

Patientes sous inhibiteurs de l'aromatase, quelle prise en charge en cas d'ostéopénie et en cas d'ostéoporose ?

Philippe ORCEL

Service de Rhumatologie B, Pôle Appareil Locomoteur

*Centre de référence national
« Maladies Osseuses Constitutionnelles »*

*Hôpitaux Universitaires
Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal (AP-HP)*

Université Paris Diderot, Paris 7

Inserm UMR 1132 BIOSCAR



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Hôpitaux Universitaires
 SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

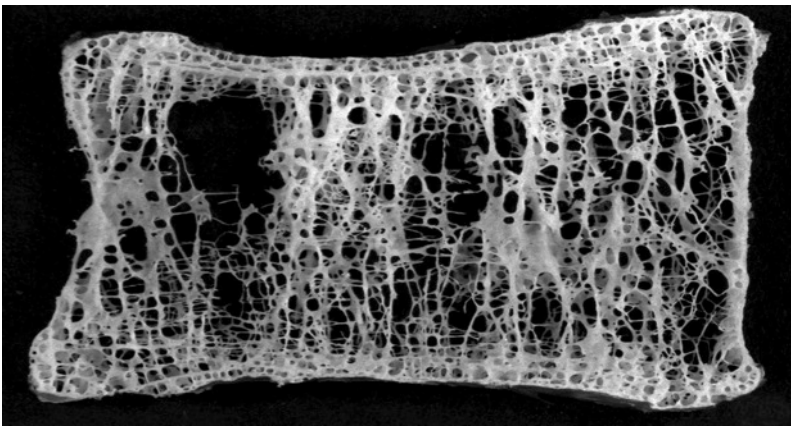
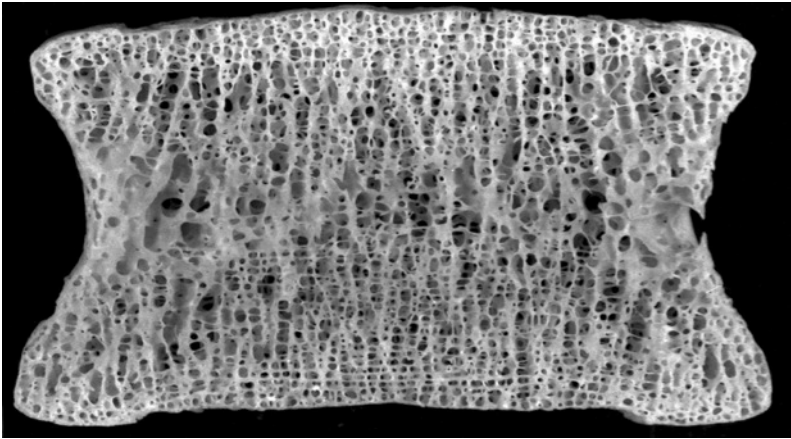


université
PARIS
DIDEROT
PARIS 7

Déclaration des liens d'intérêts en relation avec cet exposé

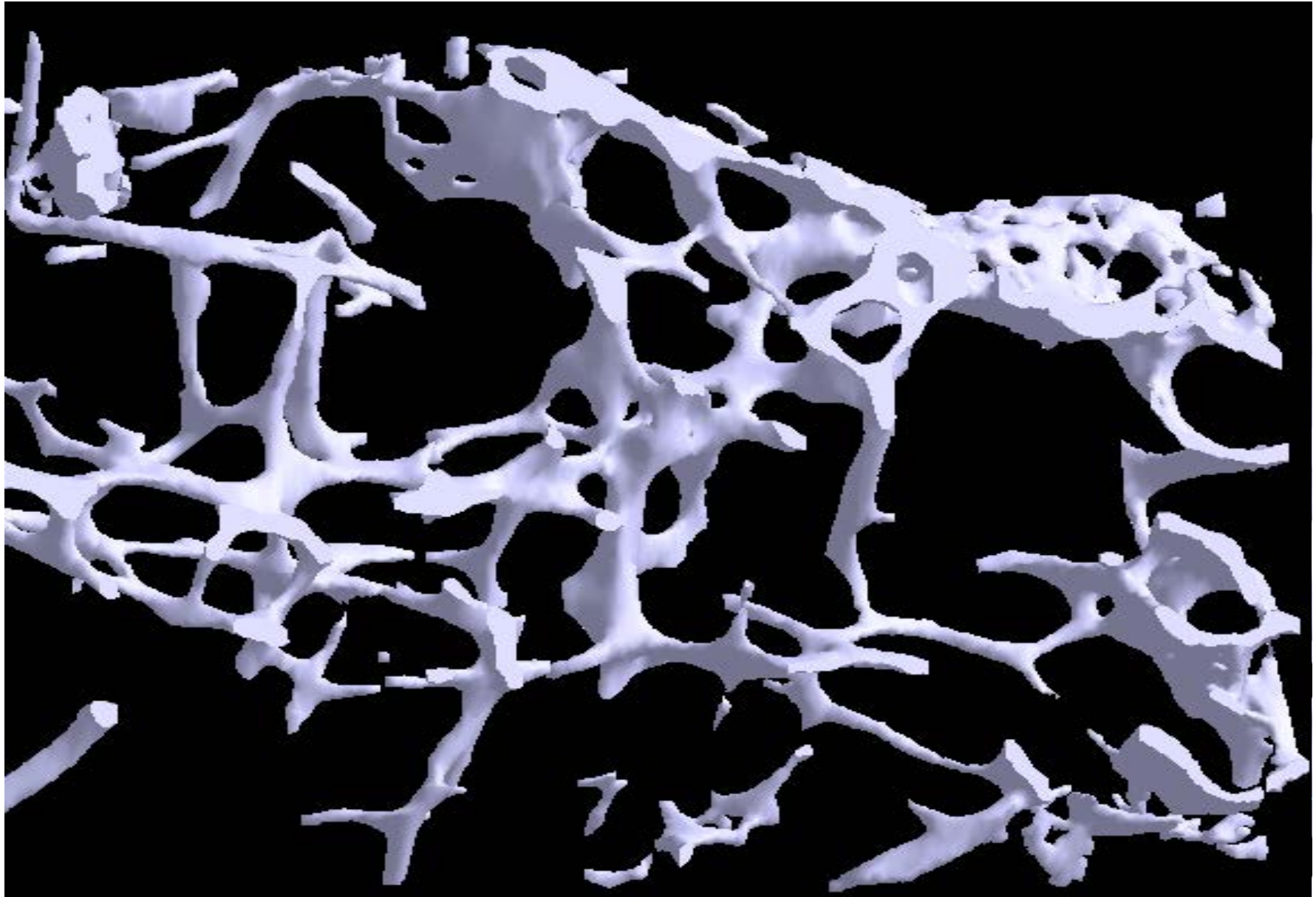
- **Liens durables ou permanents : laboratoires Amgen, GSK, MSD, Roche, Servier (contrats non renouvelés en 2012)**
- **Interventions ponctuelles :**
 - **Protocoles de recherche clinique : laboratoires Amgen, Bone Therapeutics, Warner Chilcott**
 - **Interventions dans un contexte promotionnel : laboratoires GSK, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi Aventis, Servier, Roche, Warner Chilcott (sollicitations systématiquement refusées depuis 2012)**
- **Intérêts indirects : tous les partenaires industriels de l'organisation des Journées Annuelles du Centre Viggo Petersen et de l'organisation des Journées Annuelles de l'URAM.**

L'ostéoporose...



