

# Examen en vue du remboursement de l'INESSS

## Observations du groupe de cliniciens

Numéro de projet de l'INESSS : Pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique HR+ et HER2– Nom du médicament : capivasertib (TRUQAPMC); Première demande; En cours d'évaluation

Nom générique du médicament (TRUQAP<sup>MC</sup>) : capivasertib

Indication : TRUQAP<sup>MC</sup> (comprimés de capivasertib), en association avec le fulvestrant, est indiqué pour le traitement des femmes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique à récepteurs hormonaux (RH) positifs et à récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) négatif présentant une ou plusieurs altérations dans les gènes PIK3CA, AKT1 ou PTEN, après la progression de la maladie pendant au moins une hormonothérapie dans le cas d'un cancer métastatique, ou une récidive pendant le traitement adjuvant ou dans les 12 mois suivant la fin de ce traitement.

Nom du groupe de cliniciens : Alliance canadienne contre le cancer du sein REAL

Auteur de la présentation : Dr. Jean-François Boileau

### 1. À propos de votre groupe de cliniciens

L'**Alliance canadienne contre le cancer du sein REAL (Research Excellence Active Leadership)** est une nouvelle organisation créée dans le but de fournir un écosystème de comités universitaires formulant des recommandations thérapeutiques percutantes sur le cancer du sein afin de favoriser l'adoption opportune de politiques de santé, de financement et de **pratiques cliniques uniformes** fondée sur des données médicales probantes, et d'assurer des résultats optimaux pour les patients atteints d'un cancer du sein dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada.

L'Alliance REAL se compose d'un groupe multidisciplinaire d'experts en oncologie du sein (comité principal) qui ont établi un partenariat avec l'organisme Cancer du sein du Canada en vue d'améliorer les résultats liés au cancer du sein au Canada. Les membres de REAL visent à travailler de concert avec les responsables des politiques en matière de santé, les cliniciens et les patients afin d'assurer une prise en charge équitable du cancer du sein fondée sur des données probantes.

Énoncé de mission : « **Quand la recherche s'allie à la pratique réelle, des vies sont sauvées.** »

### 2. Collecte d'information

Nos membres se sont rencontrés virtuellement et ont échangé leurs points de vue par courriel afin de discuter de **recommandations cliniques pour le capivasertib**. Nous recommandons que le capivasertib soit accessible à tous les patients adultes atteints d'un **cancer du sein métastatique à récepteurs hormonaux positifs (RH+)** et à **récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain négatif (HER2-)**, présentant une ou plusieurs altérations des gènes PIK3/AKT1/PTEN et traités en deuxième intention (**ou traités en première intention dans le cas des patients présentant une récidive pendant une hormonothérapie adjuvante ou dans les 12 mois suivant la fin de celle-ci**). À l'aide du gabarit (en anglais) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), nous avons compilé nos recommandations afin de refléter notre opinion clinique sur ce que nous croyons être la meilleure solution pour nos patients. Notre opinion se fonde sur une revue de la littérature, sur les données des essais cliniques et des congrès internationaux récents, ainsi que sur notre expérience clinique collective. Nous

prions l'INESSS de tenir compte de notre recommandation clinique exposée dans le présent document, ainsi que des observations présentées par les groupes de défense des patients, afin de prendre une décision éclairée concernant la place du capivasertib dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2-.

### **3. Traitements actuels et objectifs thérapeutiques**

#### ***Le cancer du sein au Canada***

Le cancer du sein est la principale cause de cancer chez les Canadiens. En 2023, la Société canadienne du cancer a estimé que 29 400 femmes au Canada recevraient un diagnostic de cancer du sein, ce qui représente 26 % de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes. On a également estimé que 5 400 Canadiennes mourraient d'un cancer du sein en 2023, ce qui représente 13 % de tous les décès par cancer chez les femmes pour cette année<sup>1</sup>. En outre, on a estimé que 260 hommes au Canada recevraient un diagnostic de cancer du sein en 2023, et que 55 en mourraient<sup>1</sup>. Bien que la plupart des femmes reçoivent leur diagnostic à un stade précoce de la maladie (> 90 %), bon nombre d'entre elles traitées de façon adjuvante pendant plusieurs années pour un cancer du sein précoce présentent toujours un risque persistant de récidive à distance et de décès lié à la maladie<sup>2</sup>. De plus, entre 5 et 10 % des femmes reçoivent un diagnostic initial de cancer du sein métastatique<sup>3</sup>. Environ 70 à 80 % des cancers du sein métastatiques expriment des récepteurs hormonaux (RH) pour les oestrogènes ou la progestérone (ou les deux) et ne surexpriment pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2); ce sous-type est désigné par l'abréviation RH+/HER2-<sup>4-7</sup>.

