Poster n° **O05**

Bailleux Caroline | caroline.bailleux@nice.unicancer.fr

Analyse en vie réelle de l'élévation des alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées par ribociclib

Hope S. Rugo,[1] Caroline Bailleux,[2] Yen-Shen Lu,[3] Paolo Tarantino,[4-6] Christine Brezden-Masley,[7] Jason Mouabbi,[8] Andrea Gombos,[9] William Jacot,[10] Yves Horsmans,[11] Xavier Forns,[12] Murat Akdere,[13] Fen Ye,[14] Gary Sopher,[14] Bennett Thomson,[15] Sarah Sammons[3,4]

[1]UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, CA, États-Unis ; [2]Département d'Oncologie médicale, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France ; [3]Hôpital de l'Université Nationale de Taïwan, Taïwan ; [4]Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, États-Unis ; [5]Harvard Medical School, Boston, MA, États-Unis ; [6]Département d'Oncologie et d'Hémato-oncologie, Université de Milan, Milan, Italie ; [7]Service d'Oncologie et d'Hématologie médicales, Faculté de Médecine, Hôpital Mount Sinaï, Université de Toronto, Toronto, ON, Canada ; [8]MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, États-Unis ; [9]Département d'Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, Hôpital Universitaire de Bruxelles (HUB), Université Libre de Bruxelles (ULB), Bruxelles, Belgique ; [10]Institut du Cancer de Montpellier, Université de Montpellier, INSERM U1194, Montpellier, France ; [11]Département of Gastroentérologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc et Institut de Recherche Clinique (IREC), Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique ; [12]Service d'Hépatologie, Hospital Clínic, IDIBAPS et CIBEREHD, Université de Barcelone, Barcelone, Espagne ; [13]Novartis Pharma AG, Bâle, Suisse ; [14]Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, États-Unis ; [15]Novartis Ireland, Dublin, Irlande

Le promoteur de cette étude est Novartis Pharma AG.
Poster présenté au : Congrès annuel de l'ESMO Breast Cancer 2025 ; 14-17 mai 2025 ; Munich, Allemagne

RÉSULTATS ET CONCLUSIONS CLÉS

- Dans cette étude en vie réelle incluant 958 patientes atteintes de CSM traitées par RIB, l'élévation des ALAT/ASAT était cohérente avec celle observée dans les essais cliniques de phase 3 sur le RIB chez des patientes atteintes de CSA
  - 277/958 patientes (29 %) ont présenté une élévation des ALAT/ASAT de tout grade, tandis que 70/958 (7 %) ont présenté une élévation de grade ≥ 2 cliniquement pertinente
  - Une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2 est survenue précocement, avec un délai médian de 58 jours à partir de l'initiation du traitement par RIB (intervalle : 9 à 169 jours)
- L'élévation des ALAT/ASAT était réversible et gérable dans la pratique clinique en vie réelle
  - L'élévation des ALAT/ASAT est revenue à un grade 1 ou 0 chez 42/70 patientes (60 %) qui présentaient une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2, après un délai médian de 14,5 jours (intervalle : 6 à 88 jours) après l'élévation
  - Globalement, 17/70 patientes (24 %) ont eu une réduction de la dose de RIB, 8/70 patientes (11 %) ont arrêté le traitement par RIB et changé d'iCDK4/6, et 5/70 patientes (7 %) ont reçu des corticoïdes après une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2
  - Dans le sous-groupe de patientes disposant d'enregistrements de dose de RIB avant et après une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2, la résolution était fréquente chez les patientes avec (5/7 [71 %]) et sans (22/28 [79 %]) réduction de la dose de RIB
- Bien que la causalité ne puisse pas être entièrement attribuée au RIB compte tenu de multiples facteurs de confusion, ces observations reflètent une surveillance et une prise en charge appropriées des élévations des enzymes hépatiques pendant le traitement par RIB dans cette population de patientes de vie réelle
- Des analyses portant sur une population de patientes plus large pourraient fournir des informations supplémentaires sur la prise en charge efficace de l'élévation des ALAT/ASAT chez les patientes atteintes d'un CSM traitées par RIB

