



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 68 - JUIN 2025

Le chiffre du mois

6

C'est le nombre de développements priorités en 2023
par l'INCA grâce à l'*horizon scanning*.

Le [dispositif](#), dénommé **EMERGINCaRE**, a permis de sélectionner parmi 75 développements cliniques d'intérêt identifiés un à trois ans avant une possible mise sur le marché.

Cet outil de veille prospective, qui ne constitue pas une pré-évaluation, permet d'anticiper la mise à disposition d'un point de vue réglementaire, organisationnel et financier.

Il se décompose en quatre étapes : identification des développements de médicaments anticancéreux, filtration des développements, attribution de scores et priorisation, sélection avec le COPIL de développements à haut score d'impact clinique.

Rédacteur : Pr Jean-Louis Cazin

Dans l'actualité



TRAITEMENTS ADJUVANTS ET CANCERS DU SEIN

I. Actualités des traitements des cancers du sein de stade précoce

Le pronostic des patientes présentant des cancers du sein de stade précoce à haut risque de récurrence a été significativement amélioré par de récentes avancées thérapeutiques dans l'ensemble des sous-types histologiques.

1. *Cancers du sein triple négatifs : pembrolizumab*

L'association **pembrolizumab et chimiothérapie néoadjuvante puis pembrolizumab adjuvant** a montré une amélioration significative de la survie globale dans l'étude KEYNOTE 522 et est désormais le **standard pour les cancers du sein triple négatifs ≥ T2 et/ou N+**.

L'étude KEYNOTE 522, étude de phase III, prospective, randomisée versus placebo, a évalué le pembrolizumab associé pour 8 cycles (1 toutes les 3 semaines) à une chimiothérapie néoadjuvante par carboplatine - paclitaxel puis épirubicine - cyclophosphamide, puis poursuivi seul en adjuvant pour 9 cycles dans les cancers du sein triple négatifs ≥ T2 et/ ou N+. Mille cent soixante quatorze patientes ont été randomisées (784 dans le bras pembrolizumab et 390 dans le bras placebo) entre mars 2017 et septembre 2018 [1-2].

Les résultats ont montré une amélioration significative de la réponse pathologique complète (64,8 % vs 51,2 %, $p = 0,001$) [1].

Après un suivi médian de 75,1 mois (65,9-84), 115 patientes (14,7 %) sont décédées dans le bras pembrolizumab versus 85 (21,8 %) dans le bras placebo (HR 0,66 [95 % CI, 0,50 - 0,87; $p = 0,0015$]). La survie globale à 5 ans était de 86,6 % vs 81,7 %, [3], tandis que la survie sans événement (95 % CI) à 5 ans était de 81,2 % vs 72,2 % (HR 0,65 [95 % CI, 0,51 - 0,83]) respectivement dans les bras pembrolizumab et placebo [3].

Les taux d'effets indésirables (EI) de grade ≥ 3 reliés au traitement étaient de 77,1 % dans le groupe pembrolizumab et 73,3 % dans le groupe placebo. Le taux d'EI immunomédiés de tous grades étaient de 35,0 % versus 13,1 %, respectivement [3].

Cependant, l'étude n'était pas conçue pour discerner la contribution relative des phases (néo)adjuvantes respectives de traitement dans l'efficacité obtenue. De plus, la capecitabine adjuvant ne figurait pas dans la séquence thérapeutique, car les résultats en montrant un bénéfice en survie dans la population triple négative ont été publiés après la conception de l'étude KEYNOTE 522 [4].

Les perspectives seront de déterminer si une population est susceptible de bénéficier :

- d'une désescalade avec abstention de pembrolizumab adjuvant en cas de réponse pathologique complète
- d'une escalade thérapeutique avec ajout de la capecitabine au pembrolizumab adjuvant en cas de reliquat tumoral.

Deux études françaises promues par Unicancer sont en cours de déploiement (OPT-Pembro [5] et CAPPA [6]) dans ces deux situations distinctes.

2. **Cancers du sein luminaux : les inhibiteurs de CDK 4/6**

Les inhibiteurs de CDK4/6 ont montré une efficacité en phase précoce dans les cancers du sein à haut risque de rechute à travers deux grands essais de phase III.