#### ***Objectifs thérapeutiques***

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend des facteurs cliniques et de la biologie de la tumeur, l'objectif étant d'avoir une approche personnalisée. Bien qu'une minorité de patients atteints d'une maladie oligométastatique puissent tirer des bienfaits d'une approche locorégionale intensifiée, la plupart des patients atteints d'un cancer du sein avancé reçoivent un traitement systémique consistant en une chimiothérapie, une hormonothérapie (aussi appelée endocrinothérapie), des traitements ciblés et/ou biologiques, et des mesures et soins de soutien. Les principaux objectifs du traitement systémique du cancer du sein avancé sont : a) **prolonger la survie** (survie sans progression [SSP] et survie globale [SG]); b) **atténuer les symptômes**, et maintenir ou améliorer la **qualité de vie**; c) **prendre en charge/réduire au minimum les toxicités** associées au traitement; d) et **repousser au maximum le début de la chimiothérapie, y compris l'utilisation de conjugués anticorps-médicament (CAM)**, qui est un critère d'évaluation reconnu des essais cliniques et une priorité pour les patients dans ce contexte<sup>8,9</sup>.

#### ***Traitement de première intention et traitement adjuvant***

Avant 2016, le traitement principal du cancer du sein métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées était une hormonothérapie par le tamoxifène, par un inhibiteur de l'aromatase (IA) [anastrozole, exémetane ou létrozole] ou par le fulvestrant, combinée à une suppression ovarienne chez les femmes préménopausées<sup>7</sup>. Au cours de la dernière décennie, on a concentré les efforts sur la mise au point de traitements ciblés, notamment les inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK4/6). L'hormonothérapie combinée à un inhibiteur de CDK4/6 est maintenant le traitement standard pour le cancer du sein métastatique RH+/HER2-, ayant démontré de meilleurs taux de SSP et de SG et un profil de toxicité favorable dans plusieurs essais<sup>8,9</sup>. L'hormonothérapie utilisée seule en première intention doit être réservée au petit groupe de patients présentant des comorbidités ou un indice fonctionnel (IF) qui empêche l'utilisation d'associations avec un inhibiteur de CDK4/6. Historiquement, la chimiothérapie est favorisée chez les patients présentant des métastases viscérales; cependant, des données probantes indiquent que l'hormonothérapie combinée à un inhibiteur de CDK4/6 est également bénéfique dans ce contexte<sup>10</sup>.

En contexte adjuvant, l'utilisation d'une hormonothérapie s'est avérée bénéfique pour réduire les récidives du cancer du sein<sup>11</sup>. Tout comme dans les cas de cancer métastatique, il y a de plus en plus de preuves indiquant que l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 au traitement adjuvant accroît les bienfaits chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- au stade précoce à risque plus élevé de récidive<sup>12,13</sup>. À l'heure actuelle, l'abémaciclib est indiqué en association avec une hormonothérapie chez certains patients à risque élevé au Canada<sup>14</sup>.

#### ***Traitement de deuxième intention***

Le choix du traitement (chimiothérapie comparativement à la poursuite de l'hormonothérapie) est fondé sur le degré d'agressivité et l'étendue de la maladie, la fonction des organes touchés, et le profil de toxicité associé au traitement. Bien que la séquence optimale

