des taux de DFS à 7 ans de 81,3 % (IC 95 % 79,3-83,1) dans le groupe placebo *vs* 84,7 % (IC 95 % 82,9-86,4) dans le groupe létrozole.

Au cours de l'étude, 310 décès ont été recensés (146 dans le groupe placebo et 164 dans le groupe létrozole) dont 93 par cancer du sein (47 dans le groupe placebo et 46 dans le groupe létrozole). L'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale par une hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pour une durée de 5 ans n'a significativement pas augmenté l'OS en comparaison au placebo (RR 1,15 ; IC 95 % 0,92-1,44 ; p=0,22) avec des taux d'OS à 7 ans de 92,3 % (IC 95 % 90,9-93,5) dans le groupe placebo contre 91,8 % (IC 95 % 90,4-93,0) dans le groupe létrozole.

En ce qui concerne la BCFI, 306 événements ont été rapportés (179 dans le groupe placebo et 127 dans le groupe létrozole). L'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale par une hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pour une durée de 5 ans a significativement diminué le taux de BCFI en comparaison au placebo (RR 0,71 ; IC 95 % 0,56-0,89 ; p=0,0027) avec des taux de BCFI à 7 ans de 10 % (IC 95 % 8,6-11,5) dans le groupe placebo et de 6,7 % (IC 95 % 5,6-8,0) dans le groupe létrozole.

Au cours de l'étude, 175 patientes ont connu une rechute à distance (102 dans le groupe placebo et 73 dans le groupe létrozole). L'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale par une hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pour une durée de 5 ans a significativement diminué le taux de rechute à distance en comparaison au placebo (RR 0,72 ; IC 95 % 0,53-0,97 ; p=0,030) avec des taux de rechute à distance à 7 ans de 5,8 % (IC 95 % CI 4,7-7,0) dans le groupe placebo et de 3,9 % (IC 95 % 3,1-4,9) dans le groupe létrozole. Néanmoins, cet avantage bénéfique n'était observable qu'après 4,1 ans (RR 0,32 ; IC 95 % 0,17-0,59 ; p=0,0003) comparé à avant cette durée (RR 1,00 ; IC 95 % 0,70-1,42 ; p=0,98).

<u>Toxicité et observance</u>

Des informations sur la toxicité étaient renseignées pour 3 874 (99 %) patientes pour lesquelles des données de suivi étaient disponibles (1 933 [98 %] patientes du groupe placebo et 1 941 [99 %] patientes du groupe létrozole). Les EI de grade 3 les plus fréquents étaient l'arthralgie (47 [2 %] dans le groupe placebo, 50 [3 %] dans le groupe létrozole) et les douleurs dorsales (44 [2 %] dans le groupe placebo, 38 [2 %] dans le groupe létrozole). L'EI de grade 4 le plus fréquent dans le groupe placebo était un événement thromboembolique (8 [<1 %]) et les événements de grade 4 les plus fréquents dans le groupe létrozole étaient une infection des voies urinaires, une hypokaliémie et un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche (4 [<1 %] chacun). L'EI grave lié au traitement le plus fréquemment rapporté dans le groupe placebo était un événement thromboembolique (3 événements, grade 4). Les EI graves liés au traitement les plus fréquemment signalés chez les patientes du groupe létrozole étaient d'autres troubles du système nerveux (2 événements, grade 4).

La durée médiane du traitement a été de 59,8 mois (IQR 32,6-60,0) dans le groupe placebo et de 59,8 mois (32,3-60,0) dans le groupe létrozole. Sur 3 923 patientes, 47 (1 %) n'ont pas commencé le traitement comme prévu par l'étude (30 dans le groupe placebo, 17 dans le groupe létrozole). Dans l'ensemble, 1 228 (63 %) des 1 964 patientes du groupe placebo et 1 181 (60 %) des 1 959 patientes du groupe létrozole ont terminé les 5 années de traitement prévu par le protocole. Les principales raisons de l'arrêt du traitement avant la fin prévue par le protocole étaient le retrait de la patiente (250 [13 %] des 1 964 patientes dans le groupe placebo *vs* 271 [14 %] des 1 959 patientes dans le groupe létrozole), les EI (140 [7 %] *vs* 189 [10 %]), la progression de la maladie (102 [5 %] *vs* 81 [4 %]), d'autres complications ou le décès (53 [3 %] *vs* 52 [3 %]), et la diminution de la densité osseuse ou les fractures ostéoporotiques (16 [1 %] *vs* 27 [1 %]).

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-IIIA ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'un IA ou tamoxifène suivi d'un IA, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 7 ans en termes de BCFI (6,7 % *vs* 10,1 % ; RR 0,71 ; p=0,0027) et de risque de rechute à distance (3,9 % *vs* 5,8 % ; RR 0,72 ; p=0,030) mais pas en termes de DFS (84,7 % *vs* 81,3 % ; RR 0,85 ; p=0,048) et d'OS (91,8 % *vs* 92,3 % ; RR 1,15 ; p=0,22) par rapport à l'administration d'un placebo. [MAMOUNAS2019] (NP1)

L'étude AERAS d'Iwase *et al*., est un essai de phase 3 ouvert, multicentrique, randomisé, en groupe parallèle mené dans 144 établissements japonais qui avait pour objectif de comparer l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'anastrozole ou 2/3 ans de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'anastrozole par une hormonothérapie adjuvante à base d'anastrozole pour une durée de 5 ans *versus* aucun traitement, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I à IIIA.

Les patientes étaient éligibles si elles étaient atteintes d'un cancer du sein de stade précoce RH+ et un diagnostic histologique de cancer du sein invasif, ayant reçu une chirurgie mammaire et n'ayant pas présenté de rechute après 5 ans d'hormonothérapie adjuvante initiale. Pendant l'hormonothérapie adjuvante initiale, les patientes ne devaient pas avoir été traitées par un agoniste de la GnRH et avoir reçu un 5 ans d'anastrozole, ou 2 à 3 ans de tamoxifène suivis de 2 à 3

ans d'anastrozole. Les patientes devaient être âgées de moins de 80 ans au moment de l'inclusion, et ne pas avoir présenté de rechute et de cancer du sein controlatéral dans les 6 mois précédant l'inclusion, un score ECOG de 0-1 et un stade clinique TNM T1-T3 N0-N2 M0.

Les 1 593 patientes incluses dans l'essai (inclusion entre 2007 et 2012) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir 5 ans d'anastrozole (N=787 ; groupe expérimental) ou aucun traitement (N=806 ; groupe contrôle). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 32.

Tableau 32: Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [IWASE2023]

Caractéristiques cliniques	**Observation (N=806) N (%)**	**Anastrozole (N=787) N (%)**
Âge, médiane (intervalle), années	64 ,0 (47-80)	64 ,0 (41-80)
Taille tumorale		
T1	421 (52 ,2)	421 (53 ,5)
T2	359 (44 ,5)	336 (42 ,7)
T3	26 (3 ,2)	30 (3 ,8)
Statut ganglionnaire pathologique		
Négatif	517 (64 ,1)	505 (64 ,2)
Positif	289 (35 ,9)	282 (35 ,8)
Stade clinique		
I	373 (46 ,3)	363 (46 ,1)
IIA	297 (36 ,8)	292 (37 ,1)
IIB	114 (14 ,1)	94 (11 ,9)
IIIA	22 (2 ,7)	37 (4 ,7)
Statut des récepteurs hormonaux		
RE+	800 (99 ,3)	776 (98 ,6)
RP+	597 (74 ,1)	575 (73 ,1)
Type de chirurgie		
Conservatrice avec radiothérapie	403 (50 ,0)	389 (49 ,4)
Conservatrice sans radiothérapie	129 (16 ,0)	130 (16 ,5)
Mastectomie	273 (33 ,9)	268 (34 ,1)
Radiothérapie		
Oui	441 (54 ,7)	426 (54 ,1)
Non	364 (45 ,2)	361 (45 ,9)
Chimiothérapie adjuvante		
Oui	332 (39 ,3)	328 (39)
Non	509 (60 ,3)	512 (60 ,9)
Durée tamoxifène HT adjuvante initiale, mois		

0	730 (90 ,6)	719 (91 ,4)
1-12	11 (1 ,4)	3 (0 ,4)
13-24	22 (2 ,7)	24 (3 ,0)
25-36	43 (5 ,3)	40 (5 ,1)

Abréviations : RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteur à la progestérone ; HT, hormonothérapie

Concernant la DFS, 211 des 1 593 patientes incluses dans l'analyse ont présenté un évènement (rechute, second cancer primitif ou décès) : 132 événements chez 120 patientes du groupe contrôle *vs* 79 événements chez 75 patientes du groupe expérimental. La rechute à distance était l'événement le plus fréquent, suivi par un second cancer primitif non mammaire. Dix-sept cancers du sein controlatéral (10 dans le groupe contrôle et 7 dans le groupe expérimental) ont été recensés. Significativement moins de cancers secondaires, autres sites que le sein, ont été observés dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle (p=0,0081).
Le taux de DFS à 5 ans était significativement plus élevé dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle (91 % *vs* 86 % ; RR 0,62 ; IC 95 % 0,46-0,83 ; p=0,0010).

Des rechutes à distance sont survenues chez 41/787 patientes du groupe expérimental et chez 61/806 patientes du groupe contrôle. L'extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale par une hormonothérapie adjuvante à base d'anastrozole pour une durée de 5 ans n'a pas entrainé de d'augmentation significative de la DDFS à 5 ans par rapport à l'arrêt de traitement après l'hormonothérapie adjuvante initiale (RR 0,68 ; IC 95 % 0,46-1,01 ; p=0,0553).

Le nombre de décès était similaire dans les deux groupes (21 dans le groupe expérimental et 19 dans le groupe contrôle). L'extension de l'hormonothérapie adjuvante à base d'anastrozole n'a pas entrainé d'augmentation significative de l'OS à 5 ans par rapport à l'arrêt de traitement (RR 1,13 ; IC 95 % 0,61-2,10 ; p=0,7042).

Les EI ont été étudiés chez 1 593 patientes et les résultats ont montré que les EI osseux, tous grades confondus, étaient plus fréquents chez les patientes du groupe expérimental que chez celles du groupe contrôle, avec notamment des incidences significativement plus élevées d'arthralgie et d'ostéoporose. Il n'y a pas eu de différence significative dans la survenue de fractures osseuses entre les deux groupes. Les symptômes de la ménopause, y compris les bouffées de chaleur et les raideurs articulaires, étaient significativement plus fréquents dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-IIIA ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'anastrozole ou tamoxifène suivi d'anastrozole, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par anastrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS (91 % *vs* 86 % ; RR 0,62 ; p=0,0010) mais pas en termes de DDFS (RR 0,68 ; p=0,0553) et d'OS (RR 1,13 ; p=0,7042) en comparaison à une absence d'extension de l'hormonothérapie adjuvante. [IWASE2023] (NP1)

Une méta-analyse publiée par l'EBCTCG (Early breast cancer trialists' collaborative group) a comparé l'efficacité d'une prolongation de l'hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase *VS* pas de prolongation, chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce et ayant

reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans par tamoxifène, inhibiteur de l'aromatase ou tamoxifène puis inhibiteur de l'aromatase. Elle a inclus 12 essais cliniques randomisés qui évaluaient des extensions de l'hormonotéhrapie initiale par inhibiteur de l'aromatase pour une durée de 2-3 ans et de 5 ans pour un effectif total de 22 031 femmes incluses dans ces essais entre décembre 1995 et mai 2014. L'âge médian des patientes était de 63 ans et 10 038 femmes présentaient un envahissement ganglionnaire. Il est à noter que le statut HER2 était inconnu pour 7 676 d'entre elles et positif chez 7676 d'entre elles. Dans les essais cliniques contre placebo, les auteurs rapportent également une non observance des traitements : 39% dans les bras de prolongation par un inhibiteur de l'aromatase et 37,6% dans les bras placebo.

Cette méta-analyse a rapporté qu'une prolongation de l'hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase réduisait les récidives de 27% par rapport à une non prolongation. Elle a montré que cette réduction était plus importante :

- chez les patientes ayant reçu une hormonothérapie initiale par tamoxifène seul par rapport à celles ayant été traitées par un inhibiteur de l'aromatase,
- pour les essais cliniques qui comparaient une prolongation de 5 ans par inhibiteur de l'aromatase VS pas de prolongation par rapport à ceux évaluant une prolongation de 2/3 de l'hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase VS pas de prolongation.

Une prolongation de l'hormonothérapie initiale par 5 ans d'inhibiteur de l'aromatase *VS* pas de prolongation réduisait la survenue de récidive et de récidive à distance (respectivement RR 0,71[0,61-0,81], p<0,001 ; risque de l'année 5 à 15 après le diagnostic 11,6% VS 15,2% et RR 0,73 [0,61-0,88], p=0,0010 ; 6,6% VS 8,6%). La mortalité par cancer du sein était réduite mais de façon non significative (RR 0,90 [0,70-1,15], p= 0,40 ; 4,4% VS 5 %).

Pour les patientes ayant reçu 10 ans d'hormonothérapie adjuvante par un inhibiteur de l'aromatase *VS* 5 ans, l'impact en termes de réduction absolue des récidives était plus important chez celles présentant un envahissement ganglionnaire (risque 16,3% VS 20,1%) en comparaison de celles n'en présentant pas (risque 9,1% VS 11,8%).

Les auteurs rapportent également que les caractéristiques des tumeurs n'avaient pas d'impacts sur la réduction proportionnelle des risques de récidive entre l'année 5 et l'année 15 après le diagnostic.

Concernant les effets indésirables, une prolongation de l'hormonothérapie adjuvante par inhibiteur de l'aromatase pendant 5 ans augmentait le risque de fracture osseuse (RR 1,35 [1,13-1,61], p=0,0009 ; 4,6% VS 3,4%).

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène, d'un IA ou tamoxifène suivi d'un IA, une prolongation de l'hormonothérapie adjuvante initiale par un inhibiteur de l'aromatase a montré une réduction des récidives de 27% par rapport à une non prolongation. La réduction des récidives était plus importante avec une prolongtation de 5 ans *VS* une prolongation de 2-3 ans. Le risque de fracture osseuse était augmenté en cas de prolongation de l'hormonothérapie adjuvante par IA pendant 5 ans [EBCTCG2025] (NP1)

1.3.1.4.2.3. Hormonothérapie adjuvante de 7/8 ans versus extension à 10 ans

La méta-analyse de Pala *et al*., avait pour objectif de comparer les résultats d'une extension « limitée » d'hormonothérapie adjuvante par IA (*i.e.* hormonothérapie adjuvante d'une durée totale > 5 ans et < 7,5 ans) *versus* une extension « complète » (*i.e.* hormonothérapie adjuvante d'une durée totale > 7,5 ans). L'analyse était fondée sur une recherche bibliographique systématique, dans les bases de données PubMed, MEDLINE, Embase et Scopus, des essais cliniques randomisés répondants aux critères suivants : essais comparant une extension limitée à une extension complète (telles que définies plus haut) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (sans précision du stade) ; essais rapportant des données en DFS avec *RR* selon le statut ganglionnaire (*i.e.* négatif ou positif). La recherche a permis de sélectionner 3 essais cliniques randomisés de phase 3 : IDEAL, DATA et SALSA.

Les traitements comparés dans ces 3 essais étaient les suivants :

- extension de l'hormonothérapie adjuvante à base d'anastrozole pendant 6 ans *versus* 3 ans après une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans à base de tamoxifène (DATA ; cité plus haut) ;
- extension de l'hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pendant 5 ans *versus* 2,5 ans après une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène seul, d'IA seul ou 2/3 ans de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'IA (essai IDEAL) ;
- extension de l'hormonothérapie adjuvante à base d'anastrozole pendant 5 ans *versus* 2 ans après une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène seul, d'IA seul ou 2/3 ans de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'IA (essai SALSA).

Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans la méta-analyse sont recensées dans le Tableau 33.

Tableau 33 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans la méta-analyse [PALA2023]

Caractéristiques cliniques	**DATA (N=1 660) N (%)**	**IDEAL (N=1 821) N (%)**	**SALSA (N=3 208) N (%)**
Extension de l'HT adjuvante			
Extension limitée	3 ans d'anastrozole (N=833)	2,5 ans de létrozole (N=908)	2 ans d'anastrozole (N=1 603)
Extension complète	6 ans d'anastrozole (N=827)	5 ans de létrozole (N=913)	5 ans d'anastrozole (N=1 605)
Âge, années			
≤60	971 (58 %)	510 (28 %)	1 022 (32 %)
>60	689 (42 %)	1 311 (72 %)	2 186 (68 %)
Taille tumorale			
pT1	759 (46 %)	ND	2 335 (73 %)
pT2/3/4	899 (54 %)	ND	860 (27 %)
pTx/Inconnue	2 (<1 %)	ND	13 (<1 %)
Grade histologique			

G1/G2	1 142 (69 %)	1 060 (58 %)	2 523 (79 %)
G3	467 (28 %)	566 (31 %)	609 (19 %)
Gx/Inconnu	51 (3 %)	195 (11 %)	76 (2 %)
Statut HER2			
Négatif	1 493 (90 %)	678 (37 %)	ND
Positif	40 (2 %)	159 (9 %)	ND
Inconnu	127 (8 %)	984 (54 %)	ND
Histologie			
Lobulaire	294 (18 %)	296 (16 %)	ND
Autre	1 366 (82 %)	1 524 (84 %)	ND
Inconnue	-	1 (<1 %)	ND
Statut ganglionnaire			
pN0	548 (33 %)	472 (26 %)	2 146 (67 %)
pN1	891 (54 %)	1 074 (59 %)	988 (31 %)
pN2/N3	221 (13 %)	260 (14 %)	72 (2 %)
Inconnu	-	15 (1 %)	2 (<1 %)
HT adjuvante initiale			
IA	-	524 (29 %)	235 (7 %)
Tamoxifène	1 660 (100 %)	222 (12 %)	1 635 (51 %)
Tamoxifène + IA	-	1 075 (59 %)	1 338 (42 %)

Abréviations : HT, hormonothérapie ; IA, inhibiteurs de l'aromatase ; ND, non disponible ; HER2, **:** human epidermal growth factor 2

Au total, la méta-analyse incluait 6 689 patientes avec un suivi médian allant de 50 à 118 mois. L'analyse groupée de la DFS (sans précision de l'horizon temporel) ne montrait pas de bénéfice significatif d'une extension complète *versus* limitée (RR 0,93 ; IC 95 % 0,84-1,03, I^2=0 %).
De la même manière, l'analyse groupée de la DFS chez les patientes pN- ne montrait pas de bénéfice significatif d'une extension complète *versus* limitée (RR 1,04 ; IC 95 % 0,89-1,22). Toutefois, chez les patientes pN+, une extension complète de l'hormonothérapie adjuvante montrait un avantage significatif en termes de DFS par rapport à une extension limitée (RR 0,85 ; IC 95 % 0,74-0,97).

L'interaction entre l'efficacité d'une extension complète *versus* limitée de l'hormonothérapie adjuvante et le statut ganglionnaire était significative (p=0,048). L'analyse en sous-groupes de la DFS en fonction d'autres paramètres clinico-pathologiques (âge, taille tumorale, grade tumoral ou la nature de l'hormonothérapie adjuvante initiale reçue) ne montrait aucune association significative.

Aucune donnée de tolérance n'était communiquée dans cette méta-analyse.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène, d'un IA ou tamoxifène suivi d'un IA, une extension prolongée (≥ 7,5 ans) de

l'hormonothérapie adjuvante à base d'un IA n'a pas montré de bénéfice significatif en termes de DFS en comparaison à un extension limitée (< 7,5 ans). [PALA2023] (NP1)

L'étude IDEAL de Blok *et al*., est un essai de phase 3 ouvert, multicentrique, réalisé dans 73 hôpitaux néerlandais et qui avait pour objectif de comparer l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, IA ou tamoxifène suivi d'IA par une hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pour une durée de 5 ans *versus* 2,5 ans chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés).

Les patientes étaient éligibles si elles avaient un cancer du sein de stade précoce RE+ (RE+ et/ou RP+) et si elles avaient reçu une hormonothérapie adjuvante initiale d'une durée de 5 ans (± 3 mois) achevée au plus tard deux ans avant la randomisation et l'absence de signe clinique d'une rechute du cancer du sein au moment de la randomisation.

Les 1 821 patientes incluses dans l'étude (inclusion entre 2007 et 2011) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir du létrozole pendant 5 ans (N=913) ou 2,5 ans (N=908) à une dose de 2,5 mg/jour. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 34.

Tableau 34 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [BLOK2018-JNCI]

Caractéristiques cliniques	**Durée de l'extension de l'HT adjuvante par létrozole**	
	2,5 ans N (%)	**5 ans N (%)**
Âge, années		
<55	250 (27,5)	260 (28,5)
55–65	386 (42,5)	375 (41,1)
65–75	210 (23,1)	201 (22,0)
>75	62 (6,8)	77 (8,4)
Statut ganglionnaire		
pN0	227 (25,0)	223 (24,4)
pN0 (i+)	10 (1,1)	12 (1,3)
pN1 (mi)	105 (11,6)	105 (11,5)
pN1 : 1-3 ganglions positifs	433 (47,7)	431 (47,2)
pN2 : 4-9 ganglions positifs	97 (10,7)	104 (11,4)
pN3 : ≥10 ganglions positifs	30 (3,3)	29 (3,2)

Histologie		
Canalaire	683 (75,2)	732 (80,2)
Mucineux	9 (1,0)	7 (0,8)
Médullaire	3 (0,3)	4 (0,4)
Lobulaire	165 (18,2)	131 (14,3)
Autre	47 (5,2)	39 (4,3)
Grade histologique		
G1	156 (17,2)	130 (14,2)
G2	380 (41,9)	394 (43,2)
G3	270 (29,7)	296 (32,4)
Inconnu	102 (11,3)	93 (10,1)
Statut RP		
Négatif	160 (17,6)	182 (19,9)
Positif	712 (78,4)	697 (76,3)
Statut HER2		
0	193 (45,7)	199 (47,0)
1+	95 (22,5)	93 (22,0)
2+	47 (11,1)	51 (12,1)
3+	81 (19,2)	78 (18,4)
Type de chirurgie mammaire		
Conservatrice	445 (49,0)	443 (48,5
Mastectomie	460 (50,7)	468 (51,3)
Chimiothérapie antérieure		
Non	291 (32,0)	287 (31,4)
Oui	617 (68,0)	626 (68,6)
HT adjuvante initiale		
5 ans de tamoxifène	109 (12,0)	113 (12,4)
5 ans d'IA	261 (28,7)	263 (28,8)
2/3 ans de tamoxifène + 3/2 ans d'IA	538 (59,3)	537 (58,8)

Temps entre la fin de l'HT adjuvante initiale et le début de l'extension		
0 à <6 mois	803 (88,4)	811 (88,8)
6 à <12 mois	48 (5,3)	47 (5,1)
12 à 27 mois	57 (6,3)	55 (6,0)

Abréviations : RP, récepteurs à la progestérone ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; HT, hormonothérapie ; IA, inhibiteurs de l'aromatase

Lors de l'analyse primaire, le suivi médian a été de 6,6 ans (IQR 5,3-7,5).
Pour les paramètres de survie qui suivent, aucune précision de l'horizon temporel n'a été donnée.

En ce qui concerne la DFS, 315/1 821 patientes ont connu un évènement (rechute, cancer primitif secondaire ou décès) dont 163/908 (18,0 %) dans le groupe ayant reçu une extension de 2,5 ans par létrozole et 152/913 (16,6 %) dans le groupe ayant reçu une extension de 5 ans par létrozole. L'extension de l'hormonothérapie adjuvante de 5 ans par létrozole n'a pas montré d'avantage significatif par rapport à une extension de 2,5 ans par létrozole (RR 0,92 ; IC 95 % 0,74-1,16 ; p=0,49).

De plus, l'extension de l'hormonothérapie adjuvante de 5 ans par létrozole n'a pas montré d'avantage significatif par rapport à une extension de 2,5 ans par létrozole en survie sans métastase à distance (DMFi) (RR 1,06 ; IC 95 % 0,78-1,45 ; p=0,71) ou en OS (RR 1,04 ; IC 95 % 0,78-1,08 ; p=0,79). Toutefois, le taux d'apparition de seconde tumeur primitive du sein était significativement réduit dans le bras d'extension à 5 ans comparé au bras 2,5 ans (1,1 % *vs* 3,1 % ; RR 0,39 ; IC 95 % 0,19-0,81 ; p=0,01).

Lors de l'analyse secondaire, le suivi médian a été de 6,6 ans (IQR 5,2-7,5). Dans cette analyse, toute patiente ayant rechuté ou arrêté le traitement avant 2,25 ans a été exclue. Aucune différence significative entre les deux groupes de traitement n'a été mise en évidence au niveau de la DFS (RR 0,88 ; IC 95 % 0,64-1,21) et au niveau du taux d'apparition d'une seconde tumeur primitive du sein (RR 0,42 ; IC 95 % 0,16-1,11).

<u>Toxicité et observance</u>

Parmi toutes les patientes qui ont commencé le traitement (N=1 806), 3 440 EI ont été rapportés par 1 289 patientes. Parmi ces événements, 1 580 ont été signalés par 640 (70,1 %) patientes du groupe extension à 2,5 ans au cours du traitement et 1 860 ont été signalés par 649 patientes (71,8 %) du groupe extension à 5 ans au cours du traitement. Sur l'ensemble des événements, 90,3 % étaient de grade 1 ou 2 et il n'y a eu aucune différence significative dans la proportion d'événements de grade 3 ou 4 entre les deux groupes (2,5 ans : 8,8 % *vs* 5 ans : 10,0 % ; p=0,43). Les EI tous grades confondus les plus fréquemment signalés étaient l'arthralgie, signalée par 252 patientes (14,0 %), les bouffées de chaleur (N=214 ; 11,8 %) et l'ostéoporose (N=184, 10,2 %). Les EI de grade 3 ou 4 les plus souvent signalés étaient l'arthralgie (N=22) et les fractures (N=21).

Au total, 629 patientes ont arrêté le traitement plus tôt que prévu (34,6 %). Dans le groupe ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante de 2,5 ans, 241 (26,5 %) patientes ont interrompu leur traitement plus tôt que prévu, principalement en raison de symptômes ou d'EI (N=156), d'un critère d'évaluation de l'étude (rechute, nouvelle tumeur primitive ou décès ; N=30) ou d'un refus de traitement (N=24). Dans le groupe ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante de 5 ans, 388 patientes (42,5 %) ont arrêté le traitement avant 5 ans, principalement en raison de symptômes ou d'EI (N=212), d'un critère d'évaluation de l'étude (rechute, nouvelle tumeur primitive ou décès ; N=78) ou d'un refus de traitement (N=46). En outre, 104 patientes ont poursuivi le traitement au-delà de la durée prévue, avec un surtraitement médian de 4 mois, 13 patientes n'ont jamais commencé le traitement et 3 ont retiré leur consentement, ce qui limite l'observance totale à 59,9 %.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène suivi d'un IA, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif en termes de taux d'apparition de seconde tumeur primitive du sein (RR 0,39 ; p=0,01) mais pas en termes de DFS (RR 0,92 ; p=0,49), de DMFi (RR 1,06 ; p=0,71) ou d'OS (RR 1,04 ; p=0,79) par rapport à une extension de 2,5 ans. [BLOK2018-JNCI] (NP1)

Une seconde analyse de l'essai IDEAL (citée précédemment), avait pour but d'étudier les données de survie en fonction du statut ganglionnaire des patientes. Cette nouvelle analyse était menée sur les 1 339 patientes de la cohorte initiale sans signe clinique de maladie et toujours sous traitement 2,5 ans après randomisation. Parmi les 1 339 patientes incluses dans cette seconde analyse, 669 avaient reçu une extension de 2,5 ans et 670 une extension de 5 ans à base de létrozole. Les caractéristiques cliniques de ces patientes sont répertoriées dans le Tableau 35.

Tableau 35 : Mise à jour des caractéristiques cliniques des patientes incluses dans la seconde analyse [BLOK2018-BCRT]

Caractéristiques cliniques	Durée de l'extension de l'HT adjuvante par létrozole	
	2,5 ans N (%)	5 ans N (%)
Âge, années		
<55	191 (28,6)	197 (29,4)
55–65	288 (43,0)	283 (42,2)
65–75	151 (22,6)	136 (20,3)
>75	39 (5,8)	54 (8,1)
Statut ganglionnaire		
pN0/pN0(i+)	176 (26,3)	171 (25,5)
pN1(mi)/N1/N2/N3	493 (73,7)	499 (74,5)

Histologie		
Canalaire	508 (75,9)	547 (81,6)
Mucineux	5 (0,7)	6 (0,9)
Médullaire	1 (0,1)	2 (0,3)
Lobulaire	113 (16,9)	87 (13,0)
Autre/Inconnu	42 (6,2)	28 (4,2)
Grade histologique		
G1	115 (17,2)	102 (15,2)
G2	278 (41,6)	281 (41,9)
G3	205 (30,6)	217 (32,4)
Inconnu	71 (10,6)	70 (10,4)
Statut RP		
Négatif	113 (16,9)	136 (20,3)
Positif	528 (78,9)	510 (76,1)
Statut HER2		
Négatif	242 (36,2)	246 (36,7)
Positif	67 (10,0)	63 (9,4)
Inconnu	360 (53,8)	309 (53,9)
Type de chirurgie mammaire		
Conservatrice	335 (50,1)	324 (48,4)
Mastectomie	331 (49,5)	344 (51,3)
Chimiothérapie antérieure		
Non	212 (31,7)	198 (29,6)
Oui	457 (68,3)	472 (70,4)
HT adjuvante initiale		
5 ans de tamoxifène	76 (11,4)	78 (11,6)
5 ans d'IA	177 (26,5)	192 (28,7)
2/3 ans de tamoxifène + 3/2 ans d'IA	416 (62,2)	400 (59,7)
Temps entre la fin de l'HT adjuvante initiale et le début de l'extension		
0 à <6 mois	602 (90,0)	610 (91,0)
6 à <12 mois	30 (4,5)	27 (4,0)
12 à 27 mois	37 (5,5)	33 (4,9)

Abréviations : RP, récepteurs à la progestérone ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; HT, hormonothérapie ; IA, inhibiteurs de l'aromatase

Pour cette seconde analyse, le suivi médian était de 7,7 ans.
Pour les paramètres de survie qui suivent, aucune précision de l'horizon temporel n'a été donnée. L'extension de l'hormonothérapie adjuvante à 5 ans par létrozole a montré un avantage significatif par rapport à une extension à 2,5 ans chez les patientes N+ en termes de DFS (RR 0,67 ; IC 95 % 0,47-0,96 ; p=0,03) et de DMFi (RR 0,63 ; IC 95 % 0,38-1,03 ; p=0,06) en comparaison aux patientes N- (RR 1,53 ; IC 95 % 0,84-2,80 ; p=0,16 et RR 1,43 ; IC 95 % 0,57-3,55 ; p=0,44, respectivement),

indépendant du type d'hormonothérapie adjuvante initiale reçue. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement concernant l'OS chez les patientes N+ (RR 0,89 ; IC 95 % 0,55-1,42 ; p=0,61) ou N- (RR 1,63 ; IC 95 % 0,69-3,84 ; p=0,27) indépendant du type d'hormonothérapie adjuvante initiale reçue.

La stratification selon le type d'hormonothérapie adjuvante initiale reçue a mis en évidence un bénéfice significatif en termes de DFS et DMFi d'une extension de létrozole de 5 ans par rapport à 2,5 ans uniquement chez les patientes N+ ayant reçu 2/3 de tamoxifène suivi de 3/2 ans d'IA (DFS : RR 0,60 ; IC 95 % 0,38-0,95 ; p=0,03 ; DMFi : RR 0,50 ; IC 95 % 0,27-0,94 ; p=0,03) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans continue à base de tamoxifène ou d'IA. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour l'OS selon le type d'hormonothérapie adjuvante initiale reçue.

Aucune donnée de tolérance n'a été communiquée dans cette étude.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène suivi d'un IA, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif par rapport à une extension de 2,5 ans uniquement chez les patientes N+ en termes de DFS (RR 0,67 ; p=0,03) et de DMFi (RR 0,63 ; p=0,06) mais pas en termes d'OS (RR 0,89 ; p=0,61). De plus, cet avantage significatif chez les patientes N+, était conditionné par la réception d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + IA (DFS : RR 0,60 ; p=0,03 ; DMFi : RR 0,50 ; p=0,03) contrairement à une hormonothérapie adjuvante initiale continue à base de tamoxifène ou d'un IA seul. [BLOK2018-BCRT] (NP1)

L'étude SALSA de Gnant *et al*., est un essai de phase 3, multicentrique, randomisé, réalisé dans 75 centres autrichiens et qui avait pour objectif de comparer l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, d'IA ou de tamoxifène suivi d'IA par une hormonothérapie adjuvante par anastrozole pour une durée de 5 ans *versus* 2 ans chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I à III.

Les patientes éligibles étaient des femmes ménopausées âgées de 80 ans ou moins et atteintes d'un cancer du sein invasif RE+, confirmé histologiquement, de stade précoce (stade I à III) sans signe de rechute. Toutes les femmes devaient avoir reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans (± 12 mois) à base de tamoxifène, d'IA ou des deux séquentiellement jusqu'à 12 mois avant la randomisation.

Les 3 208 patientes incluses dans l'étude (inclusion entre 2004 et 2010) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir une extension de l'hormonothérapie adjuvante à base d'anastrozole à une dose de 2,5 mg/jour pendant 2 ans (N=1 603) ou 5 ans (N=1 605). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 36.

Tableau 36 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [GNANT2021]

	Durée de l'extension de l'HT adjuvante par anastrozole

Caractéristiques cliniques	2 ans (N=1 603) N (%)	5 ans (N=1 605) N (%)	Total (N=3 208) N (%)
Âge, années			
Moyenne ± SD	64,1±7,9	63,9±7,7	64,0±7,81
Médiane	64 (58–70)	64 (59–69)	64 (59–69)
Intervalle	38–84	29–80	29–84
Taille tumorale			
T1	1 172 (73,1)	1 163 (72,5)	2 335 (72,8)
T2	397 (24,8)	405 (25,2)	802 (25,0)
T3	29 (1,8)	29 (1,8)	58 (1,8)
Tx	3 (0,2)	6 (0,4)	9 (0,3)
Inconnue	2 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,1)
Statut ganglionnaire			
N0	1 065 (66,4)	1 081 (67,4)	2 146 (66,9)
N1	504 (31,4)	484 (30,2)	988 (30,8)
N2	27 (1,7)	33 (2,1)	60 (1,9)
N3	5 (0,3)	7 (0,4)	12 (0,4)
Inconnu	2 (0,1)	0 (0)	2 (0,1)
Grade histologique			
G1	230 (14,3)	241 (15,0)	471 (14,7)
G2	1 031 (64,3)	1 021 (63,6)	2 052 (64,0)
G3	296 (18,5)	313 (19,5)	609 (19,0)
Gx	24 (1,5)	10 (0,6)	34 (1,1)
Inconnu	22 (1,4)	20 (1,2)	42 (1,3)
Statut RH			
RE+/RP+	1 262 (78,7)	1 230 (76,6)	2 492 (77,7)
RE-/RP-	0 (0)	1 (0,1)	1 (<0,1)
RE- ou RP-*	341 (21,3)	370 (23,1)	711 (22,2)
Inconnu	0 (0)	4 (0,2)	4 (0,1)
Type de chirurgie			
Conservatrice	1 271 (79,3)	1 306 (81,4)	2 577 (80,3)
Mastectomie	328 (20,5)	290 (18,1)	618 (19,3)
Autre	4 (0,2)	9 (0,6)	13 (0,4)
HT adjuvante initiale			
IA	117 (7,3)	118 (7,4)	235 (7,3)
Tamoxifène	816 (50,9)	819 (51,0)	1 635 (51,0)
Tamoxifène suivi d'IA	670 (41,8)	668 (41,6)	1 338 (41,7)
Chimiothérapie antérieure			
À base d'anthracycline	230 (14,3)	218 (13,6)	448 (14,0)
À base de taxane	84 (5,2)	87 (5,4)	171 (5,3)
Autre régime	153 (9,5)	150 (9,3)	303 (9,4)
Pas de chimiothérapie	1 136 (70,9)	1 149 (71,6)	2 285 (71,2)
Inconnue	0 (0)	1 (0,1)	1 (<0,1)

Radiothérapie antérieure			
Oui	1 279 (79,8)	1 300 (81,0)	2 579 (80,4)
Non	324 (20,2)	305 (19,0)	629 (19,6)

Abréviations : RH, récepteurs hormonaux ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; HT, hormonothérapie ; IA, inhibiteurs de l'aromatase

*Au total, 630 patientes (302 dans le groupe extension à 2 ans et 328 dans le groupe extension à 5 ans) avaient un cancer du sein RE+/RP- ; 81 patientes (39 dans le groupe extension à 2 ans et 42 dans le groupe extension à 5 ans) avaient un cancer du RE-/RP+.

Le suivi médian après la randomisation était de 118,0 mois (IQR 97,8-121,1). À partir de 2 ans après la randomisation (période au cours de laquelle 262 patientes ont été exclues de l'analyse), une progression de la maladie ou un décès est survenu chez 670/3 208 patientes (20,9 %) : 335 dans chaque groupe de traitement. Des rechutes locorégionales sont survenues chez 87 patientes (2,7 %) et 68 patientes (2,1 %) ont développé un cancer du sein controlatéral. Une rechute à distance est survenue chez 160 patientes (5,0 %), des seconds cancers primitifs sont apparus chez 208 (6,5 %) et 151 patientes (4,7 %) sont décédées sans rechute.

L'extension de l'hormonothérapie adjuvante pour une durée de 5 ans à base d'anastrozole n'a pas significativement augmenté la DFS à 8 ans par rapport à une extension de 2 ans (RR 0,99 ; IC 95 % 0,85-1,15 ; p=0,90) avec des taux de 73,9 % et 73,6 %, respectivement.

De même, l'extension de l'hormonothérapie adjuvante pour une durée de 5 ans à base d'anastrozole n'a pas significativement augmenté l'OS à 8 ans par rapport à une extension de 2 ans (RR 1,02 ; IC 95 % 0,83-1,25) avec des taux de 87,3 % et 87,5 %, respectivement.

Enfin, aucune différence significative n'a été mise en évidence dans l'incidence d'un cancer du sein controlatéral (RR 1,15 ; IC 95 % 0,75-1,77), ni dans l'incidence de second cancer primitif (RR 1,06 ; IC 95 % 0,81-1,38) entre les deux bras de traitement.

Toxicité et observance

Le risque de fracture osseuse à 5 ans après la randomisation était plus faible dans le groupe extension de 2 ans que dans le groupe extension de 5 ans (4,7 % *vs* 6,3 % ; RR 1,35 ; IC 95 % 1,00-1,84) avec une utilisation équivalente de traitements de prévention des évènements osseux dans les deux bras.
Au moins un EI grave est survenu chez 452/1 705 patientes (26,5 %) dans le groupe extension de 2 ans et chez 687/1 710 patientes (40,2 %) dans le groupe extension de 5 ans ; des EI graves considérés comme étant liés à l'anastrozole sont survenus chez 40 patientes (2,3 %) et 69 patientes (4,0 %), respectivement (EI graves non précisés). L'arthrose a été l'EI le plus fréquemment observé : chez 29 patientes (1,7 %) dans le groupe extension de 2 ans et chez 74 (4,3 %) dans le groupe extension de 5 ans.

Enfin, les auteurs indiquaient un taux similaire d'observance au traitement entre les deux bras avec 20 % de non observance à 2 ans et jusqu'à 33 % à 5 ans.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène suivi d'un IA, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par anastrozole pour une durée de 5 ans n'a pas montré de bénéfice significatif à 8 ans en termes de DFS (73,9 % *vs* 73,6 % ; RR 0,99 ; p=0,90), d'OS (87,3 % *vs* 87,5 % ; RR 1,02), d'incidence de cancer du sein controlatéral (RR 1,15), ni dans l'incidence de second cancer primitif (RR 1,06) par rapport à une extension de 2 ans. [GNANT2021] (NP1)

1.3.1.4.2.4. Hormonothérapie adjuvante avec extension à 10 ans en continu versus par intermittence

L'étude SOLE de Colleoni *et al*., est un essai de phase 3 multicentrique, ouvert, randomisé, parallèle, réalisé dans 240 centres répartis dans 22 pays qui avait pour objectif de comparer l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 4 à 6 ans à base d'IA, d'un SERM ou d'une combinaison séquentielle des 2 par létrozole pendant 5 ans en continu *vs* par intermittence chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés).

Les femmes de tout âge étaient éligibles à l'essai à condition d'être ménopausées. Le statut ménopausique a été défini comme répondant aux critères suivants : femmes de tout âge avec une ovariectomie bilatérale (confirmée par une aménorrhée ultérieure de plus de 3 mois) ; femmes âgées de 55 ans ou moins ayant des preuves biochimiques d'un état ménopausique certain (taux d'œstradiol, de FSH et de LH en cohérence avec une ménopause) ; et femmes âgées de 56 ans ou plus ayant des preuves biochimiques d'un état ménopausique certain. Elles devaient avoir un cancer du sein RH+ (RE+ et/ou RP+) opérable, unilatéral, avec atteinte des ganglions lymphatiques, pour lequel elles avaient reçu un traitement localisé (chirurgie avec ou sans radiothérapie) et sans maladie locorégionale résiduelle connue. Elles devaient être cliniquement indemnes de cancer du sein au moment de l'inclusion, sans preuve de rechute avant la randomisation, et avoir terminé une hormonothérapie adjuvante initiale de 4 à 6 ans à base d'IA, de SERM ou une combinaison séquentielle des deux au cours de l'année écoulée avant l'inclusion.

Les 4 851 patientes incluses (inclusion entre 2007 et 2012) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir 5 ans d'hormonothérapie adjuvante à base de létrozole en continu (N=2 426) à une dose de 2,5 mg/jour ou par intermittence (N=2 425) à une dose de 2,5 mg/jour pendant 9 mois suivi de 3 mois d'arrêt pendant les 4 premières années puis 2,5 mg/jour pendant l'entièreté de la 5ème année. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'essai sont présentées dans le Tableau 37.

Tableau 37 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [COLLEONI2018]

	Mode d'administration du létrozole

Caractéristiques cliniques	Groupe continu (N=2 426) N (%)	Groupe intermittence (N=2 425) N (%)
Âge, années		
<55	688 (28 %)	671 (28 %)
55-59	504 (21 %)	496 (20 %)
60-64	451 (19 %)	471 (19 %)
65-69	400 (16 %)	375 (15 %)
≥70	383 (16 %)	412 (17 %)
Médiane (IQR)	60 (54–67)	60 (54–67)
Statut ménopausique au diagnostic		
Non ménopausées	470 (19 %)	477 (20 %)
Périménopausées	90 (4 %)	87 (4 %)
Ménopausées	1 859 (77 %)	1 849 (76 %)
Inconnu	7 (<1 %)	12 (<1 %)
Nombre de ganglions positifs		
0	24 (1 %)	31 (1 %)
1-3	1 609 (66 %)	1 599 (66 %)
4-9	536 (22 %)	571 (24 %)
≥10	254 (10 %)	222 (9 %)
Inconnu	3 (<1 %)	2 (<1 %)
Grade tumoral		
1	441 (18 %)	483 (20 %)
2	1 270 (52 %)	1 265 (52 %)
3	606 (25 %)	567 (23 %)
Inconnu	109 (4 %)	110 (5 %)
Taille tumorale		
≤2 cm	1 141 (47 %)	1 154 (48 %)
>2 cm	1 272 (52 %)	1 262 (52 %)
Inconnue	13 (1 %)	9 (<1 %)
Statut HER2		
Négatif	1 805 (74 %)	1 842 (76 %)
Positif	441 (18 %)	371 (15 %)
Inconnu ou non recherché	180 (7 %)	212 (9 %)
Statut des récepteurs hormonaux		
RE+/RP+	1 889 (78 %)	1 854 (76 %)
RE+/RP-	416 (17 %)	439 (18 %)
RE+/RP inconnu	72 (3 %)	80 (3 %)
RE-/RP+	47 (2 %)	51 (2 %)
Autre ou inconnu	2 (<1 %)	1 (<1 %)
Chimiothérapie antérieure		
Non	451 (19 %)	476 (20 %)

Oui	1 974 (81 %)	1 949 (80 %)
Inconnu	1 (<1 %)	0 (0 %)
Thérapie localisée		
Mastectomie avec radiothérapie	830 (34 %)	794 (33 %)
Mastectomie sans radiothérapie	329 (14 %)	359 (15 %)
Chirurgie conservatrice avec radiothérapie	1 243 (51 %)	1 250 (52 %)
Autre	24 (1 %)	22 (1 %)
HT adjuvante initiale		
SERMs	435 (18 %)	438 (18 %)
SERMs + IA	977 (40 %)	979 (40 %)
IA	1 014 (42 %)	1 008 (42 %)
Durée de l'HT adjuvante initiale, années		
<4,5	412 (17 %)	400 (16 %)
4,5-5,5	1 790 (74 %)	1 809 (75 %)
>5,5	222 (9 %)	215 (9 %)
Inconnue	2 (<1 %)	1 (<1 %)
Temps entre la fin de l'HT adjuvante initiale et la randomisation, mois		
≤1	1 747 (72 %)	1 702 (70 %)
>1	679 (28 %)	723 (30 %)

Abréviations : HER2, human epidermal growth factor 2 ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; HT, hormonothérapie ; SERMs, selective estrogen receptor modulator ; IA, inhibiteurs de l'aromatase

Dans cette étude, le suivi médian a été de 60 mois (IQR 53-72). En ce qui concerne la DFS, 665/4 851 (14 %) patientes ont connu un évènement (rechute invasive du cancer du sein, cancer du sein controlatéral invasif, second cancer du sein non invasif, décès sans rechute ou second cancer) dont 346/2 425 (14 %) patientes du groupe intermittent et 319/2 426 (13 %) patientes du groupe continu). Au total, des rechutes à distance sont survenues chez 318/4 851 (7 %) patientes et 169/4 851 (4 %) patientes ont présenté une seconde tumeur maligne non invasive du sein. La DFS à 5 ans était de 85,8 % (IC 95 % 84,2-87,2) dans le groupe intermittent *vs* 87,5 % (IC 95 % 86,0-88,8) dans le groupe continu, ne mettant en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 1,08 ; IC 95 % 0,93-1,26 ; p=0,31).
Une analyse en sous-groupes en fonction du type de l'hormonothérapie adjuvante initiale, de l'âge au moment de la randomisation, de l'IMC, de la taille tumorale, du grade tumoral, du statut des RH et du statut HER2 de la tumeur primitive, du nombre de ganglions positifs, de l'hormonothérapie adjuvante initiale ou du temps écoulé entre la fin de l'hormonothérapie adjuvante initiale et la

randomisation, n'a montré aucune différence significative en termes de DFS entre les deux groupes de traitement pour l'ensemble de ces paramètres.

Des cas de cancer du sein ont été signalés chez 431/4 851 (9 %) patientes (214/2 425 [9 %] patientes du groupe intermittent et 217/2 426 [9 %] patientes du groupe continu). La BCFI à 5 ans était de 90,9 % (IC 95 % 89,6-92,1) dans le groupe intermittent et de 91,2 % (IC 95 % 89,9-92,3) dans le groupe continu, ne mettant en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,98 ; IC 95 % 0,81-1,18 ; p=0,84).
L'analyse de sous-groupes n'a montré aucune différence significative en termes de BCFI entre les deux groupes de traitement.

Une rechute à distance a été signalée chez 338/4 851 (7 %) patientes (159/2 425 [7 %] dans le groupe intermittent et 179/2 426 [7 %] patientes dans le groupe continu). La DRFI à 5 ans était de 93,2 % (IC 95 % 92,0-94,2) dans le groupe intermittent et 92,5 % (IC 95 % 91,3-93,5) dans le groupe continu, ne mettant en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,88 ; IC 95 % 0,71-1,09 ; p=0,25).
L'analyse de sous-groupes n'a montré aucune différence significative en termes de DRFI entre les deux groupes de traitement.

Au moment de la clôture des données, 316/4 851 (7 %) patientes étaient décédées (146/2 425 [6 %] patientes dans le groupe intermittent et 170/2 426 [7 %] patientes dans le groupe continu). Parmi ces décès, 198 sont survenus après un cancer du sein (83 *vs* 115), 49 après une seconde tumeur maligne non mammaire (24 *vs* 25), 55 ont été confirmés sans événement lié au cancer (33 vs 22) et 14 sont survenus avec une connaissance incomplète du statut de rechute du cancer du sein (6 *vs* 8). L'OS à 5 ans était de 94,3 % (IC 95 % 93,2-95,2) dans le groupe intermittent et de 93,7 % (IC 95 % 92,6-94,7) dans le groupe continu, ne mettant en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,85 ; IC 95 % 0,68-1,06 ; p=0,16).
L'analyse de sous-groupes n'a montré aucune différence significative en termes d'OS entre les deux groupes de traitement.

<u>Observance, toxicité et QoL</u>

Vingt-trois des 4 851 patientes (<1 %) n'ont jamais commencé le traitement qui leur avait été assigné et 3 390 (70 %) avaient arrêté le traitement au moment de l'analyse. Les raisons de l'arrêt précoce du traitement ont été indiquées comme étant liées à des EI pour 706/4 851 (15 %) patientes (333/2 425 [14 %] patientes dans le groupe intermittent *vs* 373/2 426 [15 %] patientes dans le groupe continu) ou comme étant la décision de la patiente pour 327/4 851 (7 %) patientes (173/2 425 [7 %] patientes *vs* 154/2 426 [6 %] patientes).
Parmi les patientes du groupe intermittent qui ont commencé le traitement, 2 020/2 417 (84 %) patientes ont interrompu le traitement au cours de la 1ère année, 1 877/2 115 (89 %) au cours de la 2ème année, 1 747/1 955 (89 %) au cours de la 3ème année et 1 599/1 831 (87 %) au cours de la 4ème année. À la fin de chaque interruption prévue, 1 981/2 020 (98 %) patientes ayant arrêté pendant la 1ère année, 1 827/1 877 (97 %) ayant arrêté au cours de la 2ème année, 1 693/1 747 (97 %) ayant arrêté au cours de la 3ème année et 1 460/1 599 (91 %) ayant arrêté au cours de la 4ème année ont repris le traitement conformément au protocole.

Le profil des EI était similaire entre les deux groupes. Des EI de grade 3 ou plus ont été signalés chez 876/2 417 (36,2 % ; IC 95 % 34,3-38,2) patientes du groupe intermittent contre 833/2 411 (34,5 %

; IC 95 % 32,7-36,5) patientes du groupe continu. Des signes d'ostéopénie ou d'ostéoporose (score T inférieur à -1) ont été signalés chez 1 146/2 417 (47,5 % ; IC 95 % 45,5-49,5) patientes du groupe intermittent contre 1 130/2 411 (46,9 % ; IC 95 % 44,9-48,9) patientes du groupe continu et des fractures, quelle qu'en soit la cause, ont été signalées chez 198/2 417 (8,2 % ; IC 95 % 7,2-9,4) patientes du groupe intermittent contre 214/2 411 (8,9 % ; IC 95 % 7,8-10,1) patientes du groupe continu. Les EI de grade 3-5 les plus fréquents ont été l'hypertension (584/2 417 [24 %] patientes du groupe intermittent contre 517/2 411 [21 %] patientes du groupe continu) et l'arthralgie (136 [6 %] contre 151 [6 %]). Une ischémie cérébrovasculaire du système nerveux central (SNC) de grade 3-5 a été rapportée chez 54 patientes au total (24 [1 %] dans le groupe intermittent contre 30 [1 %] dans le groupe continu), une hémorragie du SNC chez 16 patientes (9 [<1 %] contre 7 [<1 %]) et une ischémie cardiaque chez 40 patientes (19 [1 %] contre 21 [1 %]). Au total, 23/4 851 (<1 %) patientes sont décédées pendant l'essai (13/2 417 [< 1%] patientes du groupe intermittent contre 10/2 411 [< 1%] patientes du groupe continu), bien qu'une relation claire avec le traitement n'ait pu être établie.

Parmi les 4 851 patientes, 955 (455 dans le groupe continu et 500 dans le groupe intermittent) ont été incluses dans une analyse de la QoL. À 12 mois (après la première interruption), les patientes du groupe intermittent ont signalé une aggravation significativement moins importante des problèmes vaginaux (la différence entre les groupes dans le score moyen de changement par rapport à la situation initiale était de 4 [IC 95 % 1-8] ; p=0,017), des douleurs musculosquelettiques (3 [IC 95 % 0-6] ; p=0,023), des troubles du sommeil (5 [IC 95 % 1-9] ; p=0,0073), du bien-être physique (4 [IC 95 % 1-8] ; p=0,0080) et de l'humeur (4 [IC 95 % 0-7] ; p=0,026) que les patientes du groupe continu. Après 24 mois (après la deuxième interruption), les patientes du groupe intermittent ont signalé une amélioration plus importante des bouffées de chaleur (3 [IC 95 % 0-6] ; p=0,025) que celles du groupe continu. L'évolution des autres critères d'évaluation de la QoL ne différait pas significativement entre les groupes de traitement à 24 mois.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 4 à 6 ans à base d'un IA, d'un SERM ou d'un IA + SERM, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans en continu n'a pas montré de bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS (87,5 % *vs* 85,8 % ; RR 1,08 ; p=0,31), de BCFI (91,2 % *vs* 90,9 % ; RR 0,98 ; p=0,84), de DRFI (92,5 % *vs* 93,2 % ; RR 0,88 ; p=0,25) ou d'OS (93,7 % *vs* 94,3 % ; RR 0,85 ; p=0,16) par rapport à une administration en intermittence. De plus, le profil des EI était similaire entre les deux groupes de traitement. [COLLEONI2018] (NP1)

Une actualisation de l'essai SOLE a été réalisée par Jerusalem *et al.*, dans laquelle l'analyse finale présente les données de survie à 7 ans après un suivi médian de 84 mois.

En ce qui concerne la DFS, 923 patientes (19 %) ont connu un évènement (rechute invasive du cancer du sein, cancer du sein controlatéral invasif, second cancer du sein non invasif, décès sans rechute ou second cancer) dont 470 dans le groupe intermittent et 453 dans le groupe continu. Aucune différence significative n'a été montrée pour la DFS à 7 ans entre les deux groupes de traitement (RR 1,03 ; IC 95 % 0,91-1,17 ; p=0,64) avec des taux de 81,4 % (IC 95 % 79,0-83,0) dans le groupe intermittent et 81,5 % (IC 95 % 79,8-83,1) dans le groupe continu.

Aucune différence significative n'a été montrée pour la BCFI à 7 ans entre les deux groupes de traitement (RR 0,99 ; IC 95 % 0,84-1,17 ; p=0,89) avec des taux de 88,6 % (IC 95 % 87,2-89,9) et 88 % (IC 95 % 86,5-89,3) dans les groupes intermittent et continu, respectivement.

Aucune différence significative n'a été montrée pour la DRFI à 7 ans entre les deux groupes de traitement (RR 0,91 ; IC 95 % 0,76-1,10 ; p=0,35) avec des taux de 91,6 % (IC 95 % 90,4-92,7) et 90,4 % (IC 95 % 89,1-91,6) dans les groupes intermittent et continu, respectivement.

Des décès ont été rapportés pour 501 patientes dont 238 dans le groupe intermittent et 263 dans le groupe continu. Aucune différence significative n'a été montrée pour l'OS à 7 ans entre les deux groupes de traitement (RR 0,89 ; IC 95 % 0,75-1,06 ; p=0,19) avec des taux de 90,6 % (IC 95 % 89,3-91,8) et 89,6 % (IC 95 % 88,2-90,8) dans les groupes intermittent et continu, respectivement.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 4 à 6 ans à base d'un IA, d'un SERM ou d'un IA + SERM, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans en continu n'a pas montré de bénéfice significatif à 7 ans en termes de DFS (81,5 % *vs* 81,4 % ; RR 1,03 ; p=0,64), de BCFI (88 % *vs* 88,6 % ; RR 0,99 ; p=0,89), de DRFI (90,4 % *vs* 91,6 % ; RR 0,91 ; p=0,35) ou d'OS (89,6 % *vs* 90,6 % ; RR 0,89 ; p=0,19) par rapport à une administration en intermittence. [JERUSALEM2021] (NP1)

1.3.1.5. Qualité de vie, toxicité et observance des patientes sous hormonothérapie adjuvante

<u>Éléments complémentaires : étude CANTO</u>

L'étude de Ferreira *et al*., est une étude de cohorte prospective et longitudinale qui étudiait la QoL de 4 262 patientes atteintes d'un cancer du sein (tous statuts RE et HER2 confondus) de stade I-III incluses dans la cohorte CANTO entre 2012 et 2015 et traitées par hormonothérapie adjuvante et/ou CT. Les données étudiées étaient celles recueillies au moment du diagnostic, à l'issue du premier traitement (chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie, quel que soit le dernier traitement reçu [délai médian à partir du diagnostic = 10,4 mois ; IQR 8,0-12,3]) et 2 ans après le diagnostic (délai médian à partir du diagnostic = 22,6 mois ; IQR 20,1-24,8). Les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante étaient à un délai médian de 16,3 mois (IQR 14,9-17,9) après l'hormonothérapie adjuvante. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 38.

Tableau 38 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [FERREIRA2019-AO]

Caractéristiques cliniques	Cohortes		
	Total N (%)	CT N (%)	HT adjuvante N (%)

Nombre de patientes	4 262 (100)	2 2252 (52,8)	3 490 (81,9)
Âge, années			
Médiane (IQR)	56 (48-65)	52 (44,5-61)	56 (48-65)
<35	124 (2,9)	118 (5,2)	83 (2,4)
>35 à ≤40	221 (5,2)	193 (8,6)	166 (4,8)
>40 à ≤50	1 077 (25,3)	700 (31,1)	915 (26,2)
>50 à ≤60	1 211 (28,4)	645 (28,6)	979 (28,1)
>60 à ≤70	1 212 (28,4)	477 (21,2)	1 003 (28,7)
>70	417 (9,8)	119 (5,3)	344 (9,9)
Score Charlson			
0	3 127 (80,1)	1 678 (81,5)	2 559 (80,0)
≥1	779 (19,9)	382 (18,5)	638 (20,0)
Manquant	356 (8,4)	192 (8,5)	293 (8,4)
IMC			
Sous-poids	96 (2,3)	53 (2,4)	83 (2,4)
Normal	2 124 (50,0)	1 146 (51,0)	1 736 (49,9)
Surpoids	1 225 (28,8)	617 (27,5)	978 (28,1)
Obèse	804 (18,9)	429 (19,1)	682 (19,6)
Manquant	13 (0,3)	7 (0,3)	11 (0,3)
Statut fumeur			
Non/ancien fumeur	3 511 (84,0)	1 834 (82,8)	2 874 (83,8)
Fumeur	670 (16,0)	382 (17,2)	556 (16,2)
Manquant	81 (1,9)	36 (1,6)	60 (1,7)
Niveau scolaire			
Collège	587 (14,6)	258 (12,2)	498 (15,1)
Lycée	1 903 (47,2)	955 (45,1)	1 550 (46,9)
Université ou plus	1 539 (38,2)	905 (42,7)	1 257 (38,0)
Manquant	233 (5,5)	134 (6,0)	185 (5,3)
Revenus			
<1500	529 (13,5)	274 (13,2)	441 (13,7)
≥1500 à <3000	1 665 (42,5)	849 (40,8)	1 374 (42,8)
≥3000	1 726 (44,0)	957 (46,0)	1 397 (43,5)
Manquant	342 (8,0)	172 (7,6)	278 (8,0)
Statut marital			
Célibataire	850 (21,0)	410 (19,2)	708 (21,4)
En couple	3 200 (79,0)	1 730 (80,8)	2 608 (78,6)
Manquant	212 (5,0)	112 (5,0)	174 (5,0)
Histologie			
Carcinome invasif TNS	3 310 (77,7)	1 825 (81,1)	2 645 (75,8)
Carcinome invasif lobulaire	566 (13,3)	227 (10,1)	541 (15,5)
Mixte TNS/lobulaire	129 (3,0)	69 (3,1)	117 (3,4)
Autres	254 (6,0)	128 (5,7)	186 (5,3)
Manquant	3 (0,1)	3 (0,1)	1 (0,0)

Stade clinique			
I	2 192 (51,5)	640 (28,4)	1 788 (51,3)
II	1 675 (39,3)	1 235 (54,9)	1 361 (39,0)
III	393 (9,2)	376 (16,7)	339 (9,7)
Manquant	2 (0,0)	1 (0,0)	2 (0,1)
Grade histologique			
1	776 (18,4)	94 (4,2)	646 (18,6)
2	2 254 (53,3)	1 055 (47,1)	2 078 (59,7)
3	1 197 (28,3)	1 093 (48,8)	758 (21,8)
Manquant	35 (0,8)	3 (0,1)	8 (0,2)
Sous-type histologique			
RH+/HER2-	3 317 (77,8)	1 397 (62,0)	410 (11,7)
RH+/HER2+	435 (10,2)	373 (16,6)	3 075 (88,1)
RH-/HER2+	173 (4,1)	170 (7,5)	4 (0,1)
RH-/HER2-	337 (7,9)	312 (13,9)	1 (0,0)
Type de chirurgie mammaire			
Conservatrice	3 145 (73,8)	1 428 (63,4)	2 575 (73,8)
Mastectomie	1 117 (26,2)	824 (36,6)	915 (26,2)
Type de chirurgie axillaire			
Curage axillaire	1 674 (39,3)	1 328 (59,0)	1 373 (39,4)
Ganglion sentinelle/aucune	2 587 (60,7)	923 (41,0)	308 (8,8)
Radiothérapie			
Oui	3 881 (91,1)	2 086 (92,6)	3 182 (91,2)
Non	381 (8,9)	166 (7,4)	308 (8,8)
CTA/CTNA			
Anthracycline/taxane	1 931 (45,3)	1 931 (86,0)	1 455 (41,8)
À base d'anthracycline	96 (2,3)	96 (4,3)	80 (2,3)
À base de taxane	218 (5,1)	218 (9,7)	171 (4,9)
Autre	1 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)
Manquant	6 (0,1)	6 (0,3)	5 (0,1)
Aucune	2 010 (47,2)	0 (0,0)	1 778 (51,0)
Thérapie ciblée anti-HER2			
Oui	477 (11,2)	475 (21,1)	300 (8,6)
Non	3 785 (88,8)	1 777 (78,9)	3 190 (91,4)
HT adjuvante			
Tamoxifène ± LHRH	1 334 (31,2)	797 (35,4)	1 334 (38,3)
IA ± LHRH	1 997 (50,0)	831 (37,0)	1 997 (57,3)
LHRH	10 (0,2)	7 (0,3)	10 (0,3)
Tamoxifène suivi d'IA ± LHRH	144 (3,3)	74 (3,3)	144 (4,2)
Manquante	5 (0,1)	3 (0,1)	5 (0,1)
Aucune	772 (18,1)	540 (24,0)	0 (0,0)
État d'anxiété			

Normal	1 613 (39,4)	792 (36,6)	1 326 (39,6)
Limite	1 067 (26,1)	580 (26,8)	881 (26,3)
Anxiété	1 412 (34,5)	793 (36,6)	1 144 (34,1)
Manquant	170 (4,0)	87 (3,9)	139 (4,0)
État dépressif			
Normal	3 378 (82,6)	1 765 (81,5)	2 763 (82,5)
Limite	442 (10,8)	242 (11,2)	362 (10,8)
Dépression	272 (6,6)	158 (7,3)	226 (6,7)
Manquant	170 (4,0)	87 (3,9)	139 (4,0)

Abréviations : CT, chimiothérapie ; HT, hormonothérapie ; IMC, indice de masse corporelle ; TNS, type non spécifique ; RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor 2 **;** CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; IA, inhibiteurs de l'aromatase ; LHRH, hormone de libération de la lutéinostimuline

Les données de QoL ont été évaluées à l'aide du questionnaire global EORTC QLQ-C30 et de son module spécifique au cancer du sein EORTC QLQ-BR23. Des scores plus élevés reflètent un meilleur niveau de QoL et de fonctionnement pour les échelles de santé globale et fonctionnelle, respectivement, et une plus grande sévérité pour les symptômes.