« Maladie osseuse caractérisée par une réduction de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture »

(Conférence de consensus, JAMA 2001).



Courtesy, Erick Legrand, Daniel Chappard, Angers.

Qu'est ce que l'ostéopénie...?

- Une définition conventionnelle reposant sur un concept épidémiologique mais sans réalité clinique
 - T score de DMO entre -1 et -2,5
 - 40 à 50% des femmes fracturées sont « ostéopéniques »
- Un risque de générer une anxiété inutile et de faire prescrire des traitements abusifs...
- Une opportunité d'attirer l'attention des patients sur les facteurs de risque et de mettre en place une surveillance adaptée.

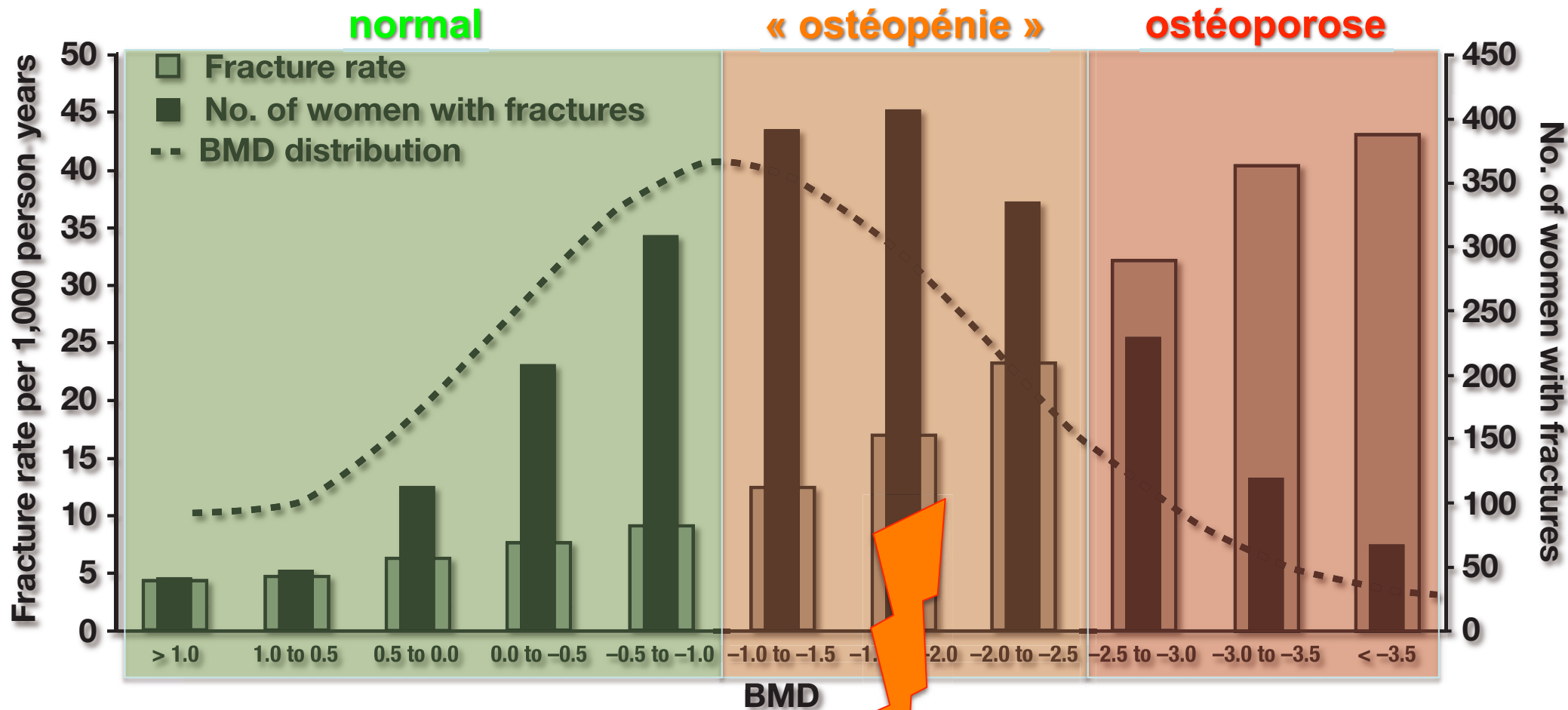


Figure 4 Fracture rate, BMD distribution, and number of fractures based on NORA. Abbreviations: BMD, bone mineral density; NORA, National Osteoporosis Risk Assessment. Reprinted with permission from Siris ES, et al. *Arch Intern Med.* 2004;164:1108-1112 [47]. Copyright © 2004, American Medical Association. All rights reserved.

50% des fractures !

Impact osseux des anti-aromatases

- **Pour rappel, les SERMs (tamoxifène) n'ont pas d'effet osseux négatif**
- **Les 3 anti-aromatases utilisés en traitement adjuvant du cancer du sein ont un retentissement négatif :**
 - **augmentation du remodelage avec excès de résorption**
 - **perte osseuse lombaire et fémorale**
 - **augmentation de l'incidence des fractures par fragilité**
- **L'effet de l'exémestane est peut-être un peu moins délétère que les non stéroïdiens.**

Impact osseux des anti-aromatases

■ Anastrozole : essai ATAC

- **Howell et al Lancet 2005 ; Eastell et al Ann Oncol 2011**
- **5 ans de suivi sous traitement puis 2 ans après arrêt**

■ Letrozole : essai BIG 1-98

- **Coates et al JCO 2007 ; Rabaglio et al Ann Oncol 2009**
- **5 ans de suivi sous traitement**