suivant la progression de la maladie pendant le traitement de première intention ne soit pas bien définie, plusieurs stratégies sont possibles, lesquelles sont principalement guidées par la génomique de la tumeur, y compris les mutations des gènes *PIK3CA*, *ESR1* (estrogen receptor 1) et *BRCA1/2* (lignée germinale). Les options fondées sur des données probantes pour le traitement de deuxième intention comprennent les associations exémestane et évérolimus, tamoxifène et évérolimus, fulvestrant et évérolimus, ou la chimiothérapie<sup>8,9</sup>. Fait à noter, aucune de ces options de traitement n'a démontré un bienfait sur le plan de la SG et elles sont toutes associées à des problèmes de tolérance. De plus, l'étude BOLERO-2 (évérolimus plus exémestane) a été réalisée avant l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6. Plus récemment, de nouveaux traitements ciblés ont été étudiés, notamment l'association d'alpelisib et de fulvestrant pour les tumeurs porteuses d'une mutation de *PIK3CA*, et les inhibiteurs de la poly-(ADP-ribose)-polymérase (PARP) pour les tumeurs porteuses de mutations de *BRCA1/2* de type germinale<sup>8,9</sup>. Au Canada, l'alpelisib combiné au fulvestrant a reçu l'approbation de Santé Canada, mais il n'y a aucun financement public et l'accès au traitement pour ces patients en est donc limité. Cela signifie qu'un nombre important de patients atteints d'un cancer du sein à mutation de *PIK3CA* n'auront pas accès à cette association.

#### **Traitements d'intention ultérieure**

Chez les femmes dont la maladie progresse après deux hormonothérapies, le traitement doit être personnalisé en fonction de leur réponse au traitement antérieur, de la charge tumorale, et de leurs préférences. Les options comprennent la chimiothérapie et les CAM (sacituzumab govitécan et trastuzumab déruxtécan). Chez les patients asymptomatiques présentant une maladie à progression lente, la poursuite de l'hormonothérapie est un choix raisonnable, et le tamoxifène peut être une option appropriée comme traitement d'intention ultérieure<sup>8,9</sup>.

### **4. Lacunes dans le traitement (besoins insatisfaits)**

#### **4.1. Compte tenu des objectifs thérapeutiques cités à la section 3, veuillez décrire les objectifs (besoins) qui ne sont pas satisfaits par les traitements actuellement disponibles.**

Cette demande concerne les patients traités en deuxième intention (c.-à-d. les patients qui ont présenté une récidive pendant le traitement de première intention pour une maladie métastatique) et les patients qui présentent une récidive pendant l'hormonothérapie adjuvante ou au cours des 12 mois suivant la fin de celle-ci. Bien que l'association d'une hormonothérapie et d'un inhibiteur de CDK4/6 ait considérablement amélioré la SSP et la SG par rapport à l'hormonothérapie utilisée seule dans le contexte de première intention, la plupart des patients présenteront tout de même une progression de la maladie, et les options de traitement offrant des avantages sur le plan de la survie et une bonne tolérabilité sont limitées<sup>9,15</sup>. Par conséquent, les objectifs thérapeutiques qui ne sont pas satisfaits avec les traitements actuellement disponibles chez cette population sont la SG, le maintien de la qualité de vie, la réduction maximale des toxicités, et le report du début de la chimiothérapie.

Les patients qui ont une récidive pendant l'hormonothérapie adjuvante ou au cours des 12 mois suivant la fin de celle-ci constituent une population de patients particulièrement difficile, car ils présentent probablement une maladie plus agressive et/ou un certain degré de résistance endocrinienne qui serait associée à un dérèglement possiblement plus important des récepteurs des œstrogènes<sup>10,16</sup>. Les patients ne répondent pas tous aux traitements disponibles et certains peuvent devenir réfractaires aux options de traitement actuelles; par conséquent, des options thérapeutiques supplémentaires sont nécessaires pour ces patients.

### **5. Place dans le traitement**

#### **5.1. Comment le médicament faisant l'objet du présent examen s'inscrirait-il dans le paradigme thérapeutique actuel?**

La kinase AKT est l'élément clé de la voie de signalisation phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-AKT-PTEN<sup>17</sup>. Cette voie présente un intérêt particulier dans le traitement de deuxième intention, car elle est suractivée dans environ 50 % des cancers du sein RH+/HER2- par des mutations activatrices des gènes *PIK3CA* et *AKT1* et par des mutations inactivatrices du gène suppresseur de tumeur *PTEN*<sup>18-20</sup>. Bien que certaines altérations puissent être présentes au moment du diagnostic de la maladie métastatique, elles peuvent également apparaître en réponse au phénomène de pression de sélection au cours du traitement de première intention (p. ex. avec les inhibiteurs de CDK4/6)<sup>21,22</sup>. La signalisation par AKT peut également être activée en l'absence d'altérations génétiques chez les patients présentant une résistance endocrinienne<sup>23-25</sup>. L'inhibition de cette voie a mené à l'approbation

réglementaire de l'inhibiteur α-sélectif de *PI3K* appelé « alpelisib », utilisé en association avec le fulvestrant, pour les tumeurs à mutation de *PIK3CA*<sup>26-28</sup>. Cependant, il existe peu de données sur l'efficacité de l'alpelisib après l'inhibition de CDK4/6 et son accès au Canada n'est pas public pour l'instant.