L'essai MonarchE a montré que l'ajout de l'abemaciclib durant 2 ans à l'hormonothérapie (HT) adjuvante permettait un bénéfice significatif à 5 ans en survie sans maladie invasive (83,6 % vs 76 % ; HR 0,68, $p < 0,001$) et en survie sans maladie à distance (86 % vs 79,2 %, HR 0,675, $p < 0,001$) [7]. L'association abemaciclib + HT a continué de réduire le risque de récurrence de la maladie invasive et à distance après la fin des deux ans de traitement. Le bénéfice absolu en augmentation à 5 ans est en faveur d'un effet carry-over. L'association abemaciclib + HT a conduit à une incidence plus importante d'EI de grade ≥ 3 AEs (49,7 % versus 16,3 % avec l'HT seule). L'abemaciclib et/ou l'HT ont été interrompus chez 18,5 % des patients en raison d'EI [8].

L'essai NATALEE a montré que l'ajout du ribociclib, à la dose de 400 mg/jour 21 jours sur 28, en association à l'HT adjuvante durant 3 ans, permettait, dans une population de cancers du sein de stade II à risque élevé/intermédiaire ou de stade III, un bénéfice significatif en valeur absolue en survie sans maladie invasive de 3,1 % (90,7 % dans le bras ribociclib + HT vs 87,6 % (HR 0,749, 95 % CI 0,628 - 0,892 ; $p = 0,0012$)) et en survie sans maladie à distance de 2,7 % (92,9 % vs 90,2 % respectivement (HR 0,749, 95 % CI 0,623 - 0,900; two-sided $p = 0,0020$))[9].

L'association ribociclib + HT a conduit à une incidence plus importante d'EI de grade ≥ 3 AEs (57,9 % versus 17,4 % avec l'HT seule). Le ribociclib a été interrompu chez 19,5 % des patients en raison d'EI [9].

Les données de survie globale de ces deux études restent immatures et non statistiquement significatives.

L'**abemaciclib** a obtenu en avril 2022 une AMM, puis, en mai 2023, un avis favorable au remboursement **en association pendant 2 ans avec une HT chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute**, défini par les patients ayant :

- ≥ 4 ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux positifs,
- ou 1 à 3 ganglion(s) lymphatique(s) axillaire(s) ipsilatéral(aux) positif(s) avec au moins l'un des deux critères suivants : grade histologique 3 ou taille tumorale ≥ 5 cm.

Le **ribociclib** a obtenu en novembre 2024 une AMM **en association pendant 3 ans avec un inhibiteur de l'aromatase chez les patients dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce avec RH+/HER2- à haut risque de rechute** défini par un stade anatomique

- IIB-III
- IIA N+
- IIA N0 grade 3
- IIA N0 grade 2 et Ki67 ≥ 20 % ou haut risque génomique.

La demande d'admission du ribociclib sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans cette indication est en cours d'étude.

3. **Cancers du sein HER2 négatifs chez des patients porteurs de mutation germinale BRCA1 ou 2 : olaparib**

L'étude OLYMPIA, étude de phase III, a inclus 1 836 patientes porteuses de mutation germinale BRCA et présentant un cancer du sein à haut risque de récurrence (triple-négatif N+ ou T > 2 cm ou, si néoadjuvant, non pCR et RH+ ≥ 4 N+ ou, si néoadjuvant, score CPS + EG ≥ 3). Les patientes étaient

randomisées entre olaparib 300 mg*2/j et placebo pendant 1 an [10].

Cette étude a montré une amélioration significative de la survie globale à 6 ans dans le bras olaparib (87,5 % versus 83,2 % dans le bras placebo (stratified HR 0,72, 95 CI : 0,56-0,93)). L'olaparib a apporté un bénéfice significatif en valeur absolue en survie sans maladie invasive de 9,4 % à 6 ans (79,6 % vs 70,3 % dans le bras placebo (stratified HR 0,65 (95 % CI: 0,53, 0,78))).

Les patientes sous olaparib ont présenté une incidence plus importante d'EI de grade ≥ 3 AEs (24,3 % versus 11,3 % dans le bras placebo) [10]. L'olaparib a été interrompu chez 10,8 % des patients en raison d'EI [11].