Globalement, les patientes qui ont reçu une hormonothérapie adjuvante ont présenté une détérioration significative du score global C30-SumSc 2 ans après le diagnostic par rapport aux patientes qui n'ont pas reçu d'hormonothérapie adjuvante (p=0,004), effet qui persistait dans le temps. Néanmoins, cet impact négatif, n'était retrouvé que chez les patientes ménopausées (p=0,004) contrairement aux patientes non ménopausées (p=0,242).

Échelle de fonctionnement EORTC QLQ-C30

L'échelle de fonctionnement EORTC QLQ-C30 évalue le statut de la santé globale et différents types de fonctionnements : physique, de rôle, émotionnel, cognitif et social.
Dans la population totale, les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante présentaient une détérioration significative des fonctionnements de rôle (p=0,005) et social (p=0,0032) par rapport à celles n'en ayant pas reçu.
Chez les patientes non ménopausées, l'utilisation d'une hormonothérapie adjuvante n'avait pas d'impact significatif sur aucun des paramètres.
Chez les patientes ménopausées, celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante présentaient une détérioration significative du statut de la santé globale (p=0,006), des fonctionnements de rôle (p=0,001) et social (p=0,012).

Échelle des symptômes EORTC QLQ-C30

L'échelle des symptômes EORTC QLQ-C30 évalue la fatigue, la nausée, la douleur, la dyspnée, l'insomnie, la perte d'appétit, la constipation, la diarrhée et les difficultés financières.
Dans la population totale, les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante ont présenté significativement plus de douleurs (p=0,001) et d'insomnies (p=0,0014).
Chez les patientes non ménopausées, l'utilisation d'une hormonothérapie adjuvante n'avait pas

d'impact significatif sur aucun de ces paramètres.
Chez les patientes ménopausées, celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante ont rapporté significativement plus de nausées (p=0,001) et de douleurs (p=0,001).

Échelle de fonctionnement EORTC BR23

L'échelle fonctionnelle EORTC BR23 évalue la satisfaction sexuelle, la fonction sexuelle, l'image du corps et les perspectives d'avenir.
L'utilisation d'une hormonothérapie adjuvante n'avait d'impact significatif sur aucun de ces paramètres que ce soit dans la population totale, chez les patientes non ménopausées ou ménopausées.

Échelle des symptômes EORTC BR23

L'échelle des symptômes EORTC BR23 évalue les effets secondaires des thérapies systémiques, les symptômes au niveau des seins, des bras et la gêne due à la perte des cheveux.
Dans la population totale, les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante ont rapporté significativement plus d'effets secondaires liés aux thérapies systémiques (p<0,001) et de symptômes au niveau des seins (p=0,024).
Chez les patientes non ménopausées, celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante ont rapporté significativement plus d'effets secondaires liés aux thérapies systémiques (p=0,03).
Chez les patientes ménopausées, celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante ont rapporté significativement plus d'effets secondaires liés aux thérapies systémiques (p=0,004).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (tous statuts RE et HER2 confondus) de stade I-III, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante a entrainé une détérioration significative du score global C30-SumSc 2 ans après le diagnostic par rapport aux patientes n'ayant pas reçu d'hormonothérapie adjuvante (p=0,004) indépendamment de leur statut ménopausique. De plus, cet impact négatif de l'hormonothérapie adjuvante, a été confirmé uniquement chez les patientes ménopausées (p=0,004) contrairement aux patientes non ménopausées (p=0,242). [FERREIRA2019-AO] (NP2)

L'étude de Balazard *et al*., est une étude de cohorte prospective qui avait pour objectif d'étudier la toxicité, la QoL et l'observance chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I-III incluses dans l'étude CANTO (inclusion entre 2012 et 2017).

Les données ont été recueillies de manière prospective dans 26 centres français à 5 moments distincts : à l'inclusion juste après le diagnostic de cancer du sein (T0) ; après le premier traitement (chirurgie primaire, chimiothérapie ou radiothérapie) et quelques mois après le début de l'hormonothérapie adjuvante (T1) ; 1 an après T1 (T2) ; 3 ans après T1 (T3) ; et 5 ans après T1 (T4).

Cette analyse s'est limitée aux 6 488 patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- qui ont débuté une hormonothérapie adjuvante à base d'IA ou de tamoxifène après 2012 (Tableau 39).

Dans cette population, 4 122 patientes étaient ménopausées, 2 087 étaient non ménopausées et 279 avaient un statut hormonal inconnu. Le statut ménopausique a été évalué à l'inclusion. Au total, 162 patientes déclarées non ménopausées au moment du diagnostic ont reçu un IA sans SFO et ont donc été classées dans la catégorie « statut ménopausique inconnu ». Enfin, après exclusion des patientes dont les données étaient incomplètes à un ou plusieurs points dans le temps, la population étudiée comprenait au final 5 282 patientes.

Tableau 39 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [BALAZARD2023]

Caractéristiques cliniques	Statut ménopausique des patientes	
	Ménopausées (N=4 122) N (%)	**Non ménopausées (N=2 087) N (%)**
Âge, médiane (IQR)	64,0 (58,6-68,9)	46,2 (42,2-49,7)
Stade clinique		
I	2 235 (54,2)	920 (44,1)
II	1 559 (37,8)	901 (43,2)
III	328 (8,0)	266 (12,7)
Traitement primaire		
Chirurgie conservatrice	3 417 (82,9)	1 518 (72,7)
Mastectomie	896 (21,7)	700 (33,5)
Ganglion sentinelle	3 387 (82,4)	1 517 (72,8)
Curage axillaire	1 314 (32,0)	921 (44,2)
Radiothérapie	3 750 (91,0)	1 908 (91,5)
Chimiothérapie	1 421 (34,5)	1 204 (57,7)
Première HT adjuvante		
Tamoxifène	324 (7,9)	2 038 (97,7)
Anastrozole	1 507 (36,6)	6 (0,3)
Létrozole	2 075 (50,3)	14 (0,7)
Exémestane	216 (5,2)	11 (0,5)
Avec des agonistes LHRH	0 (0)	29 (1,4)
Deuxième HT adjuvante	958	540
Tamoxifène	152 (15,9)	36 (6,7)
Anastrozole	159 (16,6)	140 (26,0)
Létrozole	172 (18,0)	248 (45,9)
Exémestane	472 (49,3)	84 (15,6)
Avec des agonistes LHRH	1 (0,1)	49 (9,1)
Seulement agonistes LHRH	1 (0,1)	31 (5,7)
Non spécifiée	0 (0)	1 (0,2)
Troisième HT adjuvante	268	150
Tamoxifène	94 (35,1)	67 (44,7)
Anastrozole	54 (20,1)	27 (18,0)
Létrozole	58 (21,6)	16 (10,7)

Exémestane	60 (22,4)	31 (20,7)
Avec des agonistes LHRH	0 (0)	10 (6,7)
Seulement agonistes LHRH	0 (0)	8 (5,3)
Fulvestrant	2 (0,7)	0 (0)
Non spécifiée	0 (0)	1 (0,7)

Abréviations : HT, hormonothérapie ; LHRH, hormone de libération de la lutéinostimuline

Les données de QoL ont été évaluées à l'aide du questionnaire global EORTC QLQ-C30 et de son module spécifique au cancer du sein EORTC QLQ-BR23. Des scores plus élevés reflètent un meilleur niveau de QoL et de fonctionnement pour les échelles de santé globale et fonctionnelle, respectivement, et une plus grande sévérité pour les symptômes.

Le suivi médian depuis le début de la première hormonothérapie adjuvante était de 4,8 ans (1er quartile [Q1]-3e quartile [Q3] : 3,3-5,4 ans).
Le taux d'arrêt définitif précoce (c'est-à-dire les patientes qui ont arrêté l'hormonothérapie adjuvante avant la fin du traitement) à 5 ans était de 12,7 % (IC 95 % 13,8-11,4) et de 14,7 % (IC 95 % 12,9-16,5) chez les patientes ménopausées et non ménopausées, respectivement (p=0,08). Le taux d'arrêt de la première hormonothérapie adjuvante à 4 ans était de 30,1 % (IC 95 % 28,6-31,6) chez les patientes ménopausées et de 34,7 % (IC 95 % 32,5-36,9) chez les patientes non ménopausées (p=0,8). Parmi les patientes qui ont commencé une seconde hormonothérapie adjuvante, le taux d'arrêt à 1 an était de 33,2 % (IC 95 % 30,0-36,2) chez les patientes ménopausées et de 31,2 % (IC 95 % 26,9-35,2) chez les patientes non ménopausées (p=1). Parmi les patientes qui ont commencé une troisième hormonothérapie adjuvante, le taux d'arrêt à 1 an était de 35,0 % (IC 95 % 28,7-40,7) chez les patientes ménopausées et de 30,4 % (IC 95 % 22,1-37,8) chez les patientes non ménopausées (p=0,9).

Dans un modèle prédictif, 25 variables ont été associées de manière statistiquement significative à l'arrêt précoce de l'hormonothérapie adjuvante. La principale association était que les patientes qui avaient déjà arrêté une hormonothérapie adjuvante avant le temps T1 étaient plus susceptibles d'arrêter définitivement l'hormonothérapie adjuvante. Selon l'échelle QLQ-C30, des scores plus élevés de QoL, de fonctionnement physique, de fonctionnement de rôle, de fonctionnement social, de fonctionnement émotionnel et de fonctionnement cognitif au temps T1 ainsi qu'une amélioration du fonctionnement social et émotionnel entre l'inclusion et T1 ont été associés à des taux plus faibles d'arrêt précoce de l'hormonothérapie adjuvante.
Les patientes ayant reçu une mastectomie ou une radiothérapie était également moins à risques d'abandon précoce de l'hormonothérapie adjuvante.
Mesurés par les questionnaires QLQ-C30 ou QLQ-BR23, la fatigue, la douleur, la dyspnée, l'insomnie, les effets secondaires des traitements systémiques, les symptômes mammaires et les symptômes au niveau du bras au temps T1, ainsi que l'augmentation de l'insomnie et des effets secondaires des traitements systémiques entre l'inclusion et le temps T1 étaient associés à un taux plus élevé d'arrêt précoce de l'hormonothérapie adjuvante. De même, la douleur musculaire maximale, la douleur musculaire au repos, la présence de symptômes gastro-intestinaux, le grade des céphalées et des nausées, ainsi que la somme des grades de tous les EI rapportés, ont été associés à une probabilité plus élevée d'arrêt précoce de l'hormonothérapie adjuvante.

Au temps T3, les douleurs articulaires, les infections gynécologiques et l'hypertension étaient plus fréquentes chez les patientes ménopausées que chez celles non ménopausées tandis que les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, les troubles de l'attention, les maux de tête et les leucorrhées étaient plus fréquents chez les patientes non ménopausées que chez celles ménopausées.
Au temps T3, les patientes ménopausées et non ménopausées ont fait état d'une QoL, d'une santé globale et d'effets secondaires liés au traitement systémique similaires. Les patientes non ménopausées ont fait état d'un meilleur fonctionnement physique et sexuel ainsi que d'une plus grande satisfaction sexuelle, mais d'une plus grande fatigue par rapport aux patientes ménopausées.

Au temps T3, les patientes, qu'elles soient ménopausées ou non, qui ont changé d'hormonothérapie adjuvante (2ème ou 3ème hormonothérapie adjuvante) ont souffert de toxicités plus graves dans la plupart des catégories étudiées (toxicités rhumatologiques, gynécologiques, neurologiques, dermatologiques, psychiatriques, gastro-intestinales, pulmonaires, cutanées locales, artérioveineuses, cardiologiques) que les patientes n'ayant reçu qu'une seule hormonothérapie adjuvante.
Au temps T3, les patientes, qu'elles soient ménopausées ou non, qui ont changé d'hormonothérapie adjuvante (2ème ou 3ème hormonothérapie adjuvante) ont présenté une diminution de la QoL, de la santé et du fonctionnement de rôle ainsi qu'une aggravation de l'insomnie, de la fatigue et de la douleur plus importante que les patientes n'ayant reçu qu'une seule hormonothérapie adjuvante. Il est à noter que cela est particulièrement fort pour les patientes ménopausées mais plus léger pour les patientes non ménopausées.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- de stade I-III, celles ayant changé d'hormonothérapie adjuvante ont démontré plus de symptômes, une moins bonne QoL et un taux d'abandon précoce plus élevé que celles n'ayant reçu qu'une seule hormonothérapie adjuvante. Cette étude a permis d'identifier un certain nombre de paramètres associés à un abandon précoce de l'hormonothérapie adjuvante, notamment la fatigue, les douleurs et les effets secondaires des traitements systémiques. [BALAZARD2023] (NP2)

1.3.1.5.1. Qualité de vie

1.3.1.5.1.1. Chez les patientes non ménopausées

Dans cette sous-partie, les données de QoL sont évaluées uniquement chez des patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale.

L'étude de Tevaarwerk *et al.*, (précédemment citée en page 56) est un essai clinique de phase 3 dans lequel étaient étudiés les effets en termes de QoL générés par l'ajout d'une SFO chez les patientes non ménopausées traitées par tamoxifène. L'essai incluait 337 patientes (inclusion entre 1994 et 1997) atteintes d'un cancer du sein RH+ (RE+ et/ou RP+) localisé (mais pas localement

avancé ou métastatique) de taille ≤ 3 cm et sans atteinte ganglionnaire, ayant reçu un traitement chirurgical datant de moins de 84 jours.

Les patientes ont été interrogées pour évaluer les symptômes de la ménopause, la fonction sexuelle et la HRQoL. L'évaluation des symptômes de la ménopause a été effectuée à l'aide de questions tirées de la liste *« Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention »*, qui comprend 15 questions consacrées à divers symptômes. L'évaluation de la fonction sexuelle a été réalisée à l'aide du questionnaire sur l'activité sexuelle, qui comprend 5 questions sur l'activité sexuelle. L'évaluation de la HRQoL a été mesurée à l'aide de l'échelle FACT-B, qui comprend 27 questions générales concernant les patientes atteintes de tous les cancers et neuf questions supplémentaires spécifiques aux patientes atteintes d'un cancer du sein. Les évaluations de la QoL ont été effectuées au début de l'étude, à 6 et 12 mois, puis tous les ans jusqu'à 5 ans après l'enregistrement.

Les patientes recevant du tamoxifène + SFO ont fait état d'une moins bonne HRQoL, mesurée par les scores moyens des échelles FACT-G et FACT-B, par rapport à celles recevant du tamoxifène seul à tous les points de suivi dans le temps. Ces différences se sont accentuées avec le temps et ont atteint une significativité statistique et clinique pour FACT-G et FACT-B uniquement à la troisième année (p=0,003). Les patientes recevant du tamoxifène + SFO présentaient davantage de symptômes ménopausiques à tous les moments de suivi par rapport aux femmes recevant du tamoxifène seul, avec des différences statistiquement significatives à 1 (p=0,002), 2 (p=0,001) et 3 (p=0,003) ans de suivi.
L'activité sexuelle était plus faible chez les femmes recevant le tamoxifène + SFO que chez les femmes recevant le tamoxifène seul à tous les points de suivi après le 6ème mois et les différences étaient statistiquement significatives jusqu'à 5 ans de suivi.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO a entrainé une augmentation des symptômes ménopausiques et des dysfonctionnements sexuels, contribuant à une baisse de la HRQoL par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. [TEVAARWERK2014] (NP4)

L'étude de Ribi *et al*., avait pour but d'étudier la QoL chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-II issues de l'essai SOFT (décrit précédemment) qui comparait une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène seul *versus* tamoxifène + SFO.

Parmi les 2 033 patientes de la population en ITT de l'essai SOFT, 1 722 ont été incluses dans l'analyse de la QoL avec un suivi moyen de 5,6 ans (IQR 4,4-6,8). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 40.

Tableau 40 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [RIBI2016]

	Sans CT	Avec CT

Caractéristiques cliniques	Tamoxifène (N=385) N (%)	Tamoxifène + SFO (N=387) N (%)	Tamoxifène (N=476) N (%)	Tamoxifène + SFO (N=474) N (%)	Total (N=1 722) N (%)
Âge, années					
<35	3 (0,8)	5 (1,3)	93 (19,5)	104 (21,9)	205 (11,9)
35 à <40	28 (7,3)	26 (6,7)	137 (28,8)	125 (26,4)	316 (18,4)
40 à <45	113 (29,4)	116 (30,0)	156 (32,8)	151 (31,9)	536 (31,1)
45 à <50	178 (46,2)	169 (43,7)	74 (15,5)	80 (16,9)	501 (29,1)
≥50	63 (16,4)	71 (18,3)	16 (3,4)	14 (3,0)	164 (9,5)
Médiane	46	46	40	40	43
IQR	43-48	43-49	36-44	35-44	38-47
Statut ganglionnaire					
Négatif	348 (90,4)	352 (91,0)	206 (43,3)	202 (42,6)	1 108 (64,3)
Positif	37 (9,6)	35 (9,0)	270 (56,7)	272 (57,4)	614 (35,7)
Taille tumorale >2 cm	46 (11,9)	64 (16,5)	221 (46,4)	220 (46,4)	551 (32,0)
HER2+	20 (5,2)	16 (4,1)	89 (18,7)	92 (19,4)	217 (12,6)
HT adjuvante avant randomisation*	24 (6,2)	20 (5,2)	224 (47,1)	202 (42,6)	470 (27,3)

Abréviations : SFO, suppression de la fonction ovarienne ; CT, chimiothérapie ; HER2, human epidermal growth factor 2 **;** HT, hormonothérapie

*Une hormonothérapie adjuvante avant la randomisation était autorisée tant que le statut non ménopausique était établi ou re-établi. Dans la cohorte sans chimiothérapie, la durée moyenne était de 5 semaines (IQR 3-7 semaines) pour les patientes assignées au tamoxifène seul et de 5 semaines (IQR 2-7 semaines) pour les patientes assignées au tamoxifène + SFO ; dans la cohorte avec chimiothérapie, la durée moyenne était de 17 semaines (IQR 10-24 semaines) pour les patientes assignées au tamoxifène seul et de 16 semaines (IQR 10-23 semaines) pour les patientes assignées au tamoxifène + SFO.

Dans cette étude, les patientes ont répondu à un questionnaire général, accompagné d'un module spécifique à l'essai au moment de l'initiation de l'essai, puis tous les 6 mois pendant 2 ans et tous les ans de la 3ème à la 6ème année. Le questionnaire général était composé d'indicateurs globaux de bien-être physique, d'humeur, d'efforts cognitifs et comportementaux (« copping effort »), d'estimation subjective de l'état de santé, ainsi que 5 indicateurs spécifiques aux symptômes et EI des traitements. Le module complémentaire était composé de 12 indicateurs de symptômes hormonaux, un indicateur global du poids du traitement et une question liée à l'activité sexuelle au cours des 6 mois précédents. Tous les indicateurs ont été transformés sur une échelle de 0 à 100 (où 100 est la borne supérieure positive de bien être), et un changement de ± 8 points sur cette échelle était considéré comme un changement clinique significatif.

Le taux global de soumission des questionnaires de QoL était de 84 % entre le début de l'étude et le 60ème mois, mais il a diminué avec le temps, avec des taux de 89 % à 6 mois, 83 % à 24 mois et 74 % à 60 mois. Les taux de soumission des questionnaires étaient équilibrés entre les bras de traitements.

Les symptômes ayant connu la plus forte aggravation à 6 mois par rapport à l'état initial étaient les symptômes vasomoteurs dont les bouffées de chaleur dans les 2 groupes de traitement. Par la suite, les bouffées de chaleur se sont améliorées de façon continue chez les patientes recevant du tamoxifène + SFO au cours du suivi, mais sans atteindre l'état initial, alors que les scores se sont légèrement aggravés chez les patientes recevant du tamoxifène seul.
Les patientes des deux bras ont signalé une baisse continue de leur libido pendant toute la durée du traitement, une diminution cliniquement significative ayant été observée entre le 6ème et le 60ème mois (intervalle : 8 à -11) chez les patientes traitées par tamoxifène + SFO et après 36 mois (-9 au 36ème et 60ème mois) chez les patientes traitées par tamoxifène seul.
Les modifications des symptômes gynécologiques étaient moins importantes que celles des symptômes vasomoteurs et peu significatives d'un point de vue clinique hormis pour la sécheresse vaginale pour laquelle les patientes des deux groupes ont signalé une aggravation cliniquement significative à 24 et 60 mois.
Les patientes des 2 groupes de traitement ont également signalé une aggravation cliniquement significative au cours du suivi en ce qui concerne les douleurs osseuses et articulaires ainsi que la gêne due à la prise de poids.
Les changements concernant les autres symptômes (maux de tête, irritabilité, vertiges, perte d'appétit, malaise, fatigue) et les indicateurs globaux de QoL relatifs au bien-être physique, à l'humeur et à la perception de l'état de santé n'étaient pas significatifs pour les deux groupes de traitement.

Comparaison entre les groupes de traitement

Les patientes traitées par tamoxifène + SFO ont connu significativement plus de bouffées de chaleurs et de sueurs à 6 mois et à 24 mois ($p<0,0001$) que les patientes traitées par tamoxifène seul mais pas à 60 mois ($p=0,057$ pour les bouffées de chaleurs ; $p=0,12$ pour les sueurs). La baisse de la libido était significativement plus importante chez les patientes recevant du tamoxifène + SFO à 6 mois ($p<0,0001$) mais pas à 24 ($p=0,056$) et 60 mois ($p=0,16$) par rapport aux patientes recevant du tamoxifène seul. Au début du suivi, 73 % et 75 % des patientes recevant respectivement du tamoxifène + SFO et du tamoxifène seul ont déclaré être sexuellement actives. Ces proportions sont restées relativement stables à 6, 24 et 60 mois dans les deux groupes de traitement (tamoxifène + SFO : 76 %, 75 % et 69 %, respectivement ; tamoxifène seul : 81 %, 79 % et 74 %, respectivement). Chez les patientes sexuellement actives, les patientes recevant du tamoxifène + SFO rapportaient significativement plus de difficultés d'excitation sexuelle que celles traitées par tamoxifène seul, à 6 ($p=0,00016$) et 24 mois ($p=0,029$) mais pas à 60 mois ($p=0,88$).
Les patientes traitées par tamoxifène + SFO ont connu une augmentation significative de la sécheresse vaginale tout au long du suivi (6 mois : $p=0,00055$; 24 mois : $p=0,00038$; 60 mois : $p=0,0030$) tandis que les patientes traitées par tamoxifène seul ont connu uniquement à 6 et 24 mois, une augmentation significative des pertes vaginales (6 mois : $p=0,0027$) ; 24 mois : $p=0,017$) et des démangeaisons/irritations vaginales (6 mois : $p=0,0053$) ; 24 mois : $p=0,044$).
Les patientes traitées par tamoxifène + SFO ont connu significativement plus de troubles du sommeil à 6 mois ($p<0,0001$) que celles traitées par tamoxifène seul, mais cette différence n'était pas maintenue à 24 ($p=0,17$) et 60 mois ($p=0,91$). De plus, les patientes traitées par tamoxifène seul ont rapporté une plus grande fatigue que celles traitées par tamoxifène + SFO uniquement à 60 mois ($p=0,028$).
Les patientes traitées par tamoxifène seul ont rapporté significativement plus de douleurs osseuses

et articulaires que celles traitées par tamoxifène + SFO uniquement à 60 mois (p=0,0081). Les patientes traitées par tamoxifène + SFO étaient significativement plus affectées par la perte de poids à 24 mois (p=0,033) que celles traitées par tamoxifène seul.
Aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été observée pour tous les autres symptômes étudiés.

Lors de l'analyse des indicateurs globaux de QoL, les patientes traitées par tamoxifène + SFO ont déclaré devoir réaliser significativement plus d'efforts d'adaptations cognitifs et comportementaux à 6 (p=0,00073) et 24 mois (p=0,015) que celles traitées par tamoxifène seul.
De plus, les patientes traitées par tamoxifène + SFO ont rapporté une charge du traitement significativement plus importante à 6 (p<0,0001) et 24 mois (p=0,0057) que les patientes traitées par tamoxifène seul.
Enfin, les patientes traitées par tamoxifène + SFO avaient une perception de l'état de santé significativement détériorée à 6 mois (p=0,024) par rapport à celles traitées par tamoxifène seul.

Impact d'une chimiothérapie antérieure

Les patientes ayant reçu une chimiothérapie antérieure ont rapporté des scores initiaux inférieurs pour les symptômes vasomoteurs, gynécologiques et sexuels, les douleurs osseuses et articulaires, et pour la prise de poids par rapport aux patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie. Ainsi, les changements au cours du suivi de ces symptômes étaient plus faibles. Les scores initiaux pour les autres symptômes et les indicateurs globaux de QoL étaient similaires entre les deux cohortes de chimiothérapie.

À 6 mois, l'ampleur des différences entre les patientes traitées par tamoxifène + SFO ou tamoxifène seul variait entre les deux cohortes de chimiothérapie. Les différences entre les deux groupes de traitement (Δ) qui étaient négatives signifiaient un impact plus important dans le groupe tamoxifène + SFO tandis que celles positives signifiaient un impact plus important dans le groupe tamoxifène seul.
Dans la cohorte avec chimiothérapie antérieure, les différences entre les groupes de traitement étaient moins prononcées pour les bouffées de chaleur (Δ=-26), les sueurs (Δ=-19), la perte d'intérêt sexuel (Δ=-6), les difficultés d'éveil (Δ=-4) et les troubles du sommeil (Δ=-6) que dans la cohorte sans chimiothérapie (bouffées de chaleur Δ=-32 ; sueurs Δ=-27 ; perte d'intérêt sexuel Δ=-9 ; difficultés d'éveil Δ=-8 ; troubles du sommeil Δ=-15). De plus, les différences entre les groupes de traitement n'étaient pas statistiquement ou cliniquement significatives dans la cohorte chimiothérapie pour les pertes vaginales (Δ=1), les démangeaisons/irritations vaginales (Δ=1), les douleurs osseuses/articulaires (Δ=2), l'adaptation (Δ=-2) et le poids du traitement (Δ=-3), contrairement à la cohorte sans chimiothérapie antérieure (pertes vaginales Δ=7 ; démangeaisons/irritations vaginales Δ=6 ; douleurs osseuses/articulaires Δ=-6 ; efforts d'adaptation, Δ=-7 ; poids du traitement Δ=-12 ; chacun p<0,01).
Aucune différence n'était observée à 24 ou 60 mois.

En conclusion, les patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-II ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO ont globalement présenté une aggravation des symptômes hormonaux, de l'impact sur le fonctionnement sexuel

et sur la QoL au cours des deux premières années de traitement par rapport aux patientes traitées par tamoxifène seul. De plus, entre les groupes de traitement, les différences à 6 mois concernant la QoL spécifique aux symptômes, le poids du traitement et les efforts d'adaptation étaient moins prononcées chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie antérieure par rapport à celles n'en ayant pas reçu. [RIBI2016] (NP4)

L'étude de Bernhard *et al*., avait pour objectif d'étudier la QoL chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce RE+ opérable de stade I-II incluses dans les essais SOFT et TEXT (précédemment décrits) qui comparaient une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène + SFO *versus* exémestane + SFO.

Dans cette étude les patientes ont répondu à un questionnaire commun aux deux essais, accompagné d'un module spécifique à chacun, au moment de l'initiation des essais, puis tous les 6 mois pendant 2 ans et tous les ans de la 3ème à la 6ème année. Dans l'essai TEXT, l'évaluation initiale était menée avant tout traitement adjuvant, alors que dans l'essai SOFT certaines patientes avaient reçu une CT ou déjà initié l'hormonothérapie adjuvante.
Le questionnaire général était composé d'indicateurs globaux de bien-être physique, d'humeur, d'efforts cognitifs et comportementaux (« copping effort »), d'estimation subjective de l'état de santé, ainsi que 5 indicateurs spécifiques aux symptômes et EI des traitements. Le module complémentaire était composé de 12 indicateurs de symptômes hormonaux, un indicateur global du poids du traitement et une question liée à l'activité sexuelle des 6 mois précédents. Tous les indicateurs ont été transformés sur une échelle de 0 à 100 (où 100 est la borne supérieure positive de bien être), et un changement de ± 8 points sur cette échelle était considéré comme un changement clinique significatif.

Sur les 4 717 patientes de la population en ITT des deux essais, 4 096 ont été incluses dans l'analyse de la QoL avec un suivi moyen de 5,7 ans (IQR 3,7-6,9). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le tableau 41.

Tableau 41 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [BERNHARD2015]

	Sans CT		Avec CT		
Caractéristiques cliniques	**TEXT (N=981) N (%)**	**SOFT (N=764) N (%)**	**TEXT (N=1 400) N (%)**	**SOFT (N=951) N (%)**	**Total (N=4 096) N (%)**
Âge, années					
<35	35 (3,6)	10 (1,3)	170 (12,1)	198 (20,8)	413 (10,1)
35-39	110 (11,2)	50 (6,5)	256 (18,3)	264 (27,8)	680 (16,6)
40-44	344 (35,1)	216 (28,3)	500 (35,7)	300 (31,5)	1 360 (33,2)
45-49	381 (38,8)	347 (45,4)	419 (29,9)	158 (16,6)	1 305 (31,9)

≥50	111 (11,3)	141 (18,5)	55 (3,9)	31 (3,3)	338 (8,3)
Médiane (IQR)	45 (41-47)	46 (43-49)	42 (38-46)	40 (35-44)	43 (39-46)
Statut ganglionnaire					
Négatif	774 (78,9)	701 (91,8)	480 (34,3)	415 (43,6)	2 370 (57,9)
Positif	207 (21,1)	63 (8,2)	920 (65,7)	536 (56,4)	1 726 (42,1)
Taille tumorale > 2 cm	186 (19,0)	121 (15,8)	720 (51,4)	437 (46,0)	1 464 (35,7)
HT adjuvante avant randomisation	-	41 (5,4)	-	405 (42,6)	-

Abréviations : CT, chimiothérapie ; HT, hormonothérapie

Le taux de soumission des questionnaires était de 88 % (entre l'initiation et 60 mois) dans l'essai TEXT et 85 % dans l'essai SOFT. Les auteurs précisaient que la proportion de questionnaires soumis diminuait avec le temps avec 90 % reçu à 6 mois, 86 % à 24 mois et 79 % à 60 mois. Les chiffres de soumission des questionnaires étaient équilibrés entre les deux bras de traitement.

Les scores initiaux les plus altérés concernaient la fatigue, les troubles du sommeil, l'irritabilité, l'humeur, l'effort d'adaptation et la perception de la santé.
Pour rappel, les différences entre les deux groupes de traitement (Δ) qui étaient négatives signifiaient un impact plus important dans le groupe tamoxifène + SFO tandis que celles positives signifiaient un impact plus important dans le groupe tamoxifène seul.
Les symptômes vasomoteurs tel que les bouffées de chaleur ont montré le plus grand changement précoce par rapport à l'état initial. Au cours du suivi, les bouffées de chaleur se sont améliorées de façon continue (changement moyen global mois 24-6 : exémestane + SFO Δ=6 ; tamoxifène + SFO Δ=8 ; p<0,0001 dans les deux cas), mais sans atteindre les scores initiaux.
À 6 mois, les patientes traitées par exémestane + SFO ont connu une moindre aggravation des bouffées de chaleur que celles traitées par tamoxifène + SFO (Δ=8, p<0,0001). Cette différence s'est maintenue dans le temps, même si elle s'est atténuée.
Les patientes traitées par exémestane + SFO ont également connu une moindre aggravation des sueurs que celles traitées par tamoxifène + SFO (6ème mois : Δ=7 ; 24ème mois Δ=4 ; 60ème mois : Δ=5 ; chacun p≤0,0001).

Les patientes traitées par exémestane + SFO ont connu une exacerbation significative de la sécheresse vaginale (6ème mois : Δ=-7 ; 24ème mois : Δ=-8 ; au 60ème mois : Δ=-7 ; chacun p<0,0001) mais moins de pertes vaginales que les patientes traitées par tamoxifène + SFO (6ème mois : Δ=5 ; 24ème mois : Δ=6 ; 60ème mois : Δ=5 ; chacun p<0,0001) bien que les changements concernant les pertes vaginales n'étaient pas considérés comme cliniquement significatifs (<8 points) entre les deux groupes de traitement. Les patientes traitées par exémestane + SFO ont également indiqué une baisse significative de leur libido par rapport à celles traitées par tamoxifène + SFO, différence

qui s'est accrue avec le temps (6ème mois : Δ=-5 ; 24ème mois : Δ=-7 ; 60ème mois : Δ=-8 ; chacun p<0,0001).
Initialement, 76 % des patientes ont déclaré être sexuellement actives dans les deux groupes de traitement. Ces chiffres ont diminué à 6 mois à 69 % pour les patientes traitées par exémestane + SFO et 74 % pour celles traitées par tamoxifène + SFO, à 24 mois à 70 % et 75 % et à 60 mois à 62 % et 71 %, respectivement. Pour les patientes sexuellement actives, celles traitées par exémestane + SFO ont connu des difficultés d'excitation plus importantes que les patientes traitées par tamoxifène + SFO (6ème mois : Δ=-5 ; 24ème mois : Δ=-6 ; chacun p<0,0001 ; 60ème mois : Δ=-4 ; p=0,0068). Il n'y a pas eu de différence entre les groupes de traitement en ce qui concerne les démangeaisons/irritations vaginales.

Les patientes traitées par exémestane + SFO ont connu une aggravation nettement plus importante des douleurs osseuses ou articulaires que les patientes traitées par tamoxifène + SFO (6ème mois : Δ=-15 ; 24ème mois : Δ=-7, 60ème mois : Δ=-5, chacun p<0,0001).

Les patientes de chaque groupe de traitement se sont senties équitablement gênées par la prise de poids pendant toute la durée du traitement et ont signalé des troubles du sommeil importants à 6 et 24 mois. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes de traitement en ce qui concerne la perte d''appétit, les nausées/vomissements, la fatigue, les maux de tête, l'irritabilité ou les vertiges.

En général, les patientes ont signalé de faibles changements dans leur bien-être physique, leur humeur et leur perception de la santé à court, moyen et long terme (tous <8 points), mais ont indiqué qu'elles faisaient moins d'efforts pour faire face à la situation avec le temps. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement pour ces indicateurs globaux.

Impact d'une chimiothérapie antérieure

Les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure n'ont pas indiqué de différence dans le poids du traitement, dans les deux groupes de traitement.
Parmi les patientes ayant reçu une chimiothérapie antérieure, celles traitées par exémestane + SFO ont déclaré être plus gênées par le traitement à court terme que celles traitées par tamoxifène + SFO (SOFT : 6ème mois : Δ=-7, p=0,00061 ; 24ème mois : Δ=-5, p=0,021).

Les patientes issues de l'essai SOFT ayant reçu une chimiothérapie préalable ont été randomisées en moyenne 8 mois après l'intervention chirurgicale finale, soit nettement plus tard que les trois autres cohortes. En général, ces patientes ont rapporté des scores initiaux plus mauvais pour les symptômes, probablement causés par la chimiothérapie, et donc des changements plus faibles au cours du suivi par rapport à celles qui n'ont pas reçu de chimiothérapie.

Les patientes issues de l'essai TEXT ayant reçu une chimiothérapie l'ont commencée en même temps que la SFO, mais ont commencé à recevoir l'exémestane ou le tamoxifène en moyenne 19 semaines après randomisation, soit plus tard que les trois autres cohortes. Les patientes ont indiqué une différence beaucoup plus faible en termes de douleurs osseuses ou articulaires entre les groupes exémestane + SFO et tamoxifène + SFO au cours des 6 premiers mois (Δ=-9) par rapport aux scores des trois autres cohortes (Δ compris entre -17 et -15). Il convient de noter qu'il n'y a pas eu d'impact de la chimiothérapie sur la QoL à moyen et long terme chez les patientes des essais TEXT ou SOFT.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO ou exémestane + SFO a été associée à une aggravation considérable des principaux symptômes hormonaux par rapport à l'état initial. Aucune des deux associations ne s'est distinguée en termes d'impact sur la QoL, toutes les patientes en ayant fait état. Les patientes traitées par tamoxifène + SFO ont été plus affectées par les bouffées de chaleur et les sueurs sur cinq ans que celles traitées par exémestane + SFO. Les patientes traitées par exémestane + SFO ont fait état d'une plus grande sécheresse vaginale, d'une plus grande perte de libido et de difficultés d'excitation ainsi qu'une augmentation des douleurs osseuses et articulaires. De plus, les changements des indicateurs globaux de QoL par rapport à l'état initial étaient faibles et similaires entre les traitements pendant toute la période de suivi. [BERNHARD2015] (NP4)

L'étude de Saha *et al*., avait pour objectif d'étudier la QoL chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce RE+ opérable de stade I-II incluses dans les essais SOFT et TEXT (précédemment décrits) qui comparaient une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène + SFO *versus* exémestane + SFO.

En raison des différences des scores initiaux de QoL entre les patientes incluses dans les essais SOFT et TEXT et afin d'isoler la toxicité supplémentaire d'une SFO combinée à une hormonothérapie adjuvante de celle de la chimiothérapie, cette étude s'est focalisée sur les 291 patientes âgées de moins de 35 ans qui avaient reçu une chimiothérapie avant d'être recrutées dans l'étude SOFT.

Dans cette étude, les patientes ont répondu à un questionnaire général, accompagné d'un module spécifique à l'essai, au moment de l'initiation de l'essai, puis tous les 6 mois pendant 2 ans et tous les ans de la 3ème à la 6ème année. Le questionnaire général était composé d'indicateurs globaux de bien-être physique, d'humeur, d'efforts cognitifs et comportementaux (« copping effort »), d'estimation subjective de l'état de santé, ainsi que 5 indicateurs spécifiques aux symptômes et EI des traitements. Le module complémentaire était composé de 12 indicateurs de symptômes hormonaux, un indicateur global du poids du traitement et une question liée à l'activité sexuelle des 6 mois précédents. Tous les indicateurs ont été transformés sur une échelle de 0 à 100 (où 100 est la borne supérieure positive de bien être), et un changement de ± 8 points sur cette échelle était considéré comme un changement clinique significatif.

Les changements les plus importants dans la QoL spécifique aux symptômes chez les patientes de moins de 35 ans de l'étude SOFT ayant reçu une chimiothérapie se sont produits entre le début de l'étude et le 6ème mois. En général, les symptômes se sont améliorés au cours du suivi.
Les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs) ont connu la plus forte aggravation entre le début de l'étude et le 6ème mois chez les patientes traitées par tamoxifène + SFO et exémestane + SFO par rapport aux patientes traitées par tamoxifène seul (changement de l'ordre de 30 à 40 points avec SFO). Par la suite, les symptômes vasomoteurs se sont améliorés chez les femmes de moins de 35 ans recevant une SFO mais sans atteindre le niveau initial, alors que les scores se sont aggravés au fil du temps chez les patientes de moins de 35 ans traitées par tamoxifène seul.

Les patientes traitées par tamoxifène + SFO et exémestane + SFO ont connu une aggravation significative de la perte de libido et des difficultés d'excitation par rapport aux patientes traitées par tamoxifène seul. Les patientes traitées par exémestane + SFO ont montré une augmentation significative de la sécheresse vaginale par rapport aux patientes traitées par tamoxifène + SFO ou tamoxifène seul. Les EI de type perte de libido et sécheresse vaginale ont connu peu d'amélioration au cours du suivi.
Les patientes traitées par exémestane + SFO ont noté une augmentation des douleurs osseuses/articulaires au bout de 6 mois et qui s'est stabilisée par la suite. Les patientes traitées par tamoxifène seul ou tamoxifène + SFO ont également présenté une augmentation des douleurs osseuses/articulaires au cours du temps, qui a été plus lente à se manifester mais a atteint un niveau similaire à celui du groupe exémestane + SFO au bout de 24 mois.

Les changements dans les indicateurs globaux de QoL (bien-être physique, humeur, effort d'adaptation et perception de l'état de santé) ont été minimes et similaires entre les groupes de traitement. Le poids du traitement était plus important au bout de 6 mois chez les patientes traitées par exémestane + SFO que chez les patientes traitées par tamoxifène + SFO et tamoxifène seul mais il s'est amélioré au cours du suivi pour atteindre les niveaux initiaux dans tous les groupes de traitement.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées âgées de moins de 35 ans atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II et ayant reçu une chimiothérapie, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO ou d'exémestane + SFO a entrainé une aggravation significative des bouffées de chaleur, des sueurs, de la perte de libido et des difficultés d'excitation par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. [SAHA2017] (NP4)

1.3.1.5.1.2. Chez les patientes ménopausées

Dans cette sous-partie, les données de QoL sont évaluées uniquement chez des patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale.

L'étude de Lemieux *et al*., avait pour objectif d'étudier la QoL des patientes incluses dans l'essai MA.17R (décrit précédemment) qui comparait une extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 4,5 à 6 ans à base d'IA (d'emblée ou précédée d'un traitement par tamoxifène) par une hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pour une durée de 5 ans *versus* un placebo chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés).

La QoL était évaluée par un premier questionnaire général « *Short Form-36 (SF36) Health Survey* » constitué de 36 items répartis en 8 échelles et regroupées en 2 systèmes : le système de composante physique (PCS : incluant le fonctionnement et condition physique, la douleur corporelle et les domaines de santé globale) et le système de composante mentale (MCS : incluant la vitalité, le fonctionnement social et émotionnel et les domaines de santé mentale). Ce formulaire était indexé sur des scores de 0 à 100, les valeurs élevées représentant une meilleure QoL.

L'évaluation était complétée par un second questionnaire spécifique à la QoL liée à la ménopause (MENQOL) constitué de 29 items répartis en 4 domaines (vasomoteur, physique, psychosocial et sexuel). Les items de ce formulaire étaient gradués de 1 à 8, les valeurs élevées représentant une meilleure QoL. L'évaluation de la QoL a été réalisée à l'initiation de l'étude puis tous les 12 mois jusqu'à 60 mois.

Parmi les 1 918 patientes incluses dans l'essai MA.17R, 1 428 ont été incluses dans l'analyse de la QoL, leurs caractéristiques cliniques sont présentées dans le Tableau 42.

Le taux d'observance était > 85 % et similaire entre les deux bras. Les auteurs précisaient que les scores PCS et MCS initiaux du questionnaires SF-36, et les scores initiaux du questionnaire MENQOL étaient similaires entre les deux bras de traitement.

Tableau 42 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [LEMIEUX2018]

Caractéristiques cliniques	**Létrozole (N=714) N (%)**	**Placebo (N=714) N (%)**
Âge, années		
Médiane (intervalle)	65,8 (43-89,2)	64,7 (43-89,6)
<60	162 (22,7)	190 (26,6)
60-69	307 (43,0)	325 (45,5)
≥70	245 (34,3)	199 (27,9)
Patientes RE+	705 (98,7)	707 (99,0)
Positivité des ganglions	377 (52,8)	363 (50,8)
Type de chirurgie		
Curage axillaire	655 (91,7)	655 (91,7)
Mastectomie	348 (48,7)	344 (48,2)
HT adjuvante initiale à base de tamoxifène, années		
Médiane (intervalle)	5,0 (0-9,0)	5,0 (0-10,8)
0	131 (18,3)	136 (19,0)
<4,5	53 (7,4)	50 (7,0)
4,5-5,5	510 (71,4)	507 (71,0)
>5,5	20 (2,8)	21 (2,9)
HT adjuvante initiale à base d'IA, années		
Médiane (intervalle)	5,0 (4,5-8,6)	5,0 (4,5-6,2)
<4,5	2 (0,3)	0 (0)
4,5-5,5	684 (95,8)	683 (95,7)
>5,5	28 (3,9)	31 (4,3)
Temps entre la dernière dose d'IA et la randomisation		
Médiane (intervalle), jours	15 (0-763)	18 (0-789)

<6 mois	660 (92,4)	658 (92,2)
6 à 12 mois	50 (7,0)	54 (7,6)
Score ECOG		
0	631 (88,4)	632 (88,5)
1	79 (11,1)	76 (10,6)
2	4 (0,6)	6 (0,8)
Compliance questionnaire QoL		
Initiale	714 (95,3)	714 (94,3)
12 mois	645 (91,2)	646 (89,3)
24 mois	604 (88,7)	599 (89,7)
36 mois	567 (88,9)	563 (88,7)
48 mois	530 (89,4)	530 (88,5)
60 mois	481 (86,7)	472 (85,2)

Abréviations : RE, récepteurs aux œstrogènes ; HT, hormonothérapie ; IA, inhibiteurs de l'aromatase ; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; QoL, qualité de vie

Dans la population en ITT, l'analyse par un modèle linéaire mixte ne montrait pas de différence de score dans le temps entre les deux bras pour les scores PCS et MCS du questionnaire SF-36, ni pour les autres items du SF-36 ou du MENQOL, à l'exception d'une détérioration significative dans l'item de « rôle physique » (score : -3,2 ; p=0,009) et dans l'item de « rôle émotionnel » (score : - 2,31 ; p=0,03) chez les patientes du groupe létrozole par rapport à celles du groupe placebo.
Les auteurs décrivaient une association significative entre les deux covariables (changements dans le temps et entre bras) pour les items de douleurs corporelles et de « rôle émotionnel » du questionnaire SF-36 (p=0,03 pour les deux). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour l'item douleur corporelle, quel que soit le point dans le temps. Toutefois, pour l'item rôle émotionnel, plus de patientes du groupe placebo ont connu une détérioration de leur score par rapport à celles du groupe létrozole au 60ème mois (p=0,01). Les auteurs précisaient que ces résultats significatifs pouvaient devenir non significatifs après ajustement des tests.

Les auteurs ont mené une analyse des proportions de patientes présentant des différences cliniquement significatives par rapport à l'évaluation initiale, considérant une différence > 5 points pour les scores SF-36 ou de > 0,5 pour les scores MENQOL. Chez les patientes du groupe létrozole, le score PCS (SF-36) était amélioré chez 27 % des patientes, stable chez 31 % des patientes et dégradé chez 42 % d'entre elles *vs* 31 %, 33 % et 36 % respectivement chez celles du groupe placebo (p=0,05).
Pour l'item des douleurs corporelles (SF-36), dans le groupe létrozole, 48 % des patientes avaient un score amélioré, 9 % un score stable et 43 % un score dégradé *vs* 54 %, 11 % et 35 % respectivement dans le groupe placebo (p=0,005).
Les scores de la QoL liée aux symptômes vasomoteurs (MENQOL) étaient améliorés pour 44 %, stable pour 32 % et dégradés pour 25 % des patientes dans le groupe létrozole *vs* 50 %, 30 % et 20 % respectivement dans le groupe placebo (p=0,03).

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 4,5 à 6 ans à base d'un IA (d'emblée ou précédée d'un traitement par tamoxifène), l'extension de la durée

de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans n'a pas significativement détérioré la QoL globale mesurée par les scores généraux SF-36 et MENQOL en comparaison à l'administration d'un placebo. [LEMIEUX2018] (NP4)

L'étude de Kool *et al*., avait pour objectif d'étudier la QoL des patientes incluses dans l'essai IDEAL (décrit précédemment) qui comparait l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, d'IA ou de tamoxifène suivi d'IA par une hormonothérapie adjuvante à base de létrozole pour une durée de 5 ans *versus* 2,5 ans chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés).

L'analyse de la Qol était basée sur les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23. Le questionnaire QLQ-C30 comprenait 5 échelles de fonctionnement (physique, de rôle, cognitif, émotionnel et social), une échelle globale de l'état de santé/de la QoL, trois échelles de symptômes (fatigue, douleur, nausées/vomissements) et six items uniques (dyspnée, perte d'appétit, troubles du sommeil, constipation, diarrhée et impact financier).
Le questionnaire QLQ-BR23, conçu spécifiquement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein à différents stades de la maladie, comprenait 23 éléments permettant d'évaluer l'image corporelle, le fonctionnement sexuel, le plaisir sexuel, les perspectives d'avenir, les effets secondaires des traitements systémiques, les symptômes au niveau du sein et du bras.
Ces questionnaires d'échelle 0 à 100 indiquaient pour les questions de santé globale et de fonctionnement un score élevé pour une meilleure santé globale ou un meilleur fonctionnement ; pour les questions liées aux symptômes, un score élevé indiquait une plus forte présence des symptômes et/ou des plaintes liées à ces symptômes.

Parmi les 1 824 patientes incluses dans l'essai IDEAL, 471 ont été invitées à remplir un questionnaire sur leur QoL, 1 à 1,5 ans après le début de l'extension de l'hormonothérapie adjuvante, ce qui représente 6 à 8,5 ans après le diagnostic du cancer du sein puisque qu'un arrêt de 2 ans maximum était permis entre l'hormonothérapie adjuvante initiale et l'extension. Les résultats de cette étude ont été comparé aux scores de référence des patientes atteintes d'un cancer du sein de stades I-II de l'EORTC et aux scores de références de la population globale de l'EORTC. Le taux de réponse de l'étude était de 72 % soit 339 patientes ayant soumis un questionnaire complété. Les caractéristiques cliniques des 339 patientes ayant répondu sont présentées dans le Tableau 43.

Tableau 43 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [KOOL2015]

Caractéristiques cliniques	**N (%)**
Âge moyen (SD)	59,81 (9,358)
Durée de l'extension HT adjuvante, années	
2,5	169 (49,9)
5	170 (50,1)
Taille tumorale	
T0	0 (0)
Tis	1 (0,3)
T1	149 (46)

T2	154 (47,5)
T3	17 (5,2)
T4a-c	2 (0,6)
T4d	1 (0,3)
Statut ganglionnaire	
N0	97 (29,7)
N0(i+)	6 (1,8)
N1(mi)	39 (11,9)
N1(1-3)	143 (43,7)
N2(4-9)	31 (9,5)
N3(>10)	11 (3,9)
Type de chirurgie mammaire	
Conservatrice	160 (48,5)
Mastectomie	170 (51,5)
Radiothérapie	
Oui	204 (62,6)
Non	122 (37,4)
Chimiothérapie	
Oui	238 (62,6)
Non	100 (29,6)
Trastuzumab	
Oui	32 (9,8)
Non	296 (90,2)
HT adjuvante initiale	
Tamoxifène	29 (8,6)
IA	143 (42,2)
Tamoxifène suivi d'IA	167 (49,3)

Abréviations : SD, standard deviation ; HT, hormonothérapie ; IA, inhibiteurs de l'aromatase

Pour le questionnaire général QLQ-C30, les patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante rapportaient un taux global de QoL statistiquement meilleur que les patientes de référence atteintes d'un cancer du sein de stade I-II et que la population générale de référence (IDEAL : moyenne μ=79,6, déviation standard = 15,9 ; *vs* réf. stade I-II : μ=64,6 ; SD=22,7 ; p<0,001 ; *vs* réf. pop. globale : μ=71,2 ; SD=22,4 ; p<0,001). Des résultats similaires, favorables aux patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante ont été observés pour les critères de fonctionnement émotionnel (IDEAL : μ=83 ; SD=18,6 ; *vs* réf. stade I-II : μ=72,5 ; SD=21,6 ; p<0,001 ; *vs* réf. pop. glob. : μ=76,3 ; SD=22,8 ; p<0,001), de douleurs (IDEAL : μ=15,7 ; SD=22,7 ; *vs* réf. stade I-II : μ=19,4 ; SD=20,9 ; p=0,017 ; vs réf. pop. glob. : μ=20,9 ; SD=27,6 ; p=0,001), de perte d'appétit (IDEAL : μ=4,1 ; SD=13,3 ; *vs* réf. stade I-II : μ=10,7 ; SD=21,2 ; p<0,001 ; vs réf. pop. glob. : μ=6,7 ; SD=18,3 ; p=0,012), diarrhées (IDEAL : μ=3,8 ; SD=12,7 ; *vs* réf. stade I-II : μ=6,2 ; SD=14,7 ; p=0,016 ; vs réf. pop. glob. : μ=7,0 ; SD=18,0 ; p=0,001) et problèmes financiers (IDEAL : μ=5,5 ; SD=17,2 ; *vs* réf. stade I-II : μ=16,0 ; SD=24,4 ; p<0,001 ; vs réf. pop. glob. : μ=9,5 ; SD=23,3 ; p=0,002). Les différences au niveau du fonctionnement émotionnel et des problèmes financiers

n'étaient cliniquement pertinentes que lorsqu'elles étaient comparées aux patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I ou II. Les autres différences, concernant la douleur, la perte d'appétit et la diarrhée, étaient faibles et pas cliniquement pertinentes.
À l'inverse, les patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante ont rapporté significativement plus d'insomnies (IDEAL : μ=29,9 ; SD=29,1 ; *vs* réf. stade I-II : μ=24,8 ; SD=28,9, p=0,042 ; vs réf. pop. glob. : μ=21,8 ; SD=29,7 ; p<0,001) que les patientes atteintes d'un cancer du sein et que la population générale, mais cette différence était faible et pas cliniquement pertinente.

Pour le questionnaire QLQ-B23 spécifique au cancer du sein, les patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante rapportaient de meilleurs scores que les patientes de référence atteintes de cancer du sein de tous stades pour les critères : de perspectives futures (IDEAL : μ=70 ; SD=25,5 ; *vs* réf. CS tous stades : μ=51,9 ; SD=23,8 ; p<0,001), de symptômes mammaires (IDEAL : μ=12,8 ; SD=17,3 ; *vs* réf. CS tous stades : μ=21,6 ; SD=19,5 ; p<0,001) et de symptômes liés aux membres supérieurs (IDEAL : μ=17,8 ; SD=21,8 ; *vs* réf. CS tous stades : μ=26 ; SD=21 ; p<0,001). Ces résultats étaient considérés comme cliniquement significatifs. A l'inverse, les patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante rapportaient de moins bons scores d'image corporelle (IDEAL : μ=80 ; SD=24,2 ; vs réf. CS tous stades : μ=84,5 ; SD=20,7 ; p=0,038) et de plaisir sexuel (IDEAL : μ=34,1 ; SD=30,9 ; *vs* réf. CS tous stades : μ=56,8 ; SD=25,5 ; p<0,001), mais seul ce dernier était considéré comme cliniquement significatif.

Les auteurs précisaient que les patientes de l'essai IDEAL étaient plus âgées que la population de référence utilisée, ce qui pouvait être une des causes des moins bons résultats de la population IDEAL sur les critères de QoL de fonctionnement physique (p<0,01), de douleurs (p=0,02) et de dyspnées (p=0,03).

Les patientes qui ont reçu une chirurgie conservatrice ont fait état d'une meilleure image corporelle (p=0,003), de moins de symptômes au niveau du bras (p=0,006) et de moins de symptômes au niveau du sein (p=0,028) que les patientes qui ont reçu une mastectomie. Les différences au niveau de l'image corporelle et des symptômes liés au bras étaient considérées comme pertinentes d'un point de vue clinique.
Les patientes ayant reçu une radiothérapie ont rapporté un meilleur fonctionnement émotionnel (p=0,041), une meilleure image corporelle (p=0,044), moins de problèmes financiers (p=0,015) et moins d'effets secondaires liés à la thérapie systémique (p=0,032), mais plus de symptômes au niveau du bras (p=0,008) et du sein (p=0,001) que les patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie. Les différences au niveau de l'image corporelle, des symptômes au niveau du bras et du sein étaient considérées comme cliniquement pertinentes.
Les patientes ayant reçu une chimiothérapie ont rapporté un fonctionnement physique significativement moins bon (p=0,013) et plus de symptômes mammaires (p=0,032) que les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie, mais ces différences n'étaient pas considérées comme cliniquement pertinentes.
Les patientes ayant reçu un curage axillaire ont rapporté significativement plus de symptômes au niveau du bras (p=0,001) que les patientes n'en ayant pas reçu, différence considérée comme cliniquement pertinente.
Enfin, aucune différence significative dans les domaines de la QoL n'a été constatée entre les patientes traitées ou non par trastuzumab, ainsi qu'entre les patientes ayant suivi différents schémas d'hormonothérapie adjuvante initiale.
Aucune différence n'a été rapportée dans les autres domaines de la QoL.

Quatre-vingt-cinq pour cent des patientes recevant une extension d'hormonothérapie adjuvante ont déclaré être observantes et 15 % ont déclaré oublier de prendre quelques comprimés par an. Les patientes qui n'étaient pas totalement observantes ont fait état d'une QoL globale (p<0,01), d'un fonctionnement physique (p<0,01) et d'un fonctionnement de rôle (p<0,05) significativement meilleurs et ont eu significativement moins de douleurs (p<0,01), de dyspnée (p<0,01), de diarrhées (p<0,05), de symptômes au niveau des bras (p<0,01) et de symptômes au niveau des seins (p<0,05), que les patientes observantes. Toutes ces différences étaient considérées comme minimes et non cliniquement pertinentes.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène suivi d'un IA, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans ou 2,5 ans a entrainé une QoL globale significativement meilleure et cliniquement pertinente, par rapport aux autres patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I-II et à la population générale, 6 à 8,5 ans après le diagnostic. [KOOL2015] (NP4)

L'étude de Ribi *et al*., avait pour objectif d'étudier la QoL chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) incluses dans l'essai SOLE (décrit précédemment) qui comparait l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 4 à 6 ans à base d'IA, d'un SERM ou d'une combinaison séquentielle des 2 par létrozole pendant 5 ans en continu *vs* par intermittence.

Dans cette étude, la QoL spécifique aux symptômes a été évaluée à l'aide de l'échelle BCPT qui comprend les symptômes physiques associés au traitement du cancer du sein, à la chimioprévention, à la ménopause ou au vieillissement normal : bouffées de chaleur (deux items), nausées (deux items), contrôle de la vessie (deux items), problèmes vaginaux (deux items), douleurs musculosquelettiques (trois items), problèmes cognitifs (trois items), problèmes de poids (deux items) et problèmes au niveau des bras (deux items). Les patientes devaient indiquer le degré de gêne pour chacun des 18 symptômes au cours des 4 dernières semaines sur une échelle de gravité en 5 points (0 = pas du tout ; 1 = légèrement ; 2 = modérément ; 3 = assez ; 4 = extrêmement). Un second questionnaire (IBSCG LASA) était destiné à évaluer la QoL spécifique aux symptômes liés à une hormonothérapie notamment la fatigue, les troubles du sommeil, la perte de libido et les difficultés d'excitation. La QoL globale a été évaluée à l'aide d'échelles de bien-être physique, d'humeur, d'effort d'adaptation, et de poids global du traitement.
Les échelles ont été retranscrites de 0 à 100, indiquant pour les valeurs les plus hautes, le meilleur état possible. Tous les questionnaires ont été remplis au centre de santé avant réception du traitement (sauf questionnaire initial), tous les 6 mois à partir de l'initiation de l'étude jusqu'à 2 ans après randomisation dans l'essai.

Parmi les 4 851 patientes de l'essai SOLE, 955 ont été incluses dans l'analyse de la QoL (groupe continu, N=455 ; groupe intermittent, N=500) et leurs caractéristiques cliniques sont recensées dans le Tableau 44.

Tableau 44 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [RIBI2019]

Caractéristiques cliniques	Administration du létrozole		Total (N=955) N (%)
	En continu (N=455) N (%)	Par intermittence (N=500) N (%)	
Âge, années			
<55	143 (31)	163 (33)	306 (32)
55-59	114 (25)	99 (20)	213 (22)
60-64	73 (16)	96 (19)	169 (18)
65-69	62 (13)	74 (15)	136 (14)
≥70	63 (13)	68 (14)	131 (14)
IMC			
Normal (<25)	173 (38)	214 (43)	387 (41)
Surpoids (25 à <30)	164 (36)	160 (32)	324 (34)
Obèse (≥30)	95 (21)	105 (21)	200 (21)
Inconnu	23 (5)	21 (4)	44 (5)
Nombre de ganglions positifs			
0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
1-3	307 (68)	340 (68)	647 (68)
4-9	104 (23)	110 (22)	214 (22)
10	43 (10)	47 (9)	90 (9)
Inconnu	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
Grade tumoral			
1	80 (18)	102 (20)	182 (19)
2	242 (53)	254 (51)	496 (52)
3	119 (26)	126 (25)	245 (26)
Inconnu	14 (3)	18 (4)	32 (3)
Taille tumorale, cm			
≤2	207 (46)	237 (47)	444 (47)
>2	244 (54)	260 (52)	504 (53)
Inconnue	4 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
Statut HER2			
Négatif	328 (72)	366 (73)	694 (73)
Positif	75 (17)	67 (13)	142 (15)
Inconnu ou non recherché	52 (11)	67 (13)	119 (13)
Chimiothérapie antérieure			
Non	70 (15)	77 (15)	147 (15)
Oui	385 (85)	423 (85)	808 (85)
HT adjuvante initiale			
SERM	122 (27)	136 (27)	258 (27)
SERM + IA	215 (47)	225 (45)	440 (46)
IA	118 (26)	139 (28)	257 (27)
Durée HT adjuvante initiale, années			

<4,5	56 (12)	56 (11)	112 (12)
4,5-5,5	354 (78)	393 (79)	747 (79)
>5,5	44 (10)	51 (10)	95 (10)
Inconnue	1 (<1)	-	1 (<1)
Durée entre la fin de l'HT adjuvante initiale et la randomisation, mois			
≤1	296 (65)	330 (66)	626 (66)
>1	159 (35)	170 (34)	329 (35)

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; HT, hormonothérapie ; SERM, selective estrogen receptor modulator ; IA, inhibiteurs de l'aromatase

Le taux de soumission des questionnaires était de 92 % à tous les temps d'étude et similaire entre les groupes de traitement (93 % dans le groupe continu *vs* 91 % dans le groupe intermittent).

Dans la population d'étude, les raisons de l'arrêt précoce de l'extension de l'hormonothérapie adjuvante étaient liées à des EI pour 161 (17 %) des 955 patientes (86/500 [17 %] dans le groupe intermittent *vs* 75/455 [16 %] dans le groupe continu) ou de la décision de la patiente pour 58 (7 %) d'entre elles (28 [6 %] *vs* 30 [7 %]).

Les auteurs comparaient les traitements par rapport à l'état initial et les résultats n'ont montré aucune différence (BCPT) entre les deux groupes de traitement à 12 mois pour les bouffées de chaleur (Δ=2 en moyenne ; IC 95 % -1-5 ; p=0,11). À 24 mois, les patientes du groupe intermittence ont signalé une amélioration plus importante des bouffées de chaleur (Δ=3 ; IC 95 % 0-6 ; p=0,025) que celles du groupe continu. Ces résultats étaient confirmés lors de la mesure des bouffées de chaleur par le questionnaire IBSCG LASA.
À 12 mois, les patientes du groupe intermittence ont signalé une aggravation significativement moindre (BCPT) des problèmes vaginaux (Δ=4 ; IC 95 % 1-8 ; p=0,017) et des douleurs musculosquelettiques (Δ=3 ; IC 95 % 0-6 ; p=0,023) par rapport aux patientes du groupe continu. Aucune différence significative (IBSCG LASA) entre les deux groupes de traitement n'a été observée en ce qui concerne le poids du traitement au 12ème mois (Δ=3 ; IC 95 % 0-7 ; p=0,082) ou au 24ème mois (Δ=3 ; IC 95 % 0-7 ; p=0,082).
À 12 mois, les patientes du groupe intermittence ont également fait état d'une aggravation significativement moindre (IBSCG LASA) des troubles du sommeil (Δ=5 ; IC 95 % 1-9 ; p=0,007), du bien-être physique (Δ=4 ; IC 95 % 1-8 ; p=0,008) et de l'humeur (Δ=4 ; IC 95 % 0-7 ; p=0,026) par rapport aux patientes du groupe continu.
Aucune différence significative n'a été rapportée entre les deux bras pour les autres paramètres au cours du suivi.

Pour les problèmes vaginaux évalués par le questionnaire BCPT, 1/3 des patientes en moyenne ont signalé une aggravation cliniquement pertinente à 12 et 24 mois. Chez les patientes ayant rapporté des troubles du sommeil (IBSCG LASA) ou des douleurs musculosquelettiques (BCPT), une proportion un peu plus faible qu'1/3 montrait une aggravation à 12 et 24 mois dont une minorité d'entre elles a fait état d'une amélioration des scores pour ces symptômes. En revanche, environ 1/3 des patientes ont signalé une amélioration des scores pour les bouffées de chaleur (BCPT) à 12 et 24 mois. En moyenne, 1/4 des patientes ont signalé une détérioration du bien-être physique et

de l'humeur (IBSCG LASA) à 12 et 24 mois. Dans l'ensemble, les proportions de patientes rapportant une détérioration de la QoL étaient plus élevées dans le groupe continu que dans le groupe intermittent.