Plus récemment, le **capivasertib**, un inhibiteur micromoléculaire des 3 isoformes de l'AKT (AKT1/2/3) à prise orale, a reçu l'approbation de Santé Canada après l'examen des résultats de l'essai clinique **CAPitello-291** (NCT04305496) pour les tumeurs présentant des altérations de la voie AKT (*PI3K/AKT/PTEN*), ainsi que les tumeurs dépendant de cette voie de signalisation pour leur survie<sup>29,30</sup>.

### Recommandation

**Nous recommandons que le capivasertib (en association avec le fulvestrant) soit offert comme option de traitement pour tous les patients (hommes et femmes pré, péri et post-ménopausées) atteints d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2- dont la maladie a progressé pendant le traitement standard de première intention dans le contexte métastatique ou qui a progressé pendant l'hormonothérapie adjuvante ou au cours des 12 mois suivant la fin de celle-ci et qui présentent une ou plusieurs altérations dans les gènes *PIK3/AKT/PTEN*. Le capivasertib est le premier médicament de sa classe qui agit en bloquant les 3 isoformes de la protéine cancérogène AKT (AKT1/2/3)<sup>31</sup>.**

Les résultats sur le plan de la **SSP médiane, de la SG et de la qualité de vie** de l'étude **CAPitello-291** constituent la base de notre recommandation<sup>17</sup>. Le capivasertib (en association avec le fulvestrant) serait préférable à l'alpelisib et remplacerait l'évérolimus dans l'algorithme de l'INESSS pour le traitement de deuxième intention des patients présentant une ou plusieurs altérations de *PIK3/AKT/PTEN*. Cela nous permettrait d'offrir à nos patients un traitement dont on a démontré qu'il **améliorait la SG tout en étant plus tolérable**.

Même si le mécanisme d'action du capivasertib se trouve à un endroit différent dans la voie *PI3K-AKT-PTEN* que celui de l'alpelisib (c.-à-d. inhibition des isoformes de l'AKT par rapport à l'inhibition de la kinase PI3K), ces deux agents partagent certaines toxicités. Les lignes directrices de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) mentionnent que « les effets toxiques ont été considérablement plus nombreux dans le groupe recevant l'alpelisib, en particulier pour les épisodes hyperglycémiques, les éruptions cutanées, la toxicité gastro-intestinale (GI) [nausées, vomissements, perte d'appétit, mucosite, diarrhée] et la fatigue, lesquels ont entraîné des réductions de la dose ou des interruptions du traitement chez environ 70 % des patients et des abandons du traitement chez 25 % d'entre eux »<sup>26</sup>.

La « mise à jour rapide » de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) aborde ce problème comme suit : « Il n'existe pas de données d'efficacité comparatives pour le choix d'une option ciblant PIK3CA chez les patients qui sont des candidats potentiels pour recevoir le capivasertib ou l'alpelisib. Pour ces patients, le comité recommande de choisir l'agent ciblé en fonction du rapport des risques et des bienfaits perçus, notamment en ce qui concerne l'hyperglycémie, la diarrhée, ou l'arrêt du traitement dû à un effet indésirable (EI) (Qualité des données probantes : faible; Force de la recommandation : faible). » La « mise à jour rapide » de l'ASCO fait état des taux d'EI de grade 3 ou plus comme suit : diarrhée (9,3 % avec le capivasertib vs 6,7 % avec l'alpelisib), éruption cutanée (12,1 % avec le capivasertib vs 9,9 % avec l'alpelisib), et **hyperglycémie (2,3 % avec le capivasertib vs 36,6 % avec l'alpelisib)**.

Les données probantes des essais cliniques sur l'efficacité du capivasertib sont supérieures à celles pour l'alpelisib, et nous sommes d'avis que le capivasertib est mieux toléré que l'alpelisib et que la surveillance pour atténuer les EI est claire.