L'olaparib est indiqué pour 1 an **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.**

4. Cancers du sein HER2 surexprimés : TDM1

L'étude KATHERINE, étude de phase 3, a évalué le TDM1 comparativement à la poursuite du trastuzumab en situation adjuvante pour 14 cycles chez les patients traités pour un cancer du sein de stade précoce HER2 positif qui présentaient un reliquat tumoral invasif dans le sein et/ou les ganglions sur la pièce opératoire après chimiothérapie néoadjuvante comprenant au moins un taxane associé au trastuzumab [12].

Avec un suivi médian de 8,4 ans, le TDM1 améliore significativement la survie sans maladie invasive (HR 0,54; 95 % CI, 0,44 to 0,66) et réduit significativement le risque de décès (HR 0,66; 95 % CI, 0,51 to 0,87; $p = 0,003$). A 7 ans, la survie sans maladie invasive était de 80,8 % avec le TDM1 versus 67,1 % avec le trastuzumab et la survie globale était de 89,1 % versus 84,4 % respectivement [13].

Les patientes sous TDM1 ont présenté une incidence plus importante d'EI de grade ≥ 3 AEs (26,1 % versus 15,7 % dans le bras trastuzumab) [13]. Le TDM1 a été interrompu chez 18,1 % des patients en raison d'EI [13].

Le **TDM1** est indiqué **pour 14 cycles** dans le **traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui ont une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.**

L'arsenal thérapeutique du cancer du sein de stade précoce s'est récemment étoffé. Des évolutions thérapeutiques dans les différents sous types ont conduit à une amélioration significative du pronostic des patientes à haut risque de récurrence.

Bibliographie :

1. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. [N Engl J Med. 2020;382\(9\):810-21](#)
2. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. [N Engl J Med. 2022;386\(6\):556-67](#)
3. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. [N Engl J Med. 2024;391\(21\):1981-91](#)
4. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. [N Engl J Med. 2017;376\(22\):2147-59](#)

5. Personalizing the Use of Pembrolizumab for Patients Who Have a Strong Response in Early Triple Negative Breast Cancer (OPT-PEMBRO) NCT06606730
6. Capecitabine Plus Pembrolizumab in Patients With Triple Negative Breast Cancer After Chemo-immunotherapy and Surgery (CAPPA) NCT05973864
7. Rastogi J, O'Shaughnessy J, Boyle F et al. 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;42\(9\):987-93](#)
8. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. [Ann Oncol. 2022;33\(6\):616-27](#)
9. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J et al. 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;36\(2\):149-57](#)
10. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. [N Engl J Med 2021;384:2394-405](#)
11. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD et al. 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;33\(12\):1250-68](#)
12. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. [N Engl J Med 2019;380:617-28](#)
13. Geyer N, Untch M, Haung CS et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. [N Engl J Med 2025;392:249-57](#)

Rédactrice : Dr Audrey Mailliez

II. Nouvelles pratiques en onco-sénologie : RCP et prise en charge au quotidien, conséquences pour les organisations

Le paysage thérapeutique du cancer du sein au stade précoce est en constante évolution et a nécessité une adaptation des équipes d'onco-sénologie afin d'assurer l'accès, la sécurité et l'adhésion des patientes à ces nouvelles pratiques.

Dans les cancers du sein au stade précoce, la prescription d'inhibiteurs de CDK4/6 en association à l'hormonothérapie est une véritable révolution.

L'**abémaciclib**, seul inhibiteur de CDK4/6 ayant un remboursement actuellement en adjuvant dans la population à haut risque de récurrence avec atteinte ganglionnaire, et le **ribociclib** ayant obtenu une AMM (sans remboursement pour le moment) dans une population plus large incluant des tumeurs NO -, sont des traitements en prise orale qui ont montré, en association avec une hormonothérapie adjuvante, un bénéfice significatif en survie sans maladie invasive et en survie sans maladie à distance (1, 2).

Ces deux molécules ont un schéma de prise différent :

- l'abémaciclib un comprimé matin et soir tous les jours en continu pour une durée de 2 ans

- le ribociclib deux comprimés par jour 21 jours sur 28 pour une durée de 3 ans,

tous deux en association à une hormonothérapie +/- un agoniste de la LH-RH pendant minimum 5 ans.