Les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'un SERM ont rapporté significativement plus de douleurs musculosquelettiques (p<0,0001), de problèmes vaginaux (p<0,0001), de perte de libido (p<0,0007) et une plus grande charge globale des symptômes (p=0,026) par rapport aux patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA.
Les patientes randomisées dans un délai d'un mois après la fin de l'hormonothérapie adjuvante initiale présentaient une aggravation significativement moindre du contrôle de la vessie (p=0,041), des bouffées de chaleur (p=0,033), de l'effort d'adaptation (p=0,050) et de la fatigue (p=0,008) que celles randomisées plus d'un mois après la fin de l'hormonothérapie adjuvante initiale.
Les patientes âgées de 55 à 59 ans ont signalé une aggravation significativement plus importante de leurs nausées (p=0,004) que les patientes âgées de moins de 55 ans.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 4 à 6 ans à base d'un IA, d'un SERM ou d'un IA + SERM, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans en intermittence a entrainé un moindre impact sur les symptômes liés à la QoL au cours de la première année par rapport à une extension en continu. [RIBI2019] (NP4)

1.3.1.5.2. Toxicités

Parmi les études citées précédemment, indépendamment du statut ménopausique des patientes, du type d'hormonothérapie adjuvante reçue et de la durée de l'hormonothérapie adjuvante, les analyses de sécurité ont rapporté que :

- les EI les plus fréquents étaient : fractures osseuses, ostéopénie, ostéoporose, arthralgie, myalgie, symptômes musculosquelettiques, douleurs osseuses, hypertension, bouffées de chaleur, sueurs, sécheresse vaginale, baisse de la libido, dyspareunie, anxiété, dépression, insomnie, symptômes ménopausiques, évènements cardiovasculaires, alopécie, nausées, cancers endométriaux, diabète.[27]

- les EI les plus graves étaient : fractures osseuses, thrombose, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, évènements thromboemboliques, troubles du système nerveux, arthrose, ischémie cérébrovasculaire, hémorragie du système nerveux central, ischémie cardiaque. [28]

[27] [AL-MUBARAK2014], [DAVIES2013], [EBCTCG2022], [D'ONOFRIO2023], [PAGANI2014], [FRANCIS2018], [TEVAARWERK2014], [FRANCIS2015], [EBCTCG2015], [QIAN2020], [JAKESZ2007], [TJAN-HEIJNEN2017], [DELMASTRO2021], [GOSS2013], [GOSS2016], [MAMOUNAS2019], [IWASE2023], [BLOK2018-JNCI], [GNANT2021], [COLLEONI2018]

[28] [JAKESZ2007], [MAMOUNAS2019], [GNANT2021], [COLLEONI2018]

La méta-analyse de Amir *et al*., construite sur une revue systématique de la littérature à partir des bases de données MEDLINE (1996-2010), EMBASE (1980-2010) et des comptes rendus annuels de l'ASCO (2000-2009) et du SABCS (2000-2009), avait pour objectif de comparer les toxicités d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène *versus* IA (anastrozole, létrozole ou exémestane) chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés).

La recherche a permis de sélectionner 7 essais cliniques randomisés de phase 3 qui comprenaient 30 023 patientes au total et comparaient les schémas thérapeutiques suivants :

- 5 ans de tamoxifène *versus* 5 ans d'IA (essais ATAC et BIG 1-98) ;
- 5 ans de tamoxifène *versus* 2/3 de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'IA (essais ABCSG8/ARNO 95, IES, ITA et N-SAS BC03) ;
- 5 ans d'IA *versus* 2/3 de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'IA (essai TEAM).

Le suivi médian s'étendait de 28 à 100 mois selon les études.

Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires incluaient l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine et l'insuffisance cardiaque.
Une analyse groupée des données a montré qu'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA était associée à une augmentation statistiquement significative du risque de développer une maladie cardiovasculaire par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène (RR 1,26 ; IC 95 % 1,10-1,43 ; p<0,001). L'ajustement pour tenir compte de la différence de survie entre le groupe IA et le groupe tamoxifène n'a pas modifié le RR groupé de toutes les cohortes (données non communiquées).
Au total, 4,2 % des patientes du groupe IA et 3,4 % des patientes du groupe tamoxifène ont présenté une maladie cardiovasculaire (différence de risque absolu = 0,8 % ; nombre nécessaire pour nuire [NNN] = 132).
Le test de différence entre les sous-groupes pour les IA d'emblée par rapport au passage du tamoxifène aux IA n'était pas statistiquement significatif (p=0,53).

Maladies cérébrovasculaires

Les maladies cérébrovasculaires comprenaient des accidents cérébrovasculaires et des accidents ischémiques transitoires.
L'analyse groupée des données n'a montré aucune différence statistiquement significative dans la probabilité de survenue de maladies cérébrovasculaires entre une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA et une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène (RR 1,01 ; IC 95 % 0,81-1,26 ; p=0,93). L'ajustement pour tenir compte de la différence de survie entre le groupe IA et le groupe tamoxifène n'a pas modifié le RR groupé de toutes les cohortes (données non communiquées). Cet EI était peu fréquent : une maladie cérébrovasculaire est survenue chez 1,4 %

des patientes du groupe IA et chez 1,5 % des patientes du groupe tamoxifène (différence de risque absolu = 20,1 % ; NNN=2 974).

Thromboses veineuses

Les thromboses veineuses ont été définies comme tout épisode thromboembolique veineux. L'analyse groupée des données a montré qu'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA était associée à une réduction significative du risque de thrombose veineuse par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène (RR 0,55 ; IC 95 % 0,46-0,64 ; p<0,001). L'ajustement pour tenir compte de la différence de survie entre le groupe IA et le groupe tamoxifène n'a pas modifié le RR groupé de toutes les cohortes (données non communiquées). L'incidence de la thrombose était de 1,6 % et de 2,8 % dans les groupes IA et tamoxifène, respectivement (différence de risque absolu = 21,3 % ; NNN=279).
Le test des différences entre les sous-groupes pour les IA d'emblée par rapport au passage du tamoxifène aux IA n'était pas statistiquement significatif (p=0,67), ce qui suggère que le préjudice relatif de 2 à 3 ans de tamoxifène n'a pas été réduit par le passage aux IA.

Fractures osseuses

L'analyse groupée des données a montré qu'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA était associée à une augmentation significative du risque de fractures osseuses par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène (RR 1,47 ; IC 95 % 1,34-1,61 ; p<0,001). Après ajustement pour tenir compte de la différence de survie entre le groupe IA et le groupe tamoxifène, le RR a légèrement diminué pour atteindre 1,45 (IC 95 % 1,33-1,60), mais est resté statistiquement significatif (p<0,001). L'incidence des fractures osseuses était de 7,5 % et de 5,2 % dans les groupes IA et tamoxifène, respectivement (différence de risque absolu = 2,2 % ; NNN=46).

Le test des différences entre les sous-groupes pour les IA d'emblée par rapport au passage du tamoxifène aux IA n'était pas statistiquement significatif (p=0,97), suggérant qu'il n'y avait pas de différence dans la nocivité relative des IA entre une utilisation d'emblée et une utilisation après 2/3 ans de tamoxifène.

Carcinome de l'endomètre

L'analyse groupée des données a montré qu'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA était associée à une réduction significative du risque de carcinome de l'endomètre par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène (RR 0,34 ; IC 95 % 0,22-0,53 ; p<0,001). L'ajustement pour tenir compte de la différence de survie entre le groupe IA et le groupe tamoxifène n'a pas modifié le RR groupé de toutes les cohortes (données non communiquées).

Le carcinome de l'endomètre a été un événement très rare avec une incidence de 0,1 % dans le groupe IA et de 0,5 % dans le groupe tamoxifène (différence de risque absolu = 20,4 % ; NNN=2 258).
Le test des différences entre les sous-groupes pour les IA d'emblée par rapport au passage du tamoxifène aux IA n'était pas statistiquement significatif (p=0,35).

Risque de second cancer

Un second cancer a été défini comme tout cancer invasif à l'exclusion du carcinome endométrial et du cancer du sein controlatéral.
L'analyse groupée des données n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe IA et le groupe tamoxifène en ce qui concerne la probabilité de développer un second cancer (RR 0,98 ; IC 95 % 0,85-1,14 ; p=0,83). L'ajustement pour tenir compte de la différence de survie entre les groupes n'a pas modifié le RR groupé de toutes les cohortes (données non communiquées). L'incidence des seconds cancers étaient de 4,7 % dans le groupe IA et de 4,8 % dans le groupe tamoxifène.
Le test de différence entre les sous-groupes pour les IA d'emblée et le passage du tamoxifène aux IA était statistiquement significatif (p=0,02), suggérant que le passage du tamoxifène aux IA pourrait réduire les risques de second cancer.

Hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie n'a été évaluée que dans quatre études. L'analyse groupée des données a montré qu'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA était associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'hypercholestérolémie par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène (RR 2,36 ; IC 95 % 2,15-2,60 ; p<0,001).
Le test des différences entre les sous-groupes pour les IA d'emblée et le passage du tamoxifène aux IA était statistiquement significatif (p<0,001), ce qui suggère que des durées plus courtes d'utilisation des IA pourraient réduire les risques d'hypercholestérolémie.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'un IA a entrainé une augmentation significative des risques de maladies cardiovasculaires (RR 1,26 ; p<0,001), de fractures osseuses (RR 1,47 ; p<0,001), d'hypercholestérolémie (RR 2,36 ; p<0,001) et une diminution significative des risques de thrombose veineuse (RR 0,55 ; p<0,001), de carcinome de l'endomètre (RR 0,34 ; p<0,001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène. [AMIR2011] (NP1)

La méta-analyse de Aydiner, construite sur une revue systématique de la littérature à partir de la base de données MEDLINE (jusqu'en 2011), avait pour objectif de comparer les toxicités d'une hormonothérapie adjuvante à base d'IA (anastrozole, létrozole ou exémestane) *versus* tamoxifène chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés).

La recherche bibliographique a permis de sélectionner 11 essais cliniques randomisés de phase 3 qui comprenaient 34 070 patientes au total et comparaient les schémas thérapeutiques suivants :

- hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans de tamoxifène *versus* 5 ans d'IA (essais ATAC et BIG 1-98) ;
- hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans de tamoxifène *versus* 2/3 de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'IA (essais ABCSG8, ARNO 95, IES, ITA, TEAM et N-SAS BC03) ;
- hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène suivie d'une extension à 10 ans à base d'IA *versus* placebo/observation (essais ABCSG 6a, MA.17 et NSABP B-33).

Le suivi médian s'étendait de 30 à 120 mois selon les études.

Une analyse de sécurité, lorsque les données étaient disponibles, a été réalisée pour 4 EI : fractures osseuses, cancer de l'endomètre, maladies thromboemboliques et maladies cardiovasculaires.

Fractures osseuses

Une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'IA a été associée à un risque significativement plus élevé de fractures osseuses (RR 1,33 ; p=0,007) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène. Au contraire, une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'IA n'a pas montré d'augmentation significative du risque de fractures osseuses par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène (RR 1,22 ; p=0,359).
De même, l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante à base d'IA pour une durée de 5 ans n'a pas montré d'augmentation significative du risque de fractures osseuses par rapport à l'administration d'un placebo/observation (RR 1,23 ; p=0,780).

Cancer de l'endomètre

Une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'IA (RR 0,26 ; p<0,001) ou 2/3 ans de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'IA (RR 0,31 ; p=0,007) a été associée à des risques significativement plus faibles de cancer de l'endomètre comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène.

Maladies thromboemboliques

Une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'IA a été associée à un risque significativement plus faible de maladies thromboemboliques par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène (RR 0,61 ; p<0,001).
Une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'IA a été associée à un risque significativement plus élevé de maladies thromboemboliques par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène (RR 1,89 ; p=0,005).

Maladies cardiovasculaires

Une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'IA (RR 1,20 ; p=0,030) ou 2/3 ans de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'IA (RR 1,15 ; p=0,003) a été associée à des risques significativement plus élevés de maladies cardiovasculaires comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène.
Au contraire, l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante à base d'IA pour une durée de 5 ans n'a pas montré d'augmentation significative du risque de maladies cardiovasculaires par rapport à l'administration d'un placebo/observation (RR 1,06 ; p=0,640).

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés) :

- **l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'un IA a montré un risque significativement plus élevé de fractures osseuses (RR 1,33 ; p=0,007), de maladies cardiovasculaires (RR 1,20 ; p=0,030)) et un risque significativement plus faible de cancer de l'endomètre (RR 0,26 ; p<0,001), de maladies thromboemboliques (RR 0,61 ; p<0,001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ;**
- **l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans de tamoxifène suivi de 2/3 ans d'un IA a montré un risque significativement plus élevé de maladies cardiovasculaires (RR 1,15 ; p=0,003), de maladies thromboemboliques (RR 1,89 ; p=0,005) et un risque significativement plus faible de cancer de l'endomètre (RR 0,31 ; p=0,007) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène. [AYDINER2013] (NP1)**

La méta-analyse de Khosrow-Khavar *et al.*, construite sur une revue systématique de la littérature à partir des bases de données MEDLINE, EMBASE, Pubmed, ICTRP et ClinicalTrials.gov (jusqu'en 2016), avait pour objectif d'étudier la cardiotoxicité du tamoxifène et des IA (anastrozole, létrozole ou exémestane) administrés en hormonothérapie adjuvante initiale ou en extension chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés).

La recherche bibliographique a permis de sélectionner 19 essais cliniques randomisés de phase 3 qui comprenaient 62 345 patientes au total. L'âge moyen des patientes variait de 55 à 71 ans et la plupart des essais étaient entièrement dédiés aux patientes ménopausées (N=12 ; 63 %). Les essais non spécifiques aux patientes ménopausées (N=7 ; 37 %) ont principalement randomisé des patientes ménopausées. La majorité des essais étaient limités aux patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ (RE+ ou RP+). La dose de tamoxifène utilisée était de 20 mg/jour dans la majorité des essais (N=15 ; 88 %). La dose des IA utilisée était similaire dans les essais : anastrozole (1 mg/jour), létrozole (2,5 mg/jour) et exémestane (25 mg/jour).

Maladies cardiovasculaires

Une analyse groupée a montré qu'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'IA a entrainé une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène (RR 1,19 ; IC 95 % 1,07-1,34).
Une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène + IA a entrainé une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène (RR 1,23 ; IC 95 % 0,93-1,61).
Une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'IA a entrainé une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène + IA (RR 1,16 ; IC 95 % 1,03-1,32).
Les analyses des données comparant une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'IA + tamoxifène *versus* 5 ans de tamoxifène (RR 1,07 ; IC 95 % 0,80-1,42) et une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'IA *versus* 5 ans d'IA + tamoxifène (RR 1,10 ; IC 95 % 0,84-1,45) n'ont pas été concluants en raison d'IC 95 % trop larges.
L'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante de 5 ans à base d'IA n'a pas été associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires comparé à l'administration d'un placebo (RR 1,01 ; IC 95 % 0,85-1,20).
Une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène a entrainé une diminution du risque de maladies cardiovasculaires par rapport à l'administration d'un placebo/observation (RR 0,67 ; IC 95 % 0,45-0,98).
L'analyse des données comparant l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante de 5 ans à base de tamoxifène par rapport à l'administration d'un placebo/observation n'a pas été concluant en raison d'un manque de précision (RR 0,91 ; IC 95 % 0,77-1,07).

Cardiopathie ischémique

La restriction de la définition des maladies cardiovasculaires à la cardiopathie ischémique a donné des résultats similaires.
Une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'IA a entrainé une augmentation du risque de cardiopathie par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène (RR 1,30 ; IC 95 % 1,11-1,53).
L'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante de 5 ans à base d'IA n'a pas été associée à une augmentation du risque de cardiopathie ischémique comparé à l'administration d'un placebo (RR 0,82 ; IC 95 % 0,60-1,13).
Une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène a entrainé une diminution du risque de cardiopathie ischémique par rapport à l'administration d'un placebo/observation (RR 0,66 ; IC 95 % 0,45-0,98).
L'analyse des données comparant l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante de 5 ans à base de tamoxifène par rapport à l'administration d'un placebo/observation n'a pas été concluant en raison d'un manque de précision (RR 1,21 ; IC 95 % 0,58-2,53) et d'un degré d'hétérogénéité élevé (I^2=60,6 %).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'un IA *versus* tamoxifène ou *versus* tamoxifène + IA ou d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène + IA *versus* tamoxifène a entrainé une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. Néanmoins, l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante de 5 ans à base d'un IA n'a pas été associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires comparé à l'administration d'un placebo. De manière opposée, une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène a entrainé une diminution du risque de maladies cardiovasculaires par rapport à l'administration d'un placebo/observation. [KHOSROW-KHAVAR] (NP1)

La méta-analyse de Matthews *et al*., construite sur une revue systématique de la littérature à partir des bases de données MEDLINE et EMBASE (jusqu'en 2018), avait pour objectif d'étudier les pathologies cardiovasculaires d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ou à base d'IA (anastrozole, létrozole ou exémestane) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés).

La recherche bibliographique a permis de sélectionner 26 références : 15 essais cliniques randomisés (ECR) et 11 études observationnelles (EO) qui rapportaient des résultats pour 7 maladies cardiovasculaires spécifiques (thromboembolie veineuse, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral [AVC], angine de poitrine, insuffisance cardiaque, arythmie et maladie vasculaire périphérique).
Les critères d'inclusion retenus étaient : l'analyse du risque spécifique cardiovasculaire après traitement par tamoxifène, un IA ou une comparaison des deux traitements faisant suite à un diagnostic de cancer du sein non métastatique (sans précision de stade ou de sous-type). Dans l'analyse des risques de biais, l'incomplétude dans le rapport des méthodes était le risque de biais le plus fréquemment rencontré dans les essais cliniques randomisés. Trois des 15 essais cliniques sélectionnés étaient randomisés en ouvert et donc à plus haut risque de biais. Toutes les études observationnelles sélectionnées comportaient au moins un domaine de haut risque de biais, majoritairement lié à la définition ou durée d'exposition des patientes au traitement, à une confusion des variables ou à un manque d'information.

<u>Maladies vasculaires</u>

Parmi les 5 études comparant une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA *versus* tamoxifène, 3/4 ECR et une EO ont montré une augmentation du risque d'infarctus du myocarde dans le groupe IA, avec des RR compris entre 1,50 (IC 95 % 0,17-17,90) et 2,29 (IC 95 % 1,56-3,03). Toutefois, cet effet était significatif uniquement dans un des ECR (RR 2,29 ; IC 95 % 1,56-3,03) et dans l'EO (RR 2,02 ; IC 95 % 1,16-3,53).
Parmi les 8 études (3 ECR et 5 EO) étudiant l'effet d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène (tamoxifène *vs* observation, N=6 ; tamoxifène *vs* placebo, N=1 ; tamoxifène suivi d'IA *vs* IA), 5 (3 ECR et 2 EO) ont montré un risque réduit d'infarctus du myocarde dans le groupe tamoxifène avec des RR compris entre 0,79 (IC 95 % 0,57-1,09) et 0,20 (IC 95 % 0,10-0,80). Toutefois, cet effet était significatif uniquement dans 1 ECR (RR 0,49 ; IC 95 % 0,26-0,95) et 2 EO

(RR 0,22 ; IC 95 % 0,07-0,70 et RR 0,20 ; IC 95 % 0,10-0,80).
Parmi les 2 études (1 ECR IA *vs* placebo et 1 EO IA *vs* observation) étudiant l'effet d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA, aucune différence significative entre les groupes n'a été mise en évidence concernant le risque d'infarctus du myocarde (RR 0,82 ; IC 95 % 0,55-1,22 et RR 0,90 ; IC 95 % 0,65-1,25).

Concernant les risques d'AVC, 6 études (5 ECR et 1 EO) comparaient une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène *vs* IA. Trois indiquaient un risque accru d'AVC dans les bras traités par IA dont 1 était significatif (RR 0,59 ; IC 95 % 0,47-0,68) et 3 indiquaient, à l'inverse, un risque réduit dans les bras traités par IA dont 1 était significatif (RR 1,18 ; IC 95 % 1,08-1,30).
Parmi les 6 études (1 ECR et 5 EO) étudiant l'effet d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène (tamoxifène *vs* observation) sur le risque d'AVC, 1 EO a indiqué une réduction significative du risque d'AVC dans le groupe tamoxifène (RR 0,52 ; IC 95 % 0,47-0,68).
Parmi les 2 études (1 ECR IA *vs* placebo et 1 EO IA *vs* observation) étudiant l'effet d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes concernant le risque d'AVC (RR 1,14 ; IC 95 % 0,89-1,45 et RR 0,71 ; IC 95 % 0,43-1,03).

Concernant les angines de poitrines, 1 ECR montrait un risque accru mais non significatif dans le bras IA *vs* bras tamoxifène (RR 1,37 ; IC 95 % 0,92-2,05), 1 EO montrait un risque accru dans le bras traité par IA *vs* placebo (RR 1,35 ; IC 95 % 1,17-1,56) et 1 EO montrait un risque significativement réduit dans le bras traité par tamoxifène *vs* observation (RR 0,40 ; IC 95 % 0,20-0,80).

Concernant les maladies vasculaires périphériques, 1 ECR indiquait un risque accru mais non significatif dans le bras traité par IA comparé au bras traité par tamoxifène (RR 1,25 ; IC 95 % 0,68-2,29).

Maladie myocardique

Lors de l'analyse des défaillances cardiaques, 1 ECR a montré une augmentation significative du risque de défaillance cardiaque dans le bras IA comparé au bras tamoxifène (RR 1,20 ; IC 95 % 1,04-1,38) contrairement à 1 EO qui ne montrait pas de différence significative entre ces deux bras (RR 0,96 ; IC 95 % 0,77-1,08).
Parmi les études étudiant l'effet du tamoxifène, 1 ECR a montré une réduction significative du risque de défaillance cardiaque dans le bras tamoxifène + IA par rapport au bras IA (RR 0,52 ; IC 95 % 0,33-0,71) tandis que 2 EO ne montraient aucune différence significative entre les bras tamoxifène et observation (RR 0,77 ; IC 95 % 0,57-1,03 et RR 1,00 ; IC 95 % 0,67-1,60).

Un seul ECR a étudié le risque d'arythmie et n'a pas montré de différence significative entre les bras tamoxifène + IA *vs* IA (RR 0,79 ; IC 95 % 0,64-1,14).

Maladie thromboembolique veineuse

Lors de l'analyse du risque de maladie thromboembolique veineuse, 6 ECR ont comparé un bras traité par tamoxifène à un bras traité par IA. Parmi eux, 4 indiquaient un risque significativement diminué dans le bras traité par IA par rapport au bras tamoxifène avec des RR compris entre 0,25 ; IC 95 % 0,04-0,92 et 0,61 ; IC 95 % 0,58-0,64. Un ECR a montré un risque diminué mais non significatif dans le bras IA par rapport au bras tamoxifène (RR 0,59 ; IC 95 % 0,32-1,05) et un ECR

n'a montré aucune différence entre les deux groupes (RR 1,02 ; IC 95 % 0,42-2,49). Parmi les études (5 ECR et 3 EO) étudiant l'effet du tamoxifène, 1 ECR a montré un risque significativement accru dans le bras tamoxifène + IA par rapport au bras IA (RR 2,12 ; IC 95 % 1,50-3,16) et 2 EO ont également montré un risque significativement accru dans le bras tamoxifène + IA par rapport au bras avec simple observation (RR 2,40 ; IC 95 % 1,60-3,40 et RR 7,10 ; IC 95 % 1,50-33). Quatre ECR comparant des bras tamoxifène *vs* placebo/observation ont montré un risque accru mais non significatif dans le bras tamoxifène. Une EO n'a montré aucune différence de risque entre les groupes tamoxifène et observation (RR 0,94 ; IC 95 % 0,78-1,13).
Enfin, un ECR a montré un risque accru de maladie veineuse thromboembolique dans le bras IA comparativement au bras placebo (RR 1,84 ; IC 95 % 1,11-3,04).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène a entrainé une augmentation significative du risque de maladies thromboemboliques veineuses par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'un IA ou un suivi basé sur l'observation. De plus, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'un IA a entrainé une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et de défaillance cardiaque par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène. [MATTHEWS2018] (NP1)

La méta-analyse de Goldvaser *et al*., construite sur une revue systématique de la littérature à partir des bases de données MEDLINE (1996-2016) et des comptes rendus annuels de l'ASCO (2013-2016) et du SABCS (2013-2016), avait pour objectif d'étudier les toxicités d'une extension de l'hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène, d'un IA ou tamoxifène + IA par une hormonothérapie adjuvante à base d'IA (anastrozole, létrozole ou exémestane) chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés).

La recherche bibliographique a permis de sélectionner 7 essais cliniques randomisés de phase 3 qui comprenaient 16 349 patientes au total et comparaient les schémas thérapeutiques suivants :

- extension de 5 ans d'IA (létrozole ou exémestane) *versus* placebo (essais MA.17R, MA17, NSABP B33 et NSABP B42) ;
- extension de 3 ans d'anastrozole *versus* observation (essai ABCSG 6a) ;
- extension de 5 ans de létrozole *versus* 2,5 ans (essai IDEAL) ;
- extension de 6 ans d'anastrozole *versus* 3 ans (essai DATA).

Le suivi médian s'étendait de 25 à 82,8 mois selon les études.

<u>Maladies cardiovasculaires</u>

Six des 7 études ont rapporté des données sur les maladies cardiovasculaires. Une extension de l'hormonothérapie adjuvante à base d'IA a été associée à une augmentation statistiquement significative du risque de maladies cardiovasculaires (RR 1,18 ; IC 95 % 1,00-1,40 ; p=0,05) par rapport au groupe contrôle sans hétérogénéité significative inter-études (I^2=30 % ; p=0,21). Au

total, 7,0 % des patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante ont connu des maladies cardiovasculaires contre 6,0 % des patientes du groupe contrôle (différence absolue pondérée = 0,8 % ; NNN=122).
Il n'a été observé aucune association entre le RR des maladies cardiovasculaires et l'âge médian à la randomisation, la durée médiane de suivi ou le type d'hormonothérapie adjuvante initiale reçue.

Trois des 7 études ont rapporté des données concernant l'hypertension. Aucune différence significative n'a été observée entre une extension d'hormonothérapie adjuvante à base d'IA et le groupe contrôle pour le risque d'hypertension (RR 1,02 ; IC 95 % 0,86-1,21 ; p=0,82) sans hétérogénéité significative inter-études (I^2=0 % ; p=0,42). Au total, l'hypertension a été signalée chez 7,3 % des patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante et chez 7,1 % des patientes du groupe contrôle (différence absolue pondérée = 0,1 % ; NNN=770).

Fractures osseuses

Toutes les études ont rapporté des données sur les fractures osseuses. Une extension de l'hormonothérapie adjuvante à base d'IA a été associée à une augmentation statistiquement significative du risque de fractures osseuses (RR 1,34 ; IC 95 % 1,16-1,55 ; p<0,001) par rapport au groupe contrôle sans hétérogénéité significative inter-études (I^2=6 % ; p=0,38). Au total, 6,3 % des patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante ont connu des fractures osseuses contre 4,8 % des patientes du groupe contrôle (différence absolue pondérée = 1,4 % ; NNN=72).
Il n'a été observé aucune association entre le RR des fractures osseuses et l'âge médian à la randomisation, la durée médiane de suivi ou le type d'hormonothérapie adjuvante initiale reçue.

Cancers secondaires

Les seconds cancers primitifs du sein ont été exclus de cette analyse.
Quatre des 7 études ont rapporté des données sur les cancers secondaires : 3 essais rapportaient des données sur des seconds cancers de toutes origines et 1 essai rapportait des données spécifiques au carcinome de l'endomètre. Aucune différence significative n'a été observée entre une extension d'hormonothérapie adjuvante à base d'IA et le groupe contrôle pour le risque de cancers secondaires (RR 0,93 ; IC 95 % 0,73-1,18 ; p=0,56) sans hétérogénéité significative inter-études (I^2=25 % ; p=0,26).
L'exclusion de l'étude ne rapportant que des données sur le carcinome endométrial n'a pas modifié l'estimation du risque (RR 0,94 ; IC 95 % 0,58-1,52 ; p=0,81) et l'hétérogénéité inter-études est restée statistiquement non significative (I^2=0 % ; p=0,54). Au total, des cancers secondaires ont été signalés chez 2,2 % des patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante et chez 2,4 % des patientes du groupe contrôle (différence absolue pondérée = -0,2 % ; NNN=-625).
Il n'a été observé aucune association entre le RR des cancers secondaires et l'âge médian à la randomisation, la durée médiane de suivi ou le type d'hormonothérapie adjuvante initiale reçue.

Interruption du traitement pour cause d'EI

Six des 7 études ont rapporté des données sur l'interruption du traitement pour cause d'EI. Une extension de l'hormonothérapie adjuvante à base d'IA a été associée à une augmentation

statistiquement significative du risque d'interruption du traitement pour cause d'EI (RR 1,45 ; IC 95 % 1,25-1,68 ; p<0,001) par rapport au groupe contrôle et sans hétérogénéité significative inter-études (I^2=51 % ; p=0,07). Au total, 17,0 % des patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante ont interrompu leur traitement pour cause d'EI contre 13,4 % des patientes du groupe contrôle (différence absolue pondérée = 4,8 % ; NNN=21).
Il n'a été observé aucune association entre le RR d'interruption du traitement pour cause d'EI et l'âge médian à la randomisation, la durée médiane de suivi ou le type d'hormonothérapie adjuvante initiale reçue.

Décès sans rechute

Cinq des 7 études ont rapporté des données concernant les décès sans rechute du cancer du sein. Aucune différence significative n'a été observée entre une extension d'hormonothérapie adjuvante à base d'IA et le groupe contrôle pour le risque de décès sans rechute du cancer du sein (RR 1,11 ; IC 95 % 0,90-1,36 ; p=0,34) sans hétérogénéité significative inter-études (I^2=0 % ; p=0,44). Au total, des décès sans rechute du cancer du sein ont été signalés chez 3,3 % des patientes ayant reçu une extension de l'hormonothérapie adjuvante et chez 2,9 % des patientes du groupe contrôle (différence absolue pondérée = 0,3 % ; NNN=371).
Il n'a été observé aucune association entre le RR des décès sans rechute du cancer du sein et l'âge médian à la randomisation, la durée médiane de suivi ou le type d'hormonothérapie adjuvante initiale reçue.

En conclusion, chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés), l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène + IA par une hormonothérapie adjuvante à base d'un IA a entrainé une augmentation significative du risque de maladies cardiovasculaires (RR 1,18 ; p=0,05), de fractures osseuses (RR 1,34 ; p<0,001) et d'interruption du traitement pour cause d'EI (RR 1,45 ; p<0,001) par rapport à l'administration d'un placebo ou à l'observation. [GOLDVASER2018] (NP1)

1.3.1.5.3. Observance

La méta-analyse d'Ayres *et al*., construite sur une revue systématique de la littérature entre 2000 et 2012 à partir des bases de données MEDLINE, EMBASE, PubMed, Scopus et SciELO, avait pour objectif de quantifier et comparer les taux d'observance et/ou d'arrêt d'une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène ou d'IA atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade précoce (stades non précisés).

La recherche a permis d'identifier 24 références au total. Parmi elles, 9 traitaient uniquement de l'observance, 10 uniquement de l'arrêt et 5 de l'observance et de l'arrêt. De plus, 13 articles rapportaient des données après utilisation d'une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène, 3 à base d'IA et 8 des deux.

L'observance est définie comme le suivi par la patiente du traitement et des directives du médecin. L'arrêt se produit lorsque la patiente cesse de prendre le traitement prescrit pour une raison précise et il est également défini par une interruption du traitement au-delà d'une période déterminée, qui peut varier de 45 à 180 jours dans certaines études. Dans ce cas, il ne s'agit pas d'une non-adhésion, mais d'une décision d'interrompre le traitement à la suite d'une mauvaise réponse au médicament ou en raison d'EI, d'une intolérance au médicament, d'un accès difficile aux médicaments, de l'emploi et du statut socio-économique, de la stigmatisation sociale de la maladie et des fonctions cognitives.

Pour évaluer l'observance et/ou l'arrêt du traitement, 7 études ont utilisé l'auto-évaluation (N=1) ou les entretiens (N=6) tandis que la majorité des études (N=18) ont utilisé les informations fournies par les bases de données professionnelles de routine, qui comprennent les dossiers médicaux et les registres de « *Medication Possession ratio* » (MPR) et les données de renouvellement des médicaments en pharmacie. Une étude a utilisé à la fois les bases de données et des entretiens pour collecter des informations. Une seule étude a décrit l'utilisation d'un instrument spécifique et validé (Medication Adherence Report Scale MARS-5). Aucune des études n'a utilisé de méthodes directes, telles que la quantification de la concentration du médicament ou de son métabolite dans le plasma ou l'urine et la quantification des marqueurs biologiques.

Le suivi médian était de 3,3 ans (IQR 1-5).

Les taux d'observance variaient de 45 à 93,4 % chez les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène (N=7), de 62 à 94,7 % à base d'IA (N=3) et de 49 à 95,7 % à base de tamoxifène + IA (N=4).
Les taux d'arrêt varient de 15 à 60 % chez les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène (N=9), de 18,9 à 24,7 % à base d''IA (N=3) et de 12 à 73 % à base de tamoxifène + IA (N=7). Une même étude peut avoir été comptée plus d'une fois car certaines d'entre elles ont analysé l'observance et/ou l'arrêt du tamoxifène et des IA séparément.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade précoce (stades non précisés), celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base d'un IA étaient plus observantes que celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène ou de tamoxifène + IA. [AYRES2014] (NP4)

L'étude de Pistilli *et al*., est une étude prospective qui avait pour objectif d'étudier l'observance à une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène chez des patientes non ménopausées incluses dans l'étude CANTO (citée précédemment) atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade I-III.

L'inobservance au cours de la première année d'hormonothérapie adjuvante a été définie comme une non-observance (arrêt précoce) et/ou une utilisation sous-optimale du traitement (interruptions, doses omises). Elle a été déterminée à l'aide d'une méthode objective et directe, la quantification du tamoxifène dans le sérum (seuil de 60 ng/mL) et d'une méthode subjective et indirecte, la déclaration de la patiente lors d'entretiens. Les patientes ont été considérées comme non observantes si elles ont mentionné l'une des situations suivantes : pas d'hormonothérapie adjuvante en cours, interruption du traitement ou arrêt du traitement au cours de l'année précédant l'évaluation.

Parmi les 5 801 patientes incluses dans l'étude CANTO (inclusion entre 2012 et 2018), cette étude s'est consacrée aux 1 117 patientes non ménopausées ayant un cancer du sein RH+, traitées par une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène. Les caractéristiques cliniques des patientes sont présentées dans le Tableau 45.

Tableau 45 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [PISTILLI2020]

		Quantification du tamoxifène dans le sérum	
Caractéristiques cliniques	**Total (N=1 177) N (%)**	**Observantes (N=989) N (%)**	**Non-observantes (N=188) N (%)**
Concentration tamoxifène, ng/mL			
Médiane (IQR)	110 (80-144)	119 (96-152)	6 (6-38)
Intervalle, min-max	6-298	60-298	6-60
Âge, années			
≤35	91 (7,7)	73 (7,4)	18 (9,6)
>35 à ≤40	164 (13,9)	143 (14,5)	21 (11,2)
>40 à ≤50	762 (64,7)	641 (64,8)	121 (64,4)
>50	160 (13,6)	132 (13,3)	28 (14,9)
Score Charslon			
0	975 (88,2)	830 (89,4)	145 (81,9)
≥1	130 (11,8)	98 (10,6)	32 (18,1)
Manquant	72 (6,1)	61 (6,2)	11 (5,9)
IMC			
Sous-poids	47 (4,0)	39 (3,9)	8 (4,3)
Normal	728 (62,0)	615 (62,2)	113 (60,4)
Surpoids	252 (21,4)	213 (21,6)	39 (20,9)
Obèse	148 (12,6)	121 (12,2)	27 (14,4)
Manquant	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,5)
Statut fumeur			
Non-fumeur/Ancien fumeur	905 (78,0)	774 (79,1)	131 (71,6)
Fumeur	256 (22,0)	204 (20,9)	52 (28,4)
Manquant	16 (1,4)	11 (1,1)	5 (2,7)
Niveau scolaire			
Collège	50 (4,5)	39 (4,1)	11 (6,3)
Lycée	498 (44,5)	409 (43,4)	76 (44,4)
Université ou plus	570 (51,0)	494 (52,4)	68 (39,8)
Manquant	59 (5,0)	47 (4,8)	17 (9)
Revenus			
<1500	112 (10,2)	85 (9,2)	27 (15,8)
≥1500 à <3000	415 (37,9)	339 (36,7)	76 (44,4)

≥3000	568 (51,9)	500 (54,1)	68 (39,8)
Manquant	82 (7,0)	65 (6,6)	17 (9)
Statut marital			
Célibataire	951 (84,8)	813 (86,2)	138 (77,5)
En couple	170 (15,2)	130 (13,8)	40 (22,5)
Manquant	56 (4,8)	46 (4,7)	10 (5,3)
Histologie			
Carcinome invasif TNS	944 (80,3)	791 (80,1)	153 (81,4)
Carcinome invasif lobulaire	132 (11,2)	112 (11,3)	20 (10,6)
Mixte TNS/lobulaire	35 (3)	32 (3,2)	3 (1,6)
Autres	65 (5,5)	53 (5,4)	12 (6,4)
Manquant	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)
Grade histologique			
1	203 (17,3)	167 (16,9)	36 (19,1)
2	635 (54,1)	535 (54,3)	100 (53,2)
3	336 (28,6)	284 (28,8)	52 (27,7)
Manquant	3 (0,3)	3 (0,3)	0 (0)
Stade clinique			
I	519 (44,1)	432 (43,7)	87 (46,3)
II	508 (43,2)	426 (43,1)	82 (43,6)
III	149 (12,7)	130 (13,2)	19 (10,1)
Manquant	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)
Sous-type histologique			
RH+/HER2-	995 (84,5)	834 (84,3)	161 (85,6)
RH+/HER+	182 (15,5)	155 (15,7)	27 (14,4)
Type de chirurgie mammaire			
Conservatrice	788 (66,9)	659 (66,6)	129 (68,6)
Mastectomie	389 (33,1)	330 (33,4)	59 (31,4)
Type de chirurgie axillaire			
Curage axillaire	570 (48,4)	478 (48,3)	92 (48,9)
Ganglion sentinelle/aucune	607 (51,6)	511 (51,7)	96 (51,1)
Radiothérapie			
Oui	1 068 (90,7)	897 (90,7)	171 (91)
Non	109 (9,3)	92 (9,3)	17 (9)
CTA/CTNA			
Anthracycline/taxane	691 (58,7)	590 (59,7)	101 (53,7)
À base d'anthracycline	24 (2)	18 (1,8)	6 (3,2)
À base de taxane	44 (3,7)	40 (4)	4 (2,1)
Manquant	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)

Aucune	417 (35,4)	340 (34,4)	77 (41)
Thérapie ciblée anti-HER2			
Oui	146 (12,4)	129 (13)	17 (9)
Non	1 031 (87,6)	860 (87)	171 (91)
Score de fatigue sévère (>40) EORTC QLQ-C30			
Oui	440 (40)	350 (37,6)	90 (53,3)
Non	660 (60)	581 (62,4)	79 (46,7)
Manquant	77 (6,5)	58 (5,9)	19 (10,1)
Score d'insomnie sévère (>40) EORTC QLQ-C30			
Oui	454 (41,5)	369 (39,8)	85 (50,9)
Non	641 (58,5)	559 (60,2)	82 (49,1)
Manquant	82 (7,0)	61 (6,2)	21 (11,2)
État d'anxiété			
Normal	561 (51)	486 (52,2)	75 (44,6)
Limite	291 (26,5)	241 (25,9)	50 (29,8)
Anxiété	247 (22,5)	204 (21,9)	43 (25,6)
Manquante	78 (6,6)	58 (5,9)	20 (10,6)
État dépressif			
Normal	902 (82,1)	775 (83,2)	127 (75,6)
Limite	136 (12,4)	107 (11,5)	29 (17,3)
Dépression	61 (5,6)	49 (5,3)	12 (7,1)
Manquante	78 (6,6)	58 (5,9)	20 (10,6)
Toxicités (tous grades)			
EI gynécologiques	584 (50,8)	483 (49,8)	101 (55,8)
Bouffées de chaleur	863 (75)	727 (75)	136 (75,1)
Symptômes musculosquelettiques	571 (49,9)	462 (47,7)	109 (61,9)
Perte de concentration	499 (43,7)	411 (42,6)	88 (49,4)
Neuropathie	316 (27,7)	265 (27,2)	54 (30,3)

Abréviations : ; IMC, indice de masse corporelle ; TNS, type non spécifique ; RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor 2 **;** CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; EI, effets indésirables ; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer

La durée médiane entre la prescription de tamoxifène et la mesure de l'observance était de 16,2 mois (IQR 15,1-17,8).

Au total, 188 patientes (16 %) étaient en dessous du seuil de 60 ng/mL de tamoxifène dans le sérum après 1 an d'hormonothérapie adjuvante ; 145 patientes (12,3 %) se sont déclarées non adhérentes : 89 (7,6 %) ont signalé l'arrêt du tamoxifène et 56 (4,7 %) ont signalé des interruptions temporaires. Parmi les 145 patientes non observantes, moins de la moitié (N=67) ont donné une raison personnelle ou médicale (toxicités : N=57) à cette non observance.

Parmi les 188 patientes qui étaient biochimiquement non observantes, 104 (55,3 %) ont déclaré avoir pris régulièrement le tamoxifène au cours de l'année écoulée. Aucune des patientes dont le taux sérique de tamoxifène était supérieur à 60 ng/ml n'avait été exposée à un médicament susceptible d'interférer avec le taux sérique de tamoxifène. Bien que l'inobservance biochimique et l'inobservance déclarative soient significativement associées (p<0,0001), seule une concordance modérée entre les deux méthodes a été constatée (concordance : 86 % ; IC 95 % 84-88 ; Cramer V = 0,429).

La concordance entre l'observance biochimique et l'auto-évaluation de la patiente est présentée dans le Tableau 46.

Tableau 46 : Concordance entre observance biochimique et l'auto-évaluation de la patiente [PISTILLI2020]

	Quantification biochimique, N (%)		
Auto-évaluation	**Observantes**	**Non observantes**	**Total**
Observantes	928 (93,8)	104 (55,3)	1 032 (87,7)
Non observantes	61 (6,2)[a]	84 (44,6)	145 (12,3)[b]
Total	989 (84,0)	188 (16,0)	1 177 (100)

[a]Au total, 61 patientes étaient observantes biochimiquement, mais ont été déclarées non observantes : 50 l'ont été en raison d'interruptions du traitement et 11 en raison d'un arrêt du traitement. [b]Parmi les 145 patientes qui ont déclaré ne pas être observantes, 57 ont déclaré des interruptions, 52 ont arrêté le traitement et 37 sont passées à un IA pour des raisons de toxicité.

La non observance biochimique a été significativement associée à de multiples facteurs :

- les patientes célibataires par rapport à celles en couple (RR ajusté 1,72 ; IC 95 % 1,02-2,89 ; p=0,041) ;
- les patientes ayant plus de comorbidités (score de Charlson ≥ 1 *vs* 0 ; RR ajusté 1,85 ; IC 95 % 1,09-3,15 ; p=0,024) ;
- les patientes n'ayant pas reçu de CTA/CTNA par rapport à celles en ayant reçu (RR ajusté 1,74 ; IC 95 % 1,04-2,91 ; p=0,035) ;
- les patientes ayant des symptômes musculosquelettiques par rapport à celles n'en ayant pas (RR ajusté 1,58 ; IC 95 % 1,06-2,37 ; p=0,025) ;
- les patientes ayant une fatigue sévère par rapport à celles n'en ayant pas (RR ajusté 1,65 ; IC 95 % 1,07-2,5 ; p=0,023).

Après un suivi médian de 24,2 mois à partir de la prescription du tamoxifène (IQR 22,8-27,0), 38/1 057 patientes ont rapporté un événement (rechute à distance ou décès de toutes causes). À 3 ans, le taux de DDFS était de 95,4 % chez les patientes observantes et de 89,5 % chez les patientes non observantes (RR 2,31 ; IC 95 % 1,05-5,06).

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène, celles étant célibataires (RR ajusté 1,72 ; p=0,041), ayant un score de Charlson ≥ 1 (RR ajusté 1,85 ; p=0,024), n'ayant pas reçu de CTA/CTNA (RR ajusté 1,74 ; p=0,035), ayant des symptômes musculosquelettiques (RR ajusté 1,58 ; p=0,025) ou ayant une fatigue sévère (RR ajusté 1,65 ; p=0,023) ont montré une observance significativement plus faible. De plus, à 3 ans, les patientes observantes ont montré un taux de DDFS plus élevé que celles non observantes (95,4 % *vs* 89,5 % ; RR 2,31). [PISTILLI2020] (NP4)

L'étude de Sukumar *et al*., est une étude rétrospective qui avait pour objectif d'étudier l'observance à une SFO (agoniste de la GnRH : goséréline ou leuproréline) administrée en association à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ou d'IA chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade I-III.

Les patientes ont été considérées comme non observantes si elles ont oublié une dose, retardé la dose prescrite de plus de sept jours ou interrompu le traitement dans les trois ans suivant le début de celui-ci pour une raison autre que le recours à d'autres formes d'ablation ovarienne. Les données ont été saisies manuellement sur la base d'un examen du dossier médical électronique de chaque patiente.

Dans cette étude, 325 patientes ont été incluses (inclusion entre 2000 et 2017) et leurs caractéristiques cliniques sont recensées dans le Tableau 47.

Tableau 47 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [SUKUMAR2021]

Caractéristiques cliniques	**N (%)**
Âge, années	
Moyenne (SD)	43,1 (6,4)
Minimum-Maximum	22,4-62,4
Stade clinique	
0	12 (3,7)
I	126 (38,8)
II	141 (43,4)
III	32 (9,8)
RE+	325 (100)
RP+	324 (99,7)
Statut HER2	
Négatif	283 (87,1)
Positif	42 (12,9)
Rechute du cancer du sein	33 (10,2)
Chimiothérapie antérieure	
Total	213 (65,5)
CTA	130 (61,0)
CTNA	83 (39,0)

Type d'agoniste de la GnRH reçu	
Goséréline	315 (96,9)
Leuproréline	10 (3,1)
Non observance à l'agoniste de la GnRH	119 (36,6)
Causes de non observance	
Arrêt dans les 3 ans	73 (61,3)
Oubli de dose	8 (6,7)
Retard de dose > 7 jours	36 (30,3)
Inconnue	2 (1,7)
HT adjuvante initiale	
IA	169 (52,0)
Tamoxifène	132 (40,6)
Inconnue	24 (7,4)

Abréviations : RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; GnRH, hormone de libération des gonadotrophines ; HT, hormonothérapie

Une non observance à la SFO a été signalée chez 119 (37 %) patientes, la majorité étant due à une interruption précoce (N=73 ; 61 %), un retard de dose > 7 jours (N=36 ; 30 %) ou à un oubli de dose (N=8 ; 7 %). Aucune association significative n'a été montrée entre la non observance du traitement et l'âge au diagnostic (p=0,105) ou l'IMC (p=0,721). Cependant, la présence de troubles de l'humeur pendant le traitement a été significativement associée à une interruption du traitement (p=0,004).

Au total, 137 (42 %) patientes ont été traitées par une salpingo-ovariectomie bilatérale après avoir reçu une hormonothérapie adjuvante initiale associée à une SFO. L'âge moyen de ces patientes était de 43 ans (intervalle 25-54) avec une durée moyenne de traitement par une SFO de 16 mois (intervalle 1-77 mois). Ces patientes ont signalé des taux significativement plus élevés de bouffées de chaleur (74 % *vs* 48 % ; p<0,001), d'arthralgies (46 % *vs* 30 % ; p=0,003) et de sécheresse vaginale (37 % *vs* 21 % ; p=0,001) pendant le traitement par rapport aux patientes qui ont continué à recevoir une SFO.
Parmi les patientes qui n'ont pas été traitées par ovariectomie, 32 (17 %) ont vu leurs menstruations reprendre et 2 (1 %) ont déclaré des grossesses après avoir terminé l'hormonothérapie adjuvante.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ou d'un IA associée à une SFO, 37 % des patientes n'étaient pas observantes à la SFO. De plus, 42 % des patientes ont préféré arrêter la SFO et avoir recours à une salpingo-ovariectomie bilatérale en raison d'une augmentation significative de leurs bouffées de chaleur (p<0,001), des arthralgies (p=0,003) et d'une sécheresse vaginale (p=0,001) pendant leur traitement par la SFO. [SUKUMAR2021] (NP4)

L'étude de Davies *et al*., est une étude rétrospective de cohorte qui avait pour objectif d'étudier les facteurs associés à l'observance ou à la non observance à une hormonothérapie adjuvante initiale

à base de tamoxifène ou d'IA (molécules non précisées) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ localisé de stade précoce (stades non précisés).

Les données d'observance ont été fournies par une analyse des dossiers médicaux électroniques des patientes. Dans cette étude, 284 patientes ont été identifiées à partir d'une base de données monocentrique et leurs caractéristiques cliniques sont présentées dans le Tableau 48.

Tableau 48 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [DAVIES2022]

Caractéristiques cliniques	Total (N=284) N (%)	Statut d'observance des patientes à 3 ans	
		Observantes (N=225) N (%)	Non observantes (N=59) N (%)
Âge, années			
Moyenne	64,6	64,6	64,9
≤65	128 (45,1)	104 (46,2)	24 (40,7)
>65	156 (54,9)	121 (53,8)	35 (59,3)
Statut ménopausique			
Pré/périménopausique	35 (12,3)	26 (11,6)	9 (15,3)
Ménopausique	249 (87,7)	199 (88,4)	50 (84,7)
Stade tumoral			
0	21 (7,4)	14 (6,2)	7 (11,9)
1-3	263 (92,6)	211 (93,8)	52 (88,1)
Grade tumoral			
1	52 (18,4)	40 (18,1)	9 (15,3)
2/3	231 (81,6)	181 (81,9)	50 (84,7)
Statut ganglionnaire			
Négatif	200 (70,4)	153 (68)	47 (79,7)
Positif	84 (29,6)	72 (32)	12 (20,3)
Statut RE			
<90 %	29 (10,2)	21 (9,3)	8 (13,6)
≥90 %	255 (89,8)	204 (90,7)	51 (86,4)
Statut RP			
<90 %	208 (73,8)	163 (72,8)	45 (77,6)
≥90 %	74 (26,2)	61 (27,2)	13 (22,4)
Statut HER2			
Positif	30 (10,6)	24 (10,7)	6 (10,2)
Négatif	254 (89,4)	201 (89,3)	53 (89,8)
Observance à 1 an			
Observance	247 (87)	225 (100)	22 (37,3)
Non observance	37 (13)	0 (0)	37 (62,7)

Abréviations : RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; HER2, human epidermal growth factor 2

Dans la cohorte, 13 % des patientes (N=37) étaient non observantes à 1 an et 20,8 % (N=59) à 3 ans. Aucune association significative n'a été montrée entre la non observance à 3 ans et l'âge (p=0,37), le statut ménopausique (p=0,85), le stade tumoral (p=0,14), le grade tumoral (p=0,61), le statut ganglionnaire (p=0,08), le statut des récepteurs hormonaux (RE : p=0,33 ; RP : p=0,59) ou HER2 (p=0,91).

L'étude des comorbidités n'indiquait pas d'association du taux d'arrêt précoce du traitement à 3 ans avec l'IMC (p=0,12), les comorbidités cardiovasculaires (p=0,51), le diabète (p=0,82) ou l'ostéoporose (p = 0,08). Seule la présence de comorbidités psychiatriques a été significativement associée à une baisse de l'observance à 3 ans (p=0,03) avec un taux d'observance de 68,4 % chez les patientes ayant une maladie psychiatrique (dépression, anxiété, trouble bipolaire, schizophrénie) *vs* 81,9 % chez les patientes ne présentant pas ces troubles. Conjointement, la prise de traitements liés aux maladies mentales montrait aussi une réduction significative de l'observance avec un taux d'observance de 66,1 % chez les patientes traitées pour ces pathologies *vs* 82,7 % chez celles ne recevant pas ces traitements (p=0,005). La prise de traitements liés aux autres comorbidités ne montrait pas d'association significative avec l'arrêt prématuré de l'hormonothérapie adjuvante : traitement des troubles cardiovasculaires (p=0,29), traitement antidiabétique (p=0,84), traitement des troubles musculosquelettiques (p=0,22).

Dans cette cohorte, 70,4 % des patientes ont reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA contre 29,6 % à base de tamoxifène. L'observance n'était pas significativement associée au type d'hormonothérapie adjuvante reçu (p=0,15), ni à la prise d'une SFO ou non (p=0,44), d'analogues de la LHRH ou non (p=0,76), de trastuzumab ou non (p=0,76) ou au recours à une radiothérapie ou non (p=0,38). Toutefois, les patientes ayant reçu une chimiothérapie antérieure ont montré une observance à 3 ans significativement augmentée par rapport à celles n'en ayant pas reçu (p=0,04) avec des taux de 85,9 % *vs* 75,9 %, respectivement.

Enfin dans cette étude, la QoL (scores d'anxiété, de dépression, de douleur et de bien-être) des patientes a été évaluée à l'aide du questionnaire ESAS (Edmonton Symptom Assessment Scale) au moment du diagnostic et après 1 an d'hormonothérapie adjuvante. Une valeur de 0 représente la meilleure condition pour chaque item.
L'observance à 3 ans n'a été significativement impactée par aucun des scores mesurés au diagnostic.
Cependant, pour les scores mesurés après 1 an d'hormonothérapie adjuvante, le taux d'observance à 3 ans était significativement plus élevé dans le groupe de patientes ayant obtenu un score de dépression de 0 que dans le groupe de patientes ayant obtenu un score de 1 et plus (86,1 % *vs* 74,7 % ; p=0,02). De même, le taux d'observance à 3 ans était significativement plus élevé dans le groupe de patientes ayant obtenu un score de bien-être de 0 mesuré après 1 an d'hormonothérapie adjuvante que dans le groupe de patientes ayant obtenu un score de 1 et plus (88,6 % *vs* 76,7 % ; p=0,01). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les scores d'anxiété et de douleur mesurés à 1 an avec l'observance à 3 ans.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ localisé de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ou d'un IA, la présence de comorbidités psychiatriques (p=0,03) et la prise d'un traitement lié à une pathologie psychiatrique (p=0,005) ont été associés à une baisse significative de l'observance

à 3 ans tandis que le recours à une chimiothérapie antérieure (p=0,04) a été associé à une augmentation significative de l'observance à 3 ans. De plus, de moins bons scores de dépression (p=0,02) et de bien-être (p=0,01) mesurés après 1 an d'hormonothérapie adjuvante, ont été associés à une baisse significative de l'observance à 3 ans. [DAVIES2022] (NP4)

L'étude de Dumas *et al*., a utilisé les données rétrospectives nationales de la cohorte française des cancers du sein précoces (FRESH), qui ont été publiées à partir du système national des données de santé (SNDS) au sein de la plateforme de données en oncologie de l'INCa. La cohorte FRESH comprend des femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce nouvellement diagnostiqué entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2017. Cette étude s'est focalisée sur une cohorte de 121 601 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+ (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base d'IA ou tamoxifène ± agonistes de la GnRH et avait pour objectif de déterminer le bénéfice potentiel de l'amélioration de l'observance du traitement par hormonothérapie adjuvante sur la DFS à 5 ans pour chaque groupe d'âge spécifique.

En effet, environ 6 à 7 % des patientes atteintes d'un cancer du sein sont des femmes jeunes diagnostiquées avant l'âge de 40 ans et ce jeune âge est associé à une récurrence de la maladie et à une mortalité spécifique, malgré l'utilisation d'un traitement plus agressif chez ces patientes. De plus, un jeune âge est associé à un abandon de l'hormonothérapie adjuvante plus important que dans le reste de la population traitée, avec des risques de non-observance allant jusqu'à 22 % à 5 ans. Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que la faible persistance au traitement par hormonothérapie adjuvante expliquait les taux de survie plus faibles chez les patientes jeunes.

Pour répondre à cette question, les auteurs ont comparé l'observance réelle ou observée (issue des données du SNDS), calculée sur la base des dispensations ambulatoires du tamoxifène et des IA, à des observances prolongées théoriques. Les auteurs ont évalué trois définitions théoriques de l'observance, qualifiées par des arrêts ≤30 jours, ≤90 jours et ≤180 jours et caractérisées par l'absence d'interruption antérieure de l'hormonothérapie adjuvante pendant plus de 30, 90 ou 180 jours consécutifs, respectivement. Les auteurs ont considéré qu'une patiente avait interrompu l'hormonothérapie adjuvante pendant 30 jours consécutifs si elle n'avait pas reçu d'hormonothérapie adjuvante au cours des 30 jours consécutifs précédents et qu'elle ne pouvait pas être couverte par un excès de comprimés provenant d'une dispensation antérieure. Des définitions similaires ont été données pour 90 et 180 jours.
Les auteurs ont simulé un essai cible pour quantifier le bénéfice en termes de DFS qui pourrait être obtenu avec une observance prolongée de l'hormonothérapie adjuvante (définitions théoriques) par rapport à une observance observée de l'hormonothérapie adjuvante (réelle). Le terme d'observance prolongée de l'hormonothérapie adjuvante a été utilisé pour désigner un régime hypothétique dans lequel les patientes seraient empêchées d'interrompre l'hormonothérapie adjuvante, pour l'une des trois durées qui ont été envisagées. Les auteurs ont utilisé une méthode basée sur le clonage, la censure et la pondération. Cette approche comprenait : (1) le clonage de chaque patiente, avec assignation de chaque clone à l'un des schémas de persistance au traitement (réel, interruption ≤30 jours, ≤90 jours, et ≤180 jours) ; (2) la censure des clones au moment de la première interruption du traitement, selon la définition retenue ; et (3) la pondération des clones afin de corriger les biais liés aux facteurs de confusion fixes et variables dans le temps.
Les covariables fixes comprenaient le statut HER2, le statut ganglionnaire (positif/négatif), le type

de chirurgie mammaire (conservatrice/mastectomie), le recours à la radiothérapie, le recours à la chimiothérapie, le type de chimiothérapie reçue (adjuvante uniquement, néoadjuvante ± adjuvante), ainsi que l'indice de désavantage social.
Les covariables variables dans le temps incluaient les comorbidités (cardiovasculaires, psychiatriques, endocriniennes ou métaboliques, ou autres), l'utilisation d'analogues de la GnRH, et les antécédents d'interruption de l'hormonothérapie adjuvante.

Dans cette étude, les auteurs ont utilisé une méthodologie d'inférence causale qui, sous certaines hypothèses explicites, permet une interprétation causale des résultats et évite les biais inhérents aux études observationnelles. Toutefois, cette étude présentait certaines limites. Premièrement, elle reposait sur des données observationnelles issues du SNDS, qui peuvent être sensibles aux biais de classification. Deuxièmement, les auteurs ont supposé que les patientes, prenaient la totalité des médicaments qui leur étaient délivrés alors que si certaines ne prenaient pas ces traitements, l'analyse sous-estimerait alors le risque d'interruption. Cela conduirait également à une sous-estimation du bénéfice réel, en termes de DFS, d'une hormonothérapie adjuvante poursuivie de manière continue : le véritable bénéfice de l'observance au traitement pourrait donc être encore plus important que ce que suggèrent les résultats. Les auteurs n'avaient pas accès aux données relatives aux hormonothérapie adjuvante administrés lors des hospitalisations, mais l'analyse de sensibilité n'indiquait pas de biais majeur lié à cette absence d'information. Troisièmement, il n'a pas été possible de discriminer les tumeurs luminales A des tumeurs luminales B. Quatrièmement, ce modèle ne pouvait pas exclure la présence de facteurs de confusion non mesurés, potentiellement variables selon les groupes d'âge, ce qui pouvait limiter la portée causale des résultats. Cependant, de tels biais n'ont été mis en évidence dans aucune des analyses de sensibilité. Enfin, les résultats se limitaient aux patientes ayant initié une hormonothérapie adjuvante et n'étaient donc pas nécessairement généralisables à d'autres populations présentant des profils de persistance au traitement ou des caractéristiques cliniques différentes.

Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans cette étude sont recensées dans le Tableau 49.

Tableau 49 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [DUMAS2025]

Caractéristiques cliniques	Total (N=121 601) N (%)	<50 ans (N=36 254) N (%)	≥50 ans (N=85 347) N (%)
Sous-type histologique			
RH+/HER2- (luminal)	110 782 (91,1)	31 665 (87,3)	79 117 (92,7)
RH+/HER2+	10 819 (8,9)	4 589 (12,7)	6 230 (7,3)
Statut ganglionnaire			
Négatif	94 895 (78,0)	26 759 (73,8)	68 136 (79,8)
Positif	26 706 (22,0)	9 495 (26,2)	17 211 (20,2)
Type de chirurgie mammaire			
Conservatrice	91 011 (74,8)	23 745 (65,5)	67 266 (78,8)
Mastectomie	30 590 (25,2)	12 509 (34,5)	18 081 (21,2)
Radiothérapie			

Non	9 246 (7,6)	2 907 (8,0)	6 339 (7,4)
Oui	112 355 (92,4)	33 347 (92,0)	79 008 (92,6)
Chimiothérapie			
Non	64 348 (52,9)	13 380 (36,9)	50 968 (59,7)
Oui	57 253 (47,1)	22 874 (63,1)	34 379 (40,3)
Type de chimiothérapie[a]			
CTA seulement	47 706 (83,3)	17 883 (78,2)	29 823 (86,7)
CTNA ± CTA	9 547 (16,7)	4 991 (21,8)	4 556 (13,3)
HT adjuvante[b]			
IA	72 183 (59,4)	1 774 (4,9)	70 409 (82,5)
Tamoxifène	47 834 (39,3)	33 159 (91,5)	14 675 (17,2)
Tamoxifène + agonistes GnRH	672 (0,6)	619 (1,7)	53 (0,1)
IA + agonistes GnRH	912 (0,7)	702 (1,9)	210 (0,2)
Indice de désavantage social			
1er quintile (moins défavorisé)	23 274 (19,1)	7 482 (20,6)	15 792 (18,5)
2ème quintile	24 272 (20,0)	7 296 (20,1)	16 976 (19,9)
3ème quintile	23 790 (19,6)	7 029 (19,4)	16 761 (19,6)
4ème quintile	23 968 (19,7)	6 855 (18,9)	17 113 (20,1)
5ème quintile (plus défavorisé)	24 126 (19,8)	6 737 (18,6)	17 389 (20,4)
Départements d'outre-mer	2 171 (1,8)	855 (2,4)	1 316 (1,5)
Nombre de comorbidités au diagnostic			
0	56 865 (46,8)	23 831 (65,7)	33 034 (38,7)
1	30 501 (25,1)	8 179 (22,6)	22 322 (26,2)
2-4	29 531 (24,3)	3 915 (10,8)	25 616 (30,0)
≥5	4 704 (3,9)	329 (0,9)	4 375 (5,1)
Catégories des comorbidités[c]			
Psychiatrique	26 179 (21,5)	6 326 (17,4)	19 853 (23,3)
Endocrine et métabolique	30 619 (25,2)	3 579 (9,9)	27 040 (31,7)
Cardiovasculaire	34 384 (28,3)	3 336 (9,2)	31 048 (36,4)
Autres	15 747 (12,9)	3 449 (9,5)	12 298 (14,4)

Abréviations : RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; HT, hormonothérapie ; IA, inhibiteurs de l'aromatase

[a]La catégorie « Type de chimiothérapie » n'est présentée que pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie.
[b]Molécule délivrée à la date du début de l'hormonothérapie adjuvante.
[c]Les catégories ne sont pas mutuellement exclusives.