L'évérolimus (en association avec l'exémestane) est actuellement une option de traitement de deuxième intention dans l'algorithme de l'INESSS. L'analyse finale de l'étude BOLERO-2 n'a pas permis de démontrer un avantage sur le plan de la SG avec l'évérolimus<sup>28</sup>. Parmi les patients du groupe de traitement par l'évérolimus, 40 % ont présenté un EI de grade 3/4 lié au traitement (comparativement à 8 % dans le groupe placebo) et 30 % ont cessé le traitement en raison d'un EI (comparativement à 5 % dans le groupe placebo). De plus, l'étude BOLERO-2 a été réalisée avant l'ère des inhibiteurs de CDK4/6 et, par conséquent, la population de patients est complètement différente de celle des patients que nous traitons actuellement au quotidien. C'est pourquoi le capivasertib est une option de traitement préférable à l'évérolimus.

## 5.2. Quels patients seraient les meilleurs candidats pour recevoir le traitement faisant l'objet du présent examen? Quels patients seraient les moins appropriés pour recevoir le traitement faisant l'objet du présent examen?

Nous recommandons que les patients les plus susceptibles de tirer des bienfaits du traitement par le capivasertib soient ceux qui répondent aux critères de l'étude CAPtello-291, y compris les patients dont la maladie progresse pendant l'hormonothérapie adjuvante ou au cours des 12 mois suivant la fin de celle-ci. Ces patients peuvent être identifiés par le médecin traitant principal selon le diagnostic, l'examen clinique, le jugement du médecin, et les analyses génomiques appropriées pour les altérations. Les patients les plus susceptibles de répondre au traitement seraient ceux qui présentent des altérations de signalisation pertinentes (PIK3, AKT, PTEN). Les patients présentant des contre-indications (affections médicales non maîtrisées) ou d'autres maladies limitant gravement leur survie prévue, ou présentant un IF ECOG de 3 ou 4, ne seraient pas des candidats appropriés pour recevoir le traitement. Les tests diagnostiques complémentaires devraient être accessibles pour évaluer les altérations de signalisation indiquées ci-dessus. Le traitement serait poursuivi s'il démontre un bienfait clinique (réponse ou maladie stable) et une bonne tolérabilité jusqu'à la progression de la maladie.

## 5.3 Quels critères d'évaluation sont utilisés pour déterminer si un patient répond au traitement dans la pratique clinique? À quelle fréquence la réponse au traitement devrait-elle être évaluée?

### *Évaluation de la réponse au traitement*

Les critères d'évaluation utilisés dans l'étude CAPtello-291 correspondaient à ceux utilisés dans la pratique clinique.

Dans la pratique, nous surveillons la réponse au traitement en examinant les changements dans les symptômes, les observations physiques ou les marqueurs tumoraux, ainsi que les signes de progression de la maladie aux examens d'imagerie effectués en série, habituellement au moins tous les 3 mois au départ. Le traitement est poursuivi si la maladie est stable ou si elle montre une réponse à la radiographie selon les critères d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides (RECIST, version 1.1).

Nous considérons les critères suivants comme des réponses cliniquement significatives :

- Stabilisation ou réduction de la fréquence ou de la gravité des symptômes (p. ex. douleur, dyspnée)
- Maintien ou amélioration de l'indice fonctionnel
- Capacité de maintenir ou d'accroître les activités de la vie quotidienne
- Réponse tumorale à la radiographie montrant une stabilisation de la maladie ou réponse démontrée selon les critères RECIST 1.1

## 5.4 Quels facteurs doivent être pris en compte au moment de la décision d'arrêter le médicament faisant l'objet de l'examen?

La prise du capivasertib prendrait fin en présence de signes d'une progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1 ou d'une toxicité grave ne permettant pas la poursuite du traitement. Les critères de l'essai CAPtello-291 pour l'abandon du traitement serviraient de guide.

## 5.5 Quels sont les contextes appropriés pour l'administration du médicament faisant l'objet de l'examen? Un spécialiste est-il nécessaire pour diagnostiquer, traiter et surveiller les patients qui pourraient recevoir le médicament faisant l'objet de l'examen?

Comme pour tous les cas de cancer du sein, de nombreux cliniciens peuvent participer au diagnostic de la maladie métastatique. Toutefois, le capivasertib ne devrait être prescrit que par des médecins ayant une expertise dans la gestion des traitements anticancéreux systémiques et la surveillance devrait être effectuée par des oncologues ou leurs équipes, lesquelles peuvent comprendre des infirmières praticiennes spécialisées, des pharmaciens en oncologie et des omnipraticiens ayant une pratique orientée vers l'oncologie.