■ Exemestane : essais IES et TEAM

- **Coombes et al Lancet 2007 ; Hadji et al Ann Oncol 2009**
- **5 ans (IES) ou 2,5 ans (TEAM) de suivi sous traitement**

Table 1 Bone-related and fracture-related adverse events from aromatase inhibitor (AI) trials^{5,18,22,31,62}

Trial (follow-up)	Adjuvant therapy type	AI	Comparator	Definition of adverse event	AI versus comparator	P value
ATAC (68 months)	Initial adjuvant	ANA	TAM	Overall fracture rate	11.0% versus 7.7%	<0.0001
				Osteopenia or osteoporosis	11.0% versus 7.0%	<0.0001
BIG 1-98 (60.3 months)	Initial adjuvant	LET	TAM	Overall fracture rate	9.3% versus 6.5%	<0.001
IES (55.7 months)	Switch adjuvant	EXE	TAM	Overall fracture rate	7.0% versus 4.9%	0.003
				Osteoporosis	9.2% versus 7.2%	0.01
TEAM (32 months)	Initial adjuvant	EXE	TAM	Overall fracture rate	2.7% versus 2.3%	NS
				Osteoporosis	4.7% versus 2.1%	≤0.001

© 2010 Reprinted with permission from Elsevier. Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: Outcomes and safety. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:249–261.⁵

Abbreviations: ANA, anastrozole; ATAC, Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination; BIG, Breast International Group; EXE, exemestane; IES, Intergroup Exemestane Study; LET, letrozole; NR, not reported; NS, not significant; TAM, tamoxifen; TEAM, Tamoxifen, Exemestane Adjuvant Multicenter.

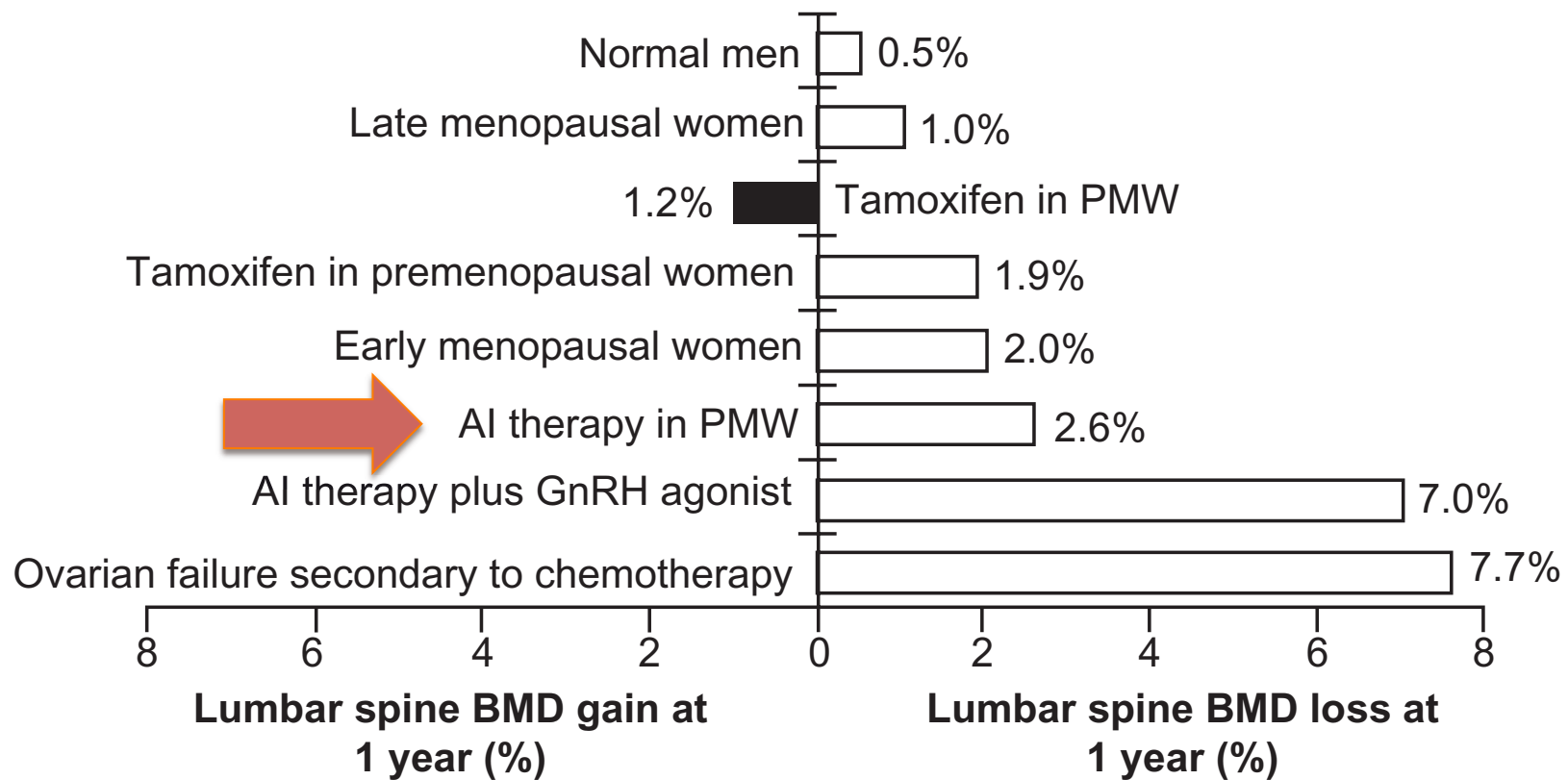
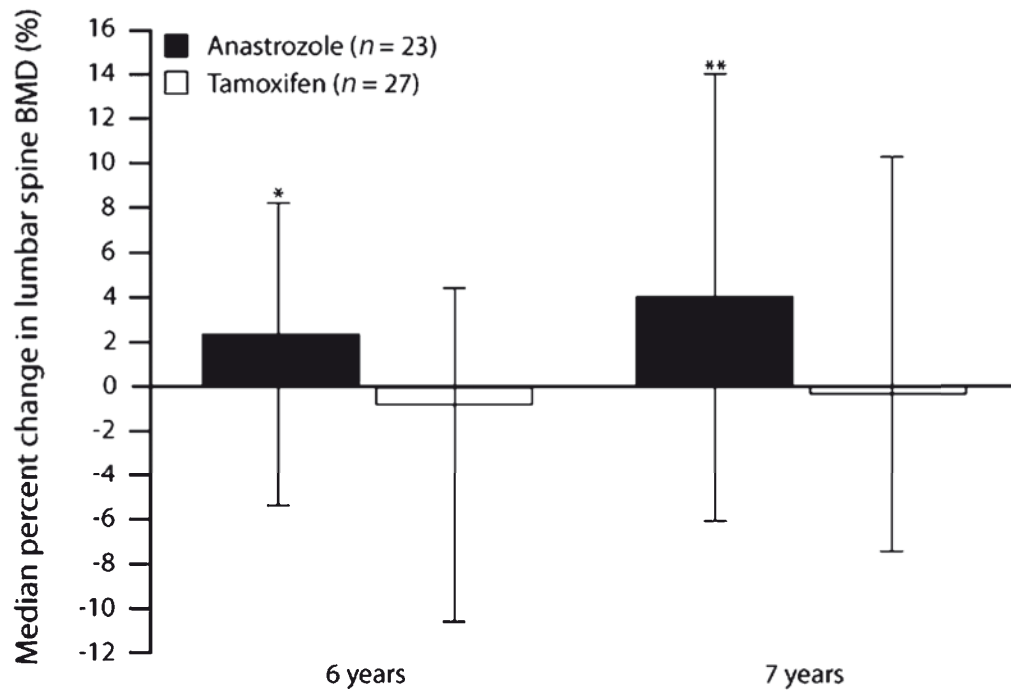