Une autre révolution thérapeutique récente est la possibilité de prescrire aux patientes porteuses d'un variant constitutionnel du gène *BRCA1* ou *BRCA2* et à haut risque de récurrence un inhibiteur de PARP, l'**olaparib**, en adjuvant, à la dose de 300 mg matin et soir pour une durée d'un an en association à l'hormonothérapie. Ce traitement a en effet montré un bénéfice significatif en survie sans maladie invasive et en survie globale dans cette population (3).

Prescription, suivi des patientes : organisation au quotidien

Pour assurer la bonne prescription et gestion de ces nouvelles molécules, nos équipes se sont réorganisées pour assurer un accès à ces molécules dans le cadre de leurs AMM et une sécurité de prise grâce à un suivi dédié approprié. La sécurisation de la prescription de ces molécules et la gestion de leurs effets indésirables sont en effet indispensables pour assurer la sécurité, la tolérance et l'adhésion des patientes à ces traitements.

Tous les dossiers des patientes traitées pour un cancer du sein localisé sont présentés en réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) hebdomadaires, regroupant chirurgiens, anatomopathologistes, radiologues, radiothérapeutes et oncologues.

Toute patiente pouvant bénéficier d'un inhibiteur de CDK4/6 en adjuvant se le voit notifier dans la conclusion de la RCP.

Toute patiente répondant aux critères d'inclusion de l'essai OlympiA est adressée en consultation d'oncogénétique pour réaliser une enquête oncogénétique à visée théranostique (gènes *BRCA1* et *BRCA2*) ou familiale (panel HBOC) en filière prioritaire, voire ultraprioritaire.

Ces patientes peuvent ainsi être réadressées à l'issue de leur radiothérapie / chirurgie / chimiothérapie adjuvante auprès de leur oncologue, qui assure la primo-prescription de la molécule. Une conciliation pharmaceutique peut être réalisée en cas de comorbidités et polymédications avant cette primo-prescription.

Une fois le traitement débuté, il est recommandé de suivre les patientes sous inhibiteurs de CDK4/6 ou inhibiteur de PARP plus hormonothérapie de manière plus rapprochée que sous hormonothérapie seule, avec une évaluation clinique de la tolérance à un mois, puis tous les 3 mois sous traitement.

Cette surveillance est assurée au Centre Oscar Lambret par une infirmière de pratique avancée (IPA), formée à la gestion de ces molécules pour les consultations M1, M3, M6 et M9 ; les patientes sont revues par leur oncologue à M12. Elles doivent également réaliser un bilan biologique tous les 15 jours les deux premiers mois, puis une fois par mois en début de traitement. En cas de mauvaise tolérance clinique ou hématologique, notre IPA peut, sous réserve de la validation par l'oncologue référent, diminuer les doses de traitement pour favoriser la poursuite du traitement de manière sécurisée.

Cette nouvelle organisation a permis de suivre nos patientes sous hormonothérapie et thérapie ciblée (inhibiteur de CDK4/6 ou inhibiteur de PARP) de manière rapprochée et sécurisée.

Le suivi de nos patientes sous thérapies orales pourrait également dans l'avenir être facilité par l'intégration d'outils connectés de télésurveillance, permettant de suivre les patientes sans qu'elles se déplacent dans leur CLCC avec des systèmes d'alertes pour optimiser la réactivité des équipes et la gestion optimale des effets indésirables des traitements.

Bibliographie :

1. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). [J Clin Oncol,2020;38\(34\):3987-98](#)
2. Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Crown J, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. [J Clin Oncol,2023;41\(17 suppl\):LBA500-LBA500](#)
3. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. 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;33\(12\):1250-68.](#)

Rédactrice : Dr Stéphanie Bécourt

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

*Pr D. Allorge (Lille), Pr P. Arnaud (Ajaccio), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Pr B. Décaudin (Lille),
Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux)*

CPPCC : Centre de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique en Cancérologie
Directeur de publication : Pr E. Lartigau - Directeur Général du Centre Oscar Lambret
Rédacteur en chef : Pr JL Cazin