INTRODUCTION

- Le ribociclib (RIB) en association avec une hormonothérapie (HT) a montré des bénéfices significatifs en termes de survie sans progression et de survie globale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé (CSA) avec récepteur hormonal positif (RH+)/récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain négatif (HER2-)[1-6]
- L'élévation des enzymes hépatiques, principalement l'élévation des alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT), est un effet indésirable du traitement par inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4/6 (iCDK4/6) + HT, d'après les données cliniques de sécurité d'emploi provenant d'essais cliniques de phase 3 menés chez des patientes atteintes de CSA[1-3]
- Dans les essais cliniques sur le traitement par RIB chez les patientes atteintes de CSA, l'élévation des ALAT/ASAT était généralement de faible grade (4 à 9 % de grade 3/4) et survenait généralement tôt (délai médian de 2,8 à 4,9 mois)[7]
  - L'élévation des ALAT/ASAT était gérable et réversible selon les recommandations du résumé des caractéristiques du produit, avec une durée médiane d'élévation de grade 3/4 de 0,8 à 0,9 mois
- Afin de déterminer l'impact de l'élévation des ALAT/ASAT dans une population de vie réelle, nous avons effectué une analyse en vie réelle de l'élévation des ALAT/ASAT et de leur résolution chez des patientes américaines atteintes d'un cancer du sein métastatique (CSM) traitées par RIB

MÉTHODES

- Les données de patientes (≥ 18 ans) atteintes d'un CSM traitées par RIB (juillet 2017 à septembre 2023) et ayant ≥ 1 série de valeurs de paramètres biologiques à l'inclusion dans l'étude et dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement par RIB dans la base de données des dossiers médicaux électroniques (DME) désidentifiés Optum® ont été incluses
  - Optum est un référentiel longitudinal de DME alimenté par des dizaines d'organisations de santé aux États-Unis, représentatives de l'ensemble du parcours de soin
- Cette analyse a supposé que tous les événements d'élévation des ALAT/ASAT étaient liés au traitement par RIB ; toutefois, ces événements ne sont pas nécessairement attribuables au RIB
- Les taux initiaux d'enzymes hépatiques ont été obtenus à partir d'analyses biologiques réalisées entre 2 mois avant et jusqu'à 7 jours après l'instauration du traitement par RIB
- Les taux d'enzymes hépatiques de suivi ont été obtenus à partir de comptes rendus de laboratoire réalisés dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement par RIB
- La prise en charge de l'élévation des ALAT/ASAT (réduction de la dose de RIB, traitement concomitant [p. ex. corticoïdes]) a été analysée
- La résolution de l'élévation des ALAT/ASAT était définie comme un retour à un grade 1 ou 0.
- La limite supérieure à la normale (LSN) pour l'ALAT et l'ASAT a été définie selon la Mayo Clinic
  - ALAT : > 55 U/L
  - ASAT : > 48 U/L
- Le grade de l'élévation des ALAT/ASAT a été défini selon les critères NCI CTCAE v5.0[8] (**Tableau 1)**

Tableau 1. Définitions de l'élévation des ALAT/ASAT

Grade d'élévation des ALAT/ASAT	Définition
1	• ALAT/ASAT > LSN à 3,0 × LSN si la valeur initiale était normale • 1,5-3,0 × valeur initiale, si la valeur initiale était anormale
2	• ALAT/ASAT > 3,0 à 5,0 × LSN si la valeur initiale était normale • > 3,0 à 5,0 × valeur initiale, si la valeur initiale était anormale
3	• ALAT/ASAT > 5,0 à 20,0 × LSN si la valeur initiale était normale • > 5,0 à 20,0 × valeur initiale, si la valeur initiale était anormale
4	• ALAT/ASAT > 20,0 × LSN si la valeur initiale était normale • > 20,0 × valeur initiale, si la valeur initiale était anormale