Figure 1 Cancer treatment-induced bone loss.^{44,45,88-90}

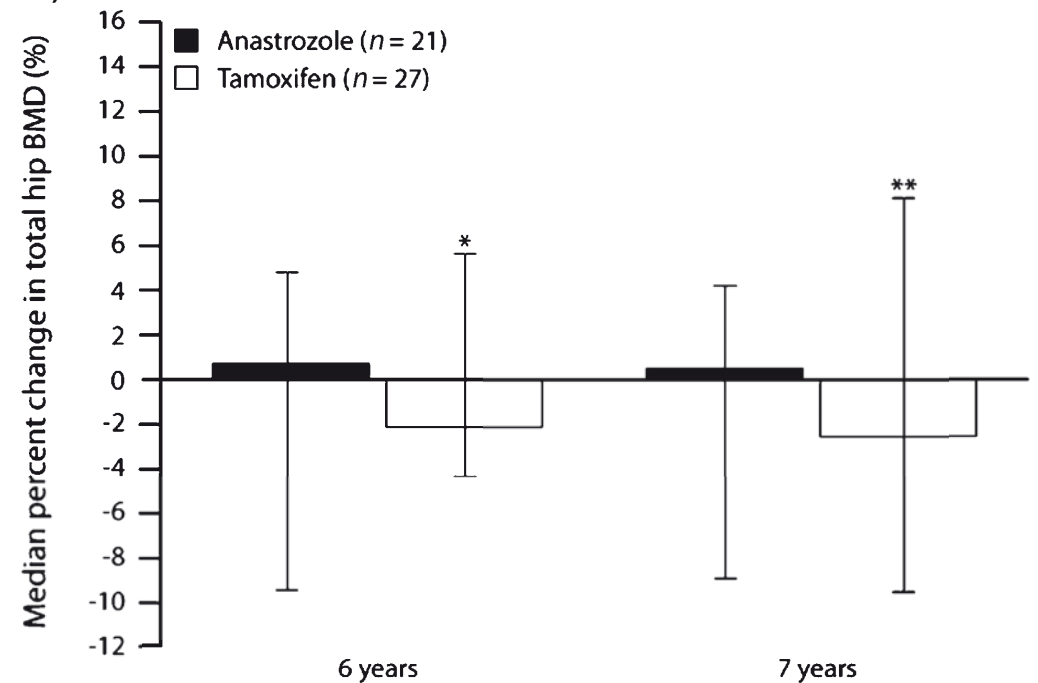
Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; BMD, bone mineral density; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; PMW, postmenopausal women.

Récupération à l'arrêt ?

Status at treatment completion	Shift to	Anastrozole 1 mg (N = 33)	Tamoxifen 20 mg (N = 38)
Normal bone	Normal bone	8	14
	Osteopenic	0	3
	Osteoporotic	0	0
	Not recorded ^a	0	3
Osteopenic	Normal bone	2	3
	Osteopenic	14	11
	Osteoporotic	0	0
	Not recorded ^a	9	4



*year 6 vs year 5, $P = 0.0385$; **year 7 vs year 5, $P = 0.0004$



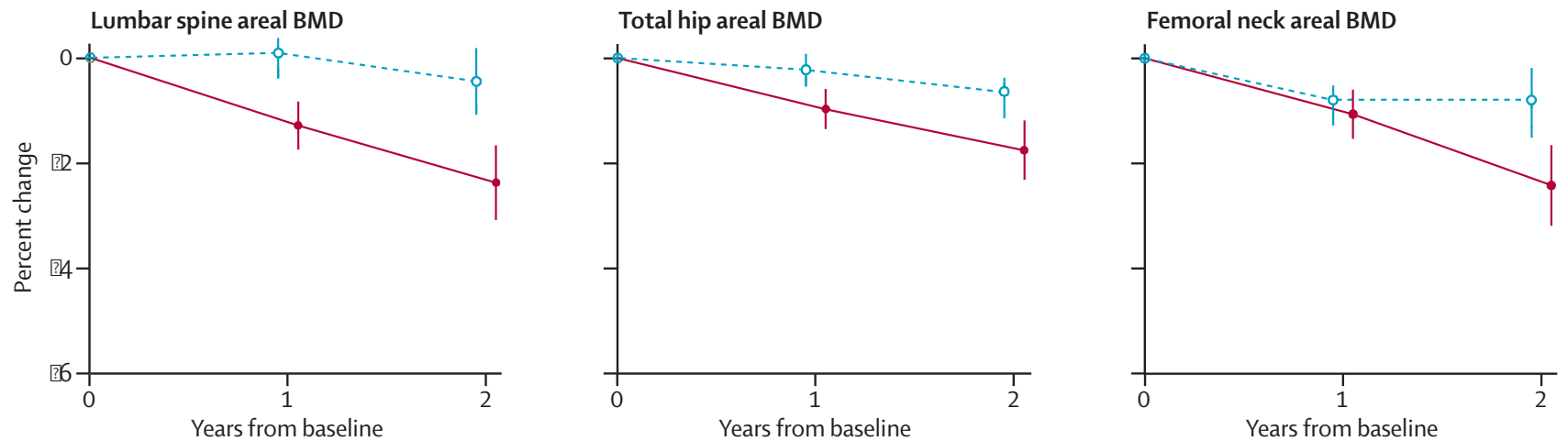
*Year 6 vs Year 5, $P = 0.0003$; **Year 7 vs Year 5, $P = 0.0002$