Relation entre l'âge et la DFS

Un âge jeune a été associé à une diminution de la DFS à 5 ans par rapport à un âge plus avancé, avec des taux de DFS à 5 ans de 86,0 % (IC 95 % 85,6-86,5) pour les patientes diagnostiquées avant 50 ans par rapport à 88,9 % (IC 95 % 88,6-89,2) pour les patientes diagnostiquées après 50 ans. Plus précisément, les taux de DFS à 5 ans augmentaient avec l'âge jusqu'à 50 ans, allant de 74,5 % (IC 95 % 72,3-76,9) chez les patientes de moins de 34 ans à 88,4 % (IC 95 % 87,8-89,0) chez les patientes de 45 à 49 ans. Chez les patientes âgées de plus de 50 ans, les taux de DFS à 5 ans étaient moins variables selon les groupes d'âge, avec des valeurs estimées allant de 88,2 % (IC 95 % 87,7-88,8) pour les patientes âgées de 55 à 59 ans à 89,8 % (IC 95 % 89,3-90,4) pour les patientes âgées de 50 à 54 ans (Tableau 50).

Relation entre l'âge et la persistance prolongée à l'hormonothérapie adjuvante

Chez les patientes atteintes de tumeurs RH+, le jeune âge était associé à un risque plus élevé d'interruption de l'hormonothérapie adjuvante entre les trois définitions de l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante étudiées (écarts ≤30 jours <50 ans *vs* ≥50 ans : 61,6 % *vs* 70,5 % ; écarts ≤90 jours <50 ans *vs* ≥50 ans : 78,5 % *vs* 83,6 % ; écarts ≤180 jours <50 ans *vs* ≥50 ans : 83,6 % *vs* 88,1 %). Plus précisément, les auteurs ont observé une augmentation avec l'âge des taux de persistance à l'hormonothérapie adjuvante à 5 ans, avec un maximum atteint dans le groupe d'âge 55-59 ans (écarts ≤30 jours : 71,6 % ; écarts ≤90 jours : 84,6 % ; écarts ≤180 jours : 88,8 %).

Taux de DFS par âge dans le modèle de persistance prolongée à l'hormonothérapie adjuvante

Une observance prolongée de l'hormonothérapie adjuvante a entraîné des taux plus élevés de DFS à 5 ans par rapport à l'observance réelle dans tous les groupes d'âge (Tableau 50). Les bénéfices en termes de DFS augmentaient généralement avec la rigueur de la définition utilisée pour l'observance prolongée de l'hormonothérapie adjuvante, avec des écarts ≤30 jours conduisant au bénéfice le plus élevé en termes de DFS à 5 ans, suivis par des écarts ≤90 jours et ≤180 jours, respectivement.

Tableau 50 : Comparaison des taux de DFS à 5 ans entre l'observance réelle et les différentes définitions d'observance prolongée [DUMAS2025]

		DFS à 5 ans, % (IC 95 %)			
			Observance prolongée		
Groupe d'âge	**Nombre de patientes**	**Observance réelle**	**≤30 jours**	**≤90 jours**	**≤180 jours**
<50 ans	36 254	86 (85,6-86,5)	87,9 (87,4-88,5)	86,8 (86,3-87,3)	86,7 (86,2-87,1)
18-34	2 284	74,5 (72,3-76,9)	78,8 (76-81,6)	75,8 (73,1-78,4)	75,5 (72,6-78,3)
35-39	4 569	80,8 (79,4-82,3)	83,4 (81,5-85,3)	81,6 (79,8-83,3)	81,7 (80-83,3)
40-44	11 029	86,5 (85,7-87,3)	88,2 (87,3-89,2)	87,2 (86,4-88,2)	87 (86,1-87,9)
45-49	18 372	88,4 (87,8-89)	89,7 (89-90,3)	88,9 (88,3-89,5)	88,8 (88,2-89,4)
≥50 ans	85 347	88,9 (88,6-89,2)	90,6 (90,3-90,9)	89,7 (89,5-90)	89,5 (89,2-89,8)
50-54	20 762	89,8 (89,3-90,4)	91,2 (90,6-91,8)	90,6 (90,1-91,2)	90,3 (89,8-90,9)
55-59	18 540	88,2 (87,7-88,8)	90,2 (89,6-90,7)	89,1 (88,5-89,7)	88,8 (88,3-89,4)

60-64	22 535	88,7 (88,2-89,3)	90,4 (89,8-90,9)	89,4 (88,9-90)	89,3 (88,7-89,8)
65-69	23 510	88,7 (88,2-89,3)	90,5 (90-91,1)	89,8 (89,2-90,3)	89,5 (89-90)

Le bénéfice en termes de DFS à 5 ans obtenu par une observance prolongée de l'hormonothérapie adjuvante par rapport à l'observance réelle variait en fonction de l'âge. Chez les patientes âgées de moins de 34 ans, une observance prolongée plus stricte (groupe ≤30 jours) a augmenté la DFS à 5 ans de 4,3 % (IC 95 % 2,6-7,2) par rapport à l'observance réelle, passant de 74,5 % à 78,8 %. En comparaison au groupe ≤30 jours, le groupe ≤90 jours a présenté une réduction du bénéfice en termes de DFS de 4,3 % à 1,3 % (IC 95 % 0,2-3,7) et le groupe ≤180 jours a présenté une réduction du bénéfice de la DFS à 1,0 % (IC 95 % -0,2-3,4). Chez les patientes âgées de 35 à 39 ans, le bénéfice en termes de DFS à 5 ans dans le groupe ≤30 jours était de 2,6 % (IC 95 % 1,5-4,1) par rapport à l'observance réelle de l'hormonothérapie adjuvante. Chez les patientes âgées de plus de 50 ans, le bénéfice en termes de DFS à 5 ans n'a pas dépassé plus de 1,9 % (IC 95 % 1,6-2,4), comme observé pour les patientes âgées de 55 à 59 ans du groupe ≤30 jours par rapport à l'observance réelle de l'hormonothérapie adjuvante (Tableau 50).

De plus, les taux de DFS simulés avec une persistance prolongée chez les patientes de moins de 50 ans n'étaient pas égaux à ceux des patientes plus âgées, ce qui suggère que l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante à lui seul n'expliquait pas entièrement les différences de survie observées entre les groupes d'âge chez les patientes atteintes de tumeurs RH+. D'autres facteurs contributifs incluant les retards de diagnostic, des tumeurs plus agressives, et les difficultés à obtenir une aménorrhée induite par la chimiothérapie chez les patientes plus jeunes, pourraient expliquer en partie ces différences.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène ou d'un IA ± agonistes de la GnRH, le bénéfice en termes de DFS à 5 ans d'une observance prolongée de l'hormonothérapie adjuvante (définie par une modélisation théorique basée sur une prescription médicale) par rapport à l'observance réelle variait en fonction de l'âge, une observance prolongée stricte étant plus bénéfique pour les jeunes patientes que pour les patientes plus âgées. Plus précisément, pour les patientes diagnostiquées avant l'âge de 34 ans, une observance prolongée de l'hormonothérapie adjuvante avec des arrêts ≤30 jours a augmenté la DFS à 5 ans de 4,3 % en comparaison à l'observance réelle. Chez les patientes âgées de plus de 50 ans, le bénéfice en termes de DFS à 5 ans d'une observance prolongée par rapport à une observance réelle, n'a pas dépassé 1,9 % toutes catégories d'âge confondues. Les patientes plus jeunes montrent un risque plus élevé d'interruption de l'hormonothérapie adjuvante qui impacte plus défavorablement leur pronostic, soulignant l'importance d'améliorer l'observance de l'hormonothérapie adjuvante dans cette population grâce à une surveillance étroite, une information complète sur l'importance de l'observance, ainsi qu'une identification et une prise en charge rapide des effets secondaires. Enfin, des données supplémentaires en termes de biologie et de réponse au traitement chez les femmes plus jeunes atteintes de tumeurs RH+ pourraient permettre l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic de cette population à haut risque. [DUMAS2025] (NP2)

1.3.2. Inhibiteurs de CDK4/6

1.3.2.1. Indications des inhibiteurs de CDK4/6 en association à une hormonothérapie adjuvante

1.3.2.1.1. Introduction

Aujourd'hui, deux inhibiteurs de CDK4/6 ont une AMM et un accès au marché français pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé ou localement avancé de sous-type histologique RE+/HER2- en situation adjuvante (Tableau 51) :

- le ribociclib (Kisqali) ;
- l'abémaciclib (Verzenios).

Tableau 51 : Indications des inhibiteurs de CDK4/6 ayant une AMM pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localisé ou localement avancé

Molécule	Indications	Date d'obtention de l'AMM	Date de commercialisation
Ribociclib	Kisqali est indiqué en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les patients dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, à haut risque de rechute (voir rubrique 5.1 pour les critères de sélection). Chez les femmes en pré/périménopause, ou chez les hommes, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH).	2024	Avis défavorable au remboursement émis par la HAS le 16.07.2025
	Kisqali est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec RH-positifs et HER2-négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause,	2018	2019

	l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LHRH.		
Abémaciclib	Verzenios en association avec une hormonothérapie est indiqué chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute (voir rubrique 5.1). Chez les femmes en pré/périménopause, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase comme hormonothérapie doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH).	2022	2023
	Verzenios est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LHRH.	2018	2019

Abréviation : AMM, autorisation de mise sur le marché

Les inhibiteurs de CDK4/6 sont responsables d'un grand nombre d'effets indésirables tels que :

- hématologiques ;
- gastro-intestinaux ;
- hépatiques ;
- dermatologiques ;
- cardiaque (allongement de l'intervalle QT spécifique au ribociclib) ;
- vasculaire ;
- pulmonaire ;
- troubles électrolytiques ;
- fatigue/asthénie ;

- toxicité embryofœtale.

La fréquence des effets indésirables des inhibiteurs de CDK4/6 est présentée en Annexe 3.

[Référentiel INCa 2022_Prévention et gestion des effets indésirables_Thérapies ciblées par voie orale indiquées dans les cancers de l'ovaire et du sein_Inhibiteurs des CDK 4 et 6 : abémaciclib, palbociclib, ribociclib].

1.3.2.1.2. Méta-analyses

La méta-analyse d'Agostinetto *et al*., construite sur une revue systématique de la littérature à partir des bases de données EMBASE, PubMed, Cochrane et des comptes rendus annuels de l'ASCO, de l'ESMO et du SABCS, avait pour objectif de comparer les résultats d'un traitement à base d'inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib ou abémaciclib) + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III.
Pour information, cette méta-analyse incluait < 1 % d'hommes, pour cette raison, nous utiliserons le genre féminin pour la synthèse des données.

La recherche bibliographique a permis d'identifier 3 essais cliniques randomisés de phase 3 qui comprenaient 12 647 patientes au total et qui étudiaient les associations suivantes :

- palbociclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 1 an (essai Penelope-B) ;
- palbociclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 2 ans (essai PALLAS) ;
- abémaciclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 2 ans (essai MonarchE).

Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans cette méta-analyse sont présentées dans le Tableau 52.

Tableau 52 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [AGOSTINETTO2021]

Caractéristiques cliniques	Essai PALLAS		Essai MonarchE		Essai Penelope-B	
	Palbociclib + HT adjuvante	HT adjuvante	Abémaciclib + HT adjuvante	HT adjuvante	Palbociclib + HT adjuvante	HT adjuvante
Nombre de patients	2 883	2 877	2 808	2 829	631	619

Suivi médian, mois	23,7		19,1		42,8	
Durée CDK4/6i, années	2		2		1	
Âge, années	52 (25-90)	52 (22-85)	51 (23-89)	51 (22-86)	49 (22-76)	48 (19-79)
Stade clinique						
IA	-	-	2 (0,1)	1 (0)	-	-
IIA	504 (17,5)	509 (17,7)	323 (11,5)	353 (12,5)	-	-
IIB	968 (33,6)	951 (33,1)	389 (13,9)	387 (13,7)	-	-
III	1 402 (48,6)	1 408 (48,9)	2 081 (74,1)	2 077 (73,4)	-	-
Taille tumorale						
T0/T1/Tx/Tis	557 (19,3)	500 (17,4)	780 (27,8)	765 (27,0)	238 (37,7)	208 (33,7)
T2	1 603 (55,6)	1 636 (56,9)	1 369 (48,8)	1 419 (50,2)	368 (58,3)	389 (62,9)
T3/T4	722 (25,0)	741 (25,8)	610 (21,7)	612 (21,6)	25 (4,0)	21 (3,4)
Statut ganglionnaire						
N0/1	1 794 (62,2)	1 798 (62,5)	-	-	310 (49,1)	310 (50,1)
N2/3	1 088 (37,8)	1 079 (37,5)	-	-	321 (50,9)	309 (49,9)
Grade tumoral						
G1	300 (10,4)	313 (10,9)	209 (7,4)	215 (7,6)	-	-
G2	1 622 (56,3)	1 658 (57,6)	1 373 (48,9)	1 395 (49,3)	-	-
G3	836 (29,0)	767 (26,7)	1 090 (38,8)	1 066 (37,7)	294 (46,7)	297 (48,1)
KI-67*						
Faible	-	-	953 (33,9)	973 (34,4)	-	-
Élevé	-	-	1 262 (44,9)	1 233 (43,6)	161 (25,5)	158 (25,5)
CT antérieure	2 384 (82,7)	2 370 (82,4)	2 681 (95,5)	2 695 (95,3)	631 (100)	619 (100)
HT adjuvante						
Tamoxifène	923 (32,0)	949 (33,0)	857 (30,7)	898 (32,1)	314 (49,8)	308 (49,8)
Tamoxifène + SFO	-	-	192 (6,9)	232 (8,3)	-	-
IA	1 954 (67,8)	1 918 (66,7)	1 928 (69,1)	1 891 (67,5)	-	-
IA + SFO	-	-	410 (14,7)	386 (13,8)	-	-
SFO	532 (18,5)	604 (21,1)	606 (21,7)	627 (22,4)	108 (17,1)	113 (18,3)

Abréviations : HT, hormonothérapie ; CDK4/6i, inhibiteurs CDK4/6 ; CT, chimiothérapie ; SFO, suppression de la fonction ovarienne ; IA, inhibiteurs de l'aromatase

*La valeur du Ki-67 a été classé comme faible ou élevé selon les seuils suivants : 20 % (faible < 20 %, élevé 20 %) pour l'essai MonarchE, 15 % (faible 15 %, élevé > 15 %) pour l'essai Penelope-B.

Le suivi médian était de 19,1 à 42,8 mois selon les études.

Les données d'iDFS étaient disponibles dans les 3 essais cliniques.
Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante ne montraient pas

de bénéfice significatif en termes d'iDFS (sans précision de l'horizon temporel) par rapport aux patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (RR 0,85 ; IC 95 % 0,71-1,01 ; p=0,071). Aucune hétérogénéité inter-études n'a été observée (I^2=53,8 % ; p=0,115). Ces résultats étaient confirmés lors de l'analyse de sous-groupe en fonction de la taille tumorale, du statut ganglionnaire, du stade clinique, du grade tumoral, du taux de Ki-67, de l'âge et de la région d'habitation (Asie *vs* hors d'Asie) des patientes.

Les données de survie sans rechute à distance (DRFS) étaient disponibles dans 2 études (PALLAS et MonarchE).
Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante ne montraient pas de bénéfice significatif en termes de DRFS (sans précision de l'horizon temporel) par rapport aux patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (RR 0,83 ; IC 95 % 0,58-1,19 ; p=0,311). Une hétérogénéité inter-études a été observée (I^2=79,9 % ; p=0,026).

Les données de toxicité étaient disponibles dans les 3 études.
Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante ont présenté une augmentation significative de l'incidence des EI de tous grades (RR 9,36 ; IC 95 % 3,46-25,33 ; p<0,001) et de grade ≥ 3 (RR 11,06 ; IC 95 % 5,38-22,74 ; p<0,001) par rapport aux patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule. Une hétérogénéité inter-études a été observée dans ces analyses : I^2=87,5 % ; p<0,001 et I^2=98,3 % ; p<0,001, respectivement.
Plus particulièrement, le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a été significativement associé à un risque accru d'EI de tous grades et de grade 3 pour la neutropénie, l'anémie, la thrombocytopénie, la diarrhée, les infections des voies respiratoires supérieures et la fatigue par rapport à un traitement par hormonothérapie adjuvante seule. Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante ont également montré un risque accru de nausées (tous grades confondus) par rapport aux patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule.

Le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a été significativement associé à un arrêt précoce du traitement en raison d'EI (RR 22,11 ; IC 95 % 9,45-51,69 ; p<0,001). Une hétérogénéité inter-études a été observée (I^2=86,6 % ; p<0,001). Au contraire, le traitement par hormonothérapie adjuvante seul n'a pas été significativement associé à un arrêt précoce du traitement en raison d'EI (RR 3,31 ; IC 95 % 0,48-22,92 ; p=0,225 ; I^2=96,6 %) ou pour toute autre cause (RR 0,97 ; IC 95 % 0,67-1,38 ; p=0,849 ; I^2=49,5 %).

Il est à noter que 2 études (PALLAS et MonarchE) présentaient un risque de biais peu clair, en raison de leur conception en ouvert qui ne permettait pas d'éviter que l'évaluation des résultats soit influencée par la connaissance du traitement reçu tandis que l'essai Penelope-B a été considéré comme présentant un faible risque de biais.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III, l'administration d'inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante n'a pas montré de bénéfice significatif en termes d'iDFS (RR 0,85 ; p=0,071) et de DRFS (RR 0,83 ; p=0,311) et a entrainé une augmentation significative des EI de tous grades (RR 9,36 ; p<0,001) et de grade ≥ 3 (RR 11,06 ; p<0,001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. De plus, le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a été significativement associé à un arrêt précoce du traitement en raison d'EI (RR 22,11 ; p<0,001). [AGOSTINETTO2021] (NP1)

La méta-analyse de Gao *et al*., construite sur une revue systématique de la littérature à partir des bases de données EMBASE, PubMed, Cochrane et des comptes rendus annuels de l'ASCO, de l'ESMO et du SABCS, avait pour objectif de comparer les résultats d'un traitement à base d'inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib ou abémaciclib) + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III.
Pour information, cette méta-analyse incluait < 1 % d'hommes, pour cette raison, nous utiliserons le genre féminin pour la synthèse des données.

La recherche bibliographique a permis d'identifier 3 essais cliniques randomisés de phase 3 qui comprenaient 12 647 patientes (Tableau 52) au total et qui étudiaient les associations suivantes :

- palbociclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 1 an (essai Penelope-B) ;
- palbociclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 2 ans (essai PALLAS) ;
- abémaciclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 2 ans (essai MonarchE).

Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS (sans précision de l'horizon temporel) par rapport aux patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (RR 0,87 ; IC 95 % 0,76-0,98 ; p=0,03 ; I^2=19 %).
L'analyse de sous-groupes pour l'iDFS n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes de traitements en fonction du stade clinique (IIA et IIB/III), de la taille tumorale (T0/T1/Tis/Tx, T2 et T3/T4), du statut ganglionnaire (N0/N1), du grade tumoral (G1/G2 et G3), du recours ou non à une chimiothérapie antérieure, du statut ménopausique, de l'origine ethnique (asiatiques et non asiatiques) et de l'âge (≤50 ans et >50 ans). Seules les patientes N2/3 traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS par rapport à celles traitées par hormonothérapie adjuvante seule (RR 0,83 ; IC 95 % 0,71-1,97 ; p=0,02).

Les données concernant les EI de grade 3/4 étaient disponibles dans toutes les études. Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante ont connu significativement plus d'EI de grade 3/4 que les patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (RR 4,14 ; IC 95 % 3,33-5,15 ; p<0,00001 ; I^2=91 %). Après exclusion de l'essai PALLAS, l'hétérogénéité a considérablement diminué, passant de 91 % à 0 %. L'analyse de sous-groupes en fonction du type d'inhibiteur de CDK4/6 n'a révélé aucune différence significative entre l'abémaciclib et le palbociclib en ce qui concerne le nombre total d'EI de grade 3/4 (p=0,08).
Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante ont connu significativement plus d'EI hématologiques de grade 3/4 que les patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (RR 45,96 ; IC 95 % 13,57-155,70 ; p<0,00001) : neutropénie (RR 67,39 ; IC 95 % 19,56-232,17 ; p<0,0001), leucopénie (RR 86,69 ; IC 95 % 20,52-366,23 ; p=0,0005), anémie (RR 4,17 ; IC 95 % 2,37-7,32 ; p<0,00001), lymphopénie (RR 11,12 ; IC 95 % 7,20-17,18 ; p<0,00001) et thrombocytopénie (RR 8,26 ; IC 95 % 2,33-29,34 ; p=0,001).
Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante n'ont pas connu

significativement plus d'EI non hématologiques de grade 3/4 que les patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (RR 2,23 ; IC 95 % 0,77-6,44 ; p=0,14) : fatigue (RR 5,86 ; IC 95 % 1,64-20,93 ; p=0,006), nausées (RR 2,73 ; IC 95 % 0,70-10,68 ; p=0,15), diarrhée (RR 5,24 ; IC 95 % 0,30-92,27 ; p=0,26) et arthralgie (RR 0,62 ; IC 95 % 0,31-1,25 ; p=0,18).

Aucune différence significative dans l'arrêt précoce du traitement n'a été mise en évidence entre les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante et celles traitées par hormonothérapie adjuvante seule (RR 2,07 ; IC 95 % 0,55-7,77 ; p=0,28 ; I^2=100 %).
Toutefois, le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a été significativement associé à un arrêt précoce du traitement en raison d'EI par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule (RR 19,14 ; IC 95 % 9,25-39,58 ; p<0,00001 ; I^2=81 %). Après exclusion de l'essai Penelope-B, le RR était de 27,64 (IC 95 % 17,95-42,55 ; p<0,00001 ; I^2=52 %).

Deux études ont rapporté le nombre de patientes ayant interrompu le traitement en raison de l'apparition d'une rechute de la maladie ou d'une tumeur maligne secondaire et aucune différence significative n'a été montrée entre les deux groupes de traitement (RR 0,91 ; IC 95 % 0,45-1,83 ; p=0,78 ; I^2=85 %). Le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante n'a pas entrainé d'augmentation significative d'arrêt de traitement pour cause de décès par rapport à un traitement par hormonothérapie adjuvante seule (RR 1,36 ; IC 95 % 0,77-2,43 ; p=0,29, I^2=0 %).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III, l'administration d'inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a montré un bénéfice significatif en termes d'iDFS (RR 0,87 ; p=0,03) et a entrainé une augmentation significative des EI de grade 3/4 (RR 4,14 ; p<0,00001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. De plus, le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a été significativement associé à un arrêt précoce du traitement en raison d'EI par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule (RR 19,14 ; p<0,00001). [GAO2021] (NP1)

La méta-analyse d'Ergun *et al.*, construite sur une revue systématique de la littérature à partir des bases de données EMBASE, PubMed, Cochrane, ClinicalTrials et des comptes rendus annuels de l'ASCO, de l'ESMO et du SABCS, avait pour objectif de comparer les résultats d'un traitement à base d'inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, abémaciclib ou ribociclib) + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III.
Pour information, cette méta-analyse incluait < 1 % d'hommes, pour cette raison, nous utiliserons le genre féminin pour la synthèse des données.

La recherche bibliographique a permis d'identifier 4 essais cliniques randomisés de phase 3 qui comprenaient 17 749 patientes au total et qui étudiaient les associations suivantes :

- palbociclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 1 an (essai Penelope-B) ;
- palbociclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 2 ans (essai PALLAS) ;
- abémaciclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 2 ans (essai MonarchE) ;

- ribociclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 3 ans (essai NATALEE).

Le suivi médian était de 28 à 43 mois selon les études.

Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 3 ans par rapport aux patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (88,3 % *vs* 86 % ; RR 0,81 ; IC 95 % 0,67-0,97 ; p=0,03 ; I^2=77 % ; p=0,005). En raison d'une forte hétérogénéité inter-études, l'exclusion de l'essai MonarchE a montré un bénéfice significatif augmenté chez les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante par rapport aux patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (RR 0,88 ; IC 95 % 0,78-0,98 ; p=0,02 ; I^2=50 %).

L'analyse de sous-groupes de l'iDFS a montré un bénéfice significatif du traitement par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule chez les patientes :

- non ménopausées (RR 0,63 ; IC 95 % 0,51-0,77 ; p<0,00001 ; I^2=18 %) et ménopausées (RR 0,75 ; IC 95 % 0,65-0,86 ; p<0,0001 ; I^2=0 %) ; données dans 2 études ;
- avec un taux de Ki-67 > 20 % (RR 0,67 ; IC 95 % 0,56-0,81 ; p<0,0001 ; I^2=0 %) et < 20 % (RR 0,76 ; IC 95 % 0,61-0,94 ; p=0,01 ; I^2=0 %) ; données dans 2 études ;
- de grade tumoral 1/2 (RR 0,75 ; IC 95 % 0,66-0,85 ; p<0,0001 ; I^2=40 %) et 3 (RR 0,79 ; IC 95 % 0,68-0,92 ; p=0,002 ; I^2=39 %) ; données dans 3 études ;
- ayant reçu une CTNA (RR 0,77 ; IC 95 % 0,61-0,97 ; p=0,03 ; I^2=70 % ; données dans 3 études) et une CTA (RR 0,68 ; IC 95 % 0,57-0,81 ; p<0,0001 ; I^2=0 % ; données dans 2 études) ;
- de stade 3 (RR 0,67 ; IC 95 % 0,59-0,77 ; p<0,00001 ; I^2=12 %) ; données dans 2 études ;
- N0 (RR 0,63 ; IC 95 % 0,42-0,95 ; p=0,03 ; I^2=0 %) et N+ (RR 0,70 ; IC 95 % 0,62-0,78 ; p<0,00001 ; I^2=26 %) ; données dans 2 études.

Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante n'ont pas présenté de bénéfice significatif en termes d'OS (sans précision de l'horizon temporel) par rapport aux patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (RR 1,02 ; IC 95 % 0,80-1,30 ; p=0,88 ; I^2=55 % ; p=0,11). Les données d'OS rapportées dans 3 études n'étaient cependant pas matures.

Les données de toxicité étaient disponibles dans 3 études.
Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante ont connu significativement plus d'EI de grade 3/4 que les patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (63 % *vs* 16 % ; RR 3,87 ; IC 95 % 2,80-5,35 ; p<0,00001 ; I^2=96 %). Après exclusion de l'essai MonarchE en raison d'une forte hétérogénéité, la différence entre les deux groupes de traitement était de 74,4 % *vs* 16,1 % (RR 15,3 ; IC 95 % 13,6-17,3 ; I^2=0 %).
Les patientes traitées par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante n'ont pas connu significativement plus d'EI de grade 5 que les patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule (0,5 % *vs* 0,4 % ; RR 1,19 ; IC 95 % 0,72-1,99 ; I^2=33 %).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III, l'administration d'inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a montré un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 3 ans (88,3 % *vs* 86 % ; RR 0,81 ; p=0,03) mais pas en termes d'OS (RR 1,02 ; p=0,88) et a entrainé une augmentation significative des EI de grade 3/4 (63 % *vs* 16 % ; RR 3,87 ; p<0,00001) mais pas de grade 5 (0,5 % *vs* 0,4 % ; RR 1,19) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. [ERGUN2023] (NP1)

1.3.2.1.3. Palbociclib

1.3.2.1.3.1. Traitement pour une durée d'un an

L'essai Penelope-B de Loibl *et al*., est une étude randomisée de phase 3, prospective, multicentrique, internationale, en double aveugle qui avait pour objectif de comparer les résultats d'un traitement à base de palbociclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 1 an chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III et présentant une maladie résiduelle à haut risque après CTNA.

Les patientes étaient éligibles si elles étaient âgées d'au moins 18 ans, présentaient une maladie invasive résiduelle dans le sein ou dans les ganglions lymphatiques après CTNA, des tumeurs RH+ (RE+ et/ou RP+) et HER2- pour lesquelles une mesure du statut Ki-67 avait été réalisée (de préférence sur la maladie invasive résiduelle post-néoadjuvante du sein, ou si ce n'était pas possible, sur l'envahissement ganglionnaire résiduel ou la biopsie centrale) et un score CPS-EG ≥ 3 ou 2 avec ypN+. Les patientes devaient avoir reçu une CTNA pendant au moins 16 semaines (dont 6 semaines à base d'un taxane) suivie d'une chirurgie définitive (incluant la résection de toute maladie invasive cliniquement évidente et un curage axillaire ipsilatéral ou une biopsie du ganglion sentinelle) et d'une radiothérapie. Les patientes ne pouvaient pas être incluses si un intervalle de plus de 16 semaines s'était écoulé depuis la date de la chirurgie définitive ou de plus de 10 semaines depuis la fin de la radiothérapie. L'hormonothérapie adjuvante, à base de tamoxifène ou d'un IA avec ou sans SFO, pouvait avoir commencé avant la randomisation.

Les 1 250 patientes incluses dans cette étude (inclusion entre 2014 et 2017) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir une hormonothérapie adjuvante (pendant 5 ans) associée pendant 1 an à du palbociclib à une dose de 125 mg/jour pendant 21 jours, suivi d'une semaine d'arrêt, pour une durée totale de 13 cycles de 4 semaines (groupe palbociclib ; N=631) ou à un placebo (groupe placebo ; N=619). Les interruptions, les réductions ou les retards de dose étaient acceptables en cas de toxicité importante liée au traitement. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 53.

Tableau 53 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [LOIBL2021]

Caractéristiques cliniques	Palbociclib (N=631) N (%)	Placebo (N=619) N (%)	Total (N=1 250) N (%)
Âge, années			
Médiane (min-max)	49,0 (22,0-76,0)	48,0 (19,0-79,0)	49,0 (19,0-79,0)
<30	12 (1,9)	14 (2,3)	26 (2,1)

30 à <40	87 (13,8)	82 (13,2)	169 (13,5)
40 à <50	231 (36,6)	239 (38,6)	470 (37,6)
50 à <60	181 (28,7)	163 (26,3)	344 (27,5)
60 à <70	98 (15,5)	97 (15,7)	195 (15,6)
≥70	22 (3,5)	24 (3,9)	46 (3,7)
Score ECOG			
0	537 (85,1)	527 (85,1)	1 064 (85,1)
1	94 (14,9)	92 (14,9)	186 (14,9)
Statut ménopausique			
Non ménopausées	300 (47,5)	316 (51,1)	616 (49,3)
Ménopausées	331 (52,5)	303 (48,9)	634 (50,7)
Type de tumeur			
Unifocale	420 (68,7)	400 (67,6)	820 (68,2)
Multifocale	132 (21,6)	119 (20,1)	251 (20,9)
Multicentrique	59 (9,7)	73 (12,3)	132 (11,0)
Manquant	20	27	47
Taille tumorale clinique			
cT1	42 (6,7)	47 (7,6)	89 (7,1)
cT2	288 (45,8)	295 (47,8)	583 (46,8)
cT3	197 (31,3)	176 (28,5)	373 (29,9)
cT4	102 (16,2)	99 (16,0)	201 (16,1)
Manquante	2	2	4
Statut ganglionnaire clinique			
cN0	66 (10,5)	71 (11,5)	137 (11,0)
cN1	433 (68,6)	417 (67,4)	850 (68,0)
cN2	80 (12,7)	82 (13,2)	162 (13,0)
cN3	52 (8,2)	49 (7,9)	101 (8,1)
Manquant	0	0	0
Taille tumorale histologique			
ypT0	24 (3,8)	11 (1,8)	35 (2,8)
ypTis	2 (0,3)	3 (0,5)	5 (0,4)
ypT1	212 (33,6)	194 (31,4)	406 (32,5)
ypT2	256 (40,6)	284 (46,0)	540 (43,2)
ypT3	112 (17,7)	105 (17,0)	217 (17,4)
ypT4	25 (4,0)	21 (3,4)	46 (3,7)
Manquante	0	1	1
Statut ganglionnaire histologique			
ypN0	32 (5,1)	35 (5,7)	67 (5,4)
ypN1	277 (44,3)	274 (44,6)	551 (44,5)
ypN2	231 (37,0)	226 (36,8)	457 (36,9)
ypN3	85 (13,6)	79 (12,9)	164 (13,2)
Manquant	6	5	11
Réponse clinique après CTNA			
Réponse complète	53 (8,4)	49 (7,9)	102 (8,2)
Réponse partielle	463 (73,4)	485 (78,4)	948 (75,8)
Maladie stable	109 (17,3)	77 (12,4)	186 (14,9)

Progression de la maladie	6 (1,0)	8 (1,3)	14 (1,1)
Statut des récepteurs hormonaux			
RE-/RP-	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
RE+ et/ou RP+	631 (100)	618 (99,8)	1 249 (99,9)
Statut HER2			
Négatif	631 (100)	619 (100)	1 250 (100)
Positif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grade tumoral			
G1	31 (5,0)	36 (5,9)	67 (5,4)
G2	355 (57,0)	330 (54,0)	685 (55,5)
G3	237 (38,0)	245 (40,1)	482 (39,1)
Manquant	8	8	16
Histologie			
Canalaire ou canalaire-lobulaire invasif	550 (87,2)	553 (89,3)	1 103 (88,2)
Carcinome lobulaire invasif	58 (9,2)	52 (8,4)	110 (8,8)
Carcinome mucineux	7 (1,1)	4 (0,6)	11 (0,9)
Carcinome micropapillaire invasif	1 (0,2)	4 (0,6)	5 (0,4)
Autres	15 (2,4)	6 (1,0)	21 (1,7)
Score CPS-EG			
1	7 (1,1)	7 (1,1)	14 (1,1)
2	241 (38,2)	242 (39,1)	483 (38,6)
3	286 (45,3)	275 (44,4)	561 (44,9)
4	89 (14,1)	81 (13,1)	170 (13,6)
5	8 (1,3)	14 (2,3)	22 (1,8)
Type d'HT adjuvante			
Débutée avant palbociclib/placebo	562 (89,1)	555 (89,7)	1 117 (89,4)
Débutée en même temps palbociclib/placebo	69 (10,9)	64 (10,3)	133 (10,6)
Tamoxifène ± SFO	314 (49,8)	308 (49,8)	622 (49,8)
IA ± SFO	317 (50,2)	311 (50,2)	628 (50,2)
Ovariectomie additionnelle	108 (17,1)	113 (18,3)	221 (17,7)

Abréviations : ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; RE, récepteurs aux oestrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; HER2, human epidermal growth factor 2 ; CPS-EG, clinical, pathological stage, estrogen receptor, grading ; HT, hormonothérapie ; SFO, suppression de la fonction ovarienne

Avec un suivi médian de 42,8 mois (92 % de suivi complet), en ce qui concerne l'iDFS, 308 patientes (24,6 %) ont présenté un évènement (rechute locorégionale ou rechute mammaire invasive ipsilatérale, rechute à distance, cancer du sein invasif controlatéral, second cancer invasif primitif non mammaire ou décès quelle qu'en soit la cause), 152 (24,1 %) dans le groupe palbociclib et 156 (25,2 %) dans le groupe placebo. La plupart des événements étaient des rechutes à distance (N=227 [73,7 %]) et des rechutes locorégionales invasives (N=48 [15,6 %]).

L'iDFS estimée à 3 ans était de 81,2 % (IC 95 % 77,8-84,1) dans le groupe palbociclib et de 77,7 % (IC 95 % 74,1-80,9) dans le groupe placebo, ne montrant ainsi aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,93 ; IC 95 % 0,74-1,17 ; p=0,525).
L'analyse de sous-groupes n'a montré aucune différence significative entre les groupes de traitement pour l'ensemble des facteurs (ypN, âge, taux de Ki-67, région géographique, score CPS-EG, type d'hormonothérapie adjuvante reçue, durée de la chimiothérapie antérieure, type de chirurgie mammaire et la réponse à la CTNA).
L'analyse de l'iDFS excluant les seconds cancers invasifs primitifs non mammaires n'a également pas montré de différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,93 ; IC 95 % 0,74-1,16 ; p=0,501).

L'intervalle sans rechute locorégionale (LRRFI) à 3 ans était de 3,7 % (IC 95 % 2,4-5,4) dans le groupe palbociclib et de 4,6 % (IC 95 % 3,1-6,5) dans le groupe placebo, ne mettant ainsi en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,83 ; IC 95 % 0,49-1,39 ; p=0,514).
L'analyse de sous-groupe a montré que seules les patientes traitées par palbociclib ne répondant pas à la CTNA (maladie stable ou progressive) ont montré un avantage en termes de LRRFI à 3 ans par rapport à celles recevant un placebo (N=200 ; RR 0,20 ; IC 95 % 0,04-0,95 ; p=0,043).

Une analyse intermédiaire de l'OS a été réalisée avec 131 décès rapportés au total. L'OS à 3 ans était de 93,6 % (IC 95 % 91,3-95,3) dans le groupe palbociclib et de 90,5 % (87,8-92,6) dans le groupe placebo, ne traduisant aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,87 ; IC 95 % 0,61-1,23 ; p=0,420).

Toxicité

Pour l'analyse de sécurité, 1 244 patientes qui ont commencé le traitement ont été incluses : 633 dans le groupe palbociclib et 611 dans le groupe placebo.
Toutes les patientes, sauf une dans chaque groupe de traitement, ont signalé au moins un EI. Au moins un EI de grade 3/4 a été signalé significativement plus souvent dans le groupe palbociclib que dans le groupe placebo (79,6 % *vs* 20,1 %). Il n'y avait pas de différence significative pour les EI non hématologiques de grade 3/4 entre les groupes de traitement (19,9 % *vs* 19,0 %), mais il y a eu significativement plus d'EI hématologiques de grade 3/4 dans le groupe palbociclib que dans le groupe placebo (73,1 % *vs* 1,3 %).
Les EI les plus fréquents avec une incidence significativement plus élevée dans le groupe palbociclib par rapport au groupe placebo étaient : la neutropénie de tous grades (95,7 % *vs* 23,4 %) et de grade 3/4 (70,0 % *vs* 1,0 %), la leucopénie de tous grades (99,2 % *vs* 69,9 %) et de grade 3/4 (56,1 % *vs* 0,7 %), la thrombocytopénie de tous grades (56,6 % *vs* 16,2 %), l'anémie de tous grades (73,9 % *vs* 30,3 %), l'hypocalcémie de tous grades (35,2 % *vs* 24,4 %), la fatigue de tous grades (66,4 % *vs* 51,1 %), la stomatite de tous grades (27,5 % *vs* 8,7 %), la constipation de tous grades (22,1 % *vs* 13,7 %), la toux de tous grades (20,9 % *vs* 16,2 %) et les infections (59,9 % *vs* 51,1 %). L'arthralgie (41,2 % *vs* 46,8 %) et les bouffées de chaleur (43,8 % *vs* 50,9 %) ont été significativement moins fréquentes dans le groupe palbociclib que dans le groupe placebo.
Des EI graves ont été signalés chez 113 (9,1 %) patientes, sans différence significative entre les deux groupes de traitement dont 8 ont été fatals, 2 dans le groupe palbociclib (choc cardiogénique et grippe, tous deux non liés au traitement) et 6 dans le groupe placebo (leucémie, leucémie myéloïde, insuffisance hépatorénale, embolie pulmonaire et 2 cas de mort subite pour des raisons inconnues).

Observance

Au total, 219 (17,5 %) patientes ont interrompu le palbociclib (N=38 [3,0 %] en raison de la toxicité) et 64 (5,1 %) ont interrompu l'hormonothérapie adjuvante prématurément (motifs non communiqués). Au total, 301 patientes (47,6 %) dans le groupe palbociclib et 11 patientes (1,8 %) dans le groupe placebo ont connu au moins une réduction de dose (p<0,001). Au cours du dernier cycle, 256 patientes (49,7 %) recevaient toujours la dose de palbociclib prévue par le protocole tandis que 512 (98,5 %) ont reçu la dose complète dans le groupe placebo. Treize cycles ont été achevés par 80,5 % et 84,5 % des patientes dans le groupe palbociclib et le groupe placebo, respectivement. La durée médiane du traitement a été de 52,9 semaines dans le groupe palbociclib et de 52,0 semaines dans le groupe placebo (p<0,001). L'intensité de la dose relative (IDR) totale était significativement plus faible dans le groupe palbociclib que dans le groupe placebo (82,1 % *vs* 98,9 % ; p<0,001).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans, l'administration concomitante de palbociclib pendant 1 an n'a pas montré de bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (81,2 % *vs* 77,7 % ; RR 0,93 ; p=0,525), de LRRFI (3,7 % *vs* 4,6 % ; RR 0,83 ; p=0,514) et d'OS (93,6 % *vs* 90,5 % ; RR 0,87 ; p=0,420) par rapport à l'administration d'un placebo. De plus, les patientes recevant le palbociclib ont rapporté significativement plus d'EI hématologiques de grade 3/4 que celles recevant le placebo (73,1 % *vs* 1,3 %). [LOIBL2021] (NP1)

Une mise à jour de l'essai Penelope-B a été publiée par Loibl *et al*., et présentait des données de survie à plus long terme.

L'analyse a été réalisée après un suivi médian de 77,8 mois, avec un suivi complet comparable dans les deux groupes de traitement (palbociclib : 81,9 %, placebo : 82,9 %).
Au total, 108 décès (17,1 %) ont été enregistrés dans le groupe palbociclib et 117 (18,9 %) dans le groupe placebo. Les taux d'OS à 6 ans étaient de 82,4 % (IC 95 % 78,8-85,4) dans le groupe palbociclib et de 80,3 % (IC 95 % 76,6-83,5) dans le groupe placebo ne mettant en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,87 ; IC 95 % 0,67-1,14 ; p=0,31). L'analyse de sous-groupes n'a montré aucune différence significative entre les groupes de traitement pour l'ensemble des facteurs (ypN, âge, taux de Ki-67, score CPS-EG, histologie).

Concernant l'iDFS, 432 patientes ont rapporté un événement (rechute locorégionale ou rechute mammaire invasive ipsilatérale, rechute à distance, cancer du sein invasif controlatéral, second cancer invasif primitif non mammaire ou décès quelle qu'en soit la cause), dont 215 (34,1 %) dans le groupe palbociclib et 217 (35,1 %) dans le groupe placebo. Les taux d'iDFS à 6 ans étaient de 65,1 % (IC 95 % 61,0-69,0) dans le groupe palbociclib et de 64,5 % (IC 95 % 60,3-68,3) dans le groupe placebo, ne mettant en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,94 ; IC 95 % 0,78-1,142 ; p=0,55).
L'analyse de sous-groupes n'a montré aucune différence significative entre les groupes de traitement pour l'ensemble des facteurs (ypN, âge, taux de Ki-67, score CPS-EG, histologie).

Aucune différence significative à 6 ans n'a été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'intervalle sans rechute invasive du cancer du sein ([iBCFI] 66,0 % *vs* 65,2 % ; RR 0,94 ; IC 95 % 0,78-1,14 ; p=0,58), et la DDFS (67,4 % *vs* 66,9 % ; RR 0,93 ; IC 95 % 0,76-1,13 ; p=0,48).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans, l'administration concomitante de palbociclib pendant 1 an n'a pas montré de bénéfice significatif à 6 ans en termes d'OS (82,4 % *vs* 80,3 % ; RR 0,87 ; p=0,31), d'iDFS (65,1 % *vs* 64,5 % ; RR 0,94 ; p=0,55), d'iBCFI (66,0 % *vs* 65,2 % ; RR 0,94 ; p=0,58) et de DDFS (67,4 % *vs* 66,9 % ; RR 0,93 ; p=0,48) par rapport à l'administration d'un placebo. [LOIBL2025] (NP1)

Une analyse de sous-population de l'essai Penelope-B publiée par Marmé *et al*., était consacrée aux patientes non ménopausées.

Parmi les 1 250 patientes randomisées dans l'essai initial, 616 (49,3 %) patientes étaient non ménopausées et ont été incluses dans cette analyse : 300 dans le groupe palbociclib et 316 dans le groupe placebo. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans cette analyse de sous-population sont recensées dans le Tableau 54.

Tableau 54 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [MARME2024]

Caractéristiques cliniques	Palbociclib (N=300) N (%)	Placebo (N=316) N (%)	Total (N=616) N (%)
Âge, années			
Médiane (min-max)	43,0 (22,0-55,0)	43,0 (19,0-56,0)	43,0 (19,0-56,0)
<30	11 (3,7)	14 (4,4)	25 (4,1)
30 à <40	83 (27,7)	77 (24,4)	160 (26,0)
40 à <50	176 (58,7)	192 (60,8)	368 (59,7)
50 à <60	30 (10,0)	33 (10,4)	63 (10,2)
Score ECOG			
0	259 (86,3)	273 (86,4)	532 (86,4)
1	41 (13,7)	43 (13,6)	84 (13,6)
Type de tumeur			
Unifocale	192 (66,2)	187 (61,5)	379 (63,8)
Multifocale	65 (22,4)	73 (24,0)	138 (23,2)
Multicentrique	33 (11,4)	44 (14,5)	77 (13,0)
Taille tumorale clinique			
cT1	14 (4,7)	28 (8,9)	42 (6,8)
cT2	150 (50,2)	154 (48,9)	304 (49,5)
cT3	101 (33,8)	96 (30,5)	197 (32,1)
cT4	34 (11,4)	37 (11,7)	71 (11,6)
Statut ganglionnaire clinique			
cN0	23 (7,7)	36 (11,4)	59 (9,6)
cN1	221 (73,7)	211 (66,8)	432 (70,1)

cN2	33 (11,0)	42 (13,3)	75 (12,2)
cN3	23 (7,7)	27 (8,5)	50 (8,1)
Taille tumorale histologique			
ypT0	13 (4,3)	6 (1,9)	19 (3,1)
ypTis	1 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,5)
ypT1	103 (34,3)	103 (32,7)	206 (33,5)
ypT2	115 (38,3)	148 (47,0)	263 (42,8)
ypT3	60 (20,0)	50 (15,9)	110 (17,9)
ypT4	8 (2,7)	6 (1,9)	14 (2,3)
Statut ganglionnaire histologique			
ypN0	13 (4,4)	16 (5,1)	29 (4,8)
ypN1	140 (47,1)	152 (48,6)	292 (47,9)
ypN2	110 (37,0)	110 (35,1)	220 (36,1)
ypN3	34 (11,4)	35 (11,2)	69 (11,3)
Taux de Ki-67			
<15 %	229 (76,3)	245 (77,5)	474 (76,9)
≥15 %	71 (23,7)	71 (22,5)	142 (23,1)
Grade tumoral			
G1	19 (6,4)	24 (7,7)	43 (7,1)
G2	171 (57,6)	158 (50,6)	329 (54,0)
G3	107 (36,0)	130 (41,7)	237 (38,9)
Histologie			
Canalaire ou canalaire-lobulaire invasif	263 (87,7)	286 (90,5)	549 (89,1)
Carcinome lobulaire invasif	24 (8,0)	24 (7,6)	48 (7,8)
Carcinome mucineux	4 (1,3)	2 (0,6)	6 (1,0)
Carcinome micropapillaire invasif	1 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,5)
Autres	8 (2,7)	2 (0,6)	10 (1,6)
Score CPS-EG			
2 et ypN+	124 (41,3)	138 (43,7)	262 (42,5)
≥3	176 (58,7%)	178 (56,3)	354 (57,5)
Type d'HT adjuvante			
Débutée avant palbociclib/placebo	272 (90,7)	286 (90,5)	558 (90,6)
Débutée en même temps palbociclib/placebo	28 (9,3)	30 (9,5)	58 (9,4)
Tamoxifène seul	199 (66,3)	208 (66,8)	407 (66,1)
Tamoxifène + SFO	61 (20,3)	58 (18,4)	119 (19,3)
IA + SFO	37 (12,3)	47 (14,9)	84 (13,6)
Létrozole + SFO	18 (6,0)	20 (6,3)	38 (6,2)
Exémestane + SFO	15 (5,0)	20 (6,3)	35 (5,7)

Anastrozole + SFO	4 (1,3)	7 (2,2)	11 (1,8)
IA seul	3	3	6
Type de SFO	98 (32,7)	105 (33,2)	203 (33,0)
Goséréline	90 (30,0)	94 (29,7)	184 (29,9)
Autres	7 (2,3)	11 (3,5)	18 (2,9)
Chirurgicale	1	0	1
Radiologique	0	0	0

Abréviations : ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; CPS-EG, clinical, pathological stage, estrogen receptor, grading ; HT, hormonothérapie ; SFO, suppression de la fonction ovarienne

Avec un suivi médian de 42,8 mois (97,2 % de suivi complet), en ce qui concerne l'iDFS, 157 patientes (25,5 %) ont rapporté un évènement (rechute locorégionale ou rechute mammaire invasive ipsilatérale, rechute à distance, cancer du sein invasif controlatéral, second cancer invasif primitif non mammaire ou décès quelle qu'en soit la cause), dont la plupart étaient des rechutes à distance (74,5 %). L'iDFS estimée à 3 ans était de 80,6 % (IC 95 % 75,5-84,8) dans le groupe palbociclib et de 78,3 % (IC 95 % 73,1-82,5) dans le groupe placebo, ne montrant ainsi aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 0,95 ; IC 95 % 0,69-1,30 ; p=0,737).

Indépendamment de l'addition du palbociclib, le taux d'iDFS à 3 ans chez les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA + SFO était de 86,0 % *vs* 78,6 % chez celles ayant reçu du tamoxifène + SFO (RR 1,48 ; IC 95 % 0,79-2,75) et 78,0 % chez celles ayant reçu du tamoxifène seul (RR 1,34 ; IC 95 % 0,77-2,35 ; p=0,463).
Les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO et traitées par palbociclib ont montré un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 3 ans par rapport à celles recevant un placebo (83,0 % *vs* 74,1 % ; RR 0,52 ; IC 95 % 0,27-1,02 ; p=0,053). Aucune différence significative entre les deux groupes de traitement n'a été mise en évidence après une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul (RR 1,05 ; IC 95 % 0,71-1,53 ; p=0,871) ou d'IA + SFO (RR 1,58 ; IC 95 % 0,55-4,56 ; p=0,393).

Toxicité

Toutes les patientes, sauf une dans chaque groupe de traitement, ont présenté au moins un EI. Les EI de grade 3/4 étaient significativement plus fréquents dans le groupe palbociclib que dans le groupe placebo (81,1 % *vs* 18,5 % ; p<0,001), en particulier les EI hématologiques de grade 3/4 (76,1 % *vs* 1,9 % ; p<0,001) et de tous grades (99,0 % *vs* 83,8 % ; p<0,001). Aucune différence significative n'a été montrée entre les deux groupes de traitement pour les EI non hématologiques (grade 3/4 : 18,9 % *vs* 16,6 % ; p=0,461 ; tous grades : 99,3 % *vs* 99,4 % ; p=1,000).

Les patientes du groupe palbociclib ont présenté significativement plus d'hypocalcémie de tous grades (43,9 % *vs* 33,1 % ; p=0,008), de constipation de tous grades (24,9 % *vs* 14,6 % ; p=0,002), de dyspnée de tous grades (10,6 % *vs* 5,7 % ; p=0,028), de fatigue de tous grades (67,4 % *vs* 51,3 % ; p<0,001), d'infections de tous grades (61,1 % *vs* 52,9 % ; p=0,042) et de stomatite de tous grades (32,9 % *vs* 7,6 % ; p<0,001) que celles du groupe placebo. Il n'y a eu aucune différence significative en termes d'EI graves (8,0 % *vs* 9,2 % ; p=0,667) entre les groupes de traitement.

En conclusion, chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans, l'administration concomitante de palbociclib pendant 1 an n'a pas montré de bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (80,6 % *vs* 78,3 % ; RR 0,95 ; p=0,737) par rapport à l'administration d'un placebo. Toutefois, chez les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO, l'ajout de palbociclib a montré un avantage significatif en termes d'iDFS à 3 ans par rapport au placebo (83,0 % *vs* 74,1 % ; RR 0,52 ; p=0,053). De plus, les patientes recevant le palbociclib ont rapporté significativement plus d'EI de grade 3/4 que celles recevant le placebo (81,1 % *vs* 18,5 % ; p<0,001). [MARMÉ2024] (NP4)

1.3.2.1.3.2. Traitement pour une durée de deux ans

L'essai PALLAS de Mayer *et al*., est une étude randomisée de phase 3, prospective, multicentrique, ouverte et menée dans 406 centres répartis dans 21 pays, qui avait pour objectif de comparer les résultats d'un traitement à base de palbociclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 2 ans chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III.
Pour information, cette étude incluait < 1 % d'hommes, pour cette raison, nous utiliserons le genre féminin pour la synthèse des données.

Les patientes étaient éligibles si elles étaient atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade II ou III, étaient âgées d'au moins 18 ans et avaient un score ECOG de 0 ou 1. Avant la randomisation, les patientes devaient avoir eu une chirurgie mammaire définitive (et une chimiothérapie (néo)adjuvante et/ou radiothérapie, si indiqué). L'inclusion dans l'essai était possible indépendamment de la réponse éventuelle à la CTNA. L'hormonothérapie adjuvante initiale devait avoir débutée dans les 12 mois suivant le diagnostic histologique et l'inclusion dans l'étude devait avoir lieu dans les 6 mois suivant le début de l'hormonothérapie adjuvante.

Les 5 760 patientes (inclusion entre 2015 et 2018) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir une hormonothérapie adjuvante (pendant au moins 5 ans) associée pendant 2 ans à du palbociclib à une dose de 125 mg/jour pendant 21 jours, suivi d'une semaine d'arrêt (groupe palbociclib ; N=2 883) *vs* une hormonothérapie adjuvante seule (groupe contrôle ; N=2 877). Le protocole autorisait des réductions de dose de palbociclib (à 100 mg et 75 mg, une fois par jour, respectivement) et des interruptions, l'arrêt étant requis en cas de neutropénie sévère répétée (grade 3 ou plus). Les patientes qui ont nécessité plus de deux réductions de dose ou plus de quatre semaines d'interruption de dose ont dû interrompre le traitement par le palbociclib. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 55.

Tableau 55 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [MAYER2021]

Caractéristiques cliniques	**Palbociclib + HT adjuvante (N=2 883) N (%)**	**HT adjuvante seule (N=2 877) N (%)**
Âge, années	52 (45–61)	52 (45–60)
≤50	1 309 (45,4)	1304 (45,3)

Stade clinique		
I	8 (0,3)	9 (0,3)
IIA	504 (17,5)	509 (17,7)
IIB	968 (33,6)	951 (33,1)
III	1 402 (48,6)	1 408 (48,9)
Taille tumorale		
T0/T1/Tis/Tx	557 (19,3)	500 (17,4)
T2	1 603 (55,6)	1 636 (56,9)
T3/4	722 (25,0)	741 (25,8)
Statut ganglionnaire		
N0	367 (12,7)	383 (13,3)
N1	1 427 (49,5)	1 415 (49,2)
N2	703 (24,4)	709 (24,6)
N3	385 (13,4)	370 (12,9)
Grade tumoral		
G1	300 (10,4)	313 (10,9)
G2	1 622 (56,3)	1 658 (57,6)
G3	836 (29,0)	767 (26,7)
Gx	122 (4,2)	139 (4,8)
Statut RH		
RE+	2 872 (99,6)	2 867 (99,7)
RP+	2 523 (87,5)	2 555 (88,8)
Statut ménopausique		
Ménopausées (+ périménopausées)	1 312 (45,5)	1 330 (46,2)
Non ménopausées	1 552 (53,8)	1 527 (53,1)
Non applicable (homme) ou inconnu	19 (0,7)	20 (0,7)
Sexe (à la naissance)		
Femme	2 866 (99,4)	2 858 (99,3)
Homme	17 (0,6)	19 (0,7)
Type de chirurgie mammaire		
Mastectomie	1 792 (62,2)	1 778 (61,8)
Conservatrice	1 084 (37,6)	1 093 (38,0)
Combinaison ou inconnue	7 (0,2)	6 (0,2)
Radiothérapie adjuvante	2 558 (88,7)	2 560 (89,0)
CTA/CTNA antérieure	2 384 (82,7)	2 370 (82,4)
HT adjuvante initiale		
IA	1 954 (67,8)	1 918 (66,7)
Tamoxifène	923 (32,0)	949 (33,0)
Non initiée	6 (0,2)	10 (0,3)
SFO	532 (18,5)	604 (21,0)

Abréviations : RH, récepteurs hormonaux ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; HT, hormonothérapie ; IA, inhibiteurs de l'aromatase ; SFO, suppression de la fonction ovarienne

Après un suivi médian de 23,7 mois (IQR 16,9,29-2), en ce qui concerne l'iDFS, 351 patientes ont rapporté un événement (rechute locale ou régionale invasive ipsilatérale, cancer du sein invasif controlatéral, rechute à distance, second cancer invasif primitif d'origine non mammaire, ou décès quelle qu'en soit la cause), 170/2 883 patientes du groupe palbociclib et 181/2 877 patientes du groupe contrôle ; 230/351 (65,5 %) événements rapportés étaient des rechutes à distance (114 dans le groupe palbociclib *vs* 116 dans le groupe contrôle).
Le taux d'iDFS à 3 ans était de 88,2 % (IC 95 % 85,2-90,6) dans le groupe palbociclib *vs* 88,5 % (IC 95 % 85,8-90,7) dans le groupe contrôle, ne montrant ainsi aucune différence statistique entre les deux groupes de traitement (RR 0,93 ; IC 95 % 0,76-1,15 ; p=0,51). L'analyse de sous-groupes n'a montré aucune différence significative entre les groupes de traitement pour l'ensemble des facteurs (stade clinique, taille tumorale, statut ganglionnaire, grade tumoral, recours à une CTA/CTNA antérieure et âge).

Le taux de DRFS à 3 ans était de 89,3 % (IC 95 % 86,3-91,7) dans le groupe palbociclib *vs* 90,7 % (IC 95 % 88,1-92,8) dans le groupe contrôle, ne mettant en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (RR 1,00 ; IC 95 % 0,79-1,27 ; p=0,9997).

Toxicité

Parmi les 5 760 patientes, 5 743 ont été incluses dans l'analyse de sécurité : 2 840 dans le groupe palbociclib et 2 903 dans le groupe contrôle. Des EI ont été observés chez 2 822/2 840 (99,4 %) patientes du groupe palbociclib et chez 2 571/2 903 (88,6 %) patientes du groupe contrôle. Les EI de grade 3/4 les plus fréquents étaient la neutropénie (1 742/2 840 [61,3 %] patientes du groupe palbociclib *vs* 11/2 903 [0,3 %] patientes du groupe contrôle), la leucopénie (857 [30,2 %] *vs* 3 [0,1 %]) et la fatigue (60 [2,1 %] *vs* 10 [0,3 %]).
La neutropénie a été un EI peu fréquent (28 [1,0 %] *vs* 0 [0,0 %]). Parmi les patientes du groupe palbociclib, le taux de neutropénie de grade 3/4 était de 63,1 % (1 487/2 355) chez celles ayant reçu une chimiothérapie *vs* 52,6 % (255/485) chez celles n'ayant pas reçu de chimiothérapie. Aucun décès lié au traitement n'a été observé.
Une analyse post-hoc a montré que la proportion cumulée de patientes nécessitant au moins une réduction de la dose de palbociclib à 100 mg était de 42,2 % (IC 95 % 40,3-44,0) à 6 mois, de 48,9 % (IC 95 % 47,1-50,8) à 12 mois, de 53,5 % (IC 95 % 51,6-55,3) à 18 mois et de 55,4 % (IC 95 % 53,6-57,3) à 24 mois. La proportion cumulée de patientes nécessitant au moins une réduction de la dose de palbociclib à 75 mg était de 17,3 % (IC 95 % 15,9-18,7) à 6 mois, de 25,9 % (IC 95 % 24,3-27,5) à 12 mois, de 30,5 % (IC 95 % 28,8-32,2) à 18 mois et de 34,3 % (IC 95 % 32,4-36,1) à 24 mois.
Une analyse post-hoc des EI spécifiques a montré qu'une pneumopathie interstitielle est survenue chez 15/2 840 (0,5 %) patientes du groupe palbociclib *vs* 5/2 903 (0,2 %) patientes du groupe contrôle. Une thromboembolie veineuse et des EI thrombotiques sont survenus chez 47 (1,7 %) *vs* 20 (0,7 %) patientes.
Des EI graves sont survenus chez 351/2 840 (12,4 %) patientes du groupe palbociclib *vs* 220/2 903 (7,6 %) patientes du groupe contrôle. Les EI graves les plus fréquents ont été les infections

tissulaires (49 [1,7 %] patientes du groupe palbociclib *vs* 29 [1,0 %] du groupe contrôle) et les infections des voies respiratoires supérieures (23 [0,8 %] *vs* 3 [0,1 %]).

Observance

Au moment de l'arrêt des données de cette analyse intermédiaire, la durée médiane observée du traitement par palbociclib était de 18,0 mois (IQR 9,2-23,7) et 725 (25,5 %) des 2 840 patientes recevaient toujours du palbociclib, 916 (32,3 %) avaient terminé le traitement prévu par le protocole et 1 199 (42,2 %) avaient interrompu le traitement prématurément, dont 770 (27,1 %) en raison d'EI. Dans une analyse post-hoc, les taux d'arrêt précoce du palbociclib étaient estimés à 17,8 % (IC 95 % 16,4-19,3) à 6 mois, 29,9 % (IC 95 % 28,2-31,6) à 12 mois, 38,0 % (IC 95 % 36,2-39,8) à 18 mois et 45,1 % (IC 95 % 43,1-47,0) à 24 mois. La durée médiane observée de toutes les hormonothérapies adjuvantes à la date de clôture des données était de 26,1 mois (IQR 19,1-33,1).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante de palbociclib pendant 2 ans n'a pas montré de bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (88,2 % *vs* 88,5 % ; RR 0,93 ; p=0,51) et de DRFS (89,3 % *vs* 90,7 % ; RR 1,00 ; p=0,9997) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. [MAYER2021] (NP1)

Une mise à jour de l'essai PALLAS a été publiée Gnant *et al.*, et présentait des données de survie à plus long terme. Les caractéristiques cliniques des 5 761 patientes incluses dans cette étude, sont présentées dans le Tableau 56.

Tableau 56 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [GNANT2022]

Caractéristiques cliniques	Palbociclib + HT adjuvante (N=2 884) N (%)	HT adjuvante seule (N=2 877) N (%)	Total (N=5 761) N (%)
Stade clinique			
I ou IIA	513 (17,8)	519 (18,0)	1 032 (17,9)
IIB ou III	2 370 (82,2)	2 358 (82,0)	4 728 (82,1)
Inconnu	1 (0,0)	0 (0)	1 (0,0)
Taille tumorale			
T0/T1/Tis/Tx	558 (19,3)	501 (17,4)	1 059 (18,4)
T2	1 603 (55,6)	1 636 (56,9)	3 239 (56,2)
T3/4	722 (25,0)	740 (25,7)	1 462 (25,4)
Inconnue	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)
Statut ganglionnaire			
N0	365 (12,7)	385 (13,4)	750 (13,0)
N1	1 431 (49,6)	1 411 (49,0)	2 842 (49,3)
N2	700 (24,3)	709 (24,6)	1 409 (24,5)

N3	386 (13,4)	372 (12,9)	758 (13,2)
Nx	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)
Inconnu	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)
Grade tumoral			
G1/G2	1 926 (66,8)	1 971 (68,5)	3 897 (67,6)
G3	836 (29,0)	769 (26,7)	1 605 (27,9)
Gx	118 (4,1)	137 (4,8)	255 (4,4)
Inconnu	4 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,1)
CTA/CTNA antérieure			
Non	499 (17,3)	507 (17,6)	1 006 (17,5)
Oui	2 384 (82,7)	2 370 (82,4)	4 754 (82,5)
Inconnu	1 (0,0)	0 (0)	1 (0,0)
Statut ménopausique			
Ménopausées	1 562 (54,2)	1 534 (53,3)	3 096 (53,7)
Non ménopausées (+ périménopausées)	1 303 (45,2)	1 323 (46,0)	2 626 (45,6)
Non applicable (homme)	17 (0,6)	19 (0,7)	36 (0,6)
Inconnu	2 (0,1)	1 (0,0)	3 (0,1)
Sexe (à la naissance)			
Femme	2 867 (99,4)	2 858 (99,3)	5 725 (99,4)
Homme	17 (0,6)	19 (0,7)	36 (0,6)

Abréviations : HT, hormonothérapie ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante

Une CTNA a été administrée à 1 939 (33,7 %) patientes et 2 875 (49,9 %) ont reçu une CTA avant la randomisation. Les patientes ont reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA (N=3 872 [67,2 %]) ou de tamoxifène (N=1 872 [32,5 %]) et 1 243 patientes (21,6 %) ont reçu simultanément une SFO.