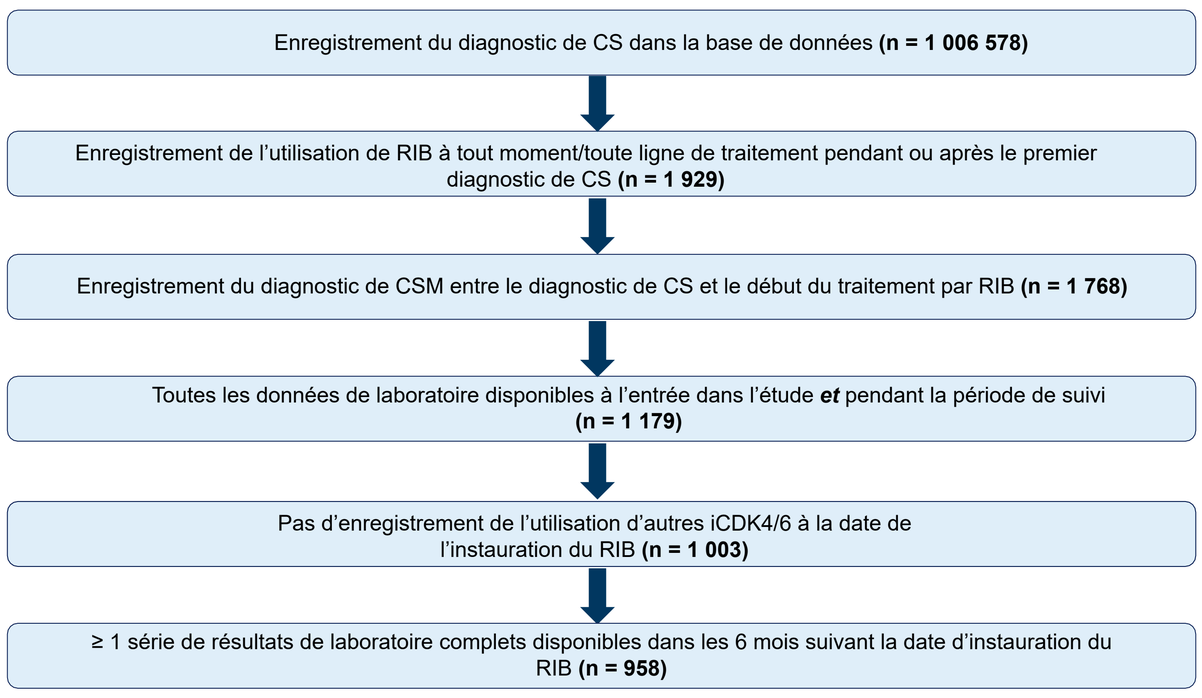
ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; LSN, limite supérieure à la normale

RÉSULTATS

Caractéristiques de la cohorte de l'étude

- Au total, 958 patientes répondaient aux critères de sélection pour cette analyse (**Figure 1**)
- La plupart des patientes avaient des taux normaux d'ALAT et d'ASAT avant le traitement par RIB (**Tableau 2)**, 806/958 (84 %) n'ayant aucun taux d'ALAT ou d'ASAT > LSN
- Les données démographiques et les caractéristiques, incluant l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et la consommation d'alcool, étaient identiques chez les patientes avec ou sans élévation des ALAT/ASAT (**Tableau 3**)

Figure 1. Organigramme de l'attrition de la cohorte



CS, cancer du sein ; iCDK4/6, inhibiteur de kinase dépendante des cyclines 4/6 ; CSM, cancer du sein métastatique ; RIB, ribociclib.

Tableau 2. Taux initiaux d'ALAT et d'ASAT dans la cohorte (N = 958)

Enzyme	< LSN	> LSN
ALAT, n (%)	875 (91)	83 (9)
ASAT, n (%)	822 (86)	136 (14)

ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; LSN, limite supérieure de la normale.