Analysis was for patients on whom there was data at each timepoint

L'étude MAP.3 : exemestane vs. placebo chez des femmes ménopausées

- **Cheung et al, Lancet Oncol 2012**
- **Étude DMO nichée dans l'essai contrôlé (objectif : prévention primaire du cancer du sein) :**
 - 351 femmes : 176 exemestane [25 mg/j], 175 placebo; 61,3 ans
 - suivi 2 ans : n = 242 (124 & 118)
 - mesure de DMO surfacique (DXA) lombaire et fémorale
 - mesure de DMO volumique (HRpQCT) tibia et radius
- **Perte osseuse trabéculaire et corticale plus importante dans le groupe exemestane mais perte osseuse d'amplitude modérée**

B



Number assessed

Placebo	165	108
Exemestane	165	111

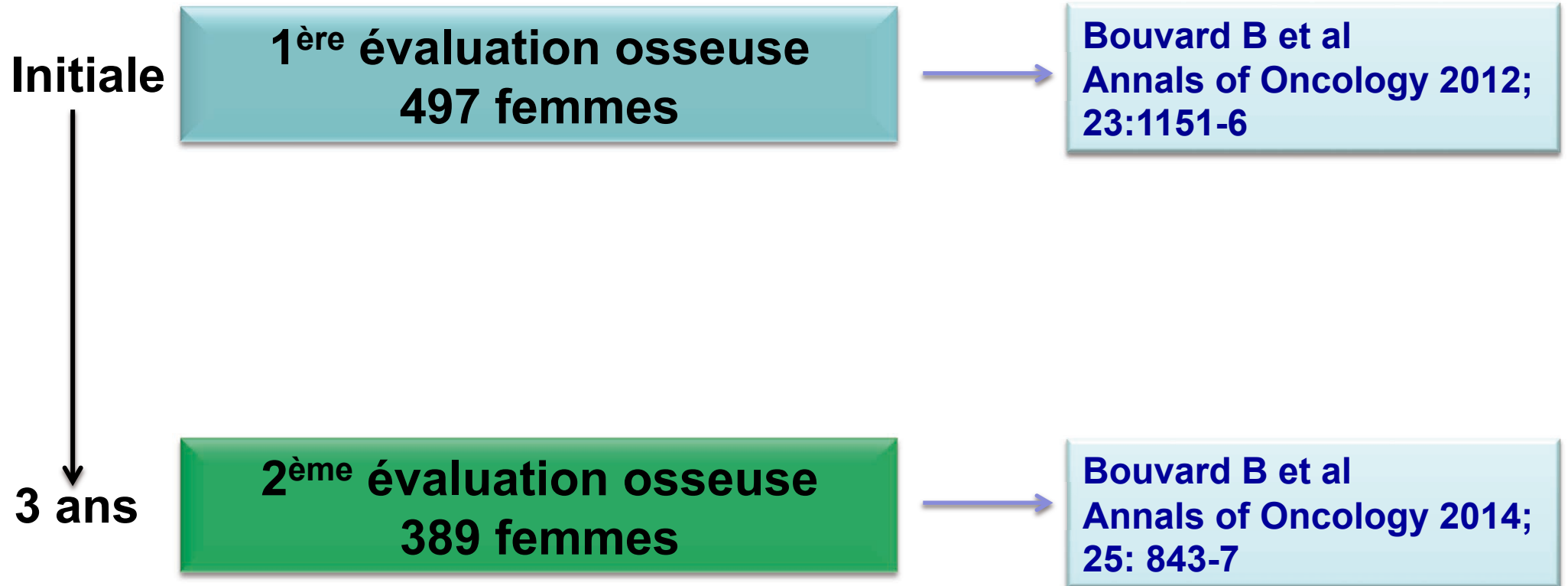
Placebo	164	107
Exemestane	164	111

Placebo	164	107
Exemestane	164	111

Cohorte anti-aromatase d'Angers

Etude prospective longitudinale descriptive

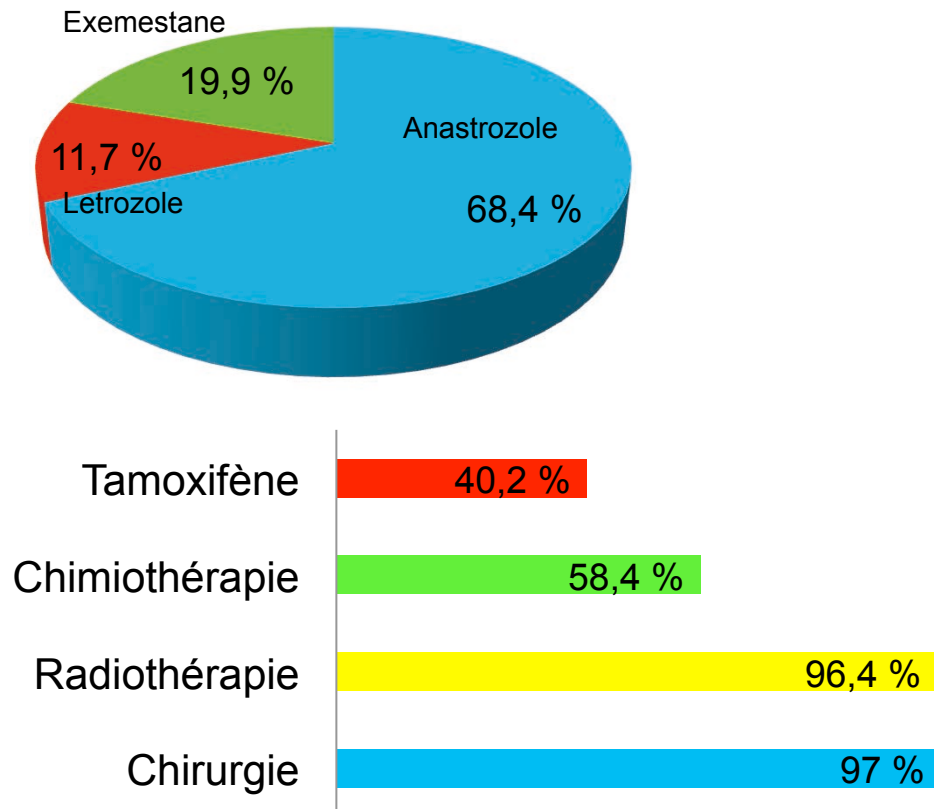
Service de rhumatologie et Institut de cancérologie, CHU Angers Inclusion 2006-2009