Le suivi médian pour cette analyse était de 31 mois (IQR, 24,5-37,3 mois).
En ce qui concerne l'iDFS, 516 (9,0 %) patientes ont rapporté un évènement (rechute locale ou régionale invasive ipsilatérale, cancer du sein invasif controlatéral, rechute à distance, second cancer invasif primitif d'origine non mammaire, ou décès quelle qu'en soit la cause), 253 (8,8 %) dans le groupe palbociclib et 263 (9,1 %) dans le groupe contrôle. Les premiers évènements ont été des métastases à distance chez 356 (6,2 %) patientes, un second cancer invasif primitif d'origine non mammaire chez 67 (1,2 %) patientes, des rechutes locales ou régionales, un cancer du sein invasif controlatéral ou un décès sans rechute antérieure du cancer chez < 1 % des patientes. Cent soixante-seize (3,1 %) patientes sont décédées au cours de la période d'observation, dont 100 (3,5 %) dans le groupe palbociclib et 76 (2,6 %) dans le groupe contrôle.

Le taux d'iDFS à 4 ans était de 84,2 % dans le groupe palbociclib *vs* 84,5 % dans le groupe contrôle, ne montrant ainsi aucune différence statistique entre les deux groupes de traitement (RR 0,96 ; IC 95 % 0,81-1,14 ; p=0,65). L'analyse de sous-groupes n'a montré aucune différence significative entre les groupes de traitement pour l'ensemble des facteurs (stade clinique, taille tumorale, statut ganglionnaire, grade tumoral, recours à une CTA/CTNA antérieure et âge).

Aucune différence significative à 4 ans n'a été mise en évidence entre les groupes palbociclib et contrôle, en ce qui concerne l'iBCFI (85,4 % *vs* 86 % ; RR 0,99 ; IC 95 % 0,82-1,19), la DRFS (86,2 % *vs* 87,8 % ; RR 1,05 ; IC 95 % 0,87-1,28), la LRFS (96,8 % *vs* 95,4 % ; RR 0,84 ; IC 95 % 0,57-1,23) et l'OS (93,8 % *vs* 95,2 % ; RR 1,32 ; IC 95 % 0,98-1,78).

Observance

Au cours des 2 ans de traitement par palbociclib, un total de 55,2 % (IC 95 % 53,3-57,0) et 33,4 % (IC 95 % 31,7-35,1) des patientes ont dû réduire leur dose quotidienne à 100 mg et à 75 mg, respectivement. De plus, l'incidence cumulée des arrêts précoces du palbociclib était de 44,9 % (IC 95 % 43,1-46,7), mais aucun bénéfice significatif en termes d'iDFS à 4 ans n'a été montré pour les patientes ayant reçu une longue durée de palbociclib par rapport à celles ayant connu un arrêt précoce.

Toxicité

Parmi les 5 761 patientes, 5 743 (2 841 dans le groupe palbociclib et 2 902 dans le groupe contrôle) ont commencé le traitement et ont été incluses dans l'analyse de sécurité. Au total, 2 826 (99,5 %) patientes du groupe palbociclib et 2 604 (89,7 %) patientes du groupe contrôle ont rapporté au moins un EI. Le nombre respectif des EI graves étaient de 369 (13,0 %) pour le groupe palbociclib et de 229 (7,9 %) pour le groupe contrôle.

Les EI les plus fréquents chez les patientes du groupe palbociclib étaient la neutropénie (83,5 %), la leucopénie (55,1 %) et la fatigue (41,0 %) et ont été moins fréquents chez les patientes du groupe contrôle (5 %, 7,5 % et 19,3 %, respectivement). Les autres EI plus fréquents chez les patientes du groupe palbociclib que chez celles du groupe contrôle ont été l'infection des voies respiratoires supérieures (29,5 % *vs* 16,6 %), l'anémie (23,5 % *vs* 5,5 %), la thrombocytopénie (21,8 % *vs* 1,7 %) et l'alopécie (18,0 % *vs* 5,1 %). Aucun des 176 décès survenus au cours de l'essai n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante de palbociclib pendant 2 ans n'a pas montré de bénéfice significatif à 4 ans en termes d'iDFS (84,2 % *vs* 84,5 % ; RR 0,96 ; p=0,65), d'iBCFI (85,4 % *vs* 86 % ; RR 0,99), de DRFS (86,2 % *vs* 87,8 % ; RR 1,05), de LRFS (96,8 % *vs* 95,4 % ; RR 0,84) et d'OS (93,8 % *vs* 95,2 % ; RR 1,32) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. [GNANT2022] (NP1)

L'étude de Mayer *et al*., avait pour objectif d'étudier les arrêts précoces du palbociclib chez les patientes inclus dans l'essai PALLAS.

Toutes les patientes de l'étude ont été évaluées mensuellement pendant les 3 premiers mois du protocole de traitement, avec une numération sanguine complète et des analyses chimiques toutes les 2 semaines pendant les 8 premières semaines. Par la suite, les patientes ont été examinées tous

les trois mois pendant les deux premières années de l'essai (phase de traitement). Une réduction de la dose de palbociclib était autorisée par le protocole : une neutropénie de grade 3 sans complication a nécessité l'arrêt du palbociclib jusqu'au rétablissement d'un grade 2 ou moins, avec reprise au même niveau de dose pour la première occurrence. L'arrêt du traitement par le palbociclib a été nécessaire en cas de quatrième épisode de neutropénie.

La fréquence des arrêts précoces du traitement prévu par le protocole a été surveillée en permanence jusqu'à l'arrêt des données. Les taux d'arrêt précoce du palbociclib (définis comme l'arrêt du palbociclib avant la fin du traitement prévu de 2 ans) ont été recensés tous les 6 mois. En outre, les raisons de l'arrêt précoce ont été classées en raisons définies par le protocole (c'est-à-dire neutropénie récurrente de grade 3 telle que décrite ou autre toxicité persistante malgré la modification de la dose, retards chirurgicaux et événement d'iDFS) et en raisons non définies par le protocole (c'est-à-dire décision de la patiente/prescripteur d'arrêter le traitement sans toxicité définie par le protocole, non-conformité et retrait du consentement éclairé). Les motifs d'interruption pour chaque patiente ont été déterminés par l'équipe de direction de l'étude en temps réel lors d'appels réguliers et n'ont pas été enregistrés dans la base de données de l'essai clinique.

Au moment de la clôture des données, la population d'analyse de l'étude, définie comme les patientes ayant commencé le traitement prévu par le protocole, était de 5 743 patientes : 2 840 dans le groupe palbociclib et 2 903 dans le groupe contrôle. Au total, 1 199 patientes (42,2 %) ont arrêté le palbociclib (Tableau 57) avant la durée prévue de 2 ans, dont 772 (27,2 %) en raison d'EI (définis par le protocole et non définis par le protocole combinés). Parmi les patientes ayant interrompu leur traitement pour cause d'EI, les raisons les plus fréquentes étaient la neutropénie (N=461 ; 59,7 %) et la fatigue (N=71 ; 9,2 %).

Tableau 57 : Raisons d'arrêt précoce du palbociclib chez les patientes de l'étude [MAYER2022]

Statut de la patiente	**Groupe palbociclib + HT adjuvante N (%)**
Palbociclib initié	2 840
Palbociclib en cours à la date de clôture des données	716 (25,2)
Palbociclib terminé conformément au protocole	925 (32,6)
Arrêt précoce du palbociclib	1 199 (42,2)
EI (incluant les toxicités inacceptables)	772 (27,2)
Non observance/non adhésion du patient	134 (4,7)
Rechute de la maladie/seconde tumeur maligne	101 (3,6)
Retrait du consentement éclairé	98 (3,5)
Autres raisons	94 (3,3)

Abréviations : HT, hormonothérapie ; EI, effets indésirables

Une analyse post-hoc a montré que les taux d'arrêt précoce du palbociclib étaient estimés à 17,9 % (IC 95 % 16,5-19,3) à 6 mois, 30,0 % (IC 95 % 28,3-31,7) à 12 mois, 38,0 % (IC 95 % 36,2-39,8) à 18 mois et 44,9 % (IC 95 % 42,9-46,8) à 24 mois.

Une analyse multivariée a montré que certains paramètres étaient significativement associés à des taux d'arrêt précoce plus élevés :

- un âge élevé (RR 1,08 ; IC 95 % 1,01-1,15 ; p=0,0163) ;
- une origine asiatique *vs* origine caucasienne (RR 1,69 ; IC 95 % 1,31-2,19 ; p<0,0001) ;
- un statut ganglionnaire plus faible (N3 *vs* N0 : RR 0,54 ; IC 95 % 0,42-0,70 ; p<0,0001) ;
- une taille tumorale plus faible (T2 *vs* T0/T1/Tis/Tx : RR 0,84 ; IC 95 % 0,71-0,98 ; p=0,0269).

Au total, 1 549 patientes (55 %) ont dû réduire la dose de palbociclib à 100 mg et 928 (32,7 %) ont dû la réduire encore à 75 mg, à un moment du traitement. Au cours des trois premiers mois, la dose a été réduite à 100 mg chez 953 (33,6 %) patientes et à 75 mg chez 154 (5,4 %). Parmi les 772 patientes ayant arrêté le traitement pour cause de toxicité, seules 476 (62 %) avaient une dose de 75 mg au moment de l'arrêt du traitement, ce qui suggère que certains arrêts ont eu lieu sans une réduction maximale de la dose.
Une analyse multivariée a montré que certains paramètres étaient significativement associés à une réduction de la dose de palbociclib de 125 mg à 100 mg :

- une origine asiatique *vs* origine caucasienne (RR 2,00 ; IC 95 % 1,60-2,50 ; p<0,0001) ;
- une origine non hispanique ou latine (hispanique ou latine *vs* autres : RR 0,77 ; IC 95 % 0,59-1,00 ; p=0,0481) ;
- le recours à une chimiothérapie antérieure *vs* non (RR 1,34 ; IC 95 % 1,14-1,56 ; p=0,0003) ;
- un score ECOG faible (1 *vs* 0/inconnu : RR 0,85 ; IC 95 % 0,74-0,98).

Des résultats similaires pour la réduction de la dose de 100 mg à 75 mg ont été montrés (données non communiquées).

Aucune relation significative n'a été observée entre une durée plus longue de traitement par palbociclib et l'amélioration de l'iDFS, bien que les résultats aient été limités par le faible nombre d'événements. L'intensité médiane de l'exposition au palbociclib dans le groupe palbociclib était de 69,6 % (1er quartile = 34,6 % ; 3ème quartile = 95,4 %).
Les patientes du groupe palbociclib ayant eu une intensité d'exposition ≥ 70 % n'ont pas montré d'amélioration significative de l'iDFS par rapport aux patientes ayant eu une intensité d'exposition < 70 %, bien qu'encore une fois, l'analyse ait été limitée par le faible nombre d'événements.

Une analyse per-protocole de l'iDFS a été réalisée uniquement chez les 5 535 patientes ayant été observantes au traitement (sans interruption non définie par le protocole). Cette analyse n'a montré aucun bénéfice significatif chez les patientes du groupe palbociclib par apport aux patientes du groupe contrôle (RR 0,89 ; IC 95 % 0,72-1,11).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans + palbociclib pendant 2 ans, l'arrêt précoce et les réductions de dose du palbociclib ont été significativement associés à certains paramètres cliniques (âge élevé, origine asiatique, absence d'atteinte ganglionnaire et faible taille tumorale). De plus, chez les patientes observantes, celles du groupe palbociclib n'ont pas montré d'amélioration significative de l'iDFS par rapport à celles du groupe contrôle (RR 0,89). [MAYER2022] (NP4)

L'étude de Naughton *et al*., avait pour objectifs d'étudier la QoL et la sévérité des symptômes des patientes incluses dans l'essai PALLAS.

Les patientes ont rempli tous les questionnaires au format papier lors de visites planifiées et avant toute discussion sur leur état de santé actuel avec le personnel soignant. Les patientes pouvaient à tout moment refuser de remplir un questionnaire. Les données ont été collectées à 8 moments distincts : au jour 1 des cycles 1, 2, 3, 6, 12, 18 et 24 et une fois à 3 ans. Les critères d'évaluation étaient le score global d'état de santé/QoL mesuré par le questionnaire EORTC QLQC30, le score du questionnaire « Brief Fatigue Inventory » (BFI), les scores d'intensité et d'interférence de la douleur du questionnaire « Modified Brief Pain Inventory » (mBPI), le score d'alopécie du questionnaire EORTC-QLQ-BR23 et les scores de symptômes de bouffées de chaleur, de problèmes vaginaux et de douleurs musculosquelettiques du questionnaire BCPT20.
En plus des analyses préspécifiées, une analyse post-hoc a été réalisée afin d'estimer les fonctions d'incidence cumulée dans chaque bras pour calculer les taux d'incidence cumulée (c'est-à-dire le temps écoulé avant l'aggravation initiale) de toute aggravation cliniquement significative d'un PRO. Pour chacun des huit PRO évalués, toutes les données disponibles jusqu'au cycle 24 ont été utilisées dans l'analyse. Un changement qui était > 0,5 (les valeurs les plus élevées sont les pires) a été considéré comme une aggravation cliniquement significative, sauf pour le score de l'état de santé global EORTC QLQ-C30 (les valeurs les plus élevées sont les meilleures) pour lequel un changement < 0,5 a été considéré comme une aggravation cliniquement significative.

Dans cette analyse, 81 % des patientes de l'essai PALLAS (4 688/5 761) ont été incluses et leurs caractéristiques cliniques sont présentées dans le Tableau 58.

Tableau 58 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude de QoL [NAUGHTON2025]

Caractéristiques cliniques	**N=4 688 N (%)**
Âge, années	
Médiane	52
Intervalle	22,0-90,0
IQR	45,0-61,0
≤50	2 122 (45,3)
>50	2 566 (54,7)
Statut ménopausique	
Ménopausées	2 525 (53,9)
Non ménopausées	2 132 (45,5)
Non applicable (hommes)	29 (0,6)
Inconnu	2 (0,0)
Sexe (à la naissance)	
Femmes	4 659 (99,4)
Hommes	29 (0,6)
Stade clinique	
I	16 (0,3)

IIA	871 (18,6)
IIB	1 523 (32,5)
III	2 278 (48,6)
Taille tumorale	
T0/T1/Tis/Tx	901 (19,2)
T2	2 593 (55,3)
T3/4	1 194 (25,5)
Statut ganglionnaire	
N0	623 (13,3)
N1	2 313 (49,3)
N2	1 148 (24,5)
N3	603 (12,9)
NX	1 (0,0)
Grade histologique	
G1	508 (10,8)
G2	2 650 (56,5)
G3	1 342 (28,6)
GX	185 (3,9)
Inconnu	3 (0,1)
Statut RE	
Positif	4 670 (99,6)
Négatif	16 (0,3)
Inconnu	2 (0,0)
Statut RP	
Positif	4 123 (87,9)
Négatif	497 (10,6)
Inconnu	68 (1,5)
Hormonothérapie néoadjuvante	
Oui	93 (2,0)
Non	4 595 (98,0)
Type d'hormonothérapie néoadjuvante	
IA	81 (1,7)
Tamoxifène	9 (0,2)
Autre	3 (0,1)
Type de chirurgie mammaire	
Conservatrice	1 787 (38,1)
Mastectomie	2 890 (61,6)
Les deux	11 (0,2)
Chimiothérapie antérieure	
Oui	3 888 (82,9)
Non	800 (17,1)
CTNA	1 613 (34,4)

CTA	2 328 (49,7)
Type de chimiothérapie	
À base d'anthracycline	3 387 (72,2)
Sans anthracycline	729 (15,6)
Autre	27 (0,6)
Radiothérapie antérieure	
Oui	4 170 (89,0)
Non	518 (11,0)

Abréviations : RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; IA, inhibiteurs de l'aromatase ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; CTA, chimiothérapie adjuvante

Après ajustement des facteurs de confusion potentiels, les différences moyennes entre les groupes hormonothérapie adjuvante + palbociclib et hormonothérapie adjuvante seule au cours de la période initiale de traitement de 2 ans n'ont montré aucune différence cliniquement significative pour chacun des huit critères d'évaluation : score global d'état de santé/QoL EORTC QLQC30 (71,7 *vs* 74,0), score BFI (2,3 *vs* 2,1), score d'intensité de la douleur mBPI (2,3 *vs* 2,4), score d'interférence de la douleur mBPI (1,7 *vs* 1,7), score d'alopécie EORTC QLQ-BR23 (1,4 *vs* 1,3), score de bouffées de chaleur (1,2 *vs* 1,2), score de problèmes vaginaux (0,8 *vs* 0,8), score de douleurs musculosquelettiques (1,2 *vs* 1,3).

L'analyse post-hoc, qui avait pour but d'évaluer le délai de survenue d'une aggravation cliniquement significative des symptômes pour les patientes au cours de la période de 2 ans de traitement par palbociclib, a montré que pour les huit indicateurs PRO, le délai d'aggravation des symptômes était précoce dans l'essai, entre 15 % et 35 % des patientes ayant connu une aggravation au cours des trois premiers mois, et l'incidence cumulée a augmenté pour atteindre 40 % à 60 % au 22ème mois. L'incidence cumulée de l'aggravation était significativement plus élevée dans le groupe palbociclib + hormonothérapie adjuvante pour la QoL (p<0,0001), la fatigue (p<0,0001) et l'alopécie (p<0,0001), tandis que l'incidence cumulée de l'aggravation était significativement plus élevée dans le groupe hormonothérapie adjuvante seule pour l'intensité de la douleur mBPI (p<0,0001), l'interférence de la douleur mBPI (p=0,0270) et les douleurs musculosquelettiques (p=0,0026). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence cumulée de l'aggravation des bouffées de chaleur (p=0,78) ou des problèmes vaginaux (p=0,612).
Pour la plupart des huit critères d'évaluation, les courbes d'incidence cumulée des deux groupes de traitement ont augmenté parallèlement au cours du temps, à l'exception du score d'alopécie, pour lequel les patientes du groupe palbociclib + hormonothérapie adjuvante ont signalé une aggravation plus importante des symptômes que celles du groupe hormonothérapie adjuvante seule, en particulier après 9 mois de traitement.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III, celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans + palbociclib pendant 2 ans n'ont pas rapporté de détérioration de la QoL ou d'aggravation des symptômes cliniquement significative par rapport aux patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante seule. [NAUGHTON2025] (NP1)

1.3.2.1.4. Abémaciclib

1.3.2.1.4.1. Traitement pour une durée de deux ans

L'essai MonarchE de Johnston *et al*., est un essai randomisé de phase 3 ouvert, international qui avait pour objectif de comparer les résultats d'un traitement à base d'abémaciclib + hormonothérapie adjuvante (tamoxifène, torémifène ou IA ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 2 ans chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III avec des ganglions positifs et à haut risque.
Pour information, cette étude incluait < 1 % d'hommes, pour cette raison, nous utiliserons le genre féminin pour la synthèse des données.

Les patientes étaient éligibles si elles étaient âgées d'au moins 18 ans et atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2-. Les patientes à haut risque étaient définies comme ayant au moins quatre ganglions axillaires pathologiques positifs ou un à trois ganglions axillaires positifs et au moins un des critères suivants : taille tumorale ≥ 5 cm, grade histologique 3 ou taux de Ki-67 ≥ 20%. Les patientes pouvaient avoir reçu jusqu'à 12 semaines d'hormonothérapie adjuvante après le dernier traitement (hormis une hormonothérapie adjuvante) avant la randomisation et devaient avoir été randomisées dans les 16 mois suivant la chirurgie du cancer du sein. La radiothérapie et la chimiothérapie (adjuvante ou néoadjuvante) étaient autorisées, mais pas obligatoires.

Les 5 637 patientes incluses dans l'étude (inclusion entre 2017 et 2019) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir une hormonothérapie adjuvante (pendant au moins 5 ans) associée pendant 2 ans à de l'abémaciclib à une dose de 150 mg deux fois par jour (groupe abémaciclib ; N=2 808) *vs* une hormonothérapie adjuvante seule (groupe contrôle ; N=2 829). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 59.

Tableau 59 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [JOHNSTON2020]

Caractéristiques cliniques	Abémaciclib + HT adjuvante (N=2 808) N (%)	HT adjuvante seule (N=2 829) N (%)
Âge, années		
Médiane (intervalle)	51 (23-89)	51 (22-86)
<65	2 371 (84,4)	2 416 (85,4)
≥65	437 (15,6)	413 (14,6)
Sexe à la naissance		
Femme	2 787 (99,3)	2 814 (99,5)
Homme	21 (0,7)	15 (0,5)
Statut RH		
RE+	2 782 (99,1)	2 807 (99,2)
RE-	16 (0,6)	17 (0,6)
RP+	2 421 (86,2)	2 453 (86,7)

RP-	298 (10,6)	294 (10,4)
Statut ménopausique[a,b]		
Non ménopausées	1 221 (43,5)	1 232 (43,5)
Ménopausées	1 587 (56,5)	1 597 (56,5)
Chimiothérapie antérieure		
CTNA	1 039 (37,0)	1 048 (37,0)
CTA	1 642 (58,5)	1 647 (58,2)
Aucune	127 (4,5)	134 (4,7)
Nombre de ganglions positifs		
0	7 (0,2)	7 (0,2)
1-3	1 119 (39,9)	1 143 (40,4)
≥4	1 680 (59,8)	1 679 (59,3)
Grade histopathologique au diagnostic		
1	209 (7,4)	215 (7,6)
2	1 373 (48,9)	1 395 (49,3)
3	1 090 (38,8)	1 066 (37,7)
Non effectué	126 (4,5)	140 (4,9)
Taille tumorale pathologique, cm		
<2	780 (27,8)	765 (27,0)
2-5	1 369 (48,8)	1 419 (50,2)
≥5	610 (21,7)	612 (21,6)
Taux de ki-67, %		
<20	953 (33,9)	973 (34,4)
≥20	1 262 (44,9)	1 233 (43,6)
Stade clinique		
IA	2 (0,1)	1 (0,0)
IIA	323 (11,5)	353 (12,5)
IIB	389 (13,9)	387 (13,7)
IIIA	1 027 (36,6)	1 024 (36,2)
IIIB	104 (3,7)	91 (3,2)
IIIC	950 (33,8)	962 (34,0)
Radiothérapie antérieure	2 680 (95,4)	2 700 (95,4)
Néoadjuvante	71 (2,5)	82 (2,9)
Adjuvante	2 620 (93,3)	2 628 (92,9)
Chimiothérapie antérieure		
Néoadjuvante		
Taxane	49 (1,7)	38 (1,3)
Anthracycline	71 (2,5)	58 (2,1)
Taxane + anthracycline	904 (32,2)	931 (32,9)
Adjuvante		
Taxane	168 (6,0)	152 (5,4)
Anthracycline	80 (2,8)	85 (3,0)

Taxane + anthracycline	1 445 (51,5)	1 451 (51,3)
HT adjuvante initiale	N=2 791	N=2 800
Tamoxifène	857 (30,7)	898 (32,1)
Tamoxifène + SFO	192 (6,9)	232 (8,3)
Torémifène	6 (0,2)	11 (0,4)
IA	1 928 (69,1)	1 891 (67,5)
IA + SFO	410 (14,7)	386 (13,8)
Létrozole	1 092 (39,1)	1 046 (37,4)
Anastrozole	611 (21,9)	617 (22,0)
Exémestane	225 (8,1)	228 (8,1)
SFO	606 (21,7)	627 (22,4)

Abréviations : RH, récepteurs hormonaux ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; IA, inhibiteurs de l'aromatase ; SFO, suppression de la fonction ovarienne ; HT, hormonothérapie

[a]Par système interactif de réponse en ligne.
[b]Le statut ménopausique est déterminé au moment du diagnostic, et tous les hommes sont considérés comme ménopausés.

Au moment de la clôture des données, 707 (12,5 %) patientes avaient terminé les 2 ans d'abémaciclib et 4 101 (72,8 %) patientes étaient encore sous traitement. La durée médiane de suivi était d'environ 15,5 mois dans les deux bras.

En ce qui concerne l'iDFS, 323 patientes ont présenté un événement (rechute invasive ipsilatérale du cancer du sein, rechute invasive locale/régionale du cancer du sein, rechute à distance, décès quelle qu'en soit la cause, cancer du sein invasif controlatéral ou second cancer primitif invasif non mammaire), 136 (4,8 %) dans le groupe abémaciclib et 187 (6,6 %) dans le groupe contrôle et dont la plupart étaient des rechutes à distance (87 dans le groupe abémaciclib et 138 dans le groupe contrôle).
Les patientes du groupe abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 2 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,75 ; IC 95 % 0,60-0,93 ; p=0,01), avec des taux de 92,2 % *vs* 88,7 %, respectivement.
Les patientes du groupe abémaciclib ont également présenté un bénéfice significatif en termes de DRFS à 2 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,72 ; IC 95 % 0,56-0,92 ; p=0,01), avec des taux de 93,6 % *vs* 90,3 %, respectivement. Les principaux sites de rechute à distance étaient les os, le foie et les poumons.
Les données d'OS n'étaient pas matures, 39 (1,4 %) décès ayant été observés dans le groupe abémaciclib et 37 (1,3 %) dans le groupe contrôle.

<u>Toxicité</u>

Au total, 5 591 patientes (2 791 dans le groupe abémaciclib et 2 800 dans le groupe contrôle) ont été incluses dans l'analyse de sécurité. La durée médiane de traitement par l'hormonothérapie adjuvante était d'environ 15 mois dans chaque bras. La durée médiane de traitement par abémaciclib était de 14 mois.

Des ajustements de la dose d'abémaciclib en raison d'EI ont été effectués chez 1 901 patientes (68,1 %) : omissions de dose pour 56,9 % et réductions de dose pour 41,2 %. Dans le groupe abémaciclib, 463 patientes (16,6 %) ont arrêté l'abémaciclib en raison d'EI, dont 306 étaient toujours traitées par hormonothérapie adjuvante lorsque l'abémaciclib a été arrêté. Au total, 172 patientes (6,2 %) ont arrêté les deux traitements (dont 157 en même temps) en raison d'EI. Dans le groupe contrôle, 21 patientes (0,8 %) ont arrêté l'hormonothérapie adjuvante en raison d'EI.

Au total, 5 141 patientes ont présenté au moins un EI survenu au cours du traitement (97,9 % dans le groupe abémaciclib et 86,1 % dans le groupe contrôle). Les EI les plus fréquents étaient la diarrhée, la neutropénie et la fatigue dans le groupe abémaciclib et l'arthralgie, les bouffées de chaleur et la fatigue dans le groupe contrôle. Des évènements thromboemboliques veineux ont été signalés chez 2,3 % des patientes du groupe abémaciclib et 0,5 % du groupe contrôle (embolie pulmonaire : 0,9 % *vs* 0,1 %). Une pneumopathie interstitielle est survenue chez 2,7 % des patientes du groupe abémaciclib (0,3 % de grade 3) et chez 1,2 % des patientes du groupe contrôle (une patiente de grade 3).

Des EI de grade ≥ 3 sont survenus chez 45,9 % des patientes du groupe abémaciclib et chez 12,9 % des patientes du groupe contrôle. Des EI graves sont survenus chez 12,3 % des patientes du groupe abémaciclib et chez 7,2 % des patientes du groupe contrôle, l'EI grave le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes étant la pneumonie (0,8 % et 0,5 %, respectivement). Bien que le nombre d'EI de grade ≥ 3 ait été plus élevé dans le groupe abémaciclib, cela ne s'est pas traduit par une augmentation proportionnelle des EI graves.

Les décès survenus pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'étude étaient équilibrés entre les bras, avec 14 (0,5 %) dans chaque bras. Dans le groupe abémaciclib, 11 étaient dus à des EI (dont deux, une diarrhée et une pneumonite, étaient considérés comme possiblement liés au traitement) contre 7 dus à des EI dans le groupe contrôle.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante d'abémaciclib pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 2 ans en termes d'iDFS (92,2 % *vs* 88,7 % ; RR 0,75 ; p=0,01) et de DRFS (93,6 % *vs* 90,3 % ; RR 0,72 ; p=0,01) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. [JOHNSTON2020] (NP1)

L'étude d'Harbeck *et al*., a apporté une mise à jour de l'essai MonarchE comportant des données de survie à plus long terme ainsi qu'une analyse en sous-populations en fonction du taux de Ki-67 des patientes.

Après un suivi médian de 19 mois (contre 15,5 mois lors de la première analyse), les patientes du groupe abémaciclib ont présenté une amélioration du bénéfice significatif en termes d'iDFS à 2 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,71 ; IC 95 % 0,58-0,87 ; p<0,001), avec des taux de 92,3 % *vs* 89,3 %, respectivement.
De même, les patientes du groupe abémaciclib ont également présenté une amélioration du bénéfice significatif en termes de DRFS à 2 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,69 ; IC 95 % 0,55-0,86 ; p<0,001), avec des taux de 93,8 % *vs* 90,8 %, respectivement.

Après un suivi médian de 8 mois supplémentaires, le pourcentage de patientes ayant terminé la période de traitement est passé de 40,9 % à 89,6 %, dont 4 071 (72,2 %) ayant terminé le traitement assigné et 982 (17,4 %) ayant interrompu prématurément le traitement.

Après un suivi médian de 27 mois, les patientes du groupe abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,70 ; IC 95 % 0,59-0,82 ; p<0,0001), avec des taux de 88,8 % *vs* 83,4 %, respectivement. Une analyse de sous-groupes a confirmé l'avantage de l'association abémaciclib + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule en fonction de l'ensemble des paramètres étudiés (nombre de ganglions positifs, grade histologique, taille tumorale, recours à une chimiothérapie antérieure, statut ménopausique, âge, statut RP, stade clinique, score ECOG, origine et région géographique).

Les patientes du groupe abémaciclib ont également présenté un bénéfice significatif en termes de DRFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,69 ; IC 95 % 0,57-0,83 ; p<0,0001), avec des taux de 90,3 % *vs* 86,1 %, respectivement. Une analyse de sous-groupes a confirmé l'avantage de l'association abémaciclib + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule en fonction de l'ensemble des paramètres étudiés (nombre de ganglions positifs, grade histologique, taille tumorale, recours à une chimiothérapie antérieure, statut ménopausique, âge, statut RP, stade clinique, score ECOG, origine et région géographique).

Les données d'OS restaient immatures en raison d'un nombre d'évènements requis non atteints au moment de cette analyse.

Les estimations par année du RR pour l'iDFS ont montré une augmentation constante du bénéfice apporté par l'abémaciclib au cours du temps : 0-1 an (RR 0,80 ; IC 95 % 0,59-1,03) 1-2 ans (RR 0,68 ; IC 95 % 0,52-0,87) et > 2 ans (RR 0,60 ; IC 95 % 0,40-0,86).
De même, les estimations par année du RR pour la DRFS ont montré une augmentation du bénéfice apporté par l'abémaciclib au cours des 2 premières années puis une stabilisation : 0-1 an (RR 0,73 ; IC 95 % 0,52-0,99), 1-2 ans (RR 0,68 ; IC 95 % 0,51-0,88) et > 2 ans (RR 0,69 ; IC 95 % 0,45-1,03).

Analyses de survie en fonction du taux de Ki-67

Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans la population en ITT avec un taux élevé de Ki-67 (≥ 20%) sont présentées dans le Tableau 60.

Tableau 60 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans la population en ITT avec un taux élevé de Ki-67 (≥ 20%) [HARBECK2021]

Caractéristiques cliniques	Population en ITT Ki-67 élevé (≥ 20 %)	
	Abémaciclib + HT adjuvante (N=1 262) N (%)	HT adjuvante seule (N=1 236) N (%)
Âge, années		
Médiane (intervalle)	51 (23-88)	51 (24-86)
<65	1 095 (86,8)	1 070 (86,6)
≥65	167 (13,2)	166 (13,4)

Sexe à la naissance		
Femme	1 250 (99,0)	1 227(99,3)
Homme	12 (1,0)	9 (0,7)
Statut RH		
RE+	1 251 (99,1)	1 224 (99,0)
RE-	8 (0,6)	11 (0,9)
RP+	1 062 (84,2)	1 043 (84,4)
RP-	165 (13,1)	152 (12,3)
Statut ménopausique[a,b]		
Non ménopausées	575 (45,6)	564 (45,6)
Ménopausées	687 (54,4)	672 (54,4)
Chimiothérapie antérieure		
CTNA	457 (36,2)	472 (38,2)
CTA	749 (59,4)	704 (57,0)
Aucune	56 (4,4)	60 (4,9)
Nombre de ganglions positifs		
0	2 (0,2)	2 (0,2)
1-3	672 (53,2)	668 (54,0)
≥4	588 (46,8)	566 (45,8)
Grade histopathologique au diagnostic		
1	60 (4,8)	53 (4,3)
2	546 (43,3)	531 (43,0)
3	605 (47,9)	590 (47,7)
Non effectué	49 (3,9)	56 (4,5)
Taille tumorale pathologique, cm		
<2	384 (30,4)	371 (30,0)
2-5	664 (52,6)	663 (53,6)
≥5	199 (15,8)	185 (15,0)
Taux de Ki-67, %		
<20	-	-
≥20	1 262 (100,0)	1 236 (100,0)
Stade clinique		
IA	2 (0,2)	0 (0,0)
IIA	225 (17,8)	235 (19,0)
IIB	258 (20,4)	252 (20,4)
IIIA	356 (28,2)	340 (27,5)
IIIB	37 (2,9)	34 (2,8)
IIIC	379 (30,0)	367 (29,7)

Abréviations : ITT, intention de traiter ; RH, récepteurs hormonaux ; RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; HT, hormonothérapie

[a]Par système interactif de réponse en ligne.
[b]Le statut ménopausique est déterminé au moment du diagnostic, et tous les hommes sont considérés comme ménopausés.

Après un suivi médian de 19 mois, les patientes de la population en ITT avec un Ki-67 ≥ 20 % traitées par abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 2 ans par rapport aux patientes non traitées par abémaciclib (RR 0,69 ; IC 95 % 0,52-0,92 ; p=0,0111), avec des taux de 91,6 % *vs* 87,1 %, respectivement.
Après un suivi médian de 27 mois, les patientes de la population en ITT avec un Ki-67 ≥ 20 % traitées par abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (86,8 % *vs* 80,8 % ; RR 0,66 ; IC 95 % 0,52-0,84 ; p=0,0006) et de DRFS (88,3 % *vs* 84,3 % ; RR 0,64 ; IC 95 % 0,49-0,83 ; p=0,0006) par rapport aux patientes non traitées par abémaciclib.

<u>Données de survie dans la cohorte 1</u>

Une deuxième cohorte, nommée cohorte 1 (91 % de la population en ITT), a inclus les patientes ayant au moins quatre ganglions axillaires positifs ou un à trois ganglions axillaires positifs et au moins un des critères suivants : taille tumorale ≥ 5 cm ou grade histologique 3. Cette cohorte était composée de 5 120 patientes : 2 555 dans le groupe abémaciclib et 2 565 dans le groupe contrôle.

Une analyse de l'iDFS et de la DRFS a également était menée dans cette cohorte en fonction du taux de Ki-67 : élevé (groupe abémaciclib N=1 017 ; groupe contrôle N=986) ou faible (groupe abémaciclib N=946 ; groupe contrôle N=968).

Après un suivi médian de 19 mois, les patientes avec un Ki-67 ≥ 20 % traitées par abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 2 ans par rapport aux patientes non traitées par abémaciclib (RR 0,64 ; IC 95 % 0,48-0,87 ; p=0,0042), avec des taux de 91,3 % *vs* 86,1 %, respectivement.
Après un suivi médian de 19 mois, les patientes avec un Ki-67 < 20 % traitées par abémaciclib n'ont pas présenté de bénéfice significatif en termes d'iDFS à 2 ans par rapport aux patientes non traitées par abémaciclib (RR 0,69 ; IC 95 % 0,46-1,02 ; p=0,059), avec des taux de 94,8 % *vs* 92,0 %, respectivement.

Après un suivi médian de 27 mois, les patientes avec un Ki-67 ≥ 20 % traitées par abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (86,1 % *vs* 79,0 % ; RR 0,63 ; IC 95 % 0,49-0,80 ; p=0,0002) et de DRFS (87,8 % *vs* 82,6 % ; RR 0,60 ; IC 95 % 0,46-0,79 ; p=0,0002) par rapport aux patientes non traitées par abémaciclib.

Après un suivi médian de 27 mois, les patientes avec un Ki-67 < 20 % traitées par abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (91,7 % *vs* 87,2 % ; RR 0,70 ; IC 95 % 0,51-0,98 ; p=0,036) et de DRFS (93,1 % *vs* 89,1 % ; RR 0,68 ; IC 95 % 0,47-0,98) par rapport aux patientes non traitées par abémaciclib.

Ces résultats suggèrent que le bénéfice significatif de l'association abémaciclib + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule en termes d'iDFS à 3 ans est indépendant du statut Ki-67. De plus, les patientes non traitées par abémaciclib avec un Ki-67 élevé ont un risque plus

élevé de connaître un évènement que celles avec un Ki-67 faible (79,0 % *vs* 87,2 %) indiquant ainsi la valeur pronostique du Ki-67 dans cette population de patientes.

Toxicité

Après un suivi médian de 27 mois, la durée médiane de traitement par abémaciclib était de 24 mois et la durée médiane de traitement par hormonothérapie adjuvante dans les deux groupes de traitement, était de 24 mois. Une incidence plus élevée d'EI de grade ≥ 3 (50 % *vs* 16 %) et d'EI graves (15 % *vs* 9 %) a été observée dans le groupe abémaciclib en comparaison du groupe contrôle. Les EI les plus fréquents étaient la diarrhée, la neutropénie et la fatigue dans le groupe abémaciclib, et l'arthralgie, les bouffées de chaleur et la fatigue dans le groupe contrôle. Au total, 181 patientes (6,5 %) du groupe abémaciclib et 30 patientes (1,1 %) du groupe contrôle ont interrompu le traitement pendant les deux ans de l'étude en raison d'EI.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante d'abémaciclib pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (88,8 % *vs* 83,4 % ; RR 0,70 ; p<0,0001) et de DRFS (90,3 % *vs* 86,1 % ; RR 0,69 ; p<0,0001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. [HARBECK2021] (NP1)

L'étude de Johnston *et al*., a apporté une nouvelle mise à jour de l'essai MonarchE qui présentait des données de survie à 4 ans.

En ce qui concerne l'iDFS, 835 patientes ont présenté un événement (rechute invasive ipsilatérale du cancer du sein, rechute invasive locale/régionale du cancer du sein, rechute à distance, décès quelle qu'en soit la cause, cancer du sein invasif controlatéral ou second cancer primitif invasif non mammaire), 336 (12,0 %) dans le groupe abémaciclib et 499 (17,6 %) dans le groupe contrôle. Les patientes du groupe abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 4 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,664 ; IC 95 % 0,578-0,762 ; p<0,0001), avec des taux de 85,8 % *vs* 79,4 %, respectivement (différence de 6,4 % *vs* 2,8 % à 2 ans et 4,8 % à 3 ans). Une analyse de sous-groupes a confirmé l'avantage de l'association abémaciclib + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule en fonction de l'ensemble des paramètres étudiés (nombre de ganglions positifs, grade histologique, taille tumorale, recours à une chimiothérapie antérieure, statut ménopausique, âge, statut RP, stade clinique, score ECOG, origine et région géographique).

Les patientes du groupe abémaciclib ont également présenté un bénéfice significatif en termes de DRFS à 4 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,659 ; IC 95 % 0,567-0,767 ; p<0,0001), avec des taux de 88,4 % *vs* 82,5 %, respectivement (différence de 5,9 % *vs* 2,5 % à 2 ans et 4,1 % à 3 ans). Une analyse de sous-groupes a confirmé l'avantage de l'association abémaciclib + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule en fonction de l'ensemble des paramètres étudiés (nombre de ganglions positifs, grade histologique, taille tumorale, recours à une chimiothérapie antérieure, statut ménopausique, âge, statut RP, stade clinique, score ECOG, origine et région géographique).

Les données d'OS n'étaient toujours pas matures lors de cette analyse, 157 (5,6 %) décès ayant été observés dans le groupe abémaciclib et 173 (6,1 %) dans le groupe contrôle dont 118 (4,2%) décès dus au cancer du sein dans le groupe abémaciclib contre 139 (4,9%) dans le groupe contrôle. Les patientes du groupe abémaciclib n'ont pas présenté de bénéfice significatif en termes d'OS à 4 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,929 ; IC 95 % 0,748-1,153 ; p=0,50).

Données de survie dans la cohorte 1

Les patientes du groupe abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 4 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,653 ; IC 95 % 0,567-0,753 ; p<0,0001), avec des taux de 85,5 % *vs* 78,6 %, respectivement.

Les patientes du groupe abémaciclib ont également présenté un bénéfice significatif en termes de DRFS à 4 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,652 ; IC 95 % 0,558-0,761 ; p<0,0001), avec des taux de 87,9 % *vs* 81,8 %, respectivement.

Les patientes du groupe abémaciclib n'ont pas présenté de bénéfice significatif en termes d'OS à 4 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,890 ; IC 95 % 0,714-1,111 ; p=0,3034).

Les patientes avec un Ki-67 ≥ 20 % traitées par abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif à 4 ans en termes d'iDFS (83,6 % *vs* 74,7 % ; RR 0,618 ; IC 95 % 0,501-0,762 ; p<0,0001) et de DRFS (86,3 % *vs* 77,7 % ; RR 0,612 ; IC 95 % 0,488-0,767 ; p<0,0001) mais pas en termes d'OS (RR 0,733 ; IC 95 % 0,533-1,007 ; p=0,0544) par rapport aux patientes non traitées par abémaciclib.

Les patientes avec un Ki-67 < 20 % traitées par abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif à 4 ans en termes d'iDFS (88,8 % *vs* 82,4 % ; RR 0,624 ; IC 95 % 0,478-0,814 ; p=0,0004) et de DRFS (91,0 % *vs* 85,4 % ; RR 0,613 ; IC 95 % 0,458-0,821 ; p=0,0009) mais pas en termes d'OS (RR 0,772 ; IC 95 % 0,506-1,175 ; p=0,2261) par rapport aux patientes non traitées par abémaciclib.

Toxicité

Toutes les patientes traitées (2 791 dans le groupe abémaciclib et 2 800 dans le groupe contrôle) avaient arrêté le traitement assigné à la date de clôture des données. La durée médiane de traitement par abémaciclib était de 24 mois (IQR 17-24). La durée médiane de traitement par hormonothérapie adjuvante pendant la période de l'étude était de 24 mois (IQR 23,5-24) dans les deux groupes de traitement. Les EI les plus fréquents, tous grades confondus, étaient la diarrhée, la neutropénie et la fatigue dans le groupe abémaciclib et l'arthralgie, les bouffées de chaleur et la fatigue dans le groupe contrôle. Les événements thromboemboliques veineux étaient plus fréquents dans le groupe abémaciclib (71/2 791 [2,5 %] patientes) que dans le groupe contrôle (19/2 800 [0,7 %] patientes). Une fréquence plus élevée d'EI de grade 3 ou plus (1 393/2 791 [49,9 %] patientes *vs* 472/2 800 [16,9 %] patientes) et d'EI graves (433/2 791 [15,5 %] patientes *vs* 256/2 800 [9,1 %] patientes) était observée dans le groupe abémaciclib en comparaison du groupe contrôle pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement. Les EI de grade 3/4 les plus fréquents dans les deux groupes de traitement étaient la neutropénie (548/2 791 [19,6 %] patientes du groupe abémaciclib *vs* 24/2 800 [0,9 %] patientes du groupe contrôle), la leucopénie (318/2 791 [11,4 %] *vs* 11/2 800 [0,4 %]) et la diarrhée (218/2 791 [7,8 %] *vs* 6/2 800 [0,2 %]). Les EI

graves les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitement étaient les infections (148/2 791 [5,3 %] *vs* 81/2 800 [2,9%]) et les troubles gastro-intestinaux (59/2 791 [2,1 %] *vs* 17/2 800 [0,6 %]).
Dans le groupe abémaciclib, 180/2 791 (6,4 %) patientes ont interrompu à la fois l'abémaciclib et l'hormonothérapie adjuvante en raison d'EI, les causes les plus fréquentes étant la diarrhée (68 [2,4 %]) et la fatigue (28 [1,0 %]) tandis que dans le groupe contrôle, 30/2 800 (1,1 %) patientes ont interrompu l'hormonothérapie adjuvante, l'EI le plus fréquent ayant conduit à l'interruption étant l'arthralgie (6 [0, 2%]). L'interruption du traitement par abémaciclib en raison d'EI s'est produite chez 1 721/2 791 (61,7 %) patientes et des réductions de dose chez 1 216/2 791 (43,6 %) patientes, généralement liées à des diarrhées, des neutropénies ou à de la fatigue. De plus, 15/ 2791 (0,5 %) patientes sont décédées pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement dans le groupe abémaciclib contre 11/2 800 (0,4 %) patientes dans le groupe contrôle. Deux des 15 décès dans le groupe abémaciclib (diarrhée et pneumonie) ont été évalués par les investigateurs comme pouvant être liés à l'abémaciclib. Aucun décès dans le groupe de contrôle n'a été considéré comme lié à l'hormonothérapie adjuvante.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante d'abémaciclib pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes d'iDFS (85,8 % *vs* 79,4 % ; RR 0,664 ; p<0,0001) et de DRFS (88,4 % *vs* 82,5 % ; RR 0,659 ; p<0,0001) mais pas en termes d'OS (RR 0,929 ; p=0,50) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. [JOHNSTON2023] (NP1)

L'étude de Rastogi *et al*., a apporté une dernière mise à jour de l'essai MonarchE qui présentait des données de survie à 5 ans.

Le suivi médian a été de 54 mois (IQR 49-59) et environ 80 % des patientes ont été suivies au moins 4 ans (2 ans après la fin du traitement assigné).

Les patientes du groupe abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 5 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,680 ; IC 95 % 0,599-0,772 ; p<0,001), avec des taux de 83,6 % *vs* 76,0 %, respectivement (différence de 7,6 % *vs* 2,8 % à 2 ans, 4,8 % à 3 ans et 6,0 % à 4 ans). Une analyse de sous-groupes a confirmé l'avantage de l'association abémaciclib + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule en fonction de l'ensemble des paramètres étudiés (nombre de ganglions positifs, grade histologique, taille tumorale, recours à une chimiothérapie antérieure, statut ménopausique, âge, statut RP, stade clinique, score ECOG, origine et région géographique).

Les patientes du groupe abémaciclib ont également présenté un bénéfice significatif en termes de DRFS à 5 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,675 ; IC 95 % 0,588-0,774 ; p<0,001), avec des taux de 86,0 % *vs* 79,2 %, respectivement (différence de 6,7 % *vs* 2,5 % à 2 ans, 4,1 % à 3 ans et 5,3 % à 4 ans). Une analyse de sous-groupes a confirmé l'avantage de l'association abémaciclib + hormonothérapie adjuvante vs hormonothérapie adjuvante seule en fonction de l'ensemble des paramètres étudiés (nombre de ganglions positifs, grade histologique, taille tumorale, recours à une chimiothérapie antérieure, statut ménopausique, âge, statut RP, stade clinique, score ECOG, origine et région géographique).

Au moment de cette analyse, 208 décès (7,4 %) étaient survenus dans le groupe abémaciclib contre 234 décès (8,3 %) dans le groupe contrôle. La grande majorité des patientes étaient en vie lors du suivi de l'étude (84 % dans le groupe abémaciclib contre 81,4 % dans le groupe contrôle), et une proportion similaire de patientes s'est retirée de l'étude ou a été perdue de vue (8,6 % dans le groupe abémaciclib contre 10,3 % dans le groupe contrôle). Bien que le nombre de décès ait été inférieur dans le groupe abémaciclib par rapport au groupe contrôle, la différence en termes d'OS à 5 ans n'était pas statistiquement significative (RR 0,903 ; IC 95 % 0,749-1,088 ; p=0,284).

Données de survie dans la cohorte 1

Les patientes du groupe abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 5 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,670 ; IC 95 % 0,588-0,764 ; p<0,001), avec des taux de 83,2 % *vs* 75,3 %, respectivement.

Les patientes du groupe abémaciclib ont également présenté un bénéfice significatif en termes de DRFS à 5 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,665 ; IC 95 % 0,577-0,765 ; p<0,001), avec des taux de 85,6 % *vs* 78,5 %, respectivement.

Les patientes du groupe abémaciclib n'ont pas présenté de bénéfice significatif en termes d'OS à 5 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,894 ; IC 95 % 0,738-1,084 ; p=0,254).

Les patientes avec un Ki-67 ≥ 20 % traitées par abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif à 5 ans en termes d'iDFS (81,0 % *vs* 72,0 % ; RR 0,643 ; IC 95 % 0,530-0,781 ; p<0,001), de DRFS (83,4 % *vs* 75,2 % ; RR 0,634 ; IC 95 % 0,515-0,781 ; p<0,001) et d'OS (RR 0,717 ; IC 95 % 0,546-0,941 ; p=0,016) par rapport aux patientes non traitées par abémaciclib.

Les patientes avec un Ki-67 < 20 % traitées par abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif à 5 ans en termes d'iDFS (86,3 % *vs* 80,2 % ; RR 0,662 ; IC 95 % 0,522-0,839 ; p<0,001) et de DRFS (88,6 % *vs* 83,5 % ; RR 0,664 ; IC 95 % 0,512-0,861 ; p=0,002) mais pas en termes d'OS (RR 0,911 ; IC 95 % 0,633-1,309 ; p=0,613) par rapport aux patientes non traitées par abémaciclib.

Toxicité

Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié. Des EI graves, toutes causes confondues, continuent d'être signalés pour toutes les patientes qui sont entrées dans la période de suivi à long terme, avec des taux plus élevés observés dans le groupe contrôle (7,3 %) que dans le groupe abémaciclib (6,5 %), principalement en raison d'un plus grand nombre d'infections et de troubles gastro-intestinaux dans le groupe contrôle.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante d'abémaciclib pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes

d'iDFS (83,6 % *vs* 76,0 % ; RR 0,680 ; p<0,001) et de DRFS (86,0 % *vs* 79,2 % ; RR 0,675 ; p<0,001) mais pas en termes d'OS (RR 0,903 ; p=0,284) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. [RASTOGI2024] (NP1)

Une analyse de sous-population de l'essai MonarchE en fonction du statut ménopausique a été publiée par Paluch-Shimon *et al*.,.

Parmi les 5 637 patientes incluses dans la population en ITT, 5 632 patientes ont été incluses dans cette analyse : 2 451 patientes (43,5 %) non ménopausées et 3 181 patientes ménopausées (56,4 %). Pour rappel, les hommes inclus dans cette cohorte étaient considérés comme « ménopausées ». Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans cette analyse sont présentées dans le Tableau 61.

Tableau 61 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [PALUCH-SHIMON2023]

Caractéristiques cliniques	Patientes non ménopausées		Patientes ménopausées	
	Abémaciclib + HT adjuvante (N=1 227) N (%)	HT adjuvante seule (N=1 224) N (%)	Abémaciclib + HT adjuvante (N=1 576) N (%)	HT adjuvante seule (N=1 605) N (%)
Âge, années				
Médiane	44 (23–65)	44 (22–60)	59 (32–89)	59 (27–86)
Chimiothérapie antérieure				
CTNA	512 (41,7)	516 (42,2)	510 (32,4)	515 (32,1)
CTA	685 (55,8)	675 (55,1)	945 (60,0)	958 (59,7)
Aucune	30 (2,4)	33 (2,7)	121 (7,7)	132 (8,2)
Nombre de ganglions positifs				
0	7 (0,6)	1 (0,1)	0 (0,0)	6 (0,4)
1-3	501 (40,8)	520 (42,5)	615 (39,0)	622 (38,8)
≥4	719 (58,6)	703 (57,4)	961 (61,0)	977 (60,9)
Grade histologique				
1	94 (7,7)	91 (7,4)	115 (7,3)	125 (7,8)
2	585 (47,7)	585 (47,8)	790 (50,1)	810 (50,5)
3	474 (38,6)	467 (38,2)	610 (38,7)	597 (37,2)
Taille tumorale radiologique au diagnostic, cm				
<2	328 (26,7)	330 (27,0)	457 (29,0)	449 (28,0)
2-5	592 (48,2)	599 (48,9)	815 (51,7)	860 (53,6)
≥5	262 (21,4)	256 (20,9)	239 (15,2)	223 (13,9)
Taille tumorale pathologique à la chirurgie, cm				
<2	351 (28,6)	342 (27,9)	430 (27,3)	425 (26,5)

2-5	571 (46,5)	576 (47,1)	798 (50,6)	843 (52,5)
≥5	279 (22,7)	288 (23,5)	327 (20,7)	322 (20,1)
Taux de ki-67, %				
<20	376 (30,6)	395 (32,3)	575 (36,5)	579 (36,1)
≥20	576 (46,9)	561 (45,8)	684 (43,4)	675 (42,1)
Indisponible	275 (22,4)	268 (21,9)	317 (20,1)	351 (21,9)
HT adjuvante initiale	N=1 222	N=1 209	N=1 565	N=1 591
IA	520 (42,6)	481 (39,8)	1 407 (89,9)	1 411 (88,7)
Avec SFO	389	358	23	36
Sans SFO	131	123	1384	1 375
Tamoxifène	697 (57,0)	718 (59,4)	158 (10,1)	180 (11,3)
Avec SFO	195	231	5	6
Sans SFO	502	487	153	174

Abréviations : CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; HT, hormonothérapie ; IA, inhibiteurs de l'aromatase ; SFO, suppression de la fonction ovarienne

Le suivi médian était de 27 mois dans cette analyse.

Les patientes non ménopausées du groupe abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,578 ; IC 95 % 0,441-0,758 ; p<0,0001), avec des taux de 89,5 % *vs* 83,8 %, respectivement.

Les patientes non ménopausées du groupe abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes de DRFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,597 ; IC 95 % 0,445-0,801 ; p=0,0005), avec des taux de 90,5 % *vs* 86,1 %, respectivement.

Les patientes ménopausées du groupe abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,785 ; IC 95 % 0,634-0,973 ; p=0,0268), avec des taux de 88,2 % *vs* 83,1 %, respectivement.

Les patientes ménopausées du groupe abémaciclib ont présenté un bénéfice significatif en termes de DRFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,754 ; IC 95 % 0,595-0,956 ; p=0,0193), avec des taux de 90,1 % *vs* 86,1 %, respectivement.

Une analyse a été menée uniquement chez les patientes non ménopausées en fonction du type d'hormonothérapie adjuvante initiale reçue et a montré que le bénéfice de l'association abémaciclib + hormonothérapie adjuvante était indépendant du type d'hormonothérapie adjuvante initiale pour l'iDFS (valeur p du test d'interaction = 0,350) et la DRFS valeur p du test d'interaction = 0,335).

Les patientes non ménopausées traitées par abémaciclib + tamoxifène ont présenté un bénéfice en termes d'iDFS à 2 ans par rapport à celles traitées par tamoxifène seul (RR 0,522 ; IC 95 % 0,37-0,74) avec des taux de 94,4 % *vs* 89,6 %, respectivement.

Les patientes non ménopausées traitées par abémaciclib + IA ont présenté un bénéfice en termes d'iDFS à 2 ans par rapport à celles traitées par IA seul (RR 0,680 ; IC 95 % 0,44-1,06) avec des taux de 94,9 % *vs* 91,6 %, respectivement.

Les patientes non ménopausées traitées par abémaciclib + tamoxifène ont présenté un bénéfice en termes de DRFS à 2 ans par rapport à celles traitées par tamoxifène seul (RR 0,536 ; IC 95 % 0,37-0,78) avec des taux de 95,3 % *vs* 91,7 %, respectivement.

Les patientes non ménopausées traitées par abémaciclib + IA ont présenté un bénéfice en termes de DRFS à 2 ans par rapport à celles traitées par IA seul (RR 0,719 ; IC 95 % 0,45-1,16) avec des taux de 95,5 % *vs* 92,5 %, respectivement.

Toxicité

Au total, 2 431 (1 222 dans le groupe abémaciclib et 1 209 dans le groupe contrôle) patientes non ménopausées ont reçu au moins une dose du traitement assigné et ont été incluses dans l'analyse de sécurité. Conformément à l'analyse menée dans la population en ITT, les EI de tous grades et de grade ≥ 3 étaient plus fréquents dans le groupe abémaciclib en comparaison du groupe contrôle. Dans le groupe abémaciclib, les EI de tous grades les plus fréquents étaient la diarrhée, la neutropénie, la leucopénie, les douleurs abdominales et la fatigue et les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient la neutropénie et la leucopénie. Dans le groupe contrôle, les EI de tous grades les plus fréquents étaient l'arthralgie, les bouffées de chaleur, la fatigue et les céphalées.
Les événements thromboemboliques veineux ont été plus fréquents chez les patientes du groupe abémaciclib que chez celles du groupe contrôle quelle que soit l'hormonothérapie adjuvante initiale reçue. Toutefois, les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ont présenté une incidence plus élevée d'évènements thromboemboliques veineux en comparaison de celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA. Aucun décès lié à un événement thromboembolique veineux n'a été rapporté.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante d'abémaciclib pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS et de DRFS, indépendamment du statut ménopausique. De plus, chez les patientes non ménopausées, le bénéfice de l'abémaciclib en termes d'iDFS et de DRFS à 2 ans était indépendant de son association au tamoxifène ou à un IA. [PALUCH-SHIMON2023] (NP1)

Une analyse menée par Goetz *et al*., avait pour objectif d'étudier l'impact des réductions de dose sur l'efficacité de l'abémaciclib chez les patientes de l'essai MonarchE.

Dans l'étude MonarchE, 2 791 patientes ont été traitées par abémaciclib. Parmi elles, 1 221 (43,7 %) ont eu des réductions de dose, dont 832 (29,8 %) ont eu une seule réduction de dose et 389 (13,9 %) deux réductions de dose. Les réductions de dose ont été le plus souvent nécessaires pour cause de diarrhée (17,3 %), de neutropénie (8,1 %) ou de fatigue (4,5 %). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans cette analyse sont recensées dans le Tableau 62.

Tableau 62 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [GOETZ2024]

Caractéristiques cliniques	Nombre de réduction de dose d'abémaciclib		
	0 (N=1 570) N (%)	1 (N=832) N (%)	2 (N=389) N (%)
Âge, années			
<65	1 380 (87,9)	683 (82,1)	298 (76,6)
≥65	190 (12,1)	149 (17,9)	91 (23,4)
Chimiothérapie antérieure			
CTNA	580 (36,9)	315 (37,9)	137 (35,2)
CTA	922 (58,7)	483 (58,1)	228 (58,6)
Aucune	68 (4,3)	34 (4,1)	24 (6,2)
Nombre de comorbidités			
0	294 (18,7)	117 (14,1)	49 (12,6)
1-3	796 (50,7)	396 (47,6)	181 (46,5)
≥4	480 (30,6)	319 (38,3)	159 (40,9)
Nombre de ganglions positifs[a]			
1-3	616 (39,2)	323 (38,8)	176 (45,2)
≥4	949 (60,4)	507 (60,9)	213 (54,8
Taille tumorale pathologique[b]			
<20 mm	444 (28,3)	221 (26,6)	110 (28,3)
≥20 mm	1 094 (69,7)	599 (72,0)	275 (70,7)
Grade tumoral histologique[c]			
1	126 (8,0)	50 (6,0)	33 (8,5)
2	791 (50,4)	413 (49,6)	167 (42,9)
3	580 (36,9)	329 (39,5)	166 (42,7)

Abréviations : CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; CTA, chimiothérapie adjuvante

[a]Les patients N0 n'ont pas été inclus dans ce tableau.
[b]Les patients dont la taille tumorale était inconnu n'ont pas été inclus dans ce tableau.
[c]Les patients dont le grade tumoral était inconnu n'ont pas été inclus dans ce tableau.

La durée moyenne du traitement par abémaciclib était de 23,7 mois, indépendamment des réductions de dose. Par rapport aux patientes n'ayant eu aucune réduction de dose, une plus grande proportion de patientes ayant eu une ou deux réductions ont terminé les 6 premiers mois de traitement. Par la suite, la poursuite du traitement était comparable, voire améliorée, chez les patientes ayant bénéficié d'une réduction de dose (Tableau 63).
La dose cumulée et l'IDR des patientes ayant eu une réduction de dose étaient plus faibles que celles des patientes n'ayant pas eu de réduction de dose avec une IDR médiane de 94,6 % pour les patientes n'ayant pas eu de réduction de dose, de 66,5 % avec une seule réduction de dose et 40,2 % avec deux réductions de dose (Tableau 63).

Tableau 63 : Étude de l'exposition à l'abémaciclib en fonction du nombre de réductions de dose [GOETZ2024]

	Nombre de réductions de dose d'abémaciclib		
	0 (N=1 570) N (%)	**1 (N=832) N (%)**	**2 (N=389) N (%)**
Durée de traitement, mois			
Médiane	23,7	23,7	23,7
Q1-Q3	14,9-23,8	20,6-23,8	13,2-23,8
<3 mois	1 349 (85,9)	787 (94,6)	367 (94,3)
>6 mois	1 276 (81,3)	750 (90,1)	333 (85,6)
>12 mois	1 200 (76,4)	677 (81,4)	297 (76,3)
>18 mois	1 146 (73,0)	637 (76,6)	274 (70,4)
Dose cumulée, mg			
Médiane	192,45	137,475	77,2
Q1-Q3	112,900–210,900	98,825-151,950	50,100-96,500
IDR[a], %			
Médiane	94,6	66,5	40,2
Q1-Q3	83,4-99,0	59,5-74,4	34,5-50,7

Abréviation : IDR, intensité de la dose relative

[a]L'intensité de la dose relative a été définie comme la dose quotidienne moyenne d'abémaciclib reçue par chaque patient pendant la durée du traitement, par rapport à la dose complète (150 mg deux fois par jour). Des réductions de dose allant jusqu'à deux paliers de 50 mg (100 ou 50 mg) ont été autorisées pendant la période de traitement.

Dans la population en ITT, aucune différence cliniquement significative en termes d'iDFS à 4 ans n'a été mise en évidence en fonction de l'IDR avec des taux de 87,1 % (IC 95 % 84,0-89,7) pour les patientes avec une IDR ≤ 66 %, 86,4 % (IC 95 % 83,6-88,7) pour les patientes avec une IDR entre 66 et 93 % et 83,7 % (IC 95 % 80,7-86,3) pour les patientes avec une IDR ≥ 93 %.

Dans la cohorte 1, aucune différence cliniquement significative en termes d'iDFS à 4 ans n'a été mise en évidence en fonction de l'IDR avec des taux de 87,2 % (IC 95 % 84,0-89,8) pour les patientes avec une IDR ≤ 66 %, 86,1 % (IC 95 % 83,3-88,5) pour les patientes avec une IDR entre 66 et 93 % et 83,1 % (IC 95 % 79,9-85,8) pour les patientes avec une IDR ≥ 93 %.

Dans un modèle qui évaluait les risques proportionnels dépendant du temps et qui incluait les niveaux de dose avec leur heure de début et de fin comme seule variable, le bénéfice de l'abémaciclib était confirmé à la dose complète de 150 mg, par rapport aux doses réduites de 100 mg ou 50 mg (IDFS : RR non ajusté 0,905 [IC 95 % 0,727, 1,125] ; DRFS : RR non ajusté 0,942 [IC 95 % 0,742, 1,195]). Des résultats similaires ont été confirmés dans la cohorte 1.