## 6. Renseignements supplémentaires

Rien à ajouter

## Références

1. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2023. Société canadienne du cancer. Année de publication : 2023. <https://cancer.ca/fr/research/cancer-statistics>
2. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1836-1846. doi:10.1056/NEJMoa1701830
3. Courtney D, Davey MG, Moloney BM, et al. Breast cancer recurrence: factors impacting occurrence and survival. *Ir J Med Sci.* 2022; 191(6): 2501-2510. doi:10.1007/s11845-022-02926-x
4. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2009; 169(10): 1251-1259. doi:10.1093/aje/kwp036
5. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(5):dju055. doi:10.1093/jnci/dju055
6. Seung SJ, Traore AN, Pourmirza B, Fathers KE, Coombes M, Jerzak KJ. A population-based analysis of breast cancer incidence and survival by subtype in Ontario women. *Curr Oncol.* 2020; 27(2): e191-e198. doi:10.3747/co.27.5769
7. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 2019; 5(1):66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2
8. NCCN Guidelines. NCCN Guidelines - Breast Cancer (Version 1.2024). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Année de publication : 2024. Consulté le 7 février 2024. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
9. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(12): 1475-1495. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019
10. Jerzak K, Bouganim N, Brezden-Masley C, et al. HR+/HER2 – Advanced Breast Cancer Treatment in the First-Line Setting: Expert Review. *Curr Oncol.* 2023; 30(6): 5425-5447. doi:10.3390/curoncol30060411
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet.* 2015; 386(10001): 1341-1352. doi:10.1016/S0140-6736(15)61074-1
12. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, 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.* Publié en ligne le 9 janvier 2024:JCO.23.01994. doi:10.1200/JCO.23.01994
13. Slaton DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, 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. doi:10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA500
14. Eli Lilly Canada Inc. Monographie de Verzenio. Date de révision : 1<sup>er</sup> décembre 2023. Consulté le 20 février 2024. <http://pi.lilly.com/ca/fr/verzenio-ca-pm-fr.pdf>
15. Huang J, Zheng L, Sun Z, Li J. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (Review). *Int J Mol Med.* 2022; 50(4): 1-13. doi:10.3892/ijmm.2022.5184

16. Turner NC, Swift C, Kilburn L, et al. ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2020; 26(19): 5172-5177. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0224
17. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(22): 2058-2070. doi:10.1056/NEJMoa2214131
18. Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Alterations Across 19 784 Diverse Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 2016; 2(12): 1565-1573. doi:10.1001/jamaoncology.2016.0891
19. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012; 490(7418): 61-70. doi:10.1038/nature11412
20. Pereira B, Chin SF, Rueda OM, et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun.* 2016; 7: 11479. doi:10.1038/ncomms11479
21. Wander SA, Cohen O, Gong X, et al. The Genomic Landscape of Intrinsic and Acquired Resistance to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2020; 10(8): 1174-1193. doi:10.1158/2159-8290.CD-19-1390
22. O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, et al. The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial. *Cancer Discov.* 2018; 8(11): 1390-1403. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0264
23. Frogne T, Jepsen JS, Larsen SS, Fog CK, Brockdorff BL, Lykkesfeldt AE. Antiestrogen-resistant human breast cancer cells require activated protein kinase B/Akt for growth. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12(3): 599-614. doi:10.1677/erc.1.00946
24. Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest.* 2010; 120(7): 2406-2413. doi:10.1172/JCI41680
25. Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15(5):261-275. doi:10.1038/nrc3920
26. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
27. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 520-529. doi:10.1056/NEJMoa1109653
28. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2014; 25(12): 2357-2362. doi:10.1093/annonc/mdu456
29. ClinicalTrials.gov. *ClinicalTrials.Gov Identifier: NCT04305496.* clinicaltrials.gov; 2023. Consulté le 31 décembre 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305496>
30. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de TRUQAP. Date d'approbation : 26 janvier 2024. Consulté le 9 février 2024. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?code=103334&lang=fre>
31. The Institute of Cancer Research. ICR welcomes FDA approval of first-in-class breast cancer drug. Publié le 17 novembre 2023. Consulté le 20 février 2024. <https://www.icr.ac.uk/news-archive/icr-welcomes-fda-approval-of-first-in-class-breast-cancer-drug>