Cohorte anti-aromatase # 1

1^{ère} évaluation osseuse

Évaluation complète : clinique, biologique, radiologique, densitométrique



497 femmes	Moyenne
Âge (années)	63,8 ± 9,6
Âge au diagnostic de cancer	60,4 ± 10,4
Âge à la ménopause	49,4 ± 4,5
Parité	2,4 ± 1,6
IMC (kg/m ²)	27,1 ± 5,4
Intoxication tabagique (%)	15,3
Intoxication alcoolique (%)	25,7
Apport calcique (mg/j)	470 ± 130
Activité de marche (h/sem)	2,0 ± 1,2

Cohorte anti-aromatase # 1

25 (OH) vitamine D $46,2 \pm 23$ nmol/L

11,7 % < 25 nmol/L
14,7 % > 75 nmol/L

Après 74 ans
25,7 % < 25 nmol/L
93,2 % < 75 nmol/L

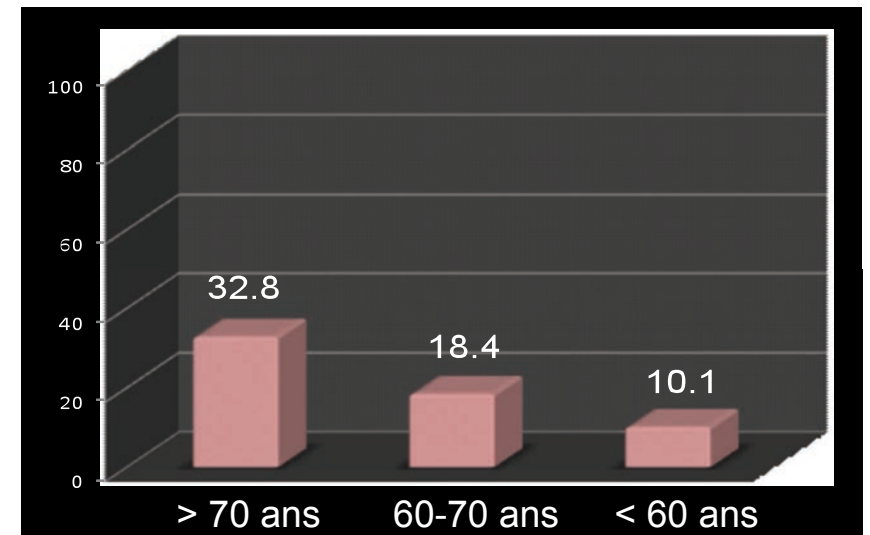
IMC > 30 kg/m²
97 % < 75 nmol/L

T-score < - 2,5 : 14,9 %

Antécédent de fracture non vertébrale 19,1 %

Fracture vertébrale prévalente ostéoporotique 19,7 %

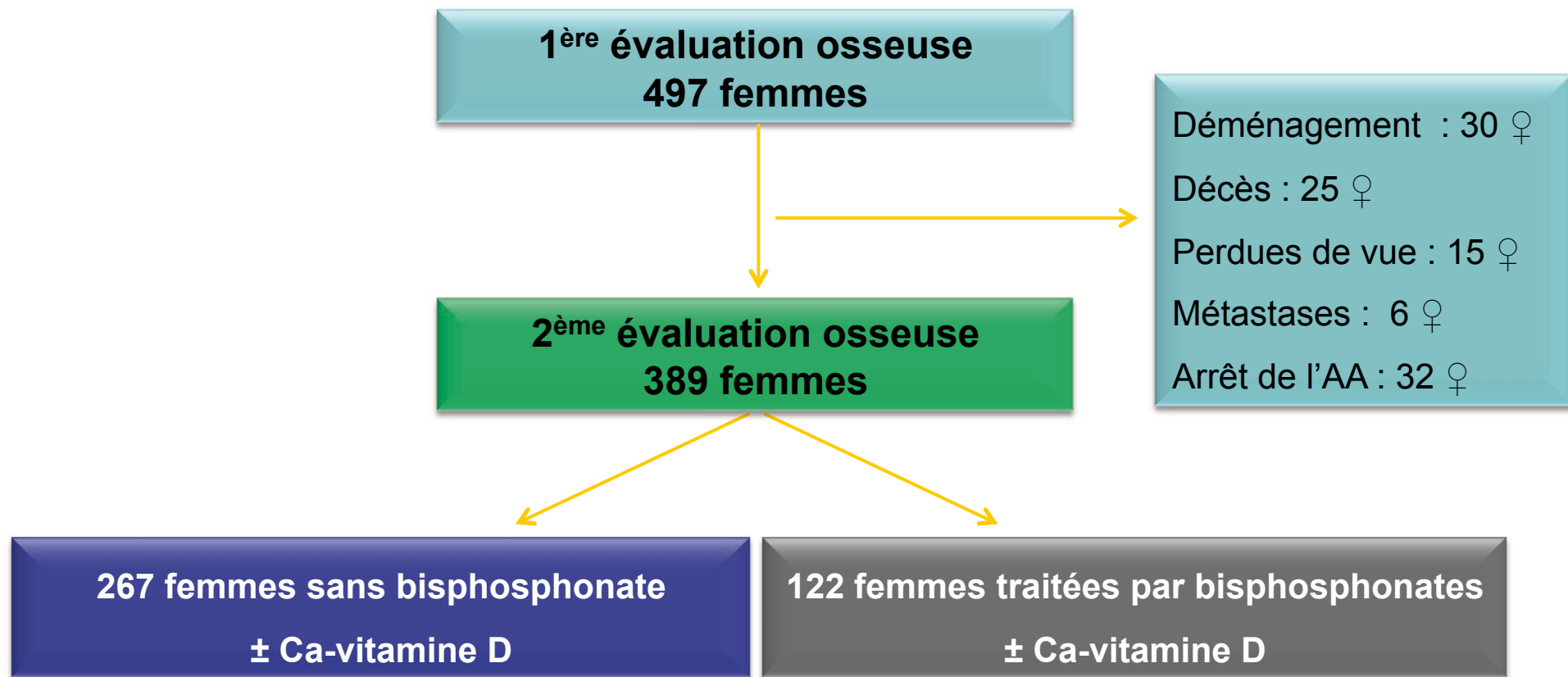
T-score fémoral < - 2,5 + âge > 70 ans
62,9 %



Cohorte anti-aromatase # 2

2^{ème} évaluation osseuse à 3 ans

Évaluation complète à 3 ans : clinique, biologique, radiologique, densitométrique + VFA