Dans l'étude MonarchE, 25,8 % des patientes ont arrêté l'abémaciclib pour des raisons autres que la rechute, dont 18,5 % en raison d'EI. Une analyse multivariée a montré que le risque d'arrêt de l'abémaciclib était significativement associé à :

- un âge ≥ 65 ans *vs* < 65 ans (p<0,0001) ;
- un statut ménopausique *vs* non ménopausique (p<0,0001) ;
- un score ECOG 1 *vs* 0 (p=0,0236) ;
- un nombre de comorbidités préexistantes ≥ 4 *vs* 0 (p=0,0004) ;
- un nombre de ganglions positifs 1-3 *vs* ≥ 10 (p<0,0001) ;
- une région d'habitation en Amérique du Nord ou en Europe *vs* Asie ou autre (p<0,0001).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans associée pendant 2 ans à l'abémaciclib, les réductions de dose d'abémaciclib (à 100 ou 75 mg) n'ont pas eu d'impact cliniquement significatif en termes d'iDFS à 4 ans. [GOETZ2024] (NP1)

Une étude de toxicité et de QoL des patientes incluses dans l'essai MonarchE a été publiée par Rugo *et al.*,.

Les EI ont été rapportés lors de visites à l'hôpital qui se sont déroulées avant la randomisation, lors du premier jour de traitement, toutes les 2 semaines durant les 2 premiers mois de traitement, mensuellement pendant les 6 premiers mois de traitement, tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement et enfin 30 jours après l'arrêt du traitement. Les EI graves comprenaient les EI ayant pour conséquence un décès, une hospitalisation initiale ou prolongée, ou des événements mettant en jeu le pronostic vital. Comme défini par le protocole, tous les EI graves dans les deux groupes de traitement, indépendamment de la cause, sont recueillis de la randomisation jusqu'à la 5ème année. Le protocole de l'étude comprenait des instructions obligatoires de modification de la dose d'abémaciclib (arrêts et réductions) pour gérer les EI, avec un maximum de 2 réductions de dose. Les patientes nécessitant plus de 2 réductions de dose devaient arrêter l'abémaciclib.

Les évaluations des PRO se sont concentrées sur les effets du traitement sur la HRQoL déclarée par les patientes et mesurée par l'échelle FACT-B et sur les symptômes/EI liés au traitement : symptômes liés à l'hormonothérapie adjuvante (FACT-ES ; deux items FACIT cognitifs/trois items FACIT vésicaux), à la fatigue (FACIT-Fatigue) et à la charge liée aux EI (FACT-B GP5). L'échelle FACT-ES est une sous-échelle de 19 items qui évalue les symptômes du cancer du sein. L'échelle FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue) est une sous-échelle de 13 items qui évalue plusieurs aspects de la fatigue. Les PRO ont été renseignés manuellement et évalués à la randomisation, après 3, 6, 12, 18 et 24 mois de traitement et au cours du suivi (1, 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement). Tous les items des PRO ont été évalués sur une échelle de cinq points. Un changement d'au moins 1 point par rapport à l'état initial était considéré comme significatif.

L'analyse de toxicité a inclus 5 591 patientes ayant reçu au moins une dose d'hormonothérapie adjuvante ± abémaciclib, dont 2 791 dans le groupe abémaciclib et 2 800 dans le groupe contrôle. L'analyse de sécurité a été effectuée après un suivi médian de 27 mois.

Pour rappel, la durée médiane du traitement par abémaciclib était de 24 mois et la durée médiane du traitement par hormonothérapie adjuvante (similaire dans les deux bras) était de 24 mois. L'observance médiane du traitement par abémaciclib, calculée en comptant les comprimés délivrés et retournés, était de 98,4 %.

La plupart des patientes ont signalé au moins 1 EI (98,4 % dans le groupe abémaciclib *vs* 88,8 % dans le groupe contrôle). Les EI de grade ≥ 3 étaient plus fréquents dans le groupe abémaciclib que dans le groupe contrôle (49,7 % *vs* 16,3 %) et étaient le plus souvent des cytopénies : neutropénies (19,6 % *vs* 0,8 %) et leucopénies (11,3 % *vs* 0,4 %). Une incidence plus élevée d'EI graves était observée dans le groupe abémaciclib (15,2 % *vs* 8,8 %). Les EI graves les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes étaient des infections (5,2 % *vs* 2,9 %) et des troubles gastro-intestinaux (2,1 % *vs* 0,6 %). De plus, il y a eu 15 (0,5 %) et 10 (0,4 %) décès dus à des EI pendant le traitement à l'étude ou 30 jours après l'arrêt de l'étude dans le groupe abémaciclib et le groupe contrôle, respectivement.

Au total, 25,8 % des patientes ont arrêté l'abémaciclib pour des raisons autres que la rechute, dont 18,5 % en raison d'EI et la plupart des patientes ont continué à recevoir l'hormonothérapie adjuvante après l'arrêt de l'abémaciclib. Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient la diarrhée (5,3 %), la fatigue (2,0 %) et la neutropénie (0,9 %). Au total, 181 patientes (6,5 %) ont abandonné l'abémaciclib et l'hormonothérapie adjuvante en raison d'EI ; à titre de comparaison, 30 patientes (1,1 %) du groupe contrôle ont abandonné l'hormonothérapie adjuvante en raison d'EI.
Les arrêts de traitement par abémaciclib ont été les plus nombreux au cours du premier mois de traitement, avec 76 patientes (2,7 %) ayant arrêté le traitement en raison d'EI (taux le plus élevé d'arrêt de traitement au cours des premiers mois qui s'est ensuite stabilisé après 6 mois de traitement). Au total, 66,8 % des arrêts de traitement par abémaciclib en raison d'EI étaient dus à des événements de grade 1/2 et n'étaient pas imposés par le protocole de l'étude.

<u>Diarrhées</u>

La plupart des patientes traitées par abémaciclib (83,5 %) ont signalé des diarrhées, généralement de faible intensité ; 7,8 % des patientes ont présenté des événements de grade ≥ 3. La diarrhée est survenue au début du traitement (délai médian de 8 jours) et son incidence a diminué avec le temps. Les événements de grade 2/3 sont principalement survenus au cours des 3 premiers mois (1er : 20,5 % ; 2ème : 12,1 % ; 3ème : 7,3 %), et la plupart ont été de courte durée (durée médiane de 7 jours) et n'ont pas récidivé. La diarrhée a été traitée principalement par des médicaments antidiarrhéiques (79 %) et la dose d'abémaciclib a dû être modifiée pour < 25 % des patientes. Bien que 30 % des patientes aient signalé une diarrhée de grade 1 au cours de la deuxième année de traitement, les modifications de la dose d'abémaciclib ont été rares (0,6 %). L'abémaciclib a été interrompu pour cause de diarrhée chez 5,3 % des patientes, la grande majorité des diarrhées (84 %) étant due à des événements de grade 1/2. Les arrêts sont survenus principalement au cours des 3 premiers mois, et pour la plupart (74 %) sans réduction de dose préalable.

<u>Évènements thromboemboliques veineux</u>

Des évènements thromboemboliques veineux ont été signalés chez 71 (2,5 %) patientes dans le groupe abémaciclib *vs* 17 (0,6 %) dans le groupe contrôle ; la plupart étaient de grade ≥ 3 et principalement des embolies pulmonaires (1,0 %). Seules 0,7 % des patientes ayant souffert d'une embolie pulmonaire ont dû être hospitalisées. Aucun décès lié à une thromboembolie veineuse n'a été rapporté chez les patientes traitées par abémaciclib. Dans le groupe abémaciclib, environ la moitié des évènements thromboemboliques veineux (33/71) sont survenus dans les 6 premiers

mois et la plupart de ces évènements (96 %) n'ont pas récidivé, une seule récidive étant survenue après la reprise du traitement par abémaciclib. Les évènements thromboemboliques veineux ont été traités principalement par anticoagulants (93 %), et 56 % de ces évènements ont conduit à une suspension de la dose d'abémaciclib. Les arrêts de traitement par abémaciclib pour cause d'évènements thromboemboliques veineux ont été peu nombreux (0,5 %).

Des analyses ont été effectuées pour caractériser les facteurs de risque associés aux évènements thromboemboliques veineux, y compris en fonction de l'hormonothérapie adjuvante initiale.
Une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène a été associé à des évènements thromboemboliques veineux plus fréquents qu'avec une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'IA (4,3 % *vs* 1,8 % dans le groupe abémaciclib ; 0,7 % *vs* 0,6 % dans le groupe contrôle).
Les facteurs de risque les plus fréquents observés chez les patientes ayant connu des évènements thromboemboliques veineux étaient des vols d'avion récents ou des périodes d'immobilité (22/88 [25 %]) et le fait d'avoir eu une chambre implantable (24/88 [27 %]).
Chez les patientes traitées par abémaciclib, celles ayant un IMC élevé avaient un risque plus élevé de développer une thromboembolie veineuse de grade ≥ 3 (IMC 25 kg/m^2, 1,9 % *vs* IMC <25 kg/m^2, 0,7 %). Aucune association n'a été observée entre l'incidence de la thromboembolie veineuse et l'âge.

Pneumopathie interstitielle

Au total, 89 (3,2 %) patientes traitées par abémaciclib ont présenté une pneumopathie interstitielle contre 37 (1,3 %) dans le groupe contrôle. La moitié des événements de pneumopathie chez les patientes traitées par abémaciclib étaient asymptomatiques (grade 1) et des événements de grade 3 sont survenus chez 0,4 % d'entre elles, dont un événement fatal. La plupart des patientes (98 %) ayant présenté une pneumopathie interstitielle n'ont pas connu de récidives. Les événements de grade 2 (symptomatiques) sont survenus principalement au cours de la 1ère année (80 %) et ont été traités par des stéroïdes et/ou des antibiotiques, avec de rares modifications de la dose d'abémaciclib (5,6 %). L'arrêt du traitement par abémaciclib en raison d'une pneumopathie interstitielle a été rare (0,7 %).
Dans les deux groupes de traitement, 95 % des patientes ayant présenté une pneumopathie interstitielle avaient déjà été traitées par une radiothérapie adjuvante, un facteur de risque connu de pneumopathie interstitielle. Dans le groupe abémaciclib, l'incidence de la pneumopathie interstitielle de tous grades était plus élevée dans la population asiatique (5,4 %).

Neutropénie

La neutropénie a été l'EI de grade ≥ 3 le plus fréquemment rapporté (19,6 %), avec un délai médian d'apparition de 1 mois. La neutropénie fébrile était un évènement rare (N=8 ; 0,3 %). Il est important de noter que la neutropénie de grade ≥ 3 n'a pas été associée à des infections graves (aucun cas de septicémie neutropénique) et qu'elle a été gérée en modifiant la dose d'abémaciclib, principalement au cours des 6 premiers mois. Cela a permis à la plupart des patientes ayant présenté une neutropénie de continuer à prendre leur traitement par abémaciclib (taux d'interruption : 0,9 %).

Augmentation des transaminases

Parmi les patientes traitées par abémaciclib, 15,5 % ont présenté une augmentation des transaminases contre 7,5 % des patientes du groupe contrôle. L'incidence de l'augmentation des transaminases de grade ≥ 3 était de 3,5 %, avec un délai médian d'apparition de 3 mois. L'augmentation des transaminases de grade ≥ 3 a été gérée par une suspension ou une réduction de la dose d'abémaciclib et la plupart des événements (86 %) n'ont pas récidivé. L'arrêt de l'abémaciclib en raison d'une augmentation des transaminases de tous grades a été faible (0,9 %). Les augmentations des alanine aminotransférases (ALAT) de grade ≥ 3 ont été réversibles avec des modifications de la dose ou l'arrêt de l'abémaciclib.

EI en fonction de l'âge

Une analyse visant à caractériser les EI chez les patientes âgées (≥ 65 ans) a été réalisée (840 patientes, soit 15 % de la population). L'incidence des EI de tous grades était similaire dans les deux groupes de traitement en fonction des sous-groupes d'âge. Cependant, les patientes âgées ont présenté une incidence d'EI de grade ≥ 3 supérieure de 5 % à celle des patientes plus jeunes (< 65 ans). Dans le groupe abémaciclib, les EI cliniquement pertinents à l'origine de cette différence étaient la diarrhée (11,9 % *vs* 7,1 %) et la fatigue (5,6 % *vs* 2,4 %). Les autres événements rapportés plus fréquemment chez les patientes âgées comprenaient les nausées, l'anémie, la thrombocytopénie et la diminution de l'appétit, et étaient principalement de faible grade.

L'analyse de la QoL a été effectuée après un suivi médian de 19 mois.

Le taux de réponse aux questionnaires de PRO était > 90 %. Les scores moyens pour la HRQoL, les symptômes liés à l'hormonothérapie adjuvante et la fatigue étaient similaires entre les groupes de traitement (changement < 0,5 par rapport à l'état initial). Les scores moyens pour les items reflétant les symptômes d'arthralgie, de fatigue et de bouffées de chaleur étaient également similaires (changement < 1 par rapport à l'état initial) entre les groupes de traitement lors des évaluations après la randomisation.

Des différences ont été observées entre les groupes de traitement pour l'analyse de l'item « J'ai la diarrhée » (FACT-ES C5). Dans le groupe abémaciclib, les changements par rapport à l'état initial étaient > 1 à 3 mois [moyenne = 1,19 ; SD = 0,02] et à 6 mois (moyenne = 1,03 ; SD = 0,02) tandis qu'à partir de 12 mois, le changement par rapport à l'état initial était < 1. À partir de 3 mois, la plupart des patientes ayant souffert de diarrhées dans le groupe abémaciclib ont déclaré avoir eu la diarrhée « un peu » ou « quelque peu » ; la diarrhée a été plus fréquemment signalée dans les premières mesures des PRO (3ème et 6ème mois). La fréquence des diarrhées rapportées par les patientes a diminué après l'arrêt du traitement (première visite de suivi).

Les scores moyens pour l'item « Je suis gêné par les EI du traitement » (FACT-B GP5) étaient cependant similaires entre les groupes de traitement (changement < 1 par rapport à l'état initial). La plupart des patientes des deux groupes de traitement ont déclaré avoir été gênées « un peu » ou « pas du tout » par les EI du traitement.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, celles traitées par abémaciclib ont présenté plus d'EI de grade ≥ 3 (49,7 % *vs* 16,3 %) et d'EI graves (15,2 % *vs* 8,8 %) que celles n'ayant pas reçu d'abémaciclib. De plus, le traitement par abémaciclib n'a globalement pas affecté la QoL des patientes. [RUGO2022] (NP1)

Une étude de QoL à long-terme des patientes incluses dans l'essai MonarchE a été publiée par Tolaney *et al.*,.

Les PRO ont été utilisés pour évaluer la HRQoL et les symptômes liés au traitement. L'échelle FACT-B mesure la HRQoL à l'aide de 37 items qui évaluent le bien-être physique, social/familial, émotionnel et fonctionnel, ainsi que les préoccupations liées au cancer du sein. Les PRO ont été remplis au format papier au moment de la randomisation, pendant la période de traitement (à 3, 6, 12, 18 et 24 mois) et après la fin de la période de traitement (à 1, 6 et 12 mois après le traitement). Tous les scores des PRO ont été évalués sur une échelle de 5 points. Un changement positif des scores indiquait une amélioration de la HRQoL et une différence ≥ 1 point indiquait une différence cliniquement significative entre les deux groupes de traitement.

Au total, 5 591 patientes ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude ont été incluses dans cette analyse. Au moment de la randomisation, les taux de réponse aux questionnaires FACT-B, FACT-ES et FACIT-F étaient élevés (> 96 %). Des taux similaires ont été observés pendant le traitement (> 90 %) et la période de suivi après la fin de traitement (> 80 %) et les taux étaient équilibrés entre les bras de traitement. La raison la plus fréquente pour ne pas remplir les questionnaires lors des visites post-traitement était le suivi virtuel, qui était plus fréquent pendant la pandémie de COVID-19.

Lors de toutes les évaluations pendant le traitement et au cours de la période post-traitement, les scores moyens de l'échelle FACT-B, et des sous-échelles FACT-ES et FACIT-F étaient similaires dans et entre les groupes de traitement (< 0,5 point de différence). Les changements par rapport à l'état initial des scores moyens au cours du temps étaient minimes dans les deux groupes de traitement, ce qui indiquait un maintien de la HRQoL dans tous les domaines. Les scores moyens pour les 69 items individuels, y compris le poids des EI et les symptômes de fatigue, d'arthralgie et de bouffées de chaleur, étaient également similaires dans les deux groupes (< 1 point de différence), à l'exception de la diarrhée, pour laquelle des scores moyens plus élevés ont été rapportés pour les patientes du groupe abémaciclib aux 3ème et 6ème mois (augmentations moyennes de 1,19 et 1,03 points, respectivement). Après 6 mois, les différences entre les groupes de traitement étaient < 1 point à la fois dans le groupe abémaciclib et entre les groupes de traitement.

<u>Poids des EI</u>

D'après les réponses à l'item GP5 de l'échelle FACT-B « Je suis gênée par les effets secondaires du traitement », plus de la moitié des patientes des deux groupes ont déclaré être gênées par le traitement au début de l'étude, avant de commencer le traitement assigné. Pendant la période de traitement, dans les deux groupes de traitement, la majorité des patientes ont déclaré être gênées « pas du tout » ou « un peu » par les effets secondaires. Dans le groupe abémaciclib, l'augmentation

de la proportion de patientes déclarant être gênées était de 14 % (53 à 67 %) au 3ème mois, mais elle a progressivement diminué au cours de la période de traitement. Aucun changement n'a été observé au cours du temps dans le groupe contrôle. Au cours de la période post-traitement, la distribution des réponses dans le groupe abémaciclib est revenue aux valeurs de l'état initial et était similaire à celle du groupe contrôle.

Symptômes liés à l'hormonothérapie adjuvante

La distribution des réponses à l'item C5 de l'échelle FACT-ES, « J'ai la diarrhée » dans le groupe abémaciclib a montré que la plupart des patientes (58 à 69 %) ont déclaré avoir eu « Pas du tout » ou « Un peu » de diarrhées pendant la période de traitement. Lorsqu'elle était présente, la diarrhée était le plus souvent signalée comme étant présente « un peu » ou « quelque peu », et les taux ont diminué après le 3ème mois.
La distribution des réponses à l'item ES1 de l'échelle FACT-ES, « J'ai des bouffées de chaleur », a montré qu'à l'état initial, environ 2 patientes sur 3 ont déclaré avoir des bouffées de chaleur. Les patientes du groupe abémaciclib ont signalé des scores légèrement inférieurs pour les bouffées de chaleur par rapport aux patientes du groupe contrôle pendant la période de traitement (4 à 6 % de patientes en plus dans le groupe contrôle). Cette différence est restée constante après la fin du traitement par l'abémaciclib.
À l'état initial, environ 2 patientes sur 3 ont déclaré souffrir de douleurs articulaires, selon la distribution des réponses à l'item BRM1 de l'échelle FACT-ES, « J'ai des douleurs dans les articulations ». Moins de patientes dans le groupe abémaciclib (66 à 72 %) ont signalé des douleurs articulaires par rapport aux patientes du groupe contrôle (75 à 78 %) au cours de la période de traitement. Des scores similaires ont été observés entre les groupes de traitement pendant la période post-traitement.
Le traitement par abémaciclib n'a pas entraîné de différences significatives en matière de dysfonctionnement sexuel conformément aux distributions des réponses aux items ES7 « Je souffre de sécheresse vaginale », ES8 « J'ai des douleurs ou une gêne lors des rapports sexuels » et ES9 « J'ai perdu tout intérêt pour les rapports sexuels » de l'échelle FACT-ES. À l'état initial, environ 35 % des patientes ont signalé des douleurs ou une gêne lors des rapports sexuels, 40 % ont signalé une sécheresse vaginale et 70 % ont signalé une perte de la libido. Dans les deux groupes de traitement, la proportion de patientes ayant signalé l'un de ces trois symptômes a augmenté pendant la période de traitement et est restée élevée dans la période post-traitement (environ 10 % de patientes en plus pour la douleur/la gêne et la sécheresse vaginale et 5 % pour la perte de la libido).

Fatigue

La distribution des réponses à l'item An2 « Je me sens fatiguée » de l'échelle FACIT-F a montré que 3 patientes sur 4 ont déclaré être fatiguées au début de l'étude. Dans l'ensemble, les schémas de fatigue étaient similaires entre les bras, avec environ 40 % des patientes déclarant se sentir « un peu » fatiguées au début de l'étude et tout au long de la période post-traitement. Dans le groupe abémaciclib, le nombre de patientes ayant déclaré être fatiguées au 3ème mois a augmenté de 6 % (de 75 à 81 %), pour revenir progressivement aux valeurs initiales par la suite. Dans le groupe contrôle, le pourcentage de patientes déclarant être fatiguées est resté stable au cours du temps.

PRO en fonction de l'âge

Les taux de réponse aux questionnaires ne différaient pas en fonction de l'âge. La HRQoL était similaire entre les groupes de traitement et entre les sous-groupes d'âge tout comme les scores des sous-échelles FACT-B et FACIT-F.
Concernant le poids des effets secondaires, 57 % des patientes âgées (≥ 65 ans) et 45 % des patientes jeunes (< 65 ans) ont déclaré ne pas être gênées par les effets secondaires à l'état initial. À partir du 3ème mois, des résultats similaires ont été observés entre les deux sous-groupes d'âge pour tous les niveaux de réponse chez les patientes du groupe abémaciclib. Au cours de la période post-traitement, les distributions des scores étaient similaires aux niveaux initiaux, avec moins de patientes âgées signalant un poids des effets secondaires.
Pour l'item C5 du FACT-ES, la majorité des patientes des deux sous-groupes d'âge traitées par abémaciclib ont évalué la diarrhée à un niveau « Pas du tout » ou « Un peu ». Un plus grand nombre de patientes âgées ont déclaré ne pas avoir de diarrhées par rapport aux patientes plus jeunes (40 % *vs* 32 %) au 3ème mois ; la différence relative est restée constante tout au long de la période de traitement.

PRO en fonction du statut ménopausique

Les patientes non ménopausées au moment du diagnostic du cancer du sein (N=2 431) ont déclaré avoir davantage de bouffées de chaleur que les patientes ménopausées (N=3 156) à l'état initial (78 % *vs* 61 %). Les patientes non ménopausées et ménopausées traitées par abémaciclib ont signalé des scores de bouffées de chaleur inférieurs à ceux des patientes du groupe contrôle pendant la période de traitement. Cette différence est restée constante après la fin du traitement par abémaciclib. L'analyse des scores individuels relatifs à la dysfonction sexuelle en fonction du statut ménopausique a montré une distribution des scores similaires chez les patientes non ménopausées et ménopausées, sans différence cliniquement significative entre les groupes de traitement.

EI d'intérêt évalués par les investigateurs

Dans l'ensemble, une incidence cumulée plus faible des bouffées de chaleur (15,4 % *vs* 23,0 % ; faible : 11,8 % *vs* 17,7 %, modérée : 3,5 % *vs* 5,0 %, sévère : 0,1 % *vs* 0,4 %) et de l'arthralgie (26,5 % *vs* 37,9 % ; faible : 18,3 % *vs* 26,1 % ; modérée : 7,9 % *vs* 10,7 % ; sévère : 0,3 % *vs* 1,0 %) a été observée dans le groupe abémaciclib par rapport au groupe contrôle. L'analyse de la fatigue au cours du temps a montré qu'une patiente sur cinq traitée par abémaciclib a ressenti une fatigue, le plus souvent légère. Une fatigue modérée a été rapportée chez ≤ 6 % des patientes et une fatigue sévère a été rare (≤ 0,8 % des patientes).

Les taux d'EI globaux et cliniquement pertinents étaient similaires entre les sous-groupes d'âge chez les patientes traitées par abémaciclib, y compris les EI de grade ≥ 3 (49 % chez les patientes < 65 ans *vs* 54 % chez les patientes ≥ 65 ans), bien que les réductions de dose et les arrêts de traitement dus aux EI aient été plus élevés chez les patientes ≥ 65 ans que chez les patientes < 65 ans (réductions de dose : 55 % *vs* 42 % ; arrêts de traitement : 38 % *vs* 15 %). Il convient de noter que la moitié des patientes de chaque sous-groupe d'âge ont interrompu leur traitement sans ajustement préalable de la dose (19 % des interruptions chez les patientes ≥ 65 ans et 8 % chez les patientes < 65 ans).

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, celles traitées par abémaciclib n'ont pas connu de détérioration cliniquement significative de leur QoL par rapport à celles n'ayant pas reçu d'abémaciclib. [TOLANEY2024] (NP1)

1.3.2.1.5. Ribociclib

1.3.2.1.5.1. Traitement pour une durée de trois ans

L'essai NATALEE de Slamon *et al*., est un essai randomisé de phase 3 ouvert, international qui avait pour objectif de comparer les résultats d'un traitement à base de ribociclib + hormonothérapie adjuvante (létrozole ou anastrozole ± SFO) *vs* hormonothérapie adjuvante seule pendant 3 ans chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III.
Pour information, cette étude incluait < 1 % d'hommes, pour cette raison, nous utiliserons le genre féminin pour la synthèse des données.

Les patientes étaient éligibles indépendamment de leur statut ménopausique, si elles étaient âgées d'au moins 18 ans et atteintes d'un cancer du sein précoce RH+/HER2- confirmé histologiquement. Les patientes devaient présenter une maladie de stade clinique II ou III, déterminé au moment de la chirurgie pour les patientes n'ayant pas reçu de CTNA/CTA et pour les patientes ayant reçu une CTNA/CTA, le stade le plus avancé a été déterminé au moment du diagnostic et au moment de la chirurgie. Toutes les patientes atteintes d'une maladie de stade IIB ou III ont été autorisées à participer à l'essai, quel que soit leur statut ganglionnaire. Les patientes atteintes d'une maladie de stade IIA étaient éligibles si elles avaient au moins un ganglion lymphatique positif ; les patientes qui n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire et une tumeur de grade 2 avec un taux de Ki-67 ≥ 20 % ou qui étaient considérées comme faisant partie d'un groupe à haut risque génomique étaient également éligibles. Les patientes atteintes d'une maladie de stade IIA sans atteinte ganglionnaire et présentant des tumeurs de grade 3 étaient également éligibles. Les patientes pouvaient avoir reçu une hormonothérapie adjuvante ou néoadjuvante dans les 12 mois précédant la randomisation.

Les 5 101 patientes incluses dans l'étude (inclusion entre 2019 et 2021) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir une hormonothérapie adjuvante (pendant au moins 5 ans) associée pendant 3 ans à du ribociclib à une dose de 400 mg/jour pendant 3 semaines consécutives suivi d'une semaine d'arrêt (groupe ribociclib ; N=2 549) *vs* une hormonothérapie adjuvante seule (groupe contrôle ; N=2 552). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le Tableau 64.

Tableau 64 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [SLAMON2024]

Caractéristiques cliniques	Ribociclib + HT adjuvante (N=2 549) N (%)	HT adjuvante seule (N=2 552) N (%)	Total (N=5 101) N (%)
Âge médian, années	52 (24–90)	52 (24–89)	52 (24–90)

Statut ménopausique			
Non ménopausées	1 115 (43,7)	1 123 (44,0)	2 238 (43,9)
Ménopausées	1 423 (55,8)	1 420 (55,6)	2 843 (55,7)
Homme	11 (0,4)	9 (0,4)	20 (0,4)
Stade clinique			
I	9 (0,4)	5 (0,2)	14 (0,3)
IIA	479 (18,8)	521 (20,4)	1 000 (19,6)
IIB	532 (20,9)	513 (20,1)	1 045 (20,5)
III	1 528 (59,9)	1 512 (59,2)	3 040 (59,6)
Inconnu	1 (<0,1)	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Statut ganglionnaire au diagnostic			
Nx	272 (10,7)	264 (10,3)	536 (10,5)
N	694 (27,2)	737 (28,9)	1 431 (28,1)
N1	1 050 (41,2)	1 049 (41,1)	2 099 (41,1)
N2/3	483 (18,9)	467 (18,3)	950 (18,6)
Inconnu	50 (2,0)	35 (1,4)	85 (1,7)
Statut ganglionnaire à la chirurgie			
Nx	2 (0,1)	5 (0,2)	7 (0,1)
N	378 (14,8)	418 (16,4)	796 (15,6)
N1	1 062 (41,7)	1 039 (40,7)	2 101 (41,2)
N2/3	1 105 (43,4)	1 089 (42,7)	2 194 (43,0)
Inconnu	2 (0,1)	1 (<0,1)	3 (0,1)
Grade histologique au diagnostic			
X[a]	30 (1,2)	32 (1,3)	62 (1,2)
1	218 (8,6)	240 (9,4)	458 (9,0)
2	1 458 (57,2)	1 451 (56,9)	2 909 (57,0)
3	521 (20,4)	549 (21,5)	1 070 (21,0)
Non effectué	292 (11,5)	258 (10,1)	550 (10,8)
Inconnu	30 (1,2)	22 (0,9)	52 (1,0)
HT adjuvante antérieure	1 824 (71,6)	1 801 (70,6)	3 625 (71,1)
SFO	670 (26,3)	620 (24,3)	1 290 (25,3)
IA	1 601 (62,8)	1 592 (62,4)	3 193 (62,6)
Anti-œstrogènes	344 (13,5)	341 (13,4)	685 (13,4)
Autre	4 (0,2)	13 (0,5)	17 (0,3)
Chimiothérapie antérieure			
CTNA/CTA	2 249 (88,2)	2 245 (88,0)	4 494 (88,1)
CTNA	1 085 (42,6)	1095 (42,9)	2 180 (42,7)
CTA	1 223 (48,0)	1220 (47,8)	2 443 (47,9)
Score ECOG			
0	2 106 (82,6)	2 132 (83,5)	4 238 (83,1)

1	440 (17,3)	418 (16,4)	858 (16,8)
Inconnu	3 (0,1)	2 (0,1)	5 (0,1)
Région géographique			
Asie	281 (11,0)	290 (11,4)	571 (11,2)
Europe	1 505 (59,0)	1 506 (59,0)	3 011 (59,0)
Amérique du Nord/Australie	624 (24,5)	612 (24,0)	1 236 (24,2)
Amérique Latine	139 (5,5)	144 (5,6)	283 (5,5)
Type histologique			
Canalaire invasif non spécifié	1 857 (72,9)	1 881 (73,7)	3 738 (73,3)
Lobulaire invasif	455 (17,9)	450 (17,6)	905 (17,7)
Médullaire	1 (<0,1)	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Mucineux	17 (0,7)	16 (0,6)	33 (0,6)
Papillaire	18 (0,7)	12 (0,5)	30 (0,6)
Tubulaire	5 (0,2)	3 (0,1)	8 (0,2)
Canalaire *in situ*[b]	1 (<0,1)	0 (0)	1 (<0,1)
Lobulaire *in situ*	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Autre	194 (7,6)	189 (7,4)	383 (7,5)
Inconnu	1 (<0,1)	0 (0)	1 (<0,1)

Abréviations : SFO, suppression de la fonction ovarienne ; IA, inhibiteurs de l'aromatase ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; HT, hormonothérapie

[a]X indique que le grade n'a pas pu être déterminé.
[b]Une patiente atteinte d'un carcinome canalaire in situ a été incluse dans le groupe ribociclib ; cependant, le type histologique prédominant était le carcinome canalaire invasif.

Au moment de la clôture des données, 1 984 patientes (77,8 %) du groupe ribociclib recevaient encore du ribociclib ou l'hormonothérapie adjuvante, et 1 826 patientes (71,6 %) du groupe contrôle recevaient encore l'hormonothérapie adjuvante. Au total, 515 patientes (20,2 %) ont terminé les 3 années de traitement prévues avec le ribociclib. Dans le groupe ribociclib, 1 147 patients (45,0 %) continuaient à recevoir du ribociclib et 1 449 (56,8 %) avaient terminé au moins 2 ans de traitement par ribociclib. La durée médiane du suivi (de la randomisation à la clôture des données) était de 34 mois (minimum 21 mois). La durée médiane d'exposition au traitement était de 30 mois dans les deux groupes de traitement. Dans le groupe ribociclib, la durée médiane d'exposition au ribociclib était de 27 mois.

Après un suivi médian de 28 mois (de la randomisation à la dernière évaluation complète de la rechute), en ce qui concerne l'iDFS, 426 patientes ont présenté une maladie invasive, une rechute ou un décès : 189 patientes (7,4 %) dans le groupe ribociclib et 237 patientes (9,3 %) dans le groupe contrôle. Les rechutes à distance ont été le type d'événement le plus fréquemment rapporté dans l'analyse de l'iDFS, survenant chez 120 patientes (4,7 %) du groupe ribociclib et chez 170 patientes (6,7 %) du groupe contrôle ; les sites les plus fréquents de rechute de la maladie étaient les os et le foie dans les deux groupes.

Les patientes du groupe ribociclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,75 ; IC 95 % 0,62-0,91 ; p=0,003) avec des taux de 90,4 % et 87,1 %, respectivement. Une analyse de sous-groupes a confirmé l'avantage de l'association ribociclib + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule en fonction de l'ensemble des paramètres étudiés (statut ménopausique, stade clinique, hormonothérapie adjuvante antérieure, chimiothérapie antérieure, région géographique, grade histologique, taux de Ki-67 et statut ganglionnaire).

Les patientes du groupe ribociclib ont présenté un bénéfice en termes de DDFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,74 ; IC 95 % 0,60-0,91) avec des taux de 90,8 % et 88,6 %, respectivement.

Les patientes du groupe ribociclib ont présenté un bénéfice en termes de RFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,72 ; IC 95 % 0,58-0,88) avec des taux de 91,7 % et 88,6 %, respectivement.

Le suivi médian pour l'OS était de 30 mois. Au moment de la clôture des données, les données n'étaient pas matures et ont montré que 61/2 549 patientes (2,4 %) du groupe ribociclib et 73/2 552 patientes (2,9 %) du groupe contrôle étaient décédées. Les patientes du groupe ribociclib ont présenté un bénéfice en termes d'OS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,76 ; IC 95 % 0,54-1,07).

Les patientes du groupe ribociclib ont présenté un bénéfice en termes de DRFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,72 ; IC 95 % 0,58-0,89).

Toxicité

L'analyse de toxicité a inclus les patientes ayant reçu au moins une dose du traitement assigné (2 524 patientes du groupe ribociclib et 2 444 patientes du groupe contrôle).
Au moins un EI est survenu chez 2 470 patientes (97,9 %) du groupe ribociclib et chez 2 128 patientes (87,1 %) du groupe contrôle. Des EI graves ont été signalés chez 336 patientes (13,3 %) du groupe ribociclib et chez 242 patientes (9,9 %) du groupe contrôle. Des EI ayant conduit à un arrêt précoce du ribociclib ont été rapportés chez 477 patientes (18,9 %). Des EI ayant conduit à l'arrêt précoce du ribociclib et de l'hormonothérapie adjuvante ont été observés chez 83 patientes (3,3 %). La proportion de patientes qui ont arrêté l'hormonothérapie adjuvante pour quelque raison que ce soit ou en raison d'EI étaient similaires dans les deux groupes (motifs non communiqués).

Les EI les plus fréquents, tous grades confondus, étaient la neutropénie (62,1 % des patientes du groupe ribociclib *vs* 4,5 % des patientes du groupe contrôle), l'arthralgie (36,5 % *vs* 42,5 %) et les événements liés au foie (25,4 % *vs* 10,6 %). Ces événements étaient également les évènements les plus fréquents de grade ≥ 3. L'événement de grade ≥ 3 le plus fréquent était la neutropénie, survenue chez 43,8 % des patientes du groupe ribociclib et chez 0,8 % des patientes du groupe contrôle.

Les EI les plus fréquents, tous grades confondus, qui ont conduit à l'arrêt de l'un des traitements de l'essai étaient des événements liés au foie (chez 8,9 % des patientes du groupe ribociclib et chez 0,1 % des patientes du groupe contrôle) et des arthralgies (1,3 % *vs* 1,9 %). La plupart des arrêts du ribociclib sont survenus au début du traitement, avec un délai médian de 4 mois avant l'arrêt du ribociclib. L'incidence des événements liés à l'hormonothérapie adjuvante entraînant l'arrêt du traitement était similaire dans les deux groupes de traitement. Des réductions de dose de ribociclib ont été nécessaires pour 554 patientes (21,9 %).

Des EI de grade 3 ou 4 liés au foie ont été signalés chez 209 patientes (8,3 %) du groupe ribociclib et chez 37 patientes (1,5 %) du groupe contrôle. Des cas répondant aux critères de la loi de Hy (ictère associé à une lésion hépatique d'origine médicamenteuse sans obstruction biliaire) ont été signalés chez 8 patientes (0,3 %) dans le groupe ribociclib et chez 1 patiente (< 0,1 %) dans le groupe contrôle.

Un allongement de l'intervalle QT, quel qu'en soit le degré, a été observé chez 5,2 % des patientes du groupe ribociclib et chez 1,2 % des patientes du groupe contrôle. Un allongement de l'intervalle QT corrigé de la fréquence cardiaque de plus de 500 msec est survenu chez 3/ 2 505 patientes (0,1 %) du groupe ribociclib et chez 1/2 380 patientes (< 0,1 %) du groupe contrôle. Un allongement de plus de 60 msec de l'intervalle QT corrigé de la fréquence cardiaque a été observé chez 19/2 505 patientes (0,8 %) du groupe ribociclib et chez 2/ 2 380 patientes (0,1 %) du groupe contrôle.

Des décès, quelle qu'en soit la cause, ont été signalés chez 60 patientes (2,4 %) dans le groupe ribociclib et chez 74 patientes (3,0 %) dans le groupe contrôle. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement assigné. Des décès sans progression ou rechute de la maladie sont survenus chez 19 patientes du groupe ribociclib et chez 13 patientes du groupe contrôle. Des décès pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant la dernière dose du traitement assigné sont survenus chez 17 patientes (0,7 %) dans le groupe ribociclib et chez 9 patientes (0,4 %) dans le groupe contrôle ; parmi ces décès, 10 (0,4 %) sont survenus dans les 30 jours suivant la dernière dose de ribociclib.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante de ribociclib pendant 3 ans a montré un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (90,4 % *vs* 87,1 % ; RR 0,75 ; p=0,003) et un bénéfice à 3 ans en termes de DDFS (90,8 % *vs* 88,6 % ; RR 0,74), de RFS (91,7 % *vs* 88,6 % ; RR 0,72), d'OS (RR 0,76) et de DRFS (RR 0,72) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. [SLAMON2024] (NP1)

Une mise à jour de l'essai NATALEE a été publiée par Hortobayi *et al*.,.

Après un suivi médian de 33,3 mois (5,6 mois supplémentaires), 1 996 patientes (78,3 %) ont arrêté de recevoir le ribociclib ; 1 091 (42,8 %) ont achevé le traitement prévu de 3 ans de ribociclib et 905 (35,5 %) ont arrêté le ribociclib prématurément. Dans le groupe ribociclib, 1 914 patientes (75,1 %) étaient toujours sous traitement à la date de clôture des données ; 528 patientes (20,7 %) étaient toujours sous ribociclib. Au total, 1 748 patientes (68,5 %) restaient sous traitement dans le groupe contrôle. La principale raison de l'arrêt prématuré du ribociclib était les EI, qui se sont produits chez 498 patientes (19,5 %). La durée médiane d'exposition au traitement assigné était de 36,2 mois dans le groupe ribociclib et de 35,9 mois dans le groupe contrôle. La durée médiane d'exposition au ribociclib était de 32,9 mois.

En ce qui concerne l'iDFS, 509 patientes (83 évènements supplémentaires par rapport à l'analyse précédente) ont présenté une maladie invasive, une rechute ou un décès : 226 patientes (8,9 %) dans le groupe ribociclib et 283 patientes (11,1 %) dans le groupe contrôle.
Les patientes du groupe ribociclib ont présenté un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,749 ; IC 95 % 0,628-0,892 ; p=0,0012) avec des taux de 90,7 % et 87,6 %, respectivement. Une analyse de sous-groupes a confirmé l'avantage de l'association

ribociclib + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule en fonction de l'ensemble des paramètres étudiés (statut ménopausique, stade clinique, hormonothérapie adjuvante antérieure, chimiothérapie antérieure, région géographique, grade histologique, taux de Ki-67 et statut ganglionnaire). Parmi eux, les auteurs ont notamment estimé un bénéfice du ribociclib dans des sous-groupes clefs :

- patientes de stade II (94,2 % *vs* 92,6 % ; RR 0,700 ; IC 95 % 0,496-0,986) ;
- patientes de stade III (88,1 % *vs* 83,8 % ; RR 0,755 ; IC 95 % 0,616-0,926) ;
- patientes N+ (90,3 % *vs* 87,1 % ; RR 0,759 ; IC 95 % 0,631-0,912) ;
- patientes N0 (93,2 % *vs* 90,6 % ; RR 0,723 ; IC 95 % 0,412-1,268).

Les patientes du groupe ribociclib ont présenté un bénéfice significatif en termes de RFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,727 ; IC 95 % 0,602-0,877 ; p=0,0008) avec des taux de 92,1 % et 89,1 %, respectivement.

Les patientes du groupe ribociclib ont présenté un bénéfice significatif en termes de DDFS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,749 ; IC 95 % 0,623-0,900 ; p=0,0020) avec des taux de 92,9 % et 90,2 %, respectivement.

Au moment de la clôture des données, les données d'OS n'étaient toujours pas matures et ont montré que 84/2 549 patientes du groupe ribociclib et 88/2 552 patientes du groupe contrôle étaient décédées. Les patientes du groupe ribociclib ont présenté un bénéfice en termes d'OS à 3 ans par rapport au groupe contrôle (RR 0,892 ; IC 95 % 0,661-1,203) avec des taux de 97,0 % et 96,1 %, respectivement.

<u>Toxicité</u>

L'analyse de toxicité a inclus les patientes ayant reçu au moins une dose du traitement assigné (2 525 patientes du groupe ribociclib et 2 442 patientes du groupe contrôle).
Au moins un EI survenu au cours du traitement a été observé chez 2 474 patientes (98,0 %) dans le groupe ribociclib et 2 145 (87,8 %) dans le groupe contrôle. Des EI graves sont survenus chez 357 patientes (14,1 %) dans le groupe ribociclib et 256 (10,5 %) dans le groupe contrôle. Les EI les plus fréquents, tous grades confondus, étaient la neutropénie (62,5 % dans le groupe ribociclib *vs* 4,6 % dans le groupe contrôle), l'arthralgie (37,3 % *vs* 43,3 %) et les nausées (23,3 % *vs* 7,8 %). L'EI de grade ≥ 3 le plus fréquent était la neutropénie (44,3 % dans le groupe ribociclib *vs* 0,9 % dans le groupe contrôle). Des EI de grade ≥ 3 liés au foie sont survenus chez 8,6 % des patientes dans le groupe ribociclib et 1,7 % dans le groupe contrôle. Le délai médian d'apparition d'une augmentation des ALAT ou des aspartate aminotransférases (ASAT) de grade 3 était de 2,9 mois dans le groupe ribociclib. La durée médiane des EI hépatiques de grade 3 (entre le moment de l'apparition d'un grade 3 et sa résolution, évalué à un grade ≤ 1) était de 0,7 mois (IC 95 % 0,7-0,9) dans le groupe ribociclib et de 1,4 mois (IC 95 % 1,0-2,7) dans le groupe contrôle. Au moment de cette analyse, 89,2 % des patientes présentant des augmentations des ALAT ou des ASAT de grade ≥ 3 dans le groupe ribociclib sont passées à un grade ≤ 1. Les évènements liés à l'allongement de l'intervalle QT ont été plus fréquemment observés dans le groupe ribociclib que dans le groupe contrôle (5,3 % *vs* 1,4 %), bien que les événements de grade ≥ 3 aient été peu fréquents dans les deux groupes de traitement (1,0 % *vs* 0,6 %, respectivement).

Des EI conduisant à l'arrêt du ribociclib et à une réduction de la dose sont survenus chez 19,5 % et 22,8 % des patientes, respectivement. Les délais médians d'interruption du ribociclib (4,17 mois) et de la première réduction de dose (3,15 mois) en raison d'EI étaient faibles et se sont produits au début du traitement. Les EI les plus fréquents, tous grades confondus, ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient l'augmentation des ALAT (7,1 % dans le groupe ribociclib *vs* 0,1 % dans le groupe contrôle), l'augmentation des ASAT (2,8 % *vs* 0 %, respectivement) et l'arthralgie (1,5 % *vs* 2,0 %, respectivement). La neutropénie et la fatigue ont contribué à l'arrêt du traitement chez moins de 1 % des patientes dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Les taux d'arrêt du traitement par hormonothérapie adjuvante en raison d'EI étaient similaires dans les deux groupes (5,1 % dans le groupe ribociclib et 4,4 % dans le groupe contrôle).

Les décès, toutes causes confondues, sont restés plus fréquents dans le groupe contrôle (89 patientes [3,6 %]) que dans le groupe ribociclib (83 patientes [3,3 %]). Les décès sans progression de la maladie ou rechute sont survenus chez 25 patientes dans le groupe ribociclib et chez 16 patientes dans le groupe contrôle. Des décès en cours de traitement sont survenus chez 20 patientes (0,8 %) dans le groupe ribociclib et chez 9 patientes (0,4 %) dans le groupe contrôle. Parmi ces décès en cours de traitement, 12 sont survenus dans les 30 jours suivant la dernière dose de ribociclib. Six décès en cours de traitement sont survenus en raison du COVID-19 dans le groupe ribociclib, contre un décès dû au COVID-19 dans le groupe contrôle. Aucune de ces 6 patientes ne présentaient un état de myélosuppression sévère antérieure ou concomitante au moment du COVID-19. La plupart des autres décès survenus en cours de traitement dans les deux groupes de traitement étaient des événements uniques, sans regroupement autour d'un seul type d'EI. Aucun décès en cours de traitement n'a été considéré comme lié au ribociclib.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante de ribociclib pendant 3 ans a montré un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (90,7 % *vs* 87,6 % ; RR 0,749 ; p=0,0012), de RFS (92,1 % *vs* 89,1 % ; RR 0,727 ; p=0,0008) et de DDFS (92,9 % *vs* 90,2% ; RR 0,749 ; p=0,0020), et un bénéfice non significatif à 3 ans en termes d'OS (97,0 % *vs* 96,1 % ; RR 0,892) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. [HORTOBAGYI2025] (NP1)

Un abstract publié en 2024 par Fasching *et al*., a apporté des données de survie à 4 ans.

À la date de clôture des données (29 avril 2024), toutes les patientes du groupe ribociclib (N=2 549) n'étaient plus sous traitement par ribociclib : 1 601 (62,8 %) avaient terminé les 3 ans de ribociclib prévu par le protocole et 509 (20,0 %) avaient arrêté le ribociclib prématurément en raison d'EI.

Après un suivi médian de de 44,2 mois, les patientes du groupe ribociclib ont montré un bénéfice significatif par rapport à celles du groupe contrôle en termes d'iDFS à 4 ans (RR 0,715 ; IC 95 % 0,609-0,840 ; p<0,0001), avec des taux d'iDFS de 88,5 % et de 83,6 %, respectivement. Ce bénéfice en termes d'iDFS a été observé dans tous les sous-groupes étudiés (liste non communiquée), notamment en fonction du statut ganglionnaire (bénéfice absolu à 4 ans : N0, 5,1 % ; N+, 5, 0%) et du stade clinique (bénéfice absolu à 4 ans : stade II, 4,3 % ; stade III, 5,9 %).
Les patientes du groupe ribociclib ont aussi présenté un bénéfice en termes de DDFS à 4 ans (RR 0,715 ; IC 95 % 0,604-0,847) par rapport aux patientes du groupe contrôle.

Les données d'OS restaient immatures mais montraient toutefois un bénéfice à 4 ans chez les patientes du groupe ribociclib par rapport à celles du groupe contrôle (RR 0,827 ; IC 95 % 0,636-1,074).
Les analyses de sécurité sont restées conformes aux analyses antérieures.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante de ribociclib pendant 3 ans a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes d'iDFS (88,5 % *vs* 83,6 % ; RR 0,715 ; p<0,0001) et un bénéfice non significatif à 4 ans en termes de DDFS (RR 0,715) et d'OS (RR 0,827) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. [FASCHING2024] (NP1]

Une étude de HRQoL des patientes incluses dans l'essai NATALEE a été publiée par Fasching *et al*.,.

Le critère d'évaluation principal de la HRQoL était le score du domaine de fonctionnement physique (cinq items) mesuré par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC. Les critères d'évaluation secondaires de la HRQoL comprenaient les scores des domaines suivants : l'état de santé global/QoL (deux items), le fonctionnement émotionnel (quatre items) et le fonctionnement social (deux items) du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC ; les symptômes du sein (quatre items) du questionnaire QLQ-BR23 de l'EORTC ; l'échelle visuelle analogique de l'EQ-5D-5L ; et les scores d'anxiété et de dépression (sept items chacun) du questionnaire « Hospital Anxiety and Depression Scale » (HADS).

Les différents items de l'échelle EORTC ont été évalués sur une échelle allant de 1 (pas du tout) à 4 (beaucoup), à l'exception des deux items du domaine de l'état de santé global/QoL qui allaient de 1 (très mauvais) à 7 (excellent). Les scores totaux pour chaque domaine ont été calculés et ramenés à une échelle de 0 à 100. Un score élevé dans les domaines fonctionnels correspondait à un niveau élevé de fonctionnement, tandis qu'un score élevé dans les domaines symptomatiques correspondait à des symptômes plus graves. L'échelle EQ-5D-5L, qui allait de 0 à 100, reflétait l'évaluation par la patiente de son état de santé général où des scores plus élevés correspondaient à une meilleure auto-évaluation de l'état de santé. Chaque élément du questionnaire HADS était noté sur une échelle de 0 (aucune déficience) à 3 (déficience grave).

Les évaluations des PRO ont été réalisées en début d'entretien avec la patiente, avant toute évaluation clinique, dosage de médicament ou test diagnostique, afin de ne pas fausser le point de vue de la patiente. Les patientes ont rempli ces questionnaires initialement lors de la sélection, puis pendant le traitement, toutes les 12 semaines (± 2 semaines) au cours des 24 premiers mois et toutes les 24 semaines (± 3 semaines) par la suite jusqu'à la rechute à distance ou à la fin du traitement. Les évaluations des PRO ont également été réalisés lors de la confirmation de la première rechute et lors de la confirmation de la rechute à distance (si la première rechute n'était pas une récidive à distance). Après la confirmation de la rechute à distance, les patientes ont été évaluées toutes les 12 semaines pendant 12 mois (± 2 semaines ; si la confirmation de la rechute à distance avait eu lieu au cours des 24 premiers mois suivant la randomisation) ou toutes les 24 semaines pendant 12 mois (± 3 semaines ; si la confirmation de la rechute à distance avait eu lieu après les 24 premiers mois suivant la randomisation). Sauf indication contraire, le recueil de toutes

les mesures des PRO s'est déroulé sur une période de ± 3 jours. Les PRO ont été recueillis auprès des patientes à l'aide de formulaires papier dans leur langue locale.

Au moment de la clôture des données (durée médiane du suivi de la randomisation à la clôture des données = 34,0 mois), 1 984/2 549 patientes (78 %) du groupe ribociclib recevaient encore soit du ribociclib + hormonothérapie adjuvante soit une hormonothérapie adjuvante seule, tandis que 1 826/2 552 patientes (72 %) du groupe contrôle recevaient toujours une hormonothérapie adjuvante. Au total, 515/2 549 patientes (20 %) du groupe ribociclib ont achevé les 3 ans de traitement par ribociclib prévu par le protocole et 862/2 549 (33,8 %) ont arrêté prématurément le ribociclib mais recevaient toujours une hormonothérapie adjuvante.
Au début de l'étude, la majorité des patientes du groupe ribociclib (N=2 495 ; 97,9 %) et du groupe contrôle (N=2 483 ; 97,3 %) avaient partiellement ou entièrement remplis les questionnaires de PRO. À la semaine 13 (premier point d'évaluation des PRO après le début de l'étude), 2 353 patientes du groupe ribociclib et 2 218 patientes du groupe contrôle ont été incluses dans l'évaluation des PRO, dont 2 279 (96,8 %) et 2 149 (96,9 %) les avaient partiellement ou totalement rempli, respectivement. À la semaine 169, dernière évaluation des PRO en cours de traitement, un nombre relativement plus faible de patientes (262 dans le groupe ribociclib et 265 dans le groupe contrôle) ont fait l'objet d'une évaluation de la HRQoL, dont 245 (93,5 %) et 246 (92,8 %) avaient partiellement ou totalement complété les questionnaires, respectivement.

Effet du traitement sur les scores du domaine fonctionnel EORTC QLQ-C30

Pour le domaine du fonctionnement physique, la détérioration des scores moyens lors de la première évaluation (semaine 13) était minime dans les deux groupes de traitement (groupe ribociclib -1,21 points ; groupe contrôle -1,22 points). Les scores sont ensuite restés stables au cours du traitement par rapport aux valeurs initiales, tant dans le groupe ribociclib (1 an : -1,12 points ; 3 ans : -1,50 points) que dans le groupe contrôle (1 an : -1,35 points ; 3 ans : -1,34 points). Des analyses ajustées n'ont montré aucune différence significative entre les changements des scores moyens par rapport aux scores initiaux au cours du temps dans les deux groupes de traitement. De même, la diminution du score de fonctionnement physique par rapport à l'état initial ne différait pas de manière significative entre les deux groupes de traitement au cours du temps.

Pour le domaine de la santé globale/QoL, la détérioration moyenne des scores par rapport à l'état initial lors de la première évaluation dans les deux groupes de traitement (groupe ribociclib : -2,09 points ; groupe contrôle : -1,33 points) était comparable. Par la suite, les scores se sont stabilisés dans les deux groupes par rapport aux valeurs initiales au cours du traitement, les scores dans le groupe ribociclib (1 an : -2,77 points ; 3 ans : -3,10 points) étant inférieurs d'environ 1 point, en moyenne, à ceux du groupe contrôle (1 an : -1,61 points ; 3 ans : -1,96 points). Des analyses ajustées n'ont montré aucune différence significative entre les changements des scores moyens par rapport aux scores initiaux au cours du temps dans les deux groupes de traitement. De même, la diminution du score de santé globale/QoL par rapport à l'état initial ne différait pas de manière significative entre les deux groupes de traitement au cours du temps.

Pour le domaine du fonctionnement social, une amélioration des scores moyens par rapport à l'état initial a été observée lors de la première évaluation dans les deux groupes de traitement (groupe ribociclib : 1,77 points ; groupe contrôle : 2,61 points). Par la suite, les scores se sont stabilisés dans les deux groupes de traitement par rapport aux valeurs initiales, avec un score inférieur d'environ 1 à 2 points dans le groupe ribociclib (1 an : 0,65 point ; 3 ans : 0,26 point) par rapport au groupe

contrôle (1 an : 1,82 point ; 3 ans : 1,39 point). Des analyses ajustées n'ont montré aucune différence significative entre les changements des scores moyens par rapport aux scores initiaux au cours du temps dans les deux groupes de traitement. De même, l'augmentation du score de fonctionnement social par rapport à l'état initial ne différait pas de manière significative entre les deux groupes de traitement au cours du temps.

Pour le domaine du fonctionnement émotionnel, une détérioration des scores moyens par rapport à l'état initial a été observée dans le groupe ribociclib (1 an : -3,15 points ; 3 ans : -4,52 points) et dans le groupe contrôle (1 an : -4,45 points ; 3 ans : -3,97 points). Des analyses ajustées n'ont montré aucune différence significative entre les changements des scores moyens par rapport aux scores initiaux au cours du temps dans les deux groupes de traitement. De même, la diminution du score de fonctionnement émotionnel par rapport à l'état initial ne différait pas de manière significative entre les deux groupes de traitement au cours du temps.

Effet du traitement sur les scores EORTC QLQ-BR23

Une amélioration initiale des scores moyens des symptômes du cancer du sein a été observée dans les deux groupes de traitement (groupe ribociclib : -2,82 points ; groupe contrôle : -1,96 points) à la semaine 13. L'amélioration de ce score s'est poursuivie au cours du traitement, dans les groupes ribociclib (1 an : -4,53 points ; 3 ans : -6,04 points) et contrôle (1 an : -4,64 points ; 3 ans : -7,89 points). Des analyses ajustées n'ont montré aucune différence significative entre les changements des scores moyens par rapport aux scores initiaux au cours du temps dans les deux groupes de traitement. De même, l'amélioration du score lié aux symptômes du sein par rapport à l'état initial ne différait pas de manière significative entre les deux groupes de traitement au cours du temps.

Effet du traitement sur les scores l'échelle visuelle analogique EQ-5D-5L

Une détérioration minime des scores moyens de l'échelle visuelle analogique par rapport aux valeurs initiales a été initialement observée à la semaine 13 dans les deux groupes de traitement (groupe ribociclib : -1,32 points ; groupe contrôle : -0,79 points). Les scores se sont stabilisés au cours du traitement, avec un score inférieur d'environ 1 point dans le groupe ribociclib (1 an : -0,82 points ; 3 ans : -1,50 points) par rapport au groupe contrôle (1 an : -0,18 points ; 3 ans : -0,09 points). Des analyses ajustées n'ont montré aucune différence significative entre les changements des scores moyens par rapport aux scores initiaux au cours du temps dans les deux groupes de traitement. De même, la détérioration du score lié à l'échelle visuelle analogique par rapport à l'état initial ne différait pas de manière significative entre les deux groupes de traitement au cours du temps.

Effet du traitement sur les scores HADS

Une amélioration des scores moyens d'anxiété (groupe ribociclib : 1 an : 0,19 point ; 3 ans : 0,27 point ; groupe contrôle : 1 an : 0,16 point ; 3 ans : 0,04 point) et de dépression (groupe ribociclib : 1 an : 0,62 point ; 3 ans : 0,92 point ; groupe contrôle : 1 an : 0,57 point ; 3 ans : 0,70 point) de l'échelle HADS a été observée dans les deux groupes de traitement. Des analyses ajustées n'ont montré aucune différence significative entre les changements des scores moyens par rapport aux scores initiaux au cours du temps dans les deux groupes de traitement. De même, l'augmentation

des scores d'anxiété et de dépression par rapport à l'état initial ne différait pas de manière significative entre les deux groupes de traitement au cours du temps.

En conclusion chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, celles traitées par ribociclib n'ont pas connu de détérioration cliniquement significative de leur HRQoL par rapport à celles n'ayant pas reçu de ribociclib. [FASCHING2025] (NP1)

1.3.2.1.6. Focus sur les toxicités de l'abémaciclib et du ribociclib

L'article de Tannock *et al.*, publié en avril 2025, soulève un certain nombre de points remettant en question l'utilisation des inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RE+/HER2- malgré l'obtention d'une AMM (abémaciclib et ribociclib) au niveau international et européen. Au moment de l'élaboration de la présente expertise, il est à noter que seul l'abémaciclib dispose d'un accès au marché français dans cette indication (SMR modéré et ASMR V[29]) au contraire du ribociclib (AMM en 2024) pour lequel le SMR et l'ASMR n'ont pas encore été évalués par la HAS (avis de la CT en attente).
Pour information, l'abémaciclib (SMR important et ASMR III[30]) et le ribociclib (SMR important et ASMR III[31]) ont récemment fait l'objet d'un nouvel avis pour les formes localement avancées ou métastatiques maintenant un avis favorable au remboursement.

Aucune hypothèses et méthode de travail n'ont été décrites par les auteurs, ce qui est une limite de cette publication. Les auteurs ont repris les données et résultats des essais cliniques qui ont donné accès à une AMM et des extensions d'AMM à l'abémaciclib (monarchE) et au ribociclib (NATALEE).

Toxicités de l'abémaciclib et du ribociclib

Les auteurs ont comparé les durées de traitements par inhibiteurs de CDK4/6 dans les essais cliniques menés pour les formes précoces et les formes métastatiques et l'impact sur la toxicité.

Pour les formes précoces, l'abémaciclib a été prescrit pendant 2 ans dans l'essai monarchE et le ribociclib pendant 3 ans dans l'essai NATALEE.

En comparaison, les essais cliniques qui ont été précédemment menés pour évaluer ces médicaments en association avec une hormonothérapie adjuvante pour le traitement de 1ère ligne des femmes atteintes de cancer du sein métastatique RE+ ont rapporté des durées médianes de traitement de 16 mois avec l'abémaciclib (essai MONARCH-3) et de 20 mois avec le ribociclib (MONALEESA-2).

[29] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3444041/fr/verzenios-abemaciclib-cancer-du-sein-precoce-rh-/her2

[30] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3601434/fr/verzenios-abemaciclib-cancer-du-sein

[31] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3601428/fr/kisqali-ribociclib-cancer-du-sein

Les principaux constats et points d'attention identifiés et décrits par les auteurs :

- En raison d'une durée plus longue de traitement par inhibiteurs de CDK4/6, les auteurs ont estimé que les patientes incluses dans les essais monarchE et NATALEE présentaient une probabilité accrue, par rapport aux patientes incluses dans les essais sur les formes métastatiques, de connaitre des EI (nausées, éclaircissement des cheveux, anomalies de la fonction hépatique, fatigue, risque d'infection, de douleurs abdominales et diarrhées) impactant la QoL des patientes.
- Dans l'étude monarchE, des interruptions de traitement par inhibiteur de CDK4/6 en raison d'EI sont survenues chez > 60 % des patientes et des réductions de dose chez > 40 % d'entre elles, avec 2 décès probablement liés à l'abémaciclib.
- Dans l'essai NATALEE, 791 (31 %) patientes ont arrêté le ribociclib en raison d'un EI, d'une décision de la patiente ou du médecin, ou d'une autre raison. Cela correspond à un taux d'arrêt plus de 6 fois supérieur à celui des 127 patientes (5 %) qui ont arrêté le ribociclib en raison d'un événement lié à l'iDFS. Vingt-cinq patientes recevant du ribociclib sont décédées sans progression ou rechute de la maladie, contre 16 dans le groupe contrôle, 20 décès étant survenus pendant le traitement par le ribociclib, contre 9 dans le groupe contrôle.

Concernant le design et la conception des essais monarchE et NATALEE

Les auteurs affirment que ces deux essais présentent des biais de conception qui pourraient impacter les résultats de survie :

- Selon eux, les essais auraient dû comparer un traitement adjuvant par un inhibiteur de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante *vs* hormonothérapie adjuvante seule, suivi de la prescription et du financement de l'abémaciclib ou du ribociclib pour les patientes du groupe de contrôle dont la maladie a rechuté.
  Pour de nombreuses femmes présentant une rechute de la maladie, l'accès à un inhibiteur de CDK4/6 aurait été difficile, voire impossible, en raison du coût. Dans le protocole des essais, aucunes informations n'étaient fournies sur le traitement à la suite des essais.
  L'absence d'accès à un traitement optimal après la rechute aurait un impact plus important sur l'OS pour les patientes des groupes contrôles qui rechutent que pour celles dont la maladie rechute après un traitement adjuvant par un inhibiteur de CDK4/6 ; cela entraine un biais d'OS en faveur du traitement expérimental.
  Toutefois, dans l'essai monarchE, le nombre de décès différait de < 1 % entre les deux groupes de traitement tandis que dans l'essai NATALEE, les données restaient immatures mais n'étaient pas significativement différentes avec un suivi médian de 44,3 mois, avec une différence de 16 patientes décédées sur un total de 5 101 patients entre les deux groupes de traitement.

- Une forte prévalence de la censure d'une partie des patientes rendrait les résultats de survie des essais monarchE et NATALEE ininterprétables. Les auteurs estiment que les patientes arrêtant le traitement et donc censurées ne seraient pas prises en compte dans l'analyse des différents paramètres de survie. Les patientes recevant un médicament expérimental plus toxique peuvent refuser de poursuivre le traitement et le suivi en raison

d'une mauvaise tolérance, et les patientes restant dans le groupe expérimental qui sont comparées à celles du groupe contrôle seront celles qui ont eu une meilleure tolérance. Certaines patientes du groupe contrôle peuvent également refuser la poursuite du traitement en raison de sa toxicité, mais dans les essais en ouvert, les participantes du groupe contrôle peuvent abandonner en raison d'une baisse d'intérêt ou pour rechercher d'autres traitements ; les auteurs estiment que ces patientes sont probablement mieux informées et relativement en meilleure santé. Ces raisons de censure conduisent à comparer des patientes sélectionnées ayant un meilleur pronostic dans le groupe expérimental avec des patientes sélectionnées ayant un moins bon pronostic dans le groupe contrôle, ce qui perturbe la randomisation initiale et biaise les résultats en faveur du groupe expérimental. Les auteurs déplorent qu'aucun rapport des essais monarchE ou NATALEE n'ont mentionné la censure.