Grade d'élévation des ALAT/ASAT

- Dans la cohorte de l'étude, 277/958 (29 %) patientes ont présenté une élévation des ALAT/ASAT de tout grade et 70/958 (7 %) ont présenté une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2 cliniquement pertinente pendant le traitement par RIB au cours de la période de suivi (**Tableau 3**)
- L'élévation maximale des ALAT/ASAT chez les patientes présentant une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2 pendant le traitement par RIB était de grade 2 chez 21/70 (30 %) patientes, de grade 3 chez 45/70 (64 %) et de grade 4 chez 4/70 (6 %) patientes

Tableau 3. Données démographiques et caractéristiques de la cohorte de l'étude à l'inclusion selon la réponse ALAT/ASAT après l'initiation du RIB

Caractéristiques[a]		Cohorte totale	Aucune élévation des ALAT/ASAT[b]	élévation des ALAT/ASAT de tout grade[b]	élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2[c]
Population, n		958	681	277	70
Âge, moyenne (ET), en années		62,1 (12,9)	62,2 (13,1)	62,1 (12,3)	62,2 (12,3)
Femme, n (%)		944 (99)	671 (99)	273 (99)	70 (100)
Ethnie, n (%)	Africaine Américaine	125 (13)	93 (14)	32 (12)	6 (9)
	Asiatique	32 (3)	17 (3)	15 (5)	3 (4)
	Caucasienne	738 (77)	528 (78)	210 (76)	54 (77)
	Autre/inconnue	63 (7)	43 (6)	20 (7)	7 (10)
Origine ethnique, n (%)	Hispanique	34 (4)	28 (4)	6 (2)	3 (4)
	Non hispanique	779 (81)	554 (81)	225 (81)	59 (84)
	Inconnue	145 (15)	99 (15)	46 (17)	8 (11)
IMC, moyenne (ET), kg/m²		28,7 (6,8)	28,7 (6,6)	28,8 (7,5)	29,2 (6,8)
Consommation d'alcool, n (%)	Oui	318 (33)	225 (33)	93 (34)	26 (37)
	Non	187 (20)	130 (19)	57 (21)	14 (20)
	Autre	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
	Inconnu	452 (47)	326 (48)	126 (45)	30 (43)
Traitement antérieur par iCDK4/6, n (%)		199 (21)	130 (19)	69 (25)	7 (10)

ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; IMC, indice de masse corporelle ; iCDK4/6, inhibiteur de kinase dépendante des cyclines 4/6 ; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; RIB, ribociclib ; ET, écart-type.
[a] Les statuts relatifs à l'assurance, au tabagisme et à l'indice de performance ECOG étaient tous similaires dans les groupes. [b] À tout moment pendant la période de suivi.
[c] Avant l'arrêt du traitement par RIB.

Prise en charge de l'élévation des ALAT/ASAT

- Chez les patientes ayant présenté une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2 pendant le traitement par RIB, 5/70 (7 %) ont reçu des corticoïdes après l'élévation
- 17/70 patientes (24 %) ayant présenté une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2 pendant le traitement par RIB ont eu une réduction de la dose de RIB
- 8/70 patientes (11 %) ayant présenté une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2 ont arrêté le traitement par RIB et sont passées à un autre iCDK4/6
  - L'élévation des ALAT/ASAT s'est résolue chez 6/8 (75 %) de ces patientes, avec un délai médian jusqu'à la résolution de 14,5 jours après le switch