Cohorte anti-aromatase # 2

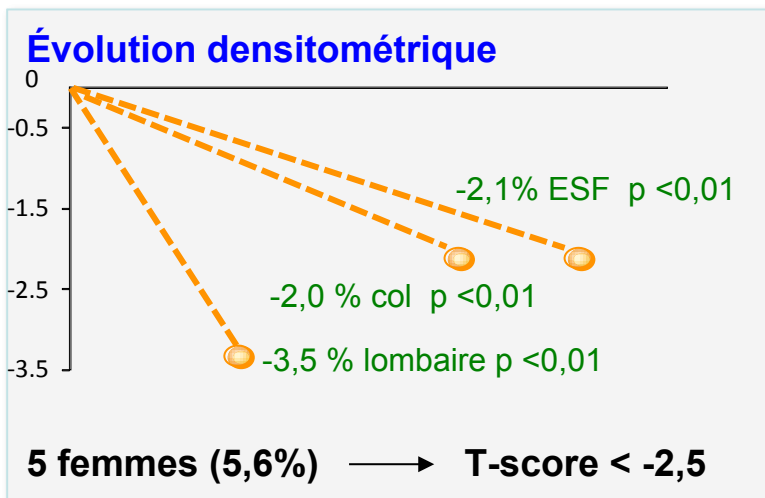
267 femmes sans bisphosphonate ± Ca-vit D

Évolution biologique

25 (OH) vitamine D

47,2 nmol/L → 63,1 nmol/L (p < 0,01)

CTX sérique ↓ 12,5 % (p < 0,01)



Fractures incidentes 15♀ (5,6%)

fractures vertébrales 9

fractures non vertébrales 15

DMO RL : 0,893 ± 0,0594 vs 0,989 ± 0,117 g/cm²

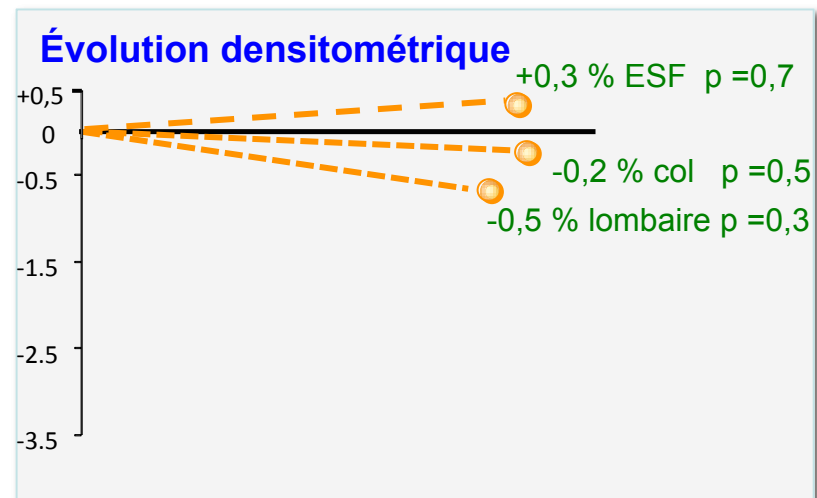
122 femmes traitées par bisphosphonates ± Ca-vit D

Évolution biologique

25 (OH) vitamine D

47,5 nmol/L → 74 nmol/L (p < 0,01)

CTX sérique ↓ 42 % (p < 0,01)



Fractures incidentes 12♀ (9,8%)

fractures vertébrales 7

fractures non vertébrales 10

âge : 74,1 ± 9,8 ans vs 66,5 ± 8,8 ans

Efficacité des médicaments de l'ostéoporose

- **Bisphosphonates oraux**
- **Acide zolédronique intraveineux**
- **Dénosumab**

Bisphosphonates oraux

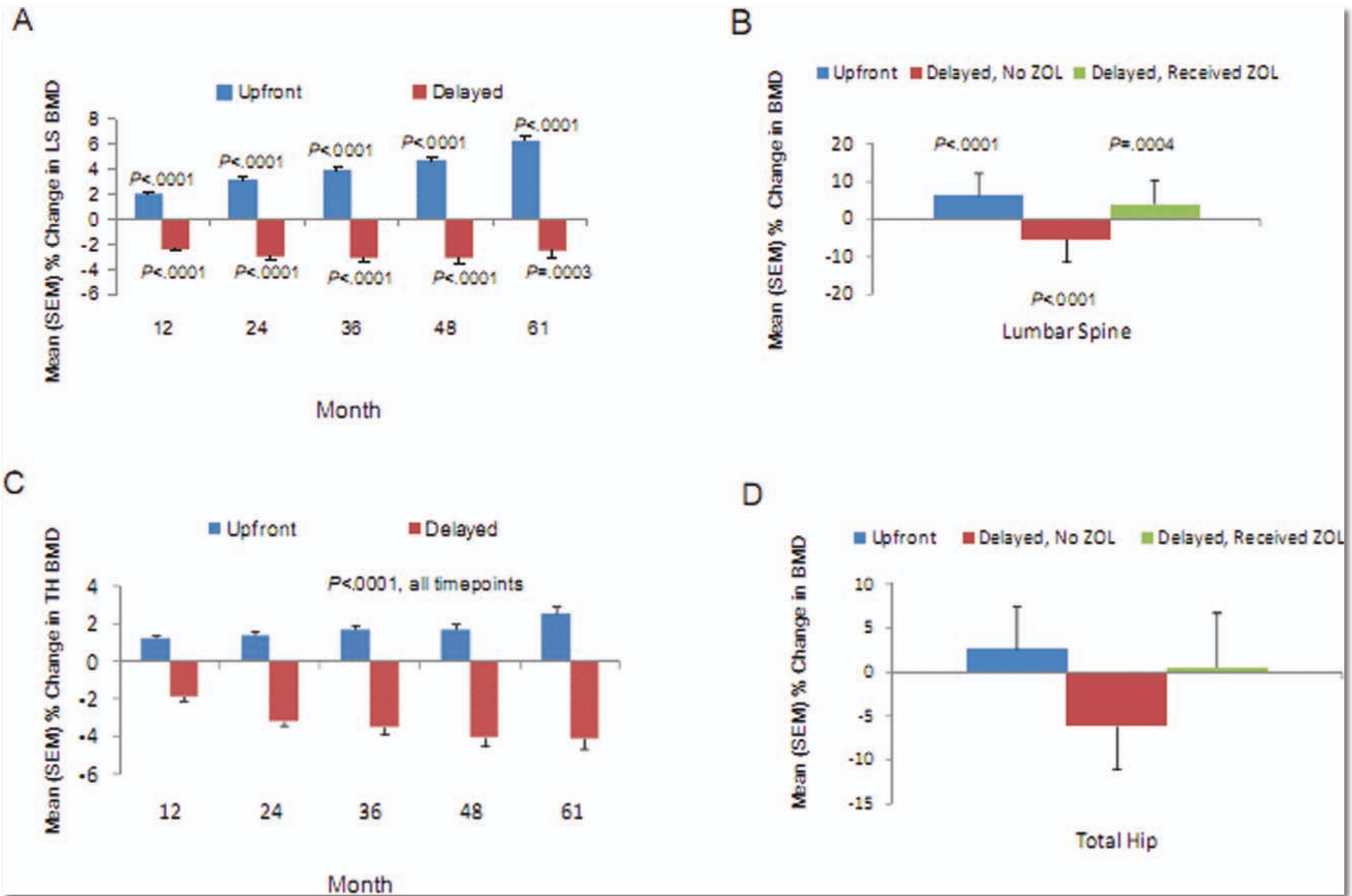
Table 2 Oral bisphosphonates for preventing AI-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer

Antiresorptive agent (trial)	Reference	Number	BMD study <i>n</i>	Dosing	Treatment duration, years	Follow-up, months	Mean change, % BMD	
							Lumbar spine	Total hip
Clodronate	Saarto [79]	61	61	1,600 mg PO/day	3	60	-1.0	-0.1
Risedronate (IBIS II)	Singh et al. [91]	613	59	35 mg PO/week	5	12	+0.3	+0.7
Risedronate	Confavreux [92]	118	11	35 mg PO/week	1	12	+4.1	+1.8
Risedronate	Greenspan [93]	87	87	35 mg PO/week	2	24	+0.4	+0.9
Risedronate (ARBI)	Markopoulos [94]	213	70	35 mg PO/week	2	24	+5.7	+1.6
Risedronate (SABRE)	Van Poznak [95]	154	111	35 mg PO/week	2	24	+2.2	+1.8
Ibandronate (ARIBON)	Lester [76]	131	50	150 mg PO/day	2	24	+3.0	+0.6

PO per os

Acide zolédronique

- **Z-FAST trial, Brufsky et al Cancer 2012**
- **602 femmes ménopausées traitées par létrozole :**
 - **Zol d'emblée (n=301) : 4 mg IV tous les 6 mois**
 - **Zol retardé (n=301), conditionné à 3 événements :**
 - ◆ **chute de DMO lombaire ou hanche à T score < -2**
 - ◆ **fracture non traumatique**
 - ◆ **présence d'une fracture vertébrale sur les RX du suivi à 3 ans**
 - **Suivi pendant 5 ans des 2 groupes**
- **Pas de différence du nombre de fractures dans les 2 groupes à 61 mois**
- **Mieux vaut-il commencer d'emblée...?**

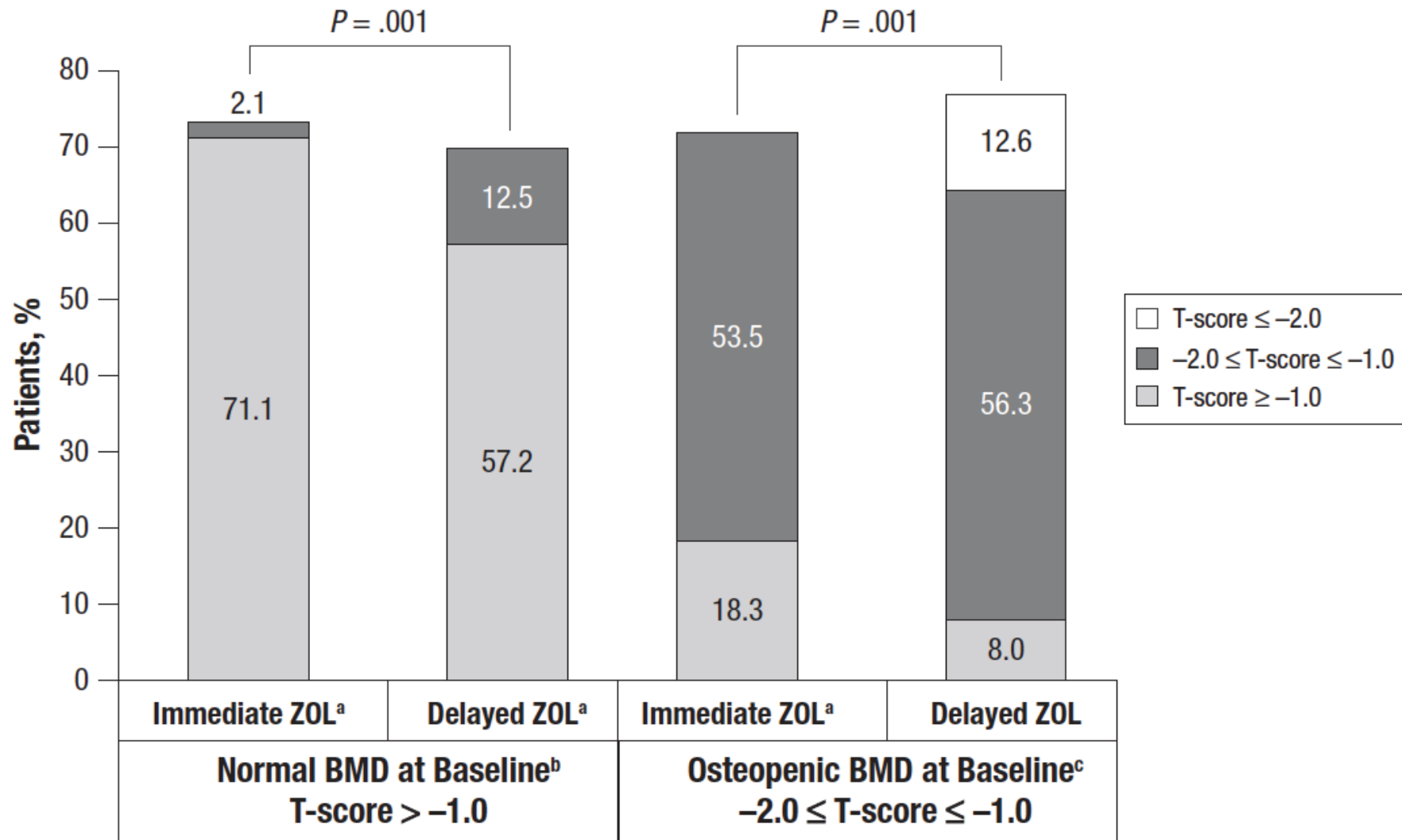