Toutefois, une estimation du nombre de patientes qui ont été censurées avant d'être évaluées pour l'iDFS ou l'OS dans ces essais a été réalisée par les auteurs.
Avec un suivi minimum d'environ 44,3 mois dans l'essai monarchE, environ 8 à 9 % des patientes auraient été censurées pour l'iDFS et environ 9 à 10 % des patientes auraient été censurées pour l'OS, ce qui signifie que l'on ne sait pas si ces patientes ont eu une rechute ou sont décédés. Les analyses de sensibilité dans lesquelles les courbes d'iDFS ont été ajustées pour tenir compte de la censure ont montré la perte d'une différence significative entre les deux groupes de traitement.

Le taux de censure était encore plus élevé dans l'essai NATALEE, en particulier dans le groupe contrôle (environ 23,5 %). Selon les auteurs, pour plus de 900 participantes, il était impossible de déterminer si elles étaient vivantes ou décédées. Bien que les données d'OS dans les deux essais soient relativement immatures, toute différence qui pourrait apparaître entre les groupes de traitement sera incertaine en raison du nombre important de censure.

En conclusion, les auteurs ont estimé que les longues durées de traitement par abémaciclib et ribociclib étaient à l'origine d'une proportion plus importante d'EI et d'arrêts de traitement dans les groupes expérimentaux. De plus, les biais de design de ces essais cliniques et notamment un biais de censure de certaines patientes ayant arrêté le traitement dans les essais monarchE et NATALEE, ont été considérés par les auteurs comme pouvant favoriser les résultats positifs de ces essais. Pour les auteurs, il est indispensable de prouver que les résultats à long terme sont améliorés et que le rapport risque-bénéfice est acceptable, certitudes que n'ont pas apporté ces essais. [TANNOCK2025] (NP4)

1.3.3. Inhibiteurs de PARP

1.3.3.1. Indications des inhibiteurs de PARP et parcours en génétique oncologique (rappel expertise INCa 2019)

1.3.3.1.1. Introduction et rappels

Le rôle des tests oncogénétiques a déjà été traité en 2019 au sein du département Biologie, Transfert et Innovation de l'INCa dans le cadre du référentiel « Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique ». Par conséquent, ce sujet ne sera pas revu dans cette expertise. Les conduites à tenir issues de ce travail pourront être reprises dans cette expertise en tant que rappels.

Aujourd'hui, un inhibiteur de PARP a une AMM et un accès au marché français pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé ou localement avancé de sous-type histologique RE+/HER2- et porteuses d'une mutation BRCA1/2 en situation adjuvante (Tableau 65).

Tableau 65 : Indications des inhibiteurs de PARP ayant une AMM et un accès au marché français pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localisé ou localement avancé

Molécule	Indications	Date d'obtention de l'AMM	Date de commercialisation
Olaparib	En monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.	2022	2019

Abréviation : AMM, autorisation de mise sur le marché

Les inhibiteurs de PARP sont responsables d'un grand nombre d'effets indésirables tels que :

- hématologiques ;
- gastro-intestinales ;
- dermatologiques ;
- hépatiques ;
- pulmonaires ;
- musculosquelettiques ;
- toxicité embryofœtale ;
- réactions d'hypersensibilité ;
- fatigue/asthénie et troubles du sommeil.

La fréquence des effets indésirables des inhibiteurs de PARP est présentée en Annexe 4.

[Référentiel INCa 2022_Prévention et gestion des effets indésirables_Thérapies ciblées par voie orale indiquées dans les cancers de l'ovaire et du sein_Inhibiteurs de PARP : olaparib, niraparib, rucaparib, talazoparib].

1.3.3.1.2. Efficacité de l'olaparib en adjuvant chez les patientes avec mutation germinale BRCA1/2

Attention, dans cette étude, seulement 17,5 % des patientes étaient atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2-.

L'étude OlympiA de Tutt *et al*., est un essai randomisé de phase 3, en double aveugle, conduit chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés) HER2- (RH+/HER2- et triple négatif) à haut risque, présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, qui avaient reçu préalablement un traitement local et une CTNA ou une CTA. Le statut des récepteurs hormonaux a été déterminé par un seuil de positivité ≥1 %. Les patientes ont été assignées au hasard pour recevoir de l'olaparib oral ou un placebo en adjuvant pour une durée d'un an.
Pour information, cette étude incluait < 1 % d'hommes, pour cette raison, nous utiliserons le genre féminin pour la synthèse des données.

Pour être incluses dans l'essai, les patientes devaient avoir terminé tout traitement local - y compris la radiothérapie, qui interagit avec l'inhibiteur de PARP - au moins 2 semaines et pas plus de 12 semaines avant le début de l'essai. Les patientes avaient suivi au moins six cycles de CTNA ou CTA contenant une anthracycline, un taxane ou les deux. Une chimiothérapie à base de platine était autorisée. Les bisphosphonates adjuvants et une hormonothérapie adjuvante d'au moins 5 ans chez les patientes présentant un cancer du sein RH+ ont été administrés conformément aux directives de l'établissement. Aucune chimiothérapie après la chirurgie n'a été autorisée chez les patientes ayant reçu une CTNA.
Les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif :

- traitées par CTA après chirurgie première devaient présenter un ganglion axillaire positif ou une tumeur primitive invasive mesurant au moins 2 cm à l'analyse pathologique (≥T2 quel que soit le statut pN) ;
- traitées par CTNA devaient présenter un cancer du sein invasif résiduel dans le sein ou dans les ganglions lymphatiques réséqués (pas de pCR).

Les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- :

- traitées par CTA devaient présenter au moins 4 ganglions axillaires positifs ;
- traitées par CTNA devaient ne pas avoir obtenu de réponse pathologique complète avec un score CPS+EG de 3 ou plus.

Les 1 836 patientes incluses dans l'étude (inclusion entre 2014 et 2019) ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir 300 mg d'olaparib (N=921) ou un placebo (N=915) par voie orale deux fois par jour pendant un an. Les patientes ont été stratifiées en fonction du statut RH (positif ou négatif), du moment de la chimiothérapie antérieure (néoadjuvante ou adjuvante) et de l'utilisation d'une

chimiothérapie à base de platine pour le cancer du sein actuel (oui ou non).
Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont recensées dans le tableau 66.

Tableau 66 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [TUTT2021]

Caractéristiques cliniques	**Olaparib (N=921) N (%)**	**Placebo (N=915) N (%)**
Âge, médiane (IQR), années	42 (36-49)	43 (36-50)
Statut mutationnel BRCA		
Mutation BRCA1	656 (71,2)	669 (73,1)
Mutation BRCA2	260 (28,2)	238 (26)
Mutations BRCA1 et BRCA2	2 (0,2)	5 (05)
Absence de mutations	2 (0,2)	3 (0,3)
Manquant	1 (0,1)	0 (0)
Chimiothérapie antérieure		
CTA	461 (50,1)	455 (49,7)
CTNA	460 (49,9)	460 (50,3)
Régime anthracycline et taxane	871 (94,6)	849 (92,8)
Régime anthracycline seul	7 (0,8)	13 (1,4)
Régime taxane seul	43 (4,7)	52 (5,7)
Régime non rapporté	0 (0)	1 (0,1)
<6 cycles de CTA/CTNA	7 (0,8)	13 (1,4)
CTA/CTNA à base de platine		
Non	674 (73,2)	677 (74)
Oui	247 (26,8)	238 (26)
HT adjuvante concomitante (RH+ seulement)	146/168 (86,9)	146/157 (17,2)
Statut RH		
RH+/HER2-	168 (18,2)	157 (17,2)
Triple négatif	751 (81,5)	758 (82,8)
Statut ménopausique (femmes seulement)		
Non ménopausées	572/919 (62,2)	553/911 (60,7)
Ménopausées	347/919 (37,8)	358/911 (39,3)
Type de chirurgie mammaire		
Mastectomie	699 (75,9)	674 (73,7)
Chirurgie conservatrice	222 (24,1)	239 (26,1)
Manquant	0 (0)	2 (0,2)

Abréviations : CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor 2 ; HT, hormonothérapie

Données de survie à 3 ans

Le suivi médian était de 2,5 ans (IQR 1,5-3,5 ans) dans la population en ITT. Après randomisation, 10 patientes du groupe olaparib et 11 du groupe placebo n'ont pas reçu le traitement qui leur avait été assigné.
Le pourcentage de patientes en vie et sans maladie invasive à 3 ans était de 85,9 % dans le groupe olaparib et de 77,1 % dans le groupe placebo (différence de 8,8 % ; IC 95 % 4,5-13). L'iDFS à 3 ans était significativement plus longue chez les patientes recevant l'olaparib que chez celles recevant le placebo (RR 0,58 ; IC 99,5 % 0,41-0,82 ; p<0,001). Des événements (tumeur mammaire invasive ipsilatérale, maladie invasive locorégionale, rechute à distance, cancer du sein invasif controlatéral, second cancer invasif primitif ou décès, quelle qu'en soit la cause) ont été rapportés chez 106 patientes dans le groupe olaparib et 178 patientes dans le groupe placebo. La fréquence de chaque type d'événement était plus faible avec l'olaparib qu'avec le placebo.

La DDFS à 3 ans était de 87,5 % dans le groupe olaparib et de 80,4 % dans le groupe placebo (différence de 7,1 % ; IC 95 % 3-11,1). La DDFS à 3 ans était significativement plus longue chez les patientes recevant l'olaparib que chez celles recevant le placebo (RR 0,57 ; IC 99,5 % 0,39-0,83 ; p<0,001).

Les décès ont été moins nombreux dans le groupe olaparib (N=59) que dans le groupe placebo (N=86) (RR 0,68 ; IC 99 % 0,44-1,05 ; p=0,02). Cependant, la différence entre les groupes n'a pas atteint le seuil de significativité (p<0,01) préspécifié pour les tests multiples. La cause principale du décès était le cancer du sein chez 55 des 59 patientes (93 %) du groupe olaparib et chez 82 des 86 patientes (95 %) du groupe placebo. Deux patientes sont décédées sans qu'il y ait eu d'événement antérieur de maladie invasive, toutes deux dans le groupe olaparib (la cause était un arrêt cardiaque pour une patiente et était inconnue pour la seconde).

Données de survie à 4 ans

Le suivi médian était de 3,5 ans (IQR 2,5-4,5 ans) dans la population en ITT, de 3,6 ans (IQR 2,5-4,7 ans) dans la cohorte triple négatif et de 3,4 ans (IQR 2,5-4,1 ans) dans la cohorte RH+. Avec 1 an de suivi médian supplémentaire, l'amélioration du critère d'évaluation principal de la SSMI observée lors de l'analyse initiale, s'est maintenue (RR 0,63 ; IC 95 % 0,50-0,78). La fréquence de toutes les catégories d'événements liés à l'iDFS est restée inférieure avec l'olaparib. Les rechutes à distance représentaient 88/134 (65,7 %) des événements dans le groupe olaparib et 136/207 (65,7 %) dans le groupe placebo. L'iDFS à 4 ans était de 82,7 % dans le groupe olaparib et de 75,4 % dans le groupe placebo (différence de 7,3 % ; IC 95 % 3-11,5).

La DDFS a été améliorée chez les patientes ayant reçu l'olaparib (RR 0,61 ; IC 95 % 0,48-0,77). La DDFS à 4 ans était de 86,5 % dans le groupe olaparib et de 79,1 % dans le groupe placebo (différence de 7,4 % ; IC 95 % 3,6-11,3).

L'OS a été significativement améliorée dans le groupe olaparib par rapport au groupe placebo (RR 0,68 ; IC 98,5 % 0,47-0,97 ; p=0,009). Des décès ont été signalés chez 75 patientes (8,1 %) dans le groupe olaparib et 109 (11,9 %) dans le groupe placebo, soit 16 et 23 de plus, respectivement, que lors de l'analyse à 3 ans. La cause du décès était le cancer du sein chez 93,3 % des patientes du groupe olaparib et 94,5 % des patientes du groupe placebo. Le pourcentage de patientes en vie à 4 ans était de 89,8 % dans le groupe olaparib et de 86,4 % dans le groupe placebo (différence de 3,4 % ; IC 95 % -0,1-6,8).

L'analyse en sous-groupe de l'iDFS (Tableau 67), de la DDFS (Tableau 68) et de l'OS (Tableau 69) en fonction de la stratification a montré un bénéfice en faveur de l'olaparib par rapport au placebo conforme à celui de l'ensemble de la population analysée. Le bénéfice de l'olaparib adjuvant par rapport au placebo a été observé indépendamment du statut mutationnel *BRCA1/2*, du statut RH, de l'utilisation antérieure de platine et de l'utilisation d'une CTA *vs* CTNA.

Tableau 67 : Analyse en sous-groupes de l'iDFS [GEYER2022]

Sous-groupe	Olaparib	Placebo	HR (CI 95%)	iDFS à 4 ans (%)		p
	Nb de patients avec un évènement/nb total de patients			Olaparib	Placebo	
Total	134/921	207/915	0,628 (0,504-0,779)	82,7	75,4	
CT antérieure						0,977
CTA	46/461	75/455	0,618 (0,425-0,888)	88,3	83	
CTNA	88/460	132/460	0,622 (0,473-0,813)	77	67,6	
Platine antérieur						0,197
Oui	42/247	51/238	0,791 (0,523-1,187)	77,8	76,2	
Non	92/674	156/677	0,575 (0,443-0,742)	84,4	75,2	
Statut RH						0,754
RH+/HER2-	25/168	34/157	0,680 (0,402-1,134)	80,1	76,6	
Triple négatif	109/751	173/758	0,620 (0,487-0,787)	83,1	75,2	
Statut mutationnel BRCA						0,615
BRCA1	83/579	149/588	0,533 (0,406-0,695)	83,6	72,4	
BRCA2	34/235	44/216	0,693 (0,440-1,082)	80,6	78,1	
BRCA1 et BRCA2	0/2	0/3	NC	NC	NC	

Abréviations : HR, hazard ratio ; CI, intervalle de confiance ; iDFS, survie sans maladie invasive ; nb, nombre ; CT, chimiothérapie ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor 2 ; NC, non calculé

Tableau 68 : Analyse en sous-groupes de la DDFS [GEYER2022]

Sous-groupe	Olaparib	Placebo	HR (CI 95%)	DDFS à 4 ans (%)		p
	Nb de patients avec un évènement/nb total de patients			Olaparib	Placebo	
Total	107/921	172/915	0,607 (0,476-0,771)	86,5	79,1	
CT antérieure						0,698
CTA	33/461	59/455	0,562 (0,363-0,855)	91,9	86,3	
CTNA	74/460	113/460	0,623 (0,463-0,832)	81	71,7	
Platine antérieur						0,132
Oui	36/247	43/238	0,812 (0,519-1,263)	82,4	80,4	
Non	71/674	129/677	0,540 (0,403-0,719)	88	78,8	
Statut RH						0,608
RH+/HER2-	23/168	31/157	0,692 (0,399-1,182)	82,1	77,7	
Triple négatif	84/751	141/758	0,591 (0,450-0,772)	87,3	79,4	
Statut mutationnel BRCA						0,927
BRCA1	66/579	118/588	0,544 (0,400-0,732)	87,6	77,3	
BRCA2	28/235	41/216	0,609 (0,373-0,979)	84,5	79,6	
BRCA1 et BRCA2	0/2	0/3	NC	NC	NC	

Abréviations : HR, hazard ratio ; CI, intervalle de confiance ; DDFS, survie sans maladie à distance ; nb, nombre ; CT, chimiothérapie ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor 2 ; NC, non calculé

Tableau 69 : Analyse en sous-groupes de l'OS [GEYER2022]

Sous-groupe	Olaparib	Placebo	HR (CI 95%)	OS à 4 ans (%)		p
	Nb de patients avec un évènement/nb total de patients			Olaparib	Placebo	
Total	75/921	109/915	0,678 (0,503-0,907)	89,8	86,4	
CT antérieure						0,543
CTA	22/461	28/455	0,783 (0,444-1,385)	93,4	93,9	
CTNA	53/460	81/460	0,638 (0,449-0,900)	86	78,5	
Platine antérieur						0,236
Oui	27/247	29/238	0,882 (0,520-1,491)	85,7	83,9	
Non	48/674	80/677	0,601 (0,417-0,855)	91,2	87,2	
Statut RH						0,381
RH+/HER2-	16/168	17/157	0,897 (0,449-1,784)	88,1	86,3	
Triple négatif	59/751	92/758	0,640 (0,459-0,884)	90,1	86,3	
Statut mutationnel BRCA						0,845
BRCA1	49/579	75/588	0,643 (0,446-0,918)	89,5	84,9	
BRCA2	16/235	28/126	0,521 (0,276-0,951)	92,1	85,3	
BRCA1 et BRCA2	0/2	0/3	NC	NC	NC	

Abréviations : HR, hazard ratio ; CI, intervalle de confiance ; OS, survie globale ; nb, nombre ; CT, chimiothérapie ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor 2 ; NC, non calculé

Sécurité

Toutes les patientes avaient terminé le traitement par olaparib ou par placebo assigné dans le protocole, soit 1 815 patients (911 dans le groupe olaparib et 904 dans le groupe placebo). La durée médiane d'exposition a été de 364 jours pour l'olaparib et de 365 jours pour le placebo, le pourcentage médian de la dose prévue étant de 94,5 % dans le groupe olaparib et de 98,9 % dans le groupe placebo. Plus de 11 mois de traitement sur les 12 mois prévus ont été effectués par 76,1 % des patientes recevant l'olaparib, contre 81,7 % pour le placebo.
Dans le groupe olaparib, 228 patientes (25 %) ont eu besoin d'une réduction de dose, contre 47 (5,2 %) dans le groupe placebo. Des interruptions de dose d'au moins 3 jours ont été observées chez 405 (44,5 %) patientes du groupe olaparib et 279 (30,9 %) du groupe placebo. Des EI nécessitant l'arrêt définitif du médicament à l'étude sont survenus chez 98 patientes (10,8 %) dans le groupe olaparib et 42 (4,6 %) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt de l'olaparib étaient les nausées (2,2 %), l'anémie (1,8 %), la fatigue (1,6 %) et la diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles (1 %).

Les EI de grade 3 ou plus survenus chez plus de 1 % des patientes étaient l'anémie (8,7 %), la neutropénie (4,9 %), la leucopénie (3,0 %), la fatigue (1,8 %) et la lymphopénie (1,3 %), tous dans le groupe olaparib. Des EI graves sont survenus chez 79 patientes (8,7 %) ayant reçu l'olaparib et chez 78 patientes (8,6 %) ayant reçu le placebo. Les EI ayant entraîné le décès ont été un arrêt cardiaque chez une patiente recevant l'olaparib et une leucémie myéloïde aiguë et un cancer de l'ovaire chacun chez une patiente recevant le placebo. Les transfusions sanguines ont été peu fréquentes, 53 patientes (5,8 %) dans le groupe olaparib et 8 patientes (0,9 %) dans le groupe placebo ayant reçu au moins une transfusion ; 37 patientes dans le groupe olaparib (4,1 %) n'ont reçu qu'une seule transfusion.

Une communication orale effectuée au SABCS 2024 a présenté une mise à jour de l'essai OlympiA avec des données de survie à 6 ans. Aucun abstract publié dans la littérature n'a été retrouvé à date. Les données issues de présentation orale en congrès ne peuvent pas être utilisées dans cette expertise.

En conclusion, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés) RH+/HER2- et triple négatif avec une mutation germinale des gènes *BRCA1 ou BRCA2*, l'administration en adjuvant d'olaparib pendant 1 an, a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes d'iDFS (82,7 % *vs* 75,4 %), de DDFS (86,5 % *vs* 79,1 %) et d'OS (89,8 % *vs* 86,4 %) par rapport à l'administration d'un placebo. [TUTT2021] [GEYER2022] (NP1)

1.4. Conclusions de la littérature

1.4.1. Hormonothérapie adjuvante

1.4.1.1. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes sans distinction du statut ménopausique

1.4.1.1.1. Risques de rechute résiduels après hormonothérapie initiale sans distinction du statut ménopausique

Sur ce sujet, une étude a été retrouvée et a montré que chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ sans distinction du statut ménopausique et ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans, les risques de rechute à distance et de décès par cancer du sein augmentaient de manière proportionnelle avec le temps sur une durée de 20 ans. Le risque était fortement corrélé au statut ganglionnaire et à la taille tumorale au diagnostic initial. En comparant les patientes présentant une tumeur T1N0 et T2N4-9, l'analyse entre 0 et 20 ans montrait un risque cumulé de rechute à distance et de décès par cancer du sein à 20 ans allant respectivement de 18 % à 57 % et de 12 % à 54 % tandis que l'analyse entre 5 et 20 ans montrait un risque cumulé de rechute à distance et de décès par cancer du sein à 20 ans allant respectivement de 13 % à 41 % et de 7 % à 29 %. **[PAN2017] (NP1)**

1.4.1.1.2. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène

1.4.1.1.2.1. Hormonothérapie adjuvante pour une durée globale de 5 ans versus extension à 10 ans

Sur ce sujet, 3 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés), l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène ne montrait pas de bénéfice significatif en termes de risque de rechute (RR 0,89 ; p=0,60) ni de décès toutes causes confondues (RR 1,11 ; p=0,55) comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans. **[AL-MUBARAK2014] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés), l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène pour une durée de 10 ans a entrainé une réduction significative du risque de rechute (20,8 % *vs* 18 % ; p=0,002), de la mortalité par cancer du sein (11,6 % de décès imputables à une rechute *vs* 9,6 % ; p=0,01), et de la mortalité globale (21,1 % de décès *vs* 18,6 % ; p=0,01) comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans. **[DAVIES2013] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés), l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène pour une durée de 10 ans a entrainé une réduction significative du risque de rechute (p=0,003) et de la mortalité par cancer du sein (p=0,05) mais pas de la mortalité globale (p=0,1) comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans. **[GRAY2013] (NP1)**

1.4.1.1.3. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ou IA

1.4.1.1.3.1. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 8 ou 10 ans

Sur ce sujet, une étude a été retrouvée et a montré que chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés), l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante initiale par tamoxifène ou un IA pour une durée de 8 à 10 ans, a entrainé un bénéfice significatif en termes d'OS (RR 0,89 ; p=0,03), de BCSS (RR 0,78 ; p=0,0003) et de RFS (RR 0,72 ; p=0,01) comparé à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène. **[PETRELLI2013] (NP1)**

1.4.1.2. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes non ménopausées

1.4.1.2.1. Tamoxifène + SFO *versus* IA + SFO

Sur ce sujet, 3 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable RE+ de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'un IA + SFO pendant une durée de 3 à 5 ans a entrainé à 10 ans une réduction significative du risque de rechute globale (RR 0,79 ; p=0,0005) et du risque de rechute à distance (RR 0,83 ; p=0,018) mais n'a entrainé aucun bénéfice en termes de mortalité liée au cancer du sein (RR 1,01 ; p=0,94), ni en mortalité globale (RR 1,04 ; p=0,68) en comparaison à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. **[EBCTCG2022] (NP1)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable RE+ de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'un IA + SFO pendant une durée de 3 à 5 ans n'a pas montré de différence significative en termes de DFS (RR 0,87 ; p=0,30) ou d'OS (RR 1,22 ; p=0,43) en comparaison à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO dans la cohorte globale. **[MENG2020] (NP1)**

  Néanmoins, l'exclusion de l'essai ABCSG XII, montrait une augmentation significative de la DFS chez les patientes traitées par un IA + SFO par rapport aux patientes traitées par tamoxifène + SFO (RR 0,77 ; p=0,0002). **[MENG2020] (NP4)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène n'a montré aucune différence significative à 5 ans en termes d'iDFS (p=0,054) et d'OS par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante à base d'un IA + SFO. **[D'ONOFRIO2023] (NP4)**

1.4.1.2.2. Tamoxifène + SFO *versus* exémestane + SFO : essais SOFT/TEXT

Sur ce sujet, 4 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO a montré des bénéfices significatifs à 5 ans en termes de DFS (91,1 % *vs* 87,3 % ; RR 0,72 ; p<0,001), de BCFI (92,8 % *vs* 88,8 % ; RR 0,66 ; p<0,001) et de DRFI (93,8 % *vs* 92 % ; RR 0,78 ; p=0,02) mais pas en termes d'OS (95,9 % *vs* 96,9 % ; RR 1,14 ; p=0,37) par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. **[PAGANI2014] (NP1)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO a amélioré en moyenne le taux de BCFI à 5 ans de 5,4 % et 7,4 % par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO ou tamoxifène seul, respectivement quel que soit le niveau de risque composite. Ce bénéfice était plus marqué chez les sous-populations présentant le risque composite le plus faible avec une amélioration du BCFI à 5 ans atteignant 10 % et 15 % par rapport au tamoxifène + SFO et au tamoxifène seul, respectivement. **[REGAN2016] (NP4)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO a montré un bénéfice significatif à 8 ans en termes de DFS (86,8 % *vs* 82,8 ; RR 0,77 ; p<0,001) et de DRFI (91,8 % *vs* 89,7 ; RR 0,80 ; p=0,02) mais pas d'OS (93,4 % *vs* 93,3 % ; RR 0,98 ; p=0,84) par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. Chez les patientes RE+/HER2-, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO a montré à 8 ans un bénéfice en termes de DFS (88,1 % *vs* 82,7 % ; RR 0,70), de rechute à distance (93,0 % *vs* 89,6 % ; RR 0,69) et d'OS (94,1 % *vs* 93,4 % ; RR 0,86) en comparaison à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. **[FRANCIS2018] (NP1)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO a montré à 12 ans un bénéfice significatif en termes de DFS (80,5 % *vs* 75,9 % ; RR 0,79 ; p<0,001) et de DRFI (88,4 % *vs* 86,6 % ; RR 0,83 ; p=0,03) mais pas en termes d'OS (90,1 % *vs* 89,1 % ; RR 0,93 ; p=0,43) par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. Chez les patientes RE+/HER2-, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base d'exémestane + SFO ne montrait à 12 ans aucun avantage significatif en termes d'OS (90,8 % *vs* 88,8 % ; RR 0,85) par rapport à l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO. **[PAGANI2022] (NP1)**

1.4.1.2.3. Évaluation de l'impact de l'ajout de SFO à l'hormonothérapie adjuvante

Sur ce sujet, 7 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO ne montrait pas de bénéfice significatif à 10 ans en termes de DFS (87,1 % *vs* 85,9 % ; RR ajusté 1,17 ; p=0,62) ou d'OS (92,4 % *vs* 92,5 % RR ajusté 1,19 ; p=0,67) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. **[TEVAARWERK2014] (NP1)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO ne montrait pas de bénéfice à 5 ans en termes de DFS (86,6 % *vs* 84,7 % ; RR 0,83 ; p=0,10), de BCFI (88,4 % *vs* 86,4 % ; RR 0,81 ; p=0,09), de DRFI (91,3 % *vs* 90,7 % ; RR 0,88 ; p=0,40) ou d'OS (96,7 % *vs* 95,1 % ; RR 0,74 ; p=0,13) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. Néanmoins, chez les patientes ayant reçu une CT préalable, l'ajout de SFO au tamoxifène a montré un bénéfice à 5 ans en termes d'OS (94,5 % *vs* 90,9 % ; RR 0,64 ; p=0,03) par rapport au tamoxifène seul. **[FRANCIS2015] (NP1)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO a montré un bénéfice significatif à 8 ans en termes de DFS (83,2 % *vs* 78,9 % ; RR 0,76 ; p=0,009) et d'OS (93,3 % *vs* 91,5 % ; RR 0,67 ; p=0,01) mais pas en termes de DFRI (89,4 % *vs* 88,4 % ; RR 0,86 ; p=0,28) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. **[FRANCIS2018] (NP1)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS (91,1 % *vs* 87,5 % ; RR 0,69 ; p=0,033) et d'OS (RR 0,31 ; p=0,039) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. **[KIM2020] (NP1)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 8 ans en termes de DFS (85,4 % *vs* 80,2 % ; RR 0,67 ; p=0,003) mais pas en termes d'OS (96,5 % *vs* 95,3 % ; RR 0,78 ; p=0,305) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. **[BAEK2022] (NP1)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène pendant 5 ans, il n'existait aucune différence significative en termes de DFS à 6 ans entre l'ajout d'une SFO ≤ 3 ou > 3 ans (93,2 % *vs* 94 % ; RR 0,82 ; p=0,767). **[OZAKI2018] (NP4)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III, l'ajout d'une SFO à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ou d'un IA a montré uniquement en analyse multivariée (l'âge au moment du diagnostic, le stade, le grade histologique, le statut HER2, l'utilisation d'une chimiothérapie (néo)adjuvante, le type de chirurgie et l'année du diagnostic), un bénéfice significatif en termes d'OS à 5 ans (95,3 % *vs* 93,2 % ; RR ajusté 0,44 ; p=0,04) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale sans SFO. **[FERREIRA2019-CBC] (NP4)**

1.4.1.3. Hormonothérapie adjuvante chez les patientes ménopausées

1.4.1.3.1. Risques de rechute résiduels après hormonothérapie initiale chez les patientes ménopausées

Sur ce sujet, 2 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'un IA a entrainé un bénéfice significatif en termes de rechute (RR 0,70 ; 2p<0,0001), de mortalité par cancer du sein (RR 0,86 ; p=0,0005) et de mortalité toutes causes confondues (RR 0,90 ; 2p=0,0005) par rapport aux patientes traitées par tamoxifène. **[EBCTCG2015] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce ou localement avancé (stades non précisés), l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante à base d'un IA (anastrozole ou létrozole) entrainait un bénéfice significatif en termes de DFS (RR 0,79 ; p=0,001), de rechute à distance (RR 0,75 ; p=0,02) et de risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral (RR 0,53 ; p<0,00001) mais pas en termes d'OS (RR 1,00 ; p=0,84), de mortalité non liée au cancer du sein (RR 1,16 ; p=0,13) et de rechute locale (RR 0,82 ; p=0,14) par rapport aux patientes ayant seulement reçu une hormonothérapie adjuvante initiale. **[QIAN2020] (NP1)**

1.4.1.3.2. Extension de l'hormonothérapie adjuvante par IA

1.4.1.3.2.1. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 7/8 ans

Sur ce sujet, 4 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade I-II ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène ou de tamoxifène + aminoglutéthimide, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante pour une durée de 3 ans par anastrozole a entrainé un bénéfice significatif à 5 ans en termes de RFS (RR 0,62 ; p=0,031) mais pas en termes d'OS (RR 0,89 ; p=0,570) en comparaison à une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans. De plus, tous les EI sont survenus plus fréquemment chez les patientes recevant une extension de l'hormonothérapie adjuvante (p<0,001). **[JAKESZ2007] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par anastrozole pour une durée de 6 ans n'a pas entrainé de bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS adaptée (83,1 % *vs* 79,4 % ; RR 0,79 ; p=0,066), d'OS adaptée (90,8 % *vs* 90,4 % ; RR 0,91 ; p=0,60) et d'incidence cumulée adaptée de survenue d'un second cancer du sein (1,5 % *vs* 3,3 % ; RR 0,50 ; p=0,068) par rapport à une extension de 3 ans. **[TJAN-HEIJNEN2017] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par anastrozole pour une durée de 6 ans n'a pas entrainé de bénéfice significatif à 10 ans en termes de DFS adaptée (69,2 % *vs* 66,0 % ; RR 0,86 ; p=0,073), d'OS adaptée (80,9 % *vs* 79,2 % ; RR 0,93 ;

p=0,53), de BCFI adaptée (16,6 % *vs* 16,8 % ; RR 0,91 ; p=0,43) et mortalité spécifique au cancer du sein (7,8 % *vs* 8,2 % ; RR 1,00 ; p=1,00) par rapport à une extension de 3 ans. **[TJAN-HEIJNEN2023] (NP1)**

- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a entrainé un bénéfice significatif à 12 ans en termes de DFS (67 % *vs* 62 % ; RR 0,78 ; p=0,0064) et d'OS (88 % *vs* 84 % ; RR 0,77 ; p=0,036) par rapport à une extension de 2/3 ans. **[DEL MASTRO2021] (NP1)**

1.4.1.3.2.2. Hormonothérapie adjuvante de 5 ans versus extension à 10 ans

Sur ce sujet, 5 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes DFS (IPCW : RR 0,52 ; p<0,001 ; SCC : RR 0,58 ; p<0,001), de DDFS (IPCW : RR 0,51 ; p<0,001 ; SCC : RR 0,68 ; p=0,004) et d'OS (IPCW : RR 0,61 ; p<0,001 ; SCC : RR 0,77 ; p=0,03) par rapport à l'administration d'un placebo. **[JIN2012] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes de DFS (93,9 % *vs* 90,5 % ; p=0,006), de DDFS (96,4 % *vs* 93,9 % ; p=0,02) mais pas en termes d'OS (94,6 % *vs* 94,5 % ; p=0,35) par rapport à l'administration d'un placebo. Chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes de DFS (96,5 % *vs* 86,8 % ; p=0,0003) mais pas en termes de DDFS (97,4 % *vs* 92,8 % ; p=0,055) et d'OS (94,6 % *vs* 94,5 % ; p=0,35) par rapport à l'administration d'un placebo. **[GOSS2013] (NP4)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 4,5 à 6 ans à base d'un IA (d'emblée ou précédée d'un traitement par tamoxifène), l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS (95 % *vs* 91 % ; RR 0,66 ; p=0,01) et d'incidence annuel d'apparition d'un cancer du sein controlatéral (0,21 % *vs* 0,49 % ; RR 0,42 ; p=0,007) mais pas en termes d'OS (93 % *vs* 94 % ; RR 0,97 ; p=0,83) par rapport à l'administration d'un placebo. **[GOSS2016] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-IIIA ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'un IA ou de tamoxifène suivi d'un IA, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 7 ans en termes de BCFI (6,7 % *vs* 10,1 % ; RR 0,71 ; p=0,0027) et de risque de rechute à distance (3,9 % *vs* 5,8 % ; RR 0,72 ;

p=0,030) mais pas en termes de DFS (84,7 % *vs* 81,3 % ; RR 0,85 ; p=0,048) et d'OS (91,8 % *vs* 92,3 % ; RR 1,15 ; p=0,22) par rapport à l'administration d'un placebo. **[MAMOUNAS2019] (NP1)**

- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-IIIA ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'anastrozole ou de tamoxifène suivi d'anastrozole, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par anastrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS (91 % *vs* 86 % ; RR 0,62 ; p=0,0010) mais pas en termes de DDFS (RR 0,68 ; p=0,0553) et d'OS (RR 1,13 ; p=0,7042) en comparaison à une absence d'extension de l'hormonothérapie adjuvante. **[IWASE2023] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène, d'un IA ou tamoxifène suivi d'un IA, une prolongation de l'hormonothérapie adjuvante initiale par un inhibiteur de l'aromatase a montré une réduction des récidives de 27% par rapport à une non prolongation. La réduction des récidives était plus importante avec une prolongtation de 5 ans *VS* une prolongation de 2-3 ans. Le risque de fracture osseuse était augmenté en cas de prolongation de l'hormonothérapie adjuvante par IA pendant 5 ans [EBCTCG2025] (NP1)

1.4.1.3.2.3. Hormonothérapie adjuvante de 7/8 ans versus extension à 10 ans

Sur ce sujet, 4 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène suivi d'un IA, une extension prolongée (≥ 7,5 ans) de l'hormonothérapie adjuvante à base d'un IA n'a pas montré de bénéfice significatif en termes de DFS en comparaison à un extension limitée (< 7,5 ans). **[PALA2023] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène suivi d'un IA, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif en termes de taux d'apparition de seconde tumeur primitive du sein (RR 0,39 ; p=0,01) mais pas en termes de DFS (RR 0,92 ; p=0,49), de DMFi (RR 1,06 ; p=0,71) ou d'OS (RR 1,04 ; p=0,79) par rapport à une extension de 2,5 ans. **[BLOK2018-JNCI] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène suivi d'un IA, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans a montré un bénéfice significatif par rapport à une extension de 2,5 ans uniquement chez les patientes N+ en termes de DFS (RR 0,67 ; p=0,03) et de DMFi (RR 0,63 ; p=0,06) mais pas en termes d'OS (RR 0,89 ; p=0,61). De plus, cet avantage significatif chez les patientes N+, était conditionné par la réception d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + IA (DFS : RR 0,60 ; p=0,03 ; DMFi : RR 0,50 ; p=0,03) contrairement à une hormonothérapie adjuvante initiale continue à base de tamoxifène ou d'un IA seul. **[BLOK2018-BCRT] (NP1)**

- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène suivi d'un IA, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par anastrozole pour une durée de 5 ans n'a pas montré de bénéfice significatif à 8 ans en termes de DFS (73,9 % *vs* 73,6 % ; RR 0,99 ; p=0,90), d'OS (87,3 % *vs* 87,5 % ; RR 1,02), d'incidence de cancer du sein controlatéral (RR 1,15), ni dans l'incidence de second cancer primitif (RR 1,06) par rapport à une extension de 2 ans. **[GNANT2021] (NP1)**

1.4.1.3.2.4. Hormonothérapie adjuvante avec extension à 10 ans en continu versus par intermittence

Sur ce sujet, 2 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 4 à 6 ans à base d'un IA, d'un SERM ou d'un IA + SERM, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans en continu n'a pas montré de bénéfice significatif à 5 ans en termes de DFS (87,5 % *vs* 85,8 % ; RR 1,08 ; p=0,31), de BCFI (91,2 % *vs* 90,9 % ; RR 0,98 ; p=0,84), de DRFI (92,5 % *vs* 93,2 % ; RR 0,88 ; p=0,25) ou d'OS (93,7 % *vs* 94,3 % ; RR 0,85 ; p=0,16) par rapport à une administration en intermittence. De plus, le profil des EI était similaire entre les deux groupes de traitement. **[COLLEONI2018] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 4 à 6 ans à base d'un IA, d'un SERM ou d'un IA + SERM, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans en continu n'a pas montré de bénéfice significatif à 7 ans en termes de DFS (81,5 % *vs* 81,4 % ; RR 1,03 ; p=0,64), de BCFI (88 % *vs* 88,6 % ; RR 0,99 ; p=0,89), de DRFI (90,4 % *vs* 91,6 % ; RR 0,91 ; p=0,35) ou d'OS (89,6 % *vs* 90,6 % ; RR 0,89 ; p=0,19) par rapport à une administration en intermittence. **[JERUSALEM2021] (NP1)**

1.4.1.4. Qualité de vie, toxicité et observance des patientes sous hormonothérapie adjuvante

Sur ce sujet, 2 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (tous statuts RE et HER2 confondus) de stade I-III, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante a entrainé une détérioration significative du score global C30-SumSc 2 ans après le diagnostic par rapport aux patientes n'ayant pas reçu d'hormonothérapie adjuvante (p=0,004) indépendamment de leur statut ménopausique. De plus, cet impact négatif de l'hormonothérapie adjuvante, a été confirmé uniquement chez les patientes ménopausées (p=0,004) contrairement aux patientes non ménopausées (p=0,242). **[FERREIRA2019-AO] (NP2)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- de stade I-III, celles ayant changé d'hormonothérapie adjuvante ont présenté plus de symptômes, une moins bonne QoL et un taux d'abandon précoce plus élevé que celles n'ayant reçu qu'une seule hormonothérapie adjuvante. Cette étude a permis d'identifier un certain nombre de paramètres associés à un abandon précoce de l'hormonothérapie adjuvante**,** notamment

la fatigue, les douleurs et les effets secondaires des traitements systémiques. **[BALAZARD2023] (NP2)**

1.4.1.4.1. Qualité de vie

1.4.1.4.1.1. Chez les patientes non ménopausées

Sur ce sujet, 4 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO a entrainé une augmentation des symptômes ménopausiques et des dysfonctionnements sexuels contribuant à une baisse de la HRQoL par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. **[TEVAARWERK2014] (NP4)**
- les patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade I-II ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO ont globalement présenté une aggravation des symptômes hormonaux, de l'impact sur le fonctionnement sexuel et sur la QoL au cours des deux premières années de traitement par rapport aux patientes traitées par tamoxifène seul. De plus, entre les groupes de traitement, les différences à 6 mois concernant la QoL spécifique aux symptômes, le poids du traitement et les efforts d'adaptation étaient moins prononcées chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie antérieure par rapport à celles n'en ayant pas reçu. **[RIBI2016] (NP4)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO ou exémestane + SFO a été associée à une aggravation considérable des principaux symptômes hormonaux par rapport à l'état initial. Aucune des deux associations ne s'est distinguée en termes d'impact sur la QoL, toutes les patientes en ayant fait état. Les patientes traitées par tamoxifène + SFO ont été plus affectées par les bouffées de chaleur et les sueurs sur cinq ans que celles traitées par exémestane + SFO. Les patientes traitées par exémestane + SFO ont fait état d'une plus grande sécheresse vaginale, d'une plus grande perte de libido et de difficultés d'excitation ainsi qu'une augmentation des douleurs osseuses et articulaires. De plus, les changements des indicateurs globaux de QoL par rapport à l'état initial étaient faibles et similaires entre les traitements pendant toute la période de suivi. **[BERNHARD2015] (NP4)**
- chez des patientes non ménopausées âgées de moins de 35 ans atteintes d'un cancer du sein RE+ opérable de stade I-II et ayant reçu une chimiothérapie, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans à base de tamoxifène + SFO ou d'exémestane + SFO a entrainé une aggravation significative des bouffées de chaleur, des sueurs, de la perte de libido et des difficultés d'excitation par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène seul. **[SAHA2017] (NP4)**

1.4.1.4.1.2. Chez les patientes ménopausées

Sur ce sujet, 3 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 4,5 à 6 ans à base d'un IA (d'emblée ou précédée d'un traitement par tamoxifène), l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans n'a pas significativement détérioré la QoL globale mesurée par les scores généraux SF-36 et MENQOL en comparaison à l'administration d'un placebo. **[LEMIEUX2018] (NP4)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène suivi d'un IA, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans ou 2,5 ans a entrainé une QoL globale significativement meilleure et cliniquement pertinente, par rapport aux autres patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I-II et à la population générale, 6 à 8,5 ans après le diagnostic. **[KOOL2015] (NP4)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 4 à 6 ans à base d'un IA, d'un SERM ou d'un IA + SERM, l'extension de la durée de l'hormonothérapie adjuvante par létrozole pour une durée de 5 ans en intermittence a entrainé un moindre impact sur les symptômes liés à la QoL au cours de la première année par rapport à une extension en continu. **[RIBI2019] (NP4)**

1.4.1.4.2. Toxicités

Sur ce sujet, 5 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stades précoce (stades non précisés), l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'un IA a entrainé une augmentation significative des risques de maladies cardiovasculaires (RR 1,26 ; p<0,001), de fractures osseuses (RR 1,47 ; p<0,001), d'hypercholestérolémie (RR 2,36 ; p<0,001) et une diminution significative des risques de thrombose veineuse (RR 0,55 ; p<0,001), de carcinome de l'endomètre (RR 0,34 ; p<0,001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène. **[AMIR2011] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stades précoce (stades non précisés) :
    - l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'un IA a montré un risque significativement plus élevé de fractures osseuses (RR 1,33 ; p=0,007), de maladies cardiovasculaires (RR 1,20 ; p=0,030)) et un risque significativement plus faible de cancer de l'endomètre (RR 0,26 ; p<0,001), de maladies thromboemboliques (RR 0,61 ; p<0,001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ;
    - l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 2/3 ans de tamoxifène suivie de 2/3 ans d'un IA a montré un risque significativement plus élevé de maladies cardiovasculaires (RR 1,15 ; p=0,003), de maladies thromboemboliques (RR 1,89 ; p=0,005) et un risque significativement plus faible

de cancer de l'endomètre (RR 0,31 ; p=0,007) par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène. **[AYDINER2013] (NP1)**

- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base d'un IA *versus* tamoxifène ou *versus* tamoxifène + IA ou d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène + IA *versus* tamoxifène a entrainé une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. Néanmoins, l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène par une hormonothérapie adjuvante de 5 ans à base d'un IA n'a pas été associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires comparé à l'administration d'un placebo. De manière opposée, une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène a entrainé une diminution du risque de maladies cardiovasculaires par rapport à l'administration d'un placebo/observation. **[KHOSROW-KHAVAR] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés), l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène a entrainé une augmentation significative du risque de maladies thromboemboliques veineuses par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'un IA ou un suivi basé sur l'observation. De plus, l'administration d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base d'un IA a entrainé une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et de défaillance cardiaque par rapport à une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène. **[MATTHEWS2018] (NP1)**
- chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés), l'extension d'une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène, d'un IA ou de tamoxifène + IA par une hormonothérapie adjuvante à base d'un IA a entrainé une augmentation significative du risque de maladies cardiovasculaires (RR 1,18 ; p=0,05), de fractures osseuses (RR 1,34 ; p<0,001) et d'interruption du traitement pour cause d'EI (RR 1,45 ; p<0,001) par rapport à l'administration d'un placebo ou à l'observation. **[GOLDVASER2018] (NP1)**

1.4.1.4.3. Observance

Sur ce sujet, 5 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade précoce (stades non précisés), celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base d'un IA étaient plus observantes que celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène ou tamoxifène + IA. **[AYRES2014] (NP4)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène, celles étant célibataires (RR ajusté 1,72 ; p=0,041), ayant un score de Charlson ≥ 1 (RR ajusté 1,85 ; p=0,024), n'ayant pas reçu de CTA/CTNA (RR ajusté 1,74 ; p=0,035), ayant des symptômes musculosquelettiques (RR ajusté 1,58 ; p=0,025) ou ayant une fatigue sévère (RR ajusté 1,65 ; p=0,023) ont montré une observance significativement plus faible. De plus, à 3 ans, les patientes observantes ont montré un taux de DDFS plus élevé que celles non observantes (95,4 % *vs* 89,5 % ; RR 2,31 ; IC 95 % 1,05-5,06). **[PISTILLI2020] (NP4)**

- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ou d'un IA associée à une SFO, 37 % des patientes n'étaient pas observantes à la SFO. De plus, 42 % des patientes ont préféré arrêter la SFO et avoir recours à une salpingo-ovariectomie bilatérale en raison d'une augmentation significative de leurs bouffées de chaleur (p<0,001), des arthralgies (p=0,003) et d'une sécheresse vaginale (p=0,001) pendant leur traitement par la SFO. **[SUKUMAR2021] (NP4)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ localisé de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène ou d'un IA, la présence de comorbidités psychiatriques (p=0,03) et la prise d'un traitement lié à une pathologie psychiatrique (p=0,005) ont été associés à une baisse significative de l'observance à 3 ans tandis que le recours à une chimiothérapie antérieure (p=0,04) a été associé à une augmentation significative de l'observance à 3 ans. De plus, de moins bons scores de dépression (p=0,02) et de bien-être (p=0,01) mesurés après 1 an d'hormonothérapie adjuvante, ont été associés à une baisse significative de l'observance à 3 ans. **[DAVIES2022] (NP4)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade précoce (stades non précisés) ayant reçu une hormonothérapie adjuvante à base de tamoxifène ou d'un IA ± agonistes de la GnRH, le bénéfice en termes de DFS à 5 ans d'une observance prolongée de l'hormonothérapie adjuvante (définie par une modélisation théorique basée sur une prescription médicale) par rapport à l'observance réelle variait en fonction de l'âge, une observance prolongée stricte étant plus bénéfique pour les jeunes patientes que pour les patientes plus âgées. Plus précisément, pour les patientes diagnostiquées avant l'âge de 34 ans, une observance prolongée de l'hormonothérapie adjuvante avec des intervalles ≤30 jours a augmenté la DFS à 5 ans de 4,3 % en comparaison à l'observance réelle. Chez les patientes âgées de plus de 50 ans, le bénéfice en termes de DFS à 5 ans d'une observance prolongée par rapport à une observance réelle, n'a pas dépassé 1,9 % toutes catégories d'âge confondues. Les patientes plus jeunes montrent un risque plus élevé d'interruption de l'hormonothérapie adjuvante qui impacte plus défavorablement leur pronostic, soulignant l'importance d'améliorer l'observance de l'hormonothérapie adjuvante dans cette population grâce à une surveillance étroite, une information complète sur l'importance de l'observance, ainsi qu'une identification et une prise en charge rapide des effets secondaires. Enfin, des données supplémentaires en termes de biologie et de réponse au traitement chez les femmes plus jeunes atteintes de tumeurs RH+ pourraient permettre l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic de cette population à haut risque. **[DUMAS2025] (NP2)**

1.4.2. Inhibiteurs de CDK4/6

1.4.2.1. Indications des inhibiteurs de CDK4/6 en association à une hormonothérapie adjuvante

1.4.2.1.1. Méta-analyses

Sur ce sujet, 3 études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III, l'administration d'inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante n'a pas montré de bénéfice significatif en termes d'iDFS (RR 0,85 ; p=0,071) et de DRFS (RR 0,83 ; p=0,311) et a entrainé une augmentation significative des EI de tous grades (RR 9,36 ; p<0,001) et de grade ≥3 (RR 11,06 ; p<0,001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. De plus, le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a été significativement associé à un arrêt précoce du traitement en raison d'EI (RR 22,11 ; p<0,001). **[AGOSTINETTO2021] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III, l'administration d'inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a montré un bénéfice significatif en termes d'iDFS (RR 0,87 ; p=0,03) et a entrainé une augmentation significative des EI de grade 3/4 (RR 4,14 ; p<0,00001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. De plus, le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a été significativement associé à un arrêt précoce du traitement en raison d'EI par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule (RR 19,14 ; p<0,00001). **[GAO2021] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III, l'administration d'inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie adjuvante a montré un bénéfice significatif en termes d'iDFS à 3 ans (88,3 % *vs* 86 % ; RR 0,81 ; p=0,03) mais pas en termes d'OS (RR 1,02 ; p=0,88) et a entrainé une augmentation significative des EI de grade 3/4 (63 % *vs* 16 % ; RR 3,87 ; p<0,00001) mais pas de grade 5 (0,5 % *vs* 0,4 % ; RR 1,19) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. **[ERGUN2023] (NP1)**

1.4.2.1.2. Palbociclib

1.4.2.1.2.1. Traitement pour une durée d'un an

Sur ce sujet, 3 études (issues du même essai pivot avec des durées de suivi différentes) ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans, l'administration concomitante de palbociclib pendant 1 an n'a pas montré de bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (81,2 % *vs* 77,7 % ; RR 0,93 ; p=0,525), de LRRFI (3,7 % *vs* 4,6 % ; RR 0,83 ; p=0,514) et d'OS (93,6 % *vs* 90,5 % ; RR 0,87 ; p=0,420) par rapport à l'administration d'un placebo. De plus, les patientes recevant le palbociclib ont rapporté significativement plus d'EI hématologiques de grade 3/4 que celles recevant le placebo (73,1 % *vs* 1,3 %). **[LOIBL2021] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans, l'administration concomitante de palbociclib pendant 1 an n'a pas montré de bénéfice significatif à 6 ans en termes d'OS (82,4 % *vs* 80,3 % ; RR 0,87 ; p=0,31), d'iDFS (65,1 % *vs* 64,5 % ; RR 0,94 ; p=0,55), d'iBCFI (66,0 % *vs* 65,2 % ; RR 0,94 ; p=0,58) et de DDFS (67,4 % *vs* 66,9 % ; RR 0,93 ; p=0,48) par rapport à l'administration d'un placebo. **[LOIBL2025] (NP1)**
- chez des patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant 5 ans, l'administration concomitante de palbociclib pendant 1 an n'a pas montré de bénéfice significatif à 3 ans en

termes d'iDFS (80,6 % *vs* 78,3 % ; RR 0,95 ; p=0,737) par rapport à l'administration d'un placebo. Toutefois, chez les patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale à base de tamoxifène + SFO, l'ajout de palbociclib a montré un avantage significatif en termes d'iDFS à 3 ans par rapport au placebo (83,0 % *vs* 74,1 % ; RR 0,52 ; p=0,053). De plus, les patientes recevant le palbociclib ont rapporté significativement plus d'EI de grade 3/4 que celles recevant le placebo (81,1 % *vs* 18,5 % ; p<0,001). **[MARMÉ2024] (NP4)**

1.4.2.1.2.2. Traitement pour une durée de deux ans

Sur ce sujet, 4 études (issues du même essai pivot avec des durées de suivi différentes) ont été retrouvées et ont montré que :

- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante de palbociclib pendant 2 ans n'a pas montré de bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (88,2 % *vs* 88,5 % ; RR 0,93 ; p=0,51) et de DRFS (89,3 % *vs* 90,7 % ; RR 1,00 ; p=0,9997) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. **[MAYER2021] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante de palbociclib pendant 2 ans n'a pas montré de bénéfice significatif à 4 ans en termes d'iDFS (84,2 % *vs* 84,5 % ; RR 0,96 ; p=0,65), d'iBCFI (85,4 % *vs* 86 % ; RR 0,99), de DRFS (86,2 % *vs* 87,8 % ; RR 1,05), de LRFS (96,8 % *vs* 95,4 % ; RR 0,84) et d'OS (93,8 % *vs* 95,2 % ; RR 1,32) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. **[GNANT2022] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans + palbociclib pendant 2 ans, l'arrêt précoce et les réductions de dose du palbociclib ont été significativement associés à certains paramètres cliniques (âge élevé, origine asiatique, absence d'atteinte ganglionnaire et faible taille tumorale). De plus, chez les patientes observantes, celles du groupe palbociclib n'ont pas montré d'amélioration significative de l'iDFS par rapport à celles du groupe contrôle (RR 0,89). **[MAYER2022] (NP4)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III, celles ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans + palbociclib pendant 2 ans n'ont pas rapporté de détérioration de la QoL ou d'aggravation des symptômes cliniquement significative par rapport aux patientes ayant reçu une hormonothérapie adjuvante seule. **[NAUGHTON2025] (NP1)**

1.4.2.1.3. Abémaciclib

1.4.2.1.3.1. Traitement pour une durée de deux ans

Sur ce sujet, 8 études (issues du même essai pivot avec des durées de suivi différentes) ont été retrouvées et ont montré que **:**

- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante d'abémaciclib pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 2 ans en termes d'iDFS (92,2

% *vs* 88,7 % ; RR 0,75 ; p=0,01) et de DRFS (93,6 % *vs* 90,3 % ; RR 0,72 ; p=0,01) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. **[JOHNSTON2020] (NP1)**

- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante d'abémaciclib pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (88,8 % *vs* 83,4 % ; RR 0,70 ; p<0,0001) et de DRFS (90,3 % *vs* 86,1 % ; RR 0,69 ; p<0,0001) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. **[HARBECK2021] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante d'abémaciclib pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes d'iDFS (85,8 % *vs* 79,4 % ; RR 0,664 ; p<0,0001) et de DRFS (88,4 % *vs* 82,5 % ; RR 0,659 ; p<0,0001) mais pas en termes d'OS (RR 0,929 ; p=0,50) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. **[JOHNSTON2023] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante d'abémaciclib pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 5 ans en termes d'iDFS (83,6 % *vs* 76,0 % ; RR 0,680 ; p<0,001) et de DRFS (86,0 % *vs* 79,2 % ; RR 0,675 ; p<0,001) mais pas en termes d'OS (RR 0,903 ; p=0,284) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. **[RASTOGI2024] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante d'abémaciclib pendant 2 ans a montré un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS et de DRFS, indépendamment du statut ménopausique. De plus, chez les patientes non ménopausées, le bénéfice de l'abémaciclib en termes d'iDFS et de DRFS à 2 ans était indépendant de son association au tamoxifène ou à un IA. **[PALUCH-SHIMON2023] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans associée pendant 2 ans à l'abémaciclib, les réductions de dose d'abémaciclib (à 100 ou 75 mg) n'ont pas eu d'impact cliniquement significatif en termes d'iDFS à 4 ans. **[GOETZ2024] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, celles traitées par abémaciclib ont connu plus d'EI de grade ≥ 3 (49,7 % *vs* 16,3 %) et d'EI graves (15,2 % *vs* 8,8 %) que celles n'ayant pas reçu d'abémaciclib. De plus, le traitement par abémaciclib n'a globalement pas affecté la QoL des patientes. **[RUGO2022] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade I-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, celles traitées par abémaciclib n'ont pas connu de détérioration cliniquement significative de leur QoL par rapport à celles n'ayant pas reçu d'abémaciclib. **[TOLANEY2024] (NP1)**

1.4.2.1.4. Ribociclib

1.4.2.1.4.1. Traitement pour une durée de trois ans

Sur ce sujet, 4 études (issues du même essai pivot avec des durées de suivi différentes) ont été retrouvées et ont montré que **:**

- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante de ribociclib pendant 3 ans a montré un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (90,4 % *vs* 87,1 % ; RR 0,75 ; p=0,003) et un bénéfice à 3 ans en termes de DDFS (90,8 % *vs* 88,6 % ; RR 0,74), de RFS (91,7 % *vs* 88,6 % ; RR 0,72), d'OS (RR 0,76) et de DRFS (RR 0,72) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. **[SLAMON2024] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante de ribociclib pendant 3 ans a montré un bénéfice significatif à 3 ans en termes d'iDFS (90,7 % *vs* 87,6 % ; RR 0,749 ; p=0,0012), de RFS (92,1 % *vs* 89,1 % ; RR 0,727 ; p=0,0008) et de DDFS (92,9 % *vs* 90,2% ; RR 0,749 ; p=0,0020), et un bénéfice non significatif à 3 ans en termes d'OS (97,0 % vs 96,1 % ; RR 0,892) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. **[HORTOBAGYI2025] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, l'administration concomitante de ribociclib pendant 3 ans a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes d'iDFS (88,5 % *vs* 83,6 % ; RR 0,715 ; p<0,0001) et un bénéfice non significatif à 4 ans en termes de DDFS (RR 0,715) et d'OS (RR 0,827) par rapport à une hormonothérapie adjuvante seule. **[FASCHING2024] (NP1)**
- chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- de stade II-III ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale pendant au moins 5 ans, celles traitées par ribociclib n'ont pas connu de détérioration cliniquement significative de leur HRQoL par rapport à celles n'ayant pas reçu de ribociclib. **[FASCHING2025] (NP1)**

1.4.2.1.5. Focus sur les toxicités de l'abémaciclib et du ribociclib

Sur ce sujet, une seule étude a été retrouvée et a montré que les auteurs ont estimé que les longues durées de traitement par abémaciclib et ribociclib étaient à l'origine d'une proportion plus importante d'EI et d'arrêts de traitement dans les groupes expérimentaux. De plus, les biais de design de ces essais cliniques et notamment un biais de censure de certaines patientes ayant arrêté le traitement dans les essais monarchE et NATALEE, ont été considérés par les auteurs comme pouvant favoriser les résultats positifs de ces essais. Pour les auteurs, il est indispensable de prouver que les résultats à long terme sont améliorés et que le rapport risque-bénéfice est acceptable, certitudes que n'ont pas apporté ces essais. [TANNOCK2025] (NP4)

1.4.3. Inhibiteurs de PARP

1.4.3.1. Indications des inhibiteurs de PARP et parcours en génétique oncologique (rappel expertise INCa 2019)

1.4.3.1.1. Efficacité de l'olaparib en adjuvant chez les patientes avec mutation germinale BRCA1/2

Sur ce sujet, 2 études ont été retrouvées (issues du même essai pivot avec des durées de suivi différentes) et ont montré que chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades non précisés) RH+/HER2- et triple négatif avec une mutation germinale des gènes *BRCA1 ou BRCA2*, l'administration en adjuvant d'olaparib pendant 1 an, a montré un bénéfice significatif à 4 ans en termes d'iDFS (82,7 % *vs* 75,4 %), de DDFS (86,5 % *vs* 79,1 %) et d'OS (89,8 % *vs* 86,4 %) par rapport à l'administration d'un placebo. **[TUTT2021] [GEYER2022] (NP1)**

REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie les coordonnateurs scientifiques, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentants de patientes et proches pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

GROUPE DE TRAVAIL

Dr DELALOGE Suzette, Oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif (coordinatrice SFSPM)

Dr HEUDEL Pierre Etienne, Oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon (coordinateur SFSPM)

Dr BENDERRA Marc-Antoine, Oncologue médical, APHP - Hôpital Tenon, Paris

Mme BERNAD Véronique, Représentante et secrétaire générale adjointe, Association Patientes en réseau - Mon réseau cancer du sein

Pr COTTU Paul, Oncologue médical, Institut Curie, Paris

Dr CURTIT Elsa, Oncologue médical, CHRU de Besançon, Besançon

Dr DEFOORT Camille, Chirurgien sénologue, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr ESCALUP Laurence, Pharmacien hospitalier, Institut Curie, Paris

Dr FRANCHET Camille, Anatomopathologiste, Oncopole Claude Régaud, Toulouse

Mme LANTA Quitterie, Représentante, Ligue Nationale Contre le Cancer

Dr OZUN Julien, Représentant DSRC ONCO PACA-Corse, Pharmacien Hospitalier, APHM - Hôpital Sainte Marguerite, Marseille

Pr PENAULT-LLORCA Frédérique, Anatomopathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand

Dr TASSIN DE NONNEVILLE Alexandre, Oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

BONGERS Amaury, chef de projets au département Bonnes Pratiques

DUPERRAY Marianne, directrice de la Direction des Recommandations et du Médicament

VERMEL Christine, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

RELECTURE NATIONALE (N=94)

Sur 94 relecteurs, 5 ont souhaité ne pas être cités.