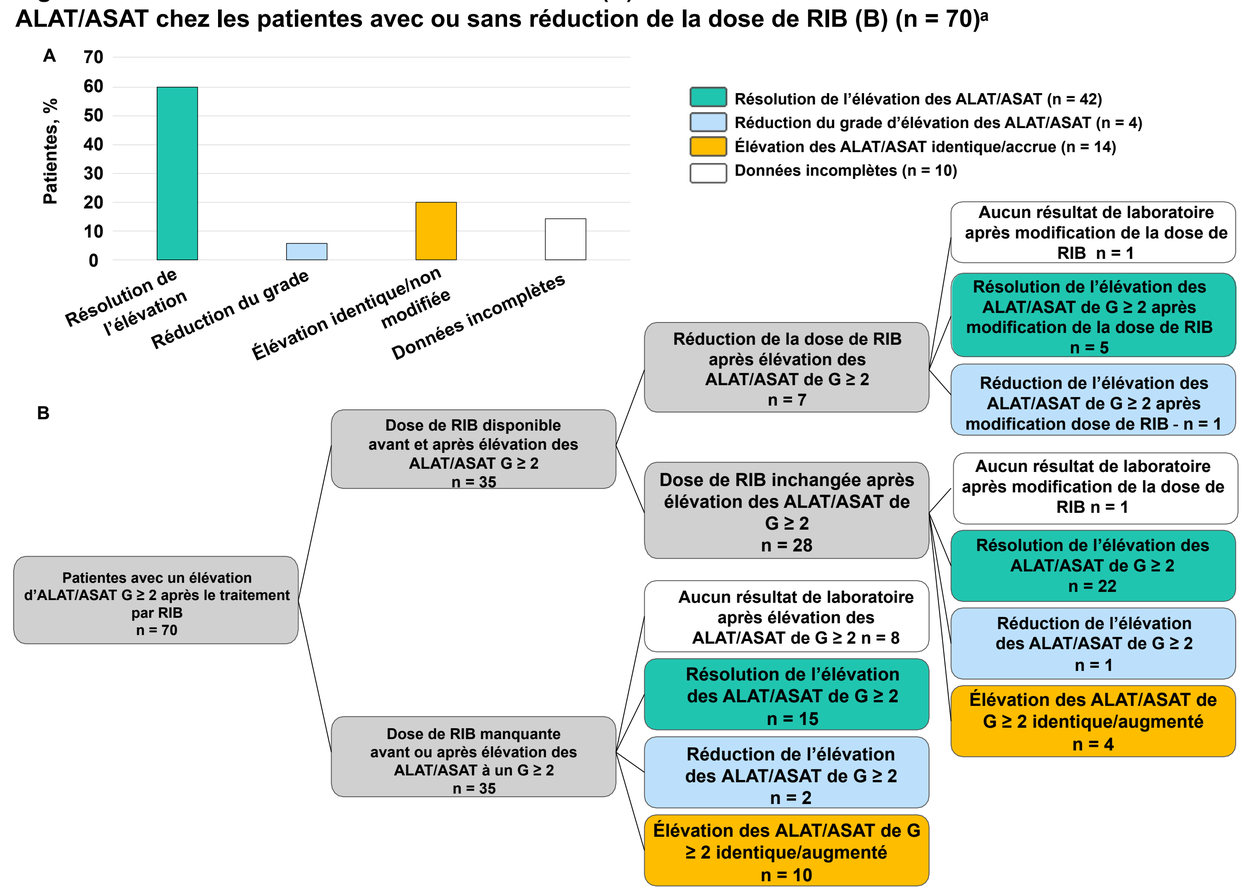
Chronologie de l'élévation et résolution des ALAT/ASAT

- Chez les 70 patientes présentant une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2 pendant le traitement par RIB, l'élévation des ALAT/ASAT est survenue précocement, avec un délai médian jusqu'à la première élévation de grade ≥ 2 de 58 jours (intervalle : 9 à 169 jours) après l'initiation du traitement par RIB
- Chez les patientes qui ont eu une diminution de l'élévation des ALAT/ASAT jusqu'à un grade 1 ou 0, la résolution est survenue après une période médiane de 14,5 jours (intervalle : 6 à 88 jours) après la première élévation de grade ≥ 2

Résolution de l'élévation des ALAT/ASAT

- Au total, 46/70 (66 %) patientes avec une élévation des ALAT/ASAT de grade ≥ 2 pendant le traitement par RIB ont présenté une réduction du grade de l'élévation, dont 42/70 patientes (60 %) avec une résolution au grade 1 ou 0 et 4/70 (6 %) avec une diminution à un grade inférieur à leur grade maximum, mais pas à un grade < 2 (**Figure 2A**)
  - Chez les patientes présentant une résolution, le grade le plus élevé d'élévation des ALAT/ASAT était de 2 pour 20/42 (48 %) et de 3 pour 22/42 (52 %)
- Chez les 14/70 patientes (20 %) sans réduction de l'élévation des ALAT/ASAT pendant la période de l'étude, 11/14 (79 %) présentaient un grade 3 et 3/14 (21 %) un grade 4 comme grade le plus élevé d'élévation
  - Pour ces patientes, le délai médian entre l'élévation et la fin de la période de l'étude était de 17,5 jours, contre 50 jours chez l'ensemble des patientes (n = 70) et 79,5 jours chez les patientes présentant une résolution (n = 42)
- Parmi la moitié de ces patientes avec des informations sur la dose de RIB avant et après l'élévation des ALAT/ASAT (n = 35), l'élévation des ALAT/ASAT est revenue au grade 1 ou 0 chez 27/35 (77 %), avec des taux de résolution similaires chez les patientes avec (5/7 [71 %]) et sans (22/28 [79 %]) réduction de la dose de RIB après l'élévation (**Figure 2B**)
  - 2/35 patientes (6 %) avec des résultats de laboratoire et des enregistrements complets de la dose de RIB qui ne présentaient pas de résolution au grade 1 ou 0 ont présenté une diminution du grade de l'élévation des ALAT/ASAT (1 avec et 1 sans réduction de la dose de RIB)

Figure 2. Résultats des élévations des ALAT/ASAT (A) et résultats de laboratoire détaillés des ALAT/ASAT chez les patientes avec ou sans réduction de la dose de RIB (B) (n = 70)[a]



ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; G ≥ 2, grade ≥ 2 ; RIB, ribociclib.
[a] Dans les 6 mois suivant l'initiation du RIB.

Références

1. Tripathy D et al. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-915. **2.** Slamon DJ et al. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-2472. **3.** Hortobagyi GN et al. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-1748. **4.** Im SA et al. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316. **5.** Slamon DJ et al. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-524. **6.** Hortobagyi GN et al. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-950. **7.** Harbeck N, et al. 2024 ESMO Breast Cancer. 15-17 mai 2024 ; Berlin, Allemagne. Poster 277P. **8.** eviQ Consulté le 9 avril 2025. https://www.eviq.org.au/dose-mod- gradings/standard-ctcae/hepatic-impairment-elevated-alt-ast-bilirubin

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les patientes incluses dans ces études et leurs familles, ainsi que les investigateurs de l'étude. Ils remercient également Sylwia Suminska pour le travail préliminaire sur les analyses.

L'assistance éditoriale médicale a été fournie par Nucleus Global et financée par Novartis Pharmaceuticals Corporation. Les auteurs étaient responsables du poster.

Divulgations

H.S.R. déclare avoir reçu des subventions de recherche pour l'institution de Plexxikon, MacroGenics, OBI Pharma, Eisai, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Genentech, Celsion, Merck ; des honoraires personnels et un soutien pour les déplacements de Novartis, Roche/Genentech, OBI Pharma, Bayer, Pfizer ; des honoraires personnels de Genomic Health. **Y.S.L.** déclare avoir reçu des subventions de Novartis, MSD, Pfizer, AstraZeneca ; des honoraires personnels de Novartis, Roche, MSD, Pfizer, AstraZeneca, Eisai, Eli Lilly, Daiichi Sankyo. **P.T.** déclare avoir reçu des honoraires personnels d'AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Novartis, Gilead, Eli Lilly, Roche/Genentech, Menarini/Stemline. **C.B.M.** déclare avoir reçu des subventions d'Astellas, Knight ; des honoraires personnels d'Astellas, AstraZeneca, Gilead, Eli Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Amgen, BeiGene, Daiichi Sankyo, BMS, Sanofi, Knight ; un soutien non financier de BMS. **J.M.** déclare avoir reçu des subventions de recherche de MBS ; des honoraires personnels de BostonGene, AstraZeneca, Gilead, Novartis. **C.B.** déclare avoir reçu des honoraires personnels de Novartis, MSD, Pfizer, Lilly, AstraZeneca/Daiichi Sankyo, Viatris. **W.J.** déclare avoir reçu des subventions d'AstraZeneca, Daiichi Sankyo ; des honoraires personnels et un soutien financier d'AstraZeneca, Eisai, Novartis, Roche, Pfizer, Eil Lilly, Chungai, Gilead ; des honoraires personnels de MSD, BMS, Seagen, Daiichi Sankyo. **Y.H.** déclare avoir reçu des honoraires personnels de Novartis. **M.A.**, **F.Y.**, **G.S.** et **B.T.** déclarent être employés par Novartis et détenteurs d'actions Novartis. **A.G., S.S.** et **X.F.** n'ont rien à divulguer.