Dr	Marie ALEXANDRE	Oncologue médical, ICM Montpellier
Dr	Anne-Claire AURORE	Anatomocytopathologiste,CHUG, Guadeloupe
Dr	Anne-Sophie AZUAR	Gynécologue obstétricien,Centre Hospitalier Clavary, Grasse
Dr	Thomas BACHELOT	Oncologue médical,Centre Léon Bérard, Lyon
Pr	Corinne BALLEYGUIER	Radiologue,Gustave Roussy, Villejuif
Dr	Marine BECK	Pharmacien hospitalier,ICANS, Strasbourg
Dr	Stéphanie BECOURT	Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
Dr	Arnaud BEDDOK	Oncologue radiothérapeute, Institut Godinot, Reims
Pr	Yazid BELKACEMI	Oncologue radiothérapeute, GHU Henri Mondor, Créteil
Dr	Nadoua BELLAR CHARIDINE	Oncologue médical, HPSSD, Le Blanc Mesnil
Dr	Audrey BELLESOEUR	Oncologue médical, Institut Curie, Paris
Dr	Benjamin BERTRAND	Pharmacien hospitalier, Centre hospitalier de Grasse
Dr	Elise BONNET	Oncologue médical, Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble
Mme	Josiane BREUILLE	Patiente, Trouy
Dr	Maxime BRUNET	Oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
Dr	Lisa CALDERON	Radiologue, Hôpital de la Timone, Marseille
Dr	Arnaud CAYOL	Gynécologue obstétricien,Brive la Gaillarde
Dr	Loïc CHAIGNEAU	Oncologue médical, CHU Jean Minjoz, Besançon
Dr	Marie CHALTIN	Oncologue radiothérapeute,Joliot Curie, Boulogne-sur-mer
Dr	Claire CHARRA-BRUNAUD	Oncologue radiothérapeute, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre les nancy

Mme	Bernadette COQUET	Patiente, Reims
Dr	Mathilde CORET	Gynécologue obstétricien,Hôpital Bagatelle, Talence
Dr	Claudiu CORNEA	Oncologue médical,Hopital Saint Vincent, Lille
Dr	Hélène COSTAZ	Gynécologue obstétricien, Centre Georges Francois Leclerc, Dijon
Dr	Anne-Catherine COURTECUISSE	Oncologue radiothérapeute, Centre Joliot Curie, Saint-Martin-Boulogne
Dr	Julie COUSSIROU	Pharmacien hospitalier, Institut du Cancer Avignon Provence Sainte-Catherine
Dr	Florence COUSSY	Oncologue médical, Institut Curie, Paris
Dr	Angélique DA SILVA	Oncologue médical, CHU de Caen
Pr	Florence DALENC	Oncologue médical, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse
Dr	Thibault DE LA MOTTE ROUGE	Oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
Dr	Laura DEIANA	Oncologue médical, CHU Cavale Blanche Brest
Pr	Frédéric FITENI	Oncologue médical, CHU de Nimes
Dr	Aude FOURNIER	Chirurgien viscéral et digestif,Hôpital privé Arras Bonnettes
Dr	Sophie FRANK	Gynécologue médical, Institut Curie, Paris
Dr	Bénédicte GARDON	Pharmacien hospitalier, Medipole Lyon Villeurbanne
Dr	Frédéric GROLIER	Gynécologue obstétricien, Centre Hospitalier de Troyes
Mme	Valentina GUARINO	Pharmacien hospitalier, Centre Hospitalier de Troyes
Dr	Fatma GUERMAZI	Oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr	Philippe GUILBERT	Oncologue radiothérapeute, Institut Godinot, Reims
Dr	François GUILLIBERT	Gynécologue obstétricien, Hôpital privé de Provence, Aix-en-Provence
Mme	Nathalie HENENNE	IDE, Centre Hospitalier Intercommunal Nord Ardennes, Charleville Mézières
Dr	Luc HERAUDET	Oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
Dr	Nathalie TRUFFLANDIER	Oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Dr	Miassa HESSAS	Gynécologue obstétricien, CH Brive la Gaillarde
Dr	Silvia Mihaela ILIE	Oncologue médical, Centre Georges François Leclerc, Dijon
Dr	Emmanuelle JACQUET	Oncologue médical, CHU Grenoble Alpes
Mme	Carole KALOGEROPOULOS	Diététicienne, Hopital Institut Curie, Paris

Dr	Yohan KERBAGE	Gynécologue obstétricien, CHU de Lille
Dr	Reine KIMBIDIMA	Pharmacien hospitalier, Groupement hospitalier Lyon sud - Hospices civils de Lyon
Pr	Youlia KIROVA	Oncologue radiothérapeute, Institut Curie, Paris
Dr	Hélène LABROSSE	Pharmacien hospitalier, Centre Léon Bérard
Dr	Sarra LAKHDAR	Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
Mme	Marie LANTA	Patiente, Flins sur Seine
Pr	Vincent LAVOUE	Gynécologue obstétricien, CHU de Rennes
Dr	Solenn LE GUELLEC	Oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
Dr	Eric LEGOUFFE	Oncologue médical, ONCOGARD - Institut de Cancérologie du Gard, Nîmes
Dr	Sophie LORAND	Gynécologue obstétricien, Centre Hospitalier Privé, Saint Grégoire
Dr	Véronique LORGIS	Oncologue médical, Institut de Cancérologie de Bourgogne, Dijon
Dr	Marine LOTTIN	Oncologue médical, CHU Amiens Picardie
Dr	Elise LUPON	Chirurgien plasticien, CHU Pasteur 2, Nice
Dr	Audrey MAILLIEZ	Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
Dr	Jacques MEDIONI	Oncologue médical, Hôpital Européen Pompidou, Paris
Dr	Marie MEURER	Oncologue médical, APHM Timone, Marseille
Dr	William MINA	Oncologue médical, ICONE, Bezannes
Dr	Coline MONTEGUT	Oncologue médical, CH Ajaccio Miséricorde
Mme	Agnès MORNET	Kinésithérapeute, Cabinet des Buttes Chaumont, Paris
Dr	Léa MUZELLEC	Oncologue médical, Centre Hospitalier, Quimper
Dr	Mathias NERON	Gynécologue obstétricien, Institut du Cancer de Montpellier
Dr	Damien PARENT	Pharmacien hospitalier, Institut Godinot, Reims
Pr	Julien PERON	Oncologue médical, Hospices Civils de Lyon
Dr	Morgane PERRIN	Gynécologue obstétricien, CHU Rouen
Pr	Jean-Yves PIERGA	Oncologue médical,Institut Curie, Paris
Dr	Karinne PRULHIERE	Oncologue médical, ICONE, Bezannes
Dr	Manon REDA	Oncologue médical, Centre Georges Francois Leclerc, Dijon

Dr	Laura SABIANI	Gynécologue obstétricien, APHM Hôpital de la Conception, Marseille
Dr	Claire SIMONIN	Pharmacien hospitalier, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr	Dominique SPAETH	Oncologue médical, médecin remplaçant, Nancy
Dr	Laetitia STEFANI	Oncologue médical, Centre Hospitalier Annecy Genevois
Dr	Caroline STREICHER	Pharmacien hospitalier, CH Brive La Gaillarde / SFPO
Dr	Gabriel TABA	Gynécologue obstétricien, Centre Hospitalier de Troyes
Dr	Van THERY	Pharmacien hospitalier, Polyclinique Courlancy, Reims
Dr	Nathalie TRUFFLANDIER	Oncologue médical, Hôpital Saint Louis, La Rochelle
Dr	Catherine VALLANCE	Pharmacien hospitalier,Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre les nancy
Mme	Karen VANDERSPEETEN	IDE, CHU de Guyane Site Saint Laurent du Maroni
Dr	Dominique VEXIAU	Gynécologue médical, retraitée, Levallois-Perret
Dr	Pierre VIEILLE	Gynécologue obstétricien, CHU de la Guadeloupe, Pointe-à-Pitre
Dr	Cristian VILLANUEVA	Oncologue médical, Clinique Clementville, Montpellier
Dr	N'détodji WANKPO	Interniste, CHU de Guyane Site Saint Laurent du Maroni
Dr	Yuedan ZHOU	Oncologue radiothérapeute, Radiothérapie Chaumont

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Sur 155 professionnels de santé et représentants de patients ou proches sollicités, 94 ont réponde, soit un taux de réponse de 52.26%.

Voici la répartition des relecteurs par spécialité (89 professionnels de santé au total) :

Spécialités	Effectifs	% Obs.
Oncologue médical	41	46,1%
Gynécologue obstétricien	15	16,9%
Pharmacien hospitalier	12	13,5%
Oncologue radiothérapeute	8	9%
IDE	3	3,4%

Gynécologue médical	2	2,2%
Radiologue	2	2,2%
Anatomocytopathologiste	1	1,1%
Chirurgien plasticien	1	1,1%
Chirurgien viscéral et digestif	1	1,1%
Diététicienne	1	1,1%
Interniste	1	1,1%
Kinésithérapeute	1	1,1%
Total	**89**	**100%**

A la question « Le document apporte-t-il des **informations utiles aux professionnels** », il y a eu 100 % d'accord fort (réponse moyenne entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) -réponse moyenne de 8,64 sur une échelle de 1 à 9 (sur 64 réponses).

A la question « La **présentation et rédaction de ce document sont claires et sans ambiguïté** ? », il y a eu 82,81 % d'accord fort – réponse moyenne de 7,75 sur une échelle de 1 à 9 (sur 64 réponses).

Le questionnaire a adopté le plan du thésaurus, transmis pour évaluation. Pour chaque chapitre, les questions ont été les suivantes :

-Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? (O/N)

-L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? (O/N)

-Etes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? (cotation de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord) et commentaires libres).

-Etes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? (O/N)

Les réponses des relecteurs à chaque question, sur l'accord aux conclusions, recommandations et leur applicabilité sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

			Accord sur argumentaire et conclusions **(% Oui)**	Accord avec les recommandations **(moyenne** (% des notes > 6)**)**	Applicabilité des recommandations **(% Oui)**
QUESTION 2 : « TRAITEMENTS ADJUVANTS PAR HORMONOTHÉRAPIE, INHIBITEURS DE CDK4/6 ET INHIBITEURS DE PARP : QUELS TRAITEMENTS, QUELLE DURÉE ET POUR QUI ? »	Qualité de vie, toxicité et observance des patientes sous hormonothérapie adjuvante	- observance	87,8%	**8,31** (89,7%)	84,6%
		- sans distinction du statut ménopausique	86,4%		
		- non ménopausées	87,3%		
		- ménopausées	91,0%		
	Indications des inhibiteurs de CDK4/6 en association à une hormonothérapie adjuvante		95,7%	**8,15** (84,2%)	87,1%
	Indications des inhibiteurs de PARP et parcours en génétique oncologique		94,2%	**8,67** (94,2%)	89,9%

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM POUR LES TUMEURS DU SEIN – 8E EDITION DE L'AJCC

Cette annexe est un extrait de TNM Classification des tumeurs malignes, huitième édition, sous la direction de James D. Briedley, Mary K. Gospodarowicz et Christian Wittekind, publié en 2017.

1. Notes préliminaires

Les indications relatives à cette localisation sont données sous les rubriques suivantes :

- Règles de classification précisant les procédures d'évaluation minimales requises pour déterminer les catégories T, N et M ; des méthodes complémentaires peuvent être utilisées lorsqu'elles contribuent à affiner l'appréciation préthérapeutique des lésions
- sous-localisations anatomiques
- description des ganglions lymphatiques régionaux
- classification clinique TNM
- classification histopathologique pTNM
- grade de différenciation histopathologique G
- groupement par stades

2. Règles de classification

La classification ne s'applique qu'aux carcinomes et concerne aussi bien les cancers du sein de l'homme que de la femme. Une confirmation histologique de la maladie est indispensable. La sous-localisation du point de départ de la tumeur doit être enregistrée mais n'est pas prise en compte pour la classification. En cas de tumeurs multiples simultanées dans le même sein, c'est la lésion répondant à la catégorie T la plus élevée qui sera retenue pour la classification. La classification des cancers du sein simultanés bilatéraux doit être établie de manière indépendante pour permettre une distinction des cas en fonction du type histologique.

Les procédures d'évaluation des catégories T, N et M sont les suivantes :

- Catégories T : examen clinique et imagerie (par exemple mammographie)
- Catégories N : examen clinique et imagerie
- Catégories M : examen clinique et imagerie

3. Sous-localisations anatomiques

1. Mamelon (C50.0)
2. Région centrale (C50.1)
3. Quadrant supéro-interne (C50.2)

4. Quadrant inféro-interne (C50.3)
5. Quadrant supéro-externe (C50.4)
6. Quadrant inféro-externe (C50.5)
7. Prolongement axillaire (C50.6)

4. Adénopathies régionales

Les adénopathies régionales sont :

1. Axillaires (homolatérales) : interpectorales (ganglions de Rotter) et ganglions situés le long de la veine axillaire et de ses collatérales ; les ganglions peuvent être divisés en trois niveaux :
    a. Niveau I (étage axillaire inférieur) : ganglions latéraux au bord externe du muscle petit pectoral
    b. Niveau II (étage axillaire moyen) : ganglions situés entre les bords interne et externe du muscle petit pectoral, et ganglions interpectoraux (de Rotter)
    c. Niveau III (étage axillaire supérieur ou apical) : ganglions apicaux et ceux situés en dedans de la limite interne du muscle petit pectoral. Les ganglions désignés comme sous-claviculaires ou infraclaviculaires sont exclus.
2. Sous-claviculaires (homolatérales)
3. Mammaires internes (homolatérales) : ganglions situés dans les espaces intercostaux, le long du bord du sternum, dans le fascia endothoracique
4. Sus-claviculaires (homolatérales)

Note
Les ganglions intramammaires sont codés comme ganglions axillaires niveau I. Toute autre extension ganglionnaire lymphatique est codée comme métastase à distante (M1), y compris celles qui concernent les ganglions cervicaux ou mammaires internes controlatéraux.

5. Classification TNM

5.1. T – Tumeur primaire

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primaire
T0	Pas de signe de tumeur primaire
Tis	Carcinome in situ
Tis (DCIS)	Carcinome intracanalaire in situ
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire in situ[a]
Tis	(Paget) Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif et/ou à carcinome in situ (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes

du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, cependant la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.

T1 Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

- T1mi Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension[b]
- T1a Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
- T1b Tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés)[c]

- T4a Extension à la paroi thoracique (invasion isolée du muscle pectoral exclue)
- T4b Œdème cutané (y compris la « peau d'orange »), ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
- T4c À la fois 4a et 4b
- T4d Carcinome inflammatoire[d]

Notes

[a] L'AJCC exclut Tis (LCIS).

[b] La micro-invasion est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer > 0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il existe de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que de la taille du plus grand pour la classification (ne pas additionner la taille de tous les foyers). La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas pour les tumeurs invasives multiples.

[c] L'invasion du derme seul ne classe pas en T4. La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le muscle grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

[d] Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de tumeur primaire mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour les catégories T4b et T4d, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influer sur le classement.

5.2. N – Adénopathies régionales

NX Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0 Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles

N2 Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux cliniquement fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables* en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente

- N2a Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
- N2b Métastases cliniquement détectables* uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable

N3 Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase(s) ganglionnaire(s) mammaire(s) interne(s) homolatérale(s) cliniquement détectable(s)* en présence de métastase ganglionnaire axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne

- N3a Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
- N3b Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires
- N3c Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

Notes

* Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction. La confirmation par cytoponction sans biopsie exérèse d'une maladie métastatique cliniquement détectable est désignée par le suffixe (f), comme par exemple cN3a(f).

En l'absence d'attribution du pT, l'exérèse biopsie d'un ganglion ou le prélèvement d'un ganglion sentinelle sont classés selon la classification clinique N, par exemple : cN1. Lors de l'exérèse biopsie d'un ganglion ou du prélèvement d'un ganglion sentinelle, la classification histopathologique (pN) n'est utilisée que si le statut pT a pu être attribué.

5.3. M - Métastases à distance

M0 Absence de métastases à distance

M1 Présence de métastase(s) à distance

6. Classification histopathologique pTNM

6.1. pT - Tumeur primaire

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. La classification pT n'est possible que si l'invasion sur une marge de la pièce opératoire n'est que microscopique.

Les catégories pT correspondent aux catégories T.

Note

Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il existe un important contingent d'in situ (de 4 cm par exemple), et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.

6.2. pN – Adénopathies régionales

La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I). Une telle exérèse comporte normalement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre de ganglions examinés normalement n'est pas atteint, classer pN0.

pNX Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)

pN0 Pas d'envahissement des ganglions régionaux*

Note

* Les ITC sont des cellules tumorales isolées ou de petits amas de cellules ne mesurant pas plus de 0,2 mm dans leur plus grande dimension qui peuvent être détectés par les colorations H & E ou par immunohistochimie. Un critère supplémentaire a été proposé pour inclure des amas cellulaires de moins de 200 cellules dans une seule coupe histologique. Les ganglions contenant uniquement des ITC sont exclus du compte des ganglions positifs dans le cadre de la détermination du N mais doivent être comptabilisés dans le nombre total de ganglions examinés.

pN1 Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes**

- pN1mi Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2,0 mm dans sa plus grande dimension)
- pN1a Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
- pN1b Métastases mammaires internes
- pN1c Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes

pN2 Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents** en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire

pN2a Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm

pN2b Métastases dans des ganglions mammaires internes cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires

pN3

pN3a Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux ou plus (au moins un > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires

pN3b Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents* en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes

pN3c Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

Note

** Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction.

Non cliniquement apparent signifie : non détecté par imagerie (lymphoscintigraphie exclue) ou par un examen clinique

6.3. ypN post-thérapeutique

Le statut ypN post-thérapeutique doit être établi selon les mêmes méthodes que pour la classification clinique (préthérapeutique) N (voir section N – Adénopathies régionales). Le signe « sn » ne peut être utilisé que si l'examen du ganglion sentinelle a été réalisé après le traitement. S'il n'existe aucun symbole associé, cela signifie que l'évaluation du statut des ganglions axillaires a été réalisée par évidement axillaire.

Dans le cas où en post-thérapeutique, il n'y a eu ni examen du ganglion sentinelle, ni évidement axillaire, la classification X (ypNX) doit être utilisée.

Les catégories N sont les mêmes que celles du pN.

6.4. pM – Métastases à distance*

pM1 Présence de métastases à distance confirmée par l'examen histologique

Note

* Les catégories pM0 et pMX n'existent pas.

7. Grade Histopathologique G

Le score de Nottingham est recommandé pour les grades histopathologiques des carcinomes invasifs (cf Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow up. Histopathology1991; 19: 403–410).

8. Groupement par stades[a]

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1[b]	N0	M0
Stade IB	T0, T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	tous T	N3	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

Notes

[a] L'AJCC a aussi publié un groupement pronostique pour les cancers du sein.

[b] T1 inclut T1mi

ANNEXE 2 : FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES HORMONOTHÉRAPIES SELON LE RCP DES MÉDICAMENTS

La fréquence de survenue de chaque effet indésirable traité est précisée dans un tableau de fréquence dont les données sont **issues du RCP de chaque molécule**. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tamoxifène

Effet indésirable	Fréquence (RCP)
Bouffées de chaleur	Très fréquent
Fatigue	Très fréquent
Événements thromboemboliques veineux	Fréquent
Épaississement au niveau de l'endomètre (y compris hyperplasie et polypes)	Fréquent
Cancer de l'endomètre	Peu fréquent
Fibromes utérins	Fréquent
Méno-métrorragies	Très fréquent
Augmentation du volume de kystes ovariens	Rare
Endométriose	Rare
Leucorrhées	Très fréquent
Prurit vulvaire	Fréquent
Enzymes hépatiques anormales	Fréquent
Hépatite aiguë	Rare
Stéatose hépatique	Fréquent
Myalgie	Fréquent
Crampes	Fréquent
Réaction d'hypersensibilité	Fréquent
Éruption cutanée	Très fréquent
Érythème multiforme	Rare
Angioœdème	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Rare
Pemphigoïde bulleuse	Rare
Vascularite cutanée	Rare
Lupus cutané érythémateux	Très rare
Céphalées, sensations vertigineuses	Fréquent
Dysgueusie	Fréquent
Rétention hydrosodée	Très fréquent
Cataracte	Fréquent
Rétinopathie	Fréquent
Diarrhée	Fréquent
Nausée	Très fréquent
Vomissement	Fréquent

Constipation	Fréquent
Hypertriglycéridémie	Fréquent
Anémie	Fréquent
Thrombocytopénie	Peu fréquent
Leucopénie	Peu fréquent
Neutropénie	Rare

Inhibiteurs de l'aromatase

Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)
Douleurs articulaires et musculosquelettiques	Anastrozole	*arthralgie, raideur articulaire, arthrite :* Très fréquent *myalgie :* Fréquent
	Létrozole	*arthralgie :* Très fréquent *myalgie, arthrite :* Fréquent *tendinite :* Peu fréquent
	Exémestane	Très fréquent
Ostéoporose, fracture osseuse	Anastrozole	Très fréquent
	Létrozole	Fréquent
	Exémestane	Fréquent
Tendinite	Létrozole	Peu fréquent
Syndrome du canal carpien	Anastrozole	Fréquent
	Létrozole	Peu fréquent
	Exémestane	Fréquent
Doigt à ressaut	Anastrozole	Peu fréquent
	Létrozole	Indéterminée
Saignement vaginal	Anastrozole	Fréquent
	Létrozole	Fréquent
Syndrome génito-urinaire (sécheresse vaginale)	Anastrozole	Fréquent
	Létrozole	Peu fréquent
Infections urinaires	Létrozole	Peu fréquent
Pollakiurie	Létrozole	Peu fréquent
Hypertension	Létrozole	Fréquent
Événements cardiaques ischémiques	Létrozole	Peu fréquent
Thrombophlébites	Létrozole	Peu fréquent
Hypercholestérolémie	Anastrozole	Fréquent
	Létrozole	Très fréquent
Bouffées de chaleur	Anastrozole	Très fréquent
	Létrozole	Très fréquent
	Exémestane	Très fréquent
Augmentation de la sudation	Létrozole	Très fréquent
	Exémestane	Très fréquent
Fatigue	Anastrozole	Très fréquent
	Létrozole	Très fréquent
	Exémestane	Très fréquent

Dépression	Létrozole	Fréquent
	Exémestane	Très fréquent
Troubles du sommeil	Anastrozole	*somnolence :* Fréquent
	Létrozole	*somnolence, insomnie :* Peu fréquent
	Exémestane	*insomnie :* Très fréquent *somnolence :* Rare
Alopécie	Anastrozole	Fréquent
	Létrozole	Fréquent
	Exémestane	Fréquent
Rash, éruption cutanée	Anastrozole	Très fréquent
	Létrozole	Fréquent
	Exémestane	Fréquent
Prurit	Létrozole	Peu fréquent
	Exémestane	Fréquent
Peau sèche	Létrozole	Fréquent
Vascularite cutanée	Anastrozole	Rare
Augmentation de l'appétit, prise de poids	Létrozole	Fréquent
Céphalées, vertiges	Anastrozole	*céphalées :* Très fréquent
	Létrozole	Fréquent
	Exémestane	Très fréquent
Dysgueusie	Anastrozole	Fréquent
	Létrozole	Peu fréquent
Anorexie, diminution de l'appétit	Anastrozole	Fréquent
	Létrozole	Fréquent
	Exémestane	Fréquent
Troubles de la mémoire	Létrozole	Peu fréquent
Réaction allergique, anaphylactique, anaphylactoïde	Anastrozole	*réaction allergique* : Fréquent *réaction anaphylactoïde* : Rare
	Létrozole	*réaction anaphylactique* : Indéterminée
	Exémestane	*hypersensibilité* : peu fréquent
Élévation des tests hépatiques	Anastrozole	*transaminases et PAL :* Fréquent *GGT et bilirubine :* Peu fréquent
	Létrozole	Peu fréquent
	Exémestane	Très fréquent
Diarrhée	Anastrozole	Fréquent
	Létrozole	Fréquent
	Exémestane	Fréquent
Nausée	Anastrozole	Très fréquent
	Létrozole	Fréquent
	Exémestane	Très fréquent
Vomissement	Anastrozole	Fréquent

	Létrozole	Fréquent
	Exémestane	Fréquent
Constipation	Létrozole	Fréquent
	Exémestane	Fréquent
Thrombocytopénie	Exémestane	Fréquent
Leucopénie	Létrozole	Peu fréquent
	Exémestane	Très fréquent
Cataracte	Létrozole	Peu fréquent

Agonistes de la GnRH

Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)
Bouffées de chaleur	Goséréline	Très fréquent
	Leuproréline	Très fréquent
	Triptoréline	Très fréquent
Hyperhidrose	Goséréline	Très fréquent
	Leuproréline	Très fréquent
	Triptoréline	Très fréquent
Fatigue	Leuproréline	Très fréquent
	Triptoréline	Très fréquent
Dépression	Goséréline	Fréquent
	Leuproréline	Fréquent
	Triptoréline	Très fréquent
Insomnie	Leuproréline	Fréquent
	Triptoréline	Très fréquent
Incontinence urinaire	Triptoréline	Très fréquent
Sécheresse vulvo-vaginale	Goséréline	Très fréquent
	Leuproréline	Très fréquent
	Triptoréline	Très fréquent
Vaginite	Leuproréline	Fréquent
Métrorragie	Leuproréline	Très fréquent
Hémorragie de privation	Goséréline	Indéterminée
Dyspareunie	Triptoréline	Très fréquent
Diminution de la libido	Goséréline	Très fréquent
	Leuproréline	Très fréquent
	Triptoréline	Très fréquent
Troubles musculosquelettiques	Goséréline	*arthralgie :* Fréquent
	Leuproréline	*arthralgie, myalgie :* Indéterminée *douleur osseuse, faiblesse musculaire :* Très fréquent *raideur des épaules, douleur lombaire :* Fréquent
	Triptoréline	Très fréquent
Ostéoporose, perte de densité minérale osseuse, fracture osseuse	Goséréline	*perte de densité minérale osseuse :* Fréquent
	Triptoréline	*ostéoporose* : Très fréquent *fracture osseuse* : Fréquent

Diminution de l'appétit	Leuproréline	Très fréquent
Prise de poids	Goséréline	Fréquent
	Leuproréline	Fréquent
Intolérance au glucose	Leuproréline	Indéterminée
	Triptoréline	Fréquent
Hyperglycémie	Triptoréline	Fréquent
Alopécie	Goséréline	Fréquent
	Leuproréline	Fréquent
Rash	Goséréline	Fréquent
Céphalées, étourdissements	Goséréline	*céphalées :* Fréquent
	Leuproréline	*céphalées :* Très fréquent *étourdissements :* Fréquent
Hypersensibilité, réaction anaphylactique	Goséréline	*hypersensibilité* : Peu fréquent *réaction anaphylactique* : Rare
	Leuproréline	*réaction anaphylactique* : Très rare
	Triptoréline	*hypersensibilité* : Fréquent
Diarrhées	Leuproréline	Fréquent
Nausées	Leuproréline	Très fréquent
	Triptoréline	Très fréquent
Vomissements	Leuproréline	Fréquent
	Triptoréline	Fréquent
Réaction au site d'injection	Goséréline	Très fréquent
	Leuproréline	Fréquent
	Triptoréline	Fréquent
Tumeur de l'hypophyse	Goséréline	Très rare
Adénome hypophysaire	Leuproréline	Très rare
Hémorragie hypophysaire	Goséréline	Très rare
Apoplexie hypophysaire	Leuproréline	Très rare

ANNEXE 3 : FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE CDK4/6 SELON LE RCP DES MÉDICAMENTS

La fréquence de survenue de chaque effet indésirable traité est précisée dans un tableau de fréquence dont les données sont **issues du RCP de chaque molécule**. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Effet indésirable	Médicament	Fréquence (RCP)
Infections	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Neutropénie	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Leucopénie	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Anémie	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Thrombocytopénie	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Lymphopénie	Abémaciclib	Très fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Neutropénie fébrile	Abémaciclib	Peu fréquent
	Palbociclib	Fréquent
	Ribociclib	Rare
Baisse de l'appétit	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Hypocalcémie	Ribociclib	Fréquent
Hypokaliémie	Ribociclib	Fréquent
Céphalées	Abémaciclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Dysgueusie	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Fréquent
Vertiges/étourdissements	Abémaciclib	Très fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Augmentation de la sécrétion lacrymale	Abémaciclib	Fréquent
	Palbociclib	Fréquent
Photopsie	Abémaciclib	Peu fréquent
Vision trouble	Palbociclib	Fréquent

Sécheresse oculaire	Palbociclib	Fréquent
Thrombo-embolies veineuses	Abémaciclib	Fréquent
	Palbociclib	Fréquent
PID/pneumopathie inflammatoire	Abémaciclib	Fréquent
	Palbociclib	Fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Épistaxis	Palbociclib	Fréquent
Toux	Ribociclib	Très fréquent
Dyspnée	Ribociclib	Fréquent
Diarrhées	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Vomissements	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Nausées	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Stomatites	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Dyspepsie	Abémaciclib	Fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Constipation	Ribociclib	Très fréquent
Hépatotoxicité	Ribociclib	Fréquent
Alopécie	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Rash	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Prurit	Abémaciclib	Très fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Sécheresse cutanée	Abémaciclib	Fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
Troubles des ongles	Abémaciclib	Fréquent
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	Palbociclib	Fréquent
Erythème polymorphe	Abémaciclib	Rare
	Palbociclib	Peu fréquent
Lupus érythémateux cutané	Palbociclib	Peu fréquent
Faiblesse musculaire	Abémaciclib	Fréquent
Fatigue	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Pyrexie	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent

Asthénie	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Œdème périphérique	Ribociclib	Fréquent
Douleur oropharyngée	Ribociclib	Fréquent
Élévation de l'ALAT	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Élévation de l'ASAT	Abémaciclib	Très fréquent
	Palbociclib	Très fréquent
	Ribociclib	Très fréquent
Augmentation de la bilirubinémie	Ribociclib	Très fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine	Palbociclib	Fréquent
	Ribociclib	Fréquent
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	Ribociclib	Fréquent

ANNEXE 4 : FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE PARP SELON LE RCP DES MÉDICAMENTS

La fréquence de survenue de chaque effet indésirable traité est précisée dans un tableau de fréquence dont les données sont **issues du RCP de chaque molécule**. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Olaparib

Effet indésirable	Fréquence (RCP)
Diminution de l'appétit	Très fréquent
Vertiges	Très fréquent
Céphalées	Très fréquent
Dysgueusie	Très fréquent
Toux	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent
Vomissements	Très fréquent
Diarrhées	Très fréquent
Nausées	Très fréquent
Dyspepsie	Très fréquent
Stomatite	Fréquent
Douleur abdominale haute	Fréquent
Éruption cutanée	Fréquent
Dermatite	Peu fréquent
Erythème noueux	Rare
Fatigue (y compris asthénie)	Très fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine	Fréquent
Augmentation du volume globulaire moyen	Peu fréquent
Thromboembolie veineuse	Fréquent

BIBLIOGRAPHIE

[AGOSTINETTO2021] Agostinetto E, Vian L, Caparica R, Bruzzone M, Ceppi M, Lambertini M, Pondé N, de Azambuja E. CDK4/6 inhibitors as adjuvant treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. ESMO Open. 2021 Apr;6(2):100091. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100091. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33743330; PMCID: PMC8010395.

[AL-MUBARAK2014] Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, Amir E. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Feb 20;9(2):e88238. doi: 10.1371/journal.pone.0088238. PMID: 24586311; PMCID: PMC3930532.

[AMIR2011] Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011 Sep 7;103(17):1299-309. doi: 10.1093/jnci/djr242. Epub 2011 Jul 9. PMID: 21743022.

[AYDINER2013] Aydiner A. Meta-analysis of breast cancer outcome and toxicity in adjuvant trials of aromatase inhibitors in postmenopausal women. Breast. 2013 Apr;22(2):121-129. doi: 10.1016/j.breast.2013.01.014. Epub 2013 Feb 23. PMID: 23462682.

[AYRES2014] Ayres LR, Baldoni Ade O, Borges AP, Pereira LR. Adherence and discontinuation of oral hormonal therapy in patients with hormone receptor positive breast cancer. Int J Clin Pharm. 2014 Feb;36(1):45-54. doi: 10.1007/s11096-013-9833-5. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23934310.

[BAEK2023] Baek SY, Noh WC, Ahn SH, Kim HA, Ryu JM, Kim SI, Lee EG, Im SA, Jung Y, Park MH, Park KH, Kang SH, Jeong J, Park E, Kim SY, Lee MH, Kim LS, Lim W, Kim S, Kim HJ. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer After Chemotherapy: An 8-Year Follow-Up of the ASTRRA Trial. J Clin Oncol. 2023 Nov 1;41(31):4864-4871. doi: 10.1200/JCO.23.00557. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37607321.

[BALAZARD2023] Balazard F, Bertaut A, Bordet É, Mulard S, Blanc J, Briot N, Paux G, Dhaini Merimeche A, Rigal O, Coutant C, Fournier M, Jouannaud C, Soulie P, Lerebours F, Cottu PH, Tredan O, Vanlemmens L, Levy C, Mouret-Reynier MA, Campone M, Brady KJS, Sasane M, Rice M, Coulouvrat C, Martin AL, Jacquet A, Vaz-Luis I, Herold C, Pistilli B. Adjuvant endocrine therapy uptake, toxicity, quality of life, and prediction of early discontinuation. J Natl Cancer Inst. 2023 Sep 7;115(9):1099-1108. doi: 10.1093/jnci/djad109. PMID: 37434306; PMCID: PMC10483331.

[BEKES2023] Bekes I, Huober J. Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Breast Cancer Patients-Review and Perspectives. Cancers (Basel). 2023 Aug 21;15(16):4190. doi: 10.3390/cancers15164190. PMID: 37627218; PMCID: PMC10453164.

[BERNHARD2015] Bernhard J, Luo W, Ribi K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C, Pinotti G, Spazzapan S, Ruhstaller T, Puglisi F, Pavesi L, Parmar V, Regan MM, Pagani O, Fleming GF, Francis PA, Price KN, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Walley BA. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):848-58. doi:

10.1016/S1470-2045(15)00049-2. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26092816; PMCID: PMC4562429.

[BLOK2018-BCRT] Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, Liefers GJ, Nortier JWR, Rutgers EJT, Seynaeve CM, van de Velde CJH; IDEAL Study Group. Relevant factors for the optimal duration of extended endocrine therapy in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2018 Apr;168(2):413-420. doi: 10.1007/s10549-017-4601-1. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29230665; PMCID: PMC5838141.

[BLOK2018-JNCI] Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, Maartense E, van Leeuwen-Stok AE, Liefers GJ, Nortier JWR, Rutgers EJT, van de Velde CJH; IDEAL Study Group. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). J Natl Cancer Inst. 2018 Jan 1;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx134. PMID: 28922787.

[BURSTEIN2020] Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 24;383(26):2557-2570. doi: 10.1056/NEJMra1307118. PMID: 33369357.

[COLLEONI2018] Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, Neven P, Hitre E, Graas MP, Simoncini E, Kamby C, Thompson A, Loibl S, Gavilá J, Kuroi K, Marth C, Müller B, O'Reilly S, Di Lauro V, Gombos A, Ruhstaller T, Burstein H, Ribi K, Bernhard J, Viale G, Maibach R, Rabaglio-Poretti M, Gelber RD, Coates AS, Di Leo A, Regan MM, Goldhirsch A; SOLE Investigators. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):127-138. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30715-5. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29158011.

[DAVIES2013] Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):805-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1. Erratum in: Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):804. Erratum in: Lancet. 2017 May 13;389(10082):1884. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31004-8. PMID: 23219286; PMCID: PMC3596060.

[DAVIES2022] Davies S, Voutsadakis IA. Adherence to adjuvant hormonal therapy in localised breast cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2022 Nov;31(6):e13729. doi: 10.1111/ecc.13729. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36207823.

[D'ONOFRIO2023] D'Onofrio R, Omarini C, Toss A, Sperduti I, Piacentini F, Barbolini M, Cortesi L, Barbieri E, Pettorelli E, Chiavelli C, Dominici M, Moscetti L. Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer: Risk Stratification in a Real-World Setting. Clin Breast Cancer. 2023 Oct;23(7):712-720.e3. doi: 10.1016/j.clbc.2023.06.013. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37507257.

[DEL MASTRO2021] Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, Ponzone R, Durando A, Amaducci L, Campadelli E, Cognetti F, Frassoldati A, Michelotti A, Mura S, Urracci Y, Sanna G, Gori S, De Placido S, Garrone O, Fabi

A, Barone C, Tamberi S, Bighin C, Puglisi F, Moretti G, Arpino G, Ballestrero A, Poggio F, Lambertini M, Montemurro F, Bruzzi P; Gruppo Italiano Mammella investigators. Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):1458-1467. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00352-1. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543613.

[DUMAS2025] Dumas E, Jochum F, Coussy F, Hamy AS, Majdling A, Houzard S, Le Bihan-Benjamin C, Reyal F, Gougis P, Stensrud MJ. Explaining the Relationships Between Age, Endocrine Therapy Persistence, and Risk of Recurrence in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer: A Nationwide Cohort Study. J Clin Oncol. 2025 Mar 5:JCO2401131. doi: 10.1200/JCO.24.01131. Epub ahead of print. PMID: 40043224.

[EBCTCG2015] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015 Oct 3;386(10001):1341-1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26211827.

[EBCTCG2022] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. Lancet Oncol. 2022 Mar;23(3):382-392. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00758-0. Epub 2022 Feb 3. Erratum in: Lancet Oncol. 2022 Apr;23(4):e161. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00132-2. PMID: 35123662; PMCID: PMC8885431.

[EBCTCG2025] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Extending the duration of endocrine treatment for early breast cancer : patient-level meta-analysis of 12 randomised trials of aromatase inhibitors in 22 031 postmenopausal women already treated at least 5 years of endocrine therapy. Lancet 2025 ;406 : 603-14.

[ERGUN2023] Ergun Y, Dogan M, Ucar G, Karacin P, Karacin C. Efficacy of adjuvant CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Pharmacother. 2023 Sep-Dec;24(17):1901-1909. doi: 10.1080/14656566.2023.2258791. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37701962.

[FASCHING2024] P.A. Fasching, D. Stroyakovskiy, D. Yardley, C-S. Huang, J.P. Crown, A. Bardia, S. Chia, S-A. Im, M. Martin Jimenez, B. Xu, S. Loi, C.H.E. Barrios, M. Untch, R. Moroose, F. Visco, G.N. Hortobagyi, D. Slamon, Y. Oviedo, S. Waters, S.A. Hurvitz. LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2− early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial, Annals of Oncology, Volume 35, Supplement 2, 2024, Page S1207, ISSN 0923-7534, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2251.

[FASCHING2025] Fasching PA, Slamon D, Nowecki Z, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Chan A, Chia S, Martín M, Rugo HS, Loi S, Hurvitz S, Untch M, Afenjar K, Fresco R, Danyliv A, Ferrusi I, Li Z, Hortobagyi G. Health-Related Quality of Life in Patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer Treated with Ribociclib Plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor: Results from the NATALEE Trial. Clin Cancer Res. 2025 May 1;31(9):1625-1635. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1724. PMID: 40019493; PMCID: PMC12010963.

[FERREIRA2019-AO] Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, Gbenou AS, El-Mouhebb M, Dauchy S, Charles C, Joly F, Everhard S, Lambertini M, Coutant C, Cottu P, Lerebours F, Petit T,

Dalenc F, Rouanet P, Arnaud A, Martin A, Berille J, Ganz PA, Partridge AH, Delaloge S, Michiels S, Andre F, Vaz-Luis I. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. Ann Oncol. 2019 Nov 1;30(11):1784-1795. doi: 10.1093/annonc/mdz298. PMID: 31591636.

[FERREIRA2019-CBC] Ferreira AR, Ribeiro J, Miranda A, Mayer A, Passos-Coelho JL, Brito M, Fernandes J, Gouveia J, Costa L, Vaz-Luis I. Effectiveness of Adjuvant Ovarian Function Suppression in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study. Clin Breast Cancer. 2019 Oct;19(5):e654-e667. doi: 10.1016/j.clbc.2019.06.003. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31327728.

[FRANCIS2015] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR, Climent MA, Da Prada GA, Burstein HJ, Martino S, Davidson NE, Geyer CE Jr, Walley BA, Coleman R, Kerbrat P, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Colleoni M, Viale G, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD; SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015 Jan 29;372(5):436-46. doi: 10.1056/NEJMoa1412379. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25495490; PMCID: PMC4341825.

[FRANCIS2018] Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Ciruelos E, Burstein HJ, Bonnefoi HR, Bellet M, Martino S, Geyer CE Jr, Goetz MP, Stearns V, Pinotti G, Puglisi F, Spazzapan S, Climent MA, Pavesi L, Ruhstaller T, Davidson NE, Coleman R, Debled M, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Maibach R, Rabaglio-Poretti M, Ruepp B, Di Leo A, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Jul 12;379(2):122-137. doi: 10.1056/NEJMoa1803164. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29863451; PMCID: PMC6193457.

[GAO2021] Gao HF, Lin YY, Zhu T, Ji F, Zhang LL, Yang CQ, Yang M, Li JQ, Cheng MY, Wang K. Adjuvant CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in HR-positive, HER2-negative early breast cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. Breast. 2021 Oct;59:165-175. doi: 10.1016/j.breast.2021.07.002. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34271289; PMCID: PMC8287214.

[GEYER2022] Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, Rastogi P, Cui K, Arahmani A, Aktan G, Armstrong AC, Arnedos M, Balmaña J, Bergh J, Bliss J, Delaloge S, Domchek SM, Eisen A, Elsafy F, Fein LE, Fielding A, Ford JM, Friedman S, Gelmon KA, Gianni L, Gnant M, Hollingsworth SJ, Im SA, Jager A, Jóhannsson ÓÞ, Lakhani SR, Janni W, Linderholm B, Liu TW, Loman N, Korde L, Loibl S, Lucas PC, Marmé F, Martinez de Dueñas E, McConnell R, Phillips KA, Piccart M, Rossi G, Schmutzler R, Senkus E, Shao Z, Sharma P, Singer CF, Španić T, Stickeler E, Toi M, Traina TA, Viale G, Zoppoli G, Park YH, Yerushalmi R, Yang H, Pang D, Jung KH, Mailliez A, Fan Z, Tennevet I, Zhang J, Nagy T, Sonke GS, Sun Q, Parton M, Colleoni MA, Schmidt M, Brufsky AM, Razaq W, Kaufman B, Cameron D, Campbell C, Tutt ANJ; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36228963; PMCID: PMC10207856.

[GNANT2021] Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Steger GG, Greil-Ressler S, Balic M, Heck D,

Jakesz R, Thaler J, Egle D, Manfreda D, Bjelic-Radisic V, Wieder U, Singer CF, Melbinger-Zeinitzer E, Haslbauer F, Sevelda P, Trapl H, Wette V, Wimmer K, Gampenrieder SP, Bartsch R, Kacerovsky-Strobl S, Suppan C, Brunner C, Deutschmann C, Soelkner L, Fesl C, Greil R; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):395-405. doi: 10.1056/NEJMoa2104162. PMID: 34320285.

[GNANT2022] Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, Fox P, Wolff AC, Chan A, Winer EP, Pfeiler G, Miller KD, Colleoni M, Suga JM, Rubovsky G, Bliss JM, Mayer IA, Singer CF, Nowecki Z, Hahn O, Thomson J, Wolmark N, Amillano K, Rugo HS, Steger GG, Hernando Fernández de Aránguiz B, Haddad TC, Perelló A, Bellet M, Fohler H, Metzger Filho O, Jallitsch-Halper A, Solomon K, Schurmans C, Theall KP, Lu DR, Tenner K, Fesl C, DeMichele A, Mayer EL; PALLAS groups and investigators. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). J Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):282-293. doi: 10.1200/JCO.21.02554. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34874182; PMCID: PMC10476784.

[GOETZ2024] Goetz MP, Cicin I, Testa L, Tolaney SM, Huober J, Guarneri V, Johnston SRD, Martin M, Rastogi P, Harbeck N, Shahir A, Wei R, André V, Rugo HS, O'Shaughnessy J. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the monarchE study. NPJ Breast Cancer. 2024 Apr 26;10(1):34. doi: 10.1038/s41523-024-00639-1. PMID: 38671001; PMCID: PMC11053007.

[GOLDVASER2018] Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, Cescon DW, Ocaña A, Ribnikar D, Amir E. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2018 Jan 1;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx141. PMID: 28922781.

[GOSS2013] Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB, Davidson NE, Perez EA, Chavarri-Guerra Y, Cameron DA, Pritchard KI, Whelan T, Shepherd LE, Tu D. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. Ann Oncol. 2013 Feb;24(2):355-361. doi: 10.1093/annonc/mds330. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23028039; PMCID: PMC3551482.

[GOSS2016] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, Gelmon K, Whelan T, Strasser-Weippl K, Rubin S, Sturtz K, Wolff AC, Winer E, Hudis C, Stopeck A, Beck JT, Kaur JS, Whelan K, Tu D, Parulekar WR. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. N Engl J Med. 2016 Jul 21;375(3):209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1604700. Epub 2016 Jun 5. PMID: 27264120; PMCID: PMC5024713.

[GRAY2013] Richard G. Gray et al., aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. JCO 31, 5-5(2013). DOI:10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5

[HARBECK2021] Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, Huang CS, Jaliffe GG, Tryakin A, Goetz MP, Rugo HS, Senkus E, Testa L, Andersson M, Tamura K, Del Mastro L, Steger GG, Kreipe H, Hegg R, Sohn J, Guarneri V, Cortés J, Hamilton E, André V, Wei R, Barriga S, Sherwood S, Forrester T, Munoz M, Shahir A, San Antonio B, Nabinger SC, Toi M, Johnston SRD, O'Shaughnessy J; monarchE Committee Members. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1571-1581. doi:

10.1016/j.annonc.2021.09.015. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34656740.

[HORTOBAGYI2025] Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, Hee Park Y, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia S, Im SA, Martin M, Loi S, Xu B, Hurvitz S, Barrios C, Untch M, Moroose R, Visco F, Parnizari F, Zarate JP, Li Z, Waters S, Chakravartty A, Slamon D. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. Ann Oncol. 2025 Feb;36(2):149-157. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.015. Epub 2024 Oct 21. PMID: 39442617.

[IWASE2023] Iwase T, Saji S, Iijima K, Higaki K, Ohtani S, Sato Y, Hozumi Y, Hasegawa Y, Yanagita Y, Takei H, Tanaka M, Masuoka H, Tanabe M, Egawa C, Komoike Y, Nakamura T, Ohtsu H, Mukai H. Postoperative Adjuvant Anastrozole for 10 or 5 Years in Patients With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: AERAS, a Randomized Multicenter Open-Label Phase III Trial. J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3329-3338. doi: 10.1200/JCO.22.00577. Epub 2023 Apr 20. Erratum in: J Clin Oncol. 2023 Aug 10;41(23):3962. doi: 10.1200/JCO.23.01230. PMID: 37079878.

[JAKESZ2007] Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, Mlineritsch B, Tausch C, Stierer M, Hofbauer F, Renner K, Dadak C, Rücklinger E, Samonigg H; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst. 2007 Dec 19;99(24):1845-53. doi: 10.1093/jnci/djm246. Epub 2007 Dec 11. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2008 Feb 6;100(3):226. PMID: 18073378.

[JERUSALEM2021] Jerusalem G, Farah S, Courtois A, Chirgwin J, Aebi S, Karlsson P, Neven P, Hitre E, Graas MP, Simoncini E, Abdi E, Kamby C, Thompson A, Loibl S, Gavilá J, Kuroi K, Marth C, Müller B, O'Reilly S, Gombos A, Ruhstaller T, Burstein HJ, Rabaglio M, Ruepp B, Ribi K, Viale G, Gelber RD, Coates AS, Loi S, Goldhirsch A, Regan MM, Colleoni M; SOLE Investigators. Continuous versus intermittent extended adjuvant letrozole for breast cancer: final results of randomized phase III SOLE (Study of Letrozole Extension) and SOLE Estrogen Substudy. Ann Oncol. 2021 Oct;32(10):1256-1266. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.017. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34384882.

[JIN2012] Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. J Clin Oncol. 2012 Mar 1;30(7):718-21. doi: 10.1200/JCO.2010.34.4010. Epub 2011 Oct 31. PMID: 22042967; PMCID: PMC3295549.

[JOHNSTON2020] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Martinez Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E, Sohn J, Guarneri V, Okada M, Boyle F, Neven P, Cortés J, Huober J, Wardley A, Tolaney SM, Cicin I, Smith IC, Frenzel M, Headley D, Wei R, San Antonio B, Hulstijn M, Cox J, O'Shaughnessy J, Rastogi P; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32954927; PMCID: PMC7768339.

[JOHNSTON2023] Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, Huang CS, Huober J, Jaliffe GG, Cicin

I, Tolaney SM, Goetz MP, Rugo HS, Senkus E, Testa L, Del Mastro L, Shimizu C, Wei R, Shahir A, Munoz M, San Antonio B, André V, Harbeck N, Martin M; monarchE Committee Members. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Jan;24(1):77-90. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36493792; PMCID: PMC11200328.

[KHOSROW-KHAVAR2017] Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, Torabi N, Bouganim N, Suissa S, Azoulay L. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2017 Mar 1;28(3):487-496. doi: 10.1093/annonc/mdw673. PMID: 27998966; PMCID: PMC5834146.

[KIM2020] Kim HA, Lee JW, Nam SJ, Park BW, Im SA, Lee ES, Jung YS, Yoon JH, Kang SS, Lee SJ, Park KH, Jeong J, Cho SH, Kim SY, Kim LS, Moon BI, Lee MH, Kim TH, Park C, Jung SH, Gwak G, Kim J, Kang SH, Jin YW, Kim HJ, Han SH, Han W, Hur MH, Noh WC; Korean Breast Cancer Study Group. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2020 Feb 10;38(5):434-443. doi: 10.1200/JCO.19.00126. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31518174.[KOOL2015] Kool M, Fontein DB, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Nortier JW, Rutgers EJ, Marang-van de Mheen PJ, van de Velde CJ. Long term effects of extended adjuvant endocrine therapy on quality of life in breast cancer patients. Breast. 2015 Jun;24(3):224-9. doi: 10.1016/j.breast.2015.01.010. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25704982.

[KOOL2015] Kool M, Fontein DB, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Nortier JW, Rutgers EJ, Marang-van de Mheen PJ, van de Velde CJ. Long term effects of extended adjuvant endocrine therapy on quality of life in breast cancer patients. Breast. 2015 Jun;24(3):224-9. doi: 10.1016/j.breast.2015.01.010. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25704982.

[LEMIEUX2018] Lemieux J, Brundage MD, Parulekar WR, Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Celano P, Muss H, Gralow J, Strasser-Weippl K, Whelan K, Tu D, Whelan TJ. Quality of Life From Canadian Cancer Trials Group MA.17R: A Randomized Trial of Extending Adjuvant Letrozole to 10 Years. J Clin Oncol. 2018 Feb 20;36(6):563-571. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7500. Epub 2018 Jan 12. Erratum in: J Clin Oncol. 2018 May 20;36(15):1540. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2127. PMID: 29328860; PMCID: PMC5815404.

[LOIBL2021] Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, Bear H, McCarthy N, Melé Olivé M, Gelmon K, García-Sáenz J, Kelly CM, Reimer T, Toi M, Rugo HS, Denkert C, Gnant M, Makris A, Koehler M, Huang-Bartelett C, Lechuga Frean MJ, Colleoni M, Werutsky G, Seiler S, Burchardi N, Nekljudova V, von Minckwitz G. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. J Clin Oncol. 2021 May 10;39(14):1518-1530. doi: 10.1200/JCO.20.03639. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33793299.

[LOIBL2025] Loibl S, Martin M, Bonnefoi H, Untch M, Kim SB, Bear HD, García-Sáenz JA, Melé Olivé M, Mc Carthy N, Gelmon K, Kelly CM, Im SA, Reimer T, Martinez-Janez M, Zhang Z, Toi M, Provencher L, Rugo HS, Gnant M, Makris A, Antón Torres A, Hirmas N, Holtschmidt J, Nekljudova V, Marmé F. Final survival results from the PENELOPE-B trial investigating palbociclib versus placebo for patients with high-risk HR+/HER2- breast cancer and residual disease after neoadjuvant chemotherapy-PENELOPE-B.

Ann Oncol. 2025 Mar 24:S0923-7534(25)00121-8. doi: 10.1016/j.annonc.2025.03.010. Epub ahead of print. PMID: 40139460.

[MAMOUNAS2019] Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE Jr, Rastogi P, Fehrenbacher L, Graham ML, Chia SK, Brufsky AM, Walshe JM, Soori GS, Dakhil SR, Seay TE, Wade JL 3rd, McCarron EC, Paik S, Swain SM, Wickerham DL, Wolmark N. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):88-99. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30621-1. Epub 2018 Nov 30. Erratum in: Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):e10. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30926-4. PMID: 30509771; PMCID: PMC6691732.

[MARMÉ2024] Marmé F, Martin M, Untch M, Thode C, Bonnefoi H, Kim SB, Bear H, Mc Carthy N, Gelmon K, García-Sáenz JA, Kelly CM, Reimer T, Valota O, Toi M, Rugo HS, Gnant M, Makris A, Bassy M, Zhang Z, Furlanetto J, Nekljudova V, Loibl S. Palbociclib combined with endocrine treatment in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy: subgroup analyses of premenopausal patients in PENELOPE-B. ESMO Open. 2024 Jun;9(6):103466. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103466. Epub 2024 Jun 4. PMID: 38838498; PMCID: PMC11190462.

[MATTHEWS2018] Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. BMJ. 2018 Oct 8;363:k3845. doi: 10.1136/bmj.k3845. PMID: 30297439; PMCID: PMC6174332.

[MAYER2021] Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerra M, Miller KD, Zdenkowski N, Winer EP, Pfeiler G, Goetz M, Ruiz-Borrego M, Anderson D, Nowecki Z, Loibl S, Moulder S, Ring A, Fitzal F, Traina T, Chan A, Rugo HS, Lemieux J, Henao F, Lyss A, Antolin Novoa S, Wolff AC, Vetter M, Egle D, Morris PG, Mamounas EP, Gil-Gil MJ, Prat A, Fohler H, Metzger Filho O, Schwarz M, DuFrane C, Fumagalli D, Theall KP, Lu DR, Bartlett CH, Koehler M, Fesl C, DeMichele A, Gnant M. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):212-222. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30642-2. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460574.

[MAYER2022] Mayer EL, Fesl C, Hlauschek D, Garcia-Estevez L, Burstein HJ, Zdenkowski N, Wette V, Miller KD, Balic M, Mayer IA, Cameron D, Winer EP, Ponce Lorenzo JJ, Lake D, Pristauz-Telsnigg G, Haddad TC, Shepherd L, Iwata H, Goetz M, Cardoso F, Traina TA, Sabanathan D, Breitenstein U, Ackerl K, Metzger Filho O, Zehetner K, Solomon K, El-Abed S, Theall KP, Lu DR, Dueck A, Gnant M, DeMichele A. Treatment Exposure and Discontinuation in the PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study of Palbociclib With Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer (PALLAS/AFT-05/ABCSG-42/BIG-14-03). J Clin Oncol. 2022 Feb 10;40(5):449-458. doi: 10.1200/JCO.21.01918. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34995105; PMCID: PMC9851679.

[MENG2020] Meng J, Wang X, Guan Y, Zhang D. Aromatase inhibitors plus ovarian function suppression versus tamoxifen plus ovarian function suppression for premenopausal women with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med. 2020 Jul;9(4):2294-2302. doi:

10.21037/apm-20-488A. Epub 2020 May 20. PMID: 32434371.

[NAUGHTON2025] Naughton MJ, Zahrieh DM, Gnant M, Zdenkowski N, Lemieux J, Mao JJ, Bjelic-Radisic V, Shinn E, Balic M, Thomssen C, Meisel JL, Ruiz GM, Loibl S, Isaacs C, Cameron D, Henao-Carrasco FM, Goetz MP, Singer CF, Werutsky G, Rugo HS, Vetter M, Tseng LM, Miller K, Fitzal F, Gil Gil JM, Park H, Linderholm B, Bajetta E, Dayao Z, Prat A, Ehrhardt K, Metzger O, Arahmani A, Law EH, Partridge AH, Carey LA, Zoroufy A, Dueck AC, O'Brien P, Hlauschek D, DeMichele A, Mayer EL. Quality-of-life and symptom severity in the PALLAS randomized trial of palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (AFT-05, ABCSG-42, BIG-14-03, PrE0109). ESMO Open. 2025 Jun 4;10(6):105120. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105120. Epub ahead of print. PMID: 40472660.

[OZAKI2018] Ozaki Y, Tanabe Y, Tamura N, Ogura T, Kondoh C, Miura Y, Yoshimura K, Kawabata H, Takano T. Impact on disease-free survival of the duration of ovarian function suppression, as postoperative adjuvant therapy, in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: a retrospective single-institution study. Breast Cancer. 2018 May;25(3):343-349. doi: 10.1007/s12282-018-0836-x. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29357022; PMCID: PMC5906507.

[PAGANI2014] Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Perez EA, Ciruelos E, Stearns V, Bonnefoi HR, Martino S, Geyer CE Jr, Pinotti G, Puglisi F, Crivellari D, Ruhstaller T, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Bernhard J, Luo W, Ribi K, Viale G, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Francis PA; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014 Jul 10;371(2):107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404037. Epub 2014 Jun 1. PMID: 24881463; PMCID: PMC4175521.

[PAGANI2022] Pagani O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Goetz MP, Ciruelos EM, Stearns V, Bonnefoi HR, Martino S, Geyer CE Jr, Chini C, Puglisi F, Spazzapan S, Ruhstaller T, Winer EP, Ruepp B, Loi S, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM, Francis PA; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group (a division of ETOP IBCSG Partners Foundation). Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol. 2023 Mar 1;41(7):1376-1382. doi: 10.1200/JCO.22.01064. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36521078; PMCID: PMC10419413.

[PALA2023] Pala L, De Pas T, Pagan E, Sala I, Catania C, Zattarin E, Arnone P, Grassi MM, Colleoni M, Wolff AC, Cortes J, Piccart M, Gelber RD, Viale G, Bagnardi V, Conforti F. Tailoring the optimal duration of the extended adjuvant endocrine therapy in patients with early-stage breast cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Breast. 2023 Jun;69:258-264. doi: 10.1016/j.breast.2023.02.012. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36898259; PMCID: PMC10020092.

[PALUCH-SHIMON2023] Paluch-Shimon S, Neven P, Huober J, Cicin I, Goetz MP, Shimizu C, Huang CS, Lueck HJ, Beith J, Tokunaga E, Contreras JR, de Sant'Ana RO, Wei R, Shahir A, Nabinger SC, Forrester T, Johnston SRD, Harbeck N. Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2023 Feb

3;15:17588359231151840. doi: 10.1177/17588359231151840. PMID: 36756142; PMCID: PMC9900651.

[PAN2017] Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1836-1846. doi: 10.1056/NEJMoa1701830. PMID: 29117498; PMCID: PMC5734609.

[PETRELLI2013] Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. Breast Cancer Res Treat. 2013 Jul;140(2):233-40. doi: 10.1007/s10549-013-2629-4. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23860926.

[PISTILLI2020] Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, Di Meglio A, Poinsignon V, Bardet A, Menvielle G, Dumas A, Pinto S, Dauchy S, Fasse L, Cottu PH, Lerebours F, Coutant C, Lesur A, Tredan O, Soulie P, Vanlemmens L, Jouannaud C, Levy C, Everhard S, Arveux P, Martin AL, Dima A, Lin NU, Partridge AH, Delaloge S, Michiels S, André F, Vaz-Luis I. Serum Detection of Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen and Breast Cancer Recurrence Risk. J Clin Oncol. 2020 Aug 20;38(24):2762-2772. doi: 10.1200/JCO.19.01758. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32568632; PMCID: PMC7430219.

[QIAN2020] Qian X, Li Z, Ruan G, Tu C, Ding W. Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. Breast Cancer Res Treat. 2020 Jan;179(2):275-285. doi: 10.1007/s10549-019-05464-w. Epub 2019 Oct 12. PMID: 31606823.

[RASTOGI2024] Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, Goetz MP, Hamilton EP, Huang CS, Senkus E, Tryakin A, Cicin I, Testa L, Neven P, Huober J, Shao Z, Wei R, André V, Munoz M, San Antonio B, Shahir A, Harbeck N, Johnston S. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. J Clin Oncol. 2024 Mar 20;42(9):987-993. doi: 10.1200/JCO.23.01994. Epub 2024 Jan 9. Erratum in: J Clin Oncol. 2024 Jun 10;42(17):2111. doi: 10.1200/JCO.24.00711. Erratum in: J Clin Oncol. 2025 Jan;43(1):113. doi: 10.1200/JCO-24-02469. PMID: 38194616; PMCID: PMC10950161.

[REGAN2016] Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Pinotti G, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol. 2016 Jul 1;34(19):2221-31. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3171. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27044936; PMCID: PMC4962708.

[RIBI2016] Ribi K, Luo W, Bernhard J, Francis PA, Burstein HJ, Ciruelos E, Bellet M, Pavesi L, Lluch A, Visini M, Parmar V, Tondini C, Kerbrat P, Perelló A, Neven P, Torres R, Lombardi D, Puglisi F, Karlsson P, Ruhstaller T, Colleoni M, Coates AS, Goldhirsch A, Price KN, Gelber RD, Regan MM, Fleming GF. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1601-10. doi:

10.1200/JCO.2015.64.8675. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27022111; PMCID: PMC4872319.

[RIBI2019] Ribi K, Luo W, Colleoni M, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, Neven P, Di Lauro V, Gomez HL, Ruhstaller T, Abdi E, Biganzoli L, Müller B, Barbeaux A, Graas MP, Rabaglio M, Francis PA, Foukakis T, Pagani O, Graiff C, Vorobiof D, Maibach R, Di Leo A, Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS, Regan MM, Bernhard J; SOLE Investigators. Correction: Quality of life under extended continuous versus intermittent adjuvant letrozole in lymph node-positive, early breast cancer patients: the SOLE randomised phase 3 trial. Br J Cancer. 2020 Mar;122(7):1119. doi: 10.1038/s41416-019-0709-x. Erratum for: Br J Cancer. 2019 May;120(10):959-967. doi: 10.1038/s41416-019-0435-4. PMID: 31949268; PMCID: PMC7109133.

[RUGO2022] Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, Gumus M, Yamashita T, Im YH, Rastogi P, Zagouri F, Song C, Campone M, San Antonio B, Shahir A, Hulstijn M, Brown J, Zimmermann A, Wei R, Johnston SRD, Reinisch M, Tolaney SM; monarchE Committee Members. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. Ann Oncol. 2022 Jun;33(6):616-627. doi: 10.1016/j.annonc.2022.03.006. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35337972.

[SAHA2017] Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, Walley BA, Ribi K, Bernhard J, Luo W, Gómez HL, Burstein HJ, Parmar V, Torres R, Stewart J, Bellet M, Perelló A, Dane F, Moreira A, Vorobiof D, Nottage M, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, Colleoni M, Fleming GF; SOFT; TEXT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. J Clin Oncol. 2017 Sep 20;35(27):3113-3122. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0946. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28654365; PMCID: PMC5597253.

[SLAMON2024] Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia S, Im SA, Ruiz-Borrego M, Loi S, Xu B, Hurvitz S, Barrios C, Untch M, Moroose R, Visco F, Afenjar K, Fresco R, Severin I, Ji Y, Ghaznawi F, Li Z, Zarate JP, Chakravartty A, Taran T, Hortobagyi G. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. N Engl J Med. 2024 Mar 21;390(12):1080-1091. doi: 10.1056/NEJMoa2305488. PMID: 38507751.

[SUKUMAR2021] Sukumar JS, Quiroga D, Kassem M, Grimm M, Shinde NV, Appiah L, Palettas M, Stephens J, Gatti-Mays ME, Pariser A, Cherian M, Stover DG, Williams N, Van Deusen J, Wesolowski R, Lustberg M, Ramaswamy B, Sardesai S. Patient preferences and adherence to adjuvant GnRH analogs among premenopausal women with hormone receptor positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2021 Nov;190(2):183-188. doi: 10.1007/s10549-021-06368-4. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34498153; PMCID: PMC8560558.

[TANNOCK2025] Tannock IF, Khan QJ, Fojo T. Why We Do Not Recommend That Women With Breast Cancer Receive Adjuvant Treatment With a CDK4/6 Inhibitor. J Clin Oncol. 2025 Apr 14:JCO2402683. doi: 10.1200/JCO-24-02683. Epub ahead of print. PMID: 40228181.

[TEVAARWERK2014] Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, Fetting JH, Cella D, Wagner LI, Martino S, Ingle JN, Sparano JA, Solin LJ, Wood WC, Robert NJ. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative

Oncology Group. J Clin Oncol. 2014 Dec 10;32(35):3948-58. doi: 10.1200/JCO.2014.55.6993. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25349302; PMCID: PMC4251958.

[TJAN-HEIJNEN2017] Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, Kroep JR, De Graaf H, Honkoop AH, Erdkamp FLG, van den Berkmortel FWPJ, de Boer M, de Roos WK, Linn SC, Imholz ALT, Seynaeve CM; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG) for the DATA Investigators. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1502-1511. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30600-9. Epub 2017 Oct 12. Erratum in: Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):e642. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30803-3. PMID: 29031778.

[TJAN-HEIJNEN2023] Tjan-Heijnen VCG, Lammers SWM, Geurts SME, Vriens IJH, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, Kroep JR, de Graaf H, Honkoop AH, Erdkamp FLG, de Roos WK, Linn SC, Imholz ALT; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG) for the DATA Investigators. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer: follow-up analysis of the randomised phase 3 DATA trial. EClinicalMedicine. 2023 Mar 20;58:101901. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101901. PMID: 36992863; PMCID: PMC10041456.

[TOLANEY2024] Tolaney SM, Guarneri V, Seo JH, Cruz J, Abreu MH, Takahashi M, Barrios C, McIntyre K, Wei R, Munoz M, Antonio BS, Liepa AM, Martin M, Johnston SRD, Kellokumpu-Lehtinen PL, Harbeck N. Long-term patient-reported outcomes from monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy as adjuvant therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer. Eur J Cancer. 2024 Mar;199:113555. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113555. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38244363.

[TUTT2021] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE Jr; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34081848; PMCID: PMC9126186.

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS
/ CANCERS DE SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE RE+/HER2-
Question clinique 2. Traitements adjuvants par hormonothérapie, inhibiteurs de CDK4/6, inhibiteurs de PARP : quels traitements, quelle durée et pour qui ?

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN : 978-2-38559-156-4
ISBN net : 978-2-38559-157-1

DÉPÔT LÉGAL OCTOBRE 2025

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

Institut National du Cancer

Pour plus d'informations
cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

THSEINQ2RH25

cancer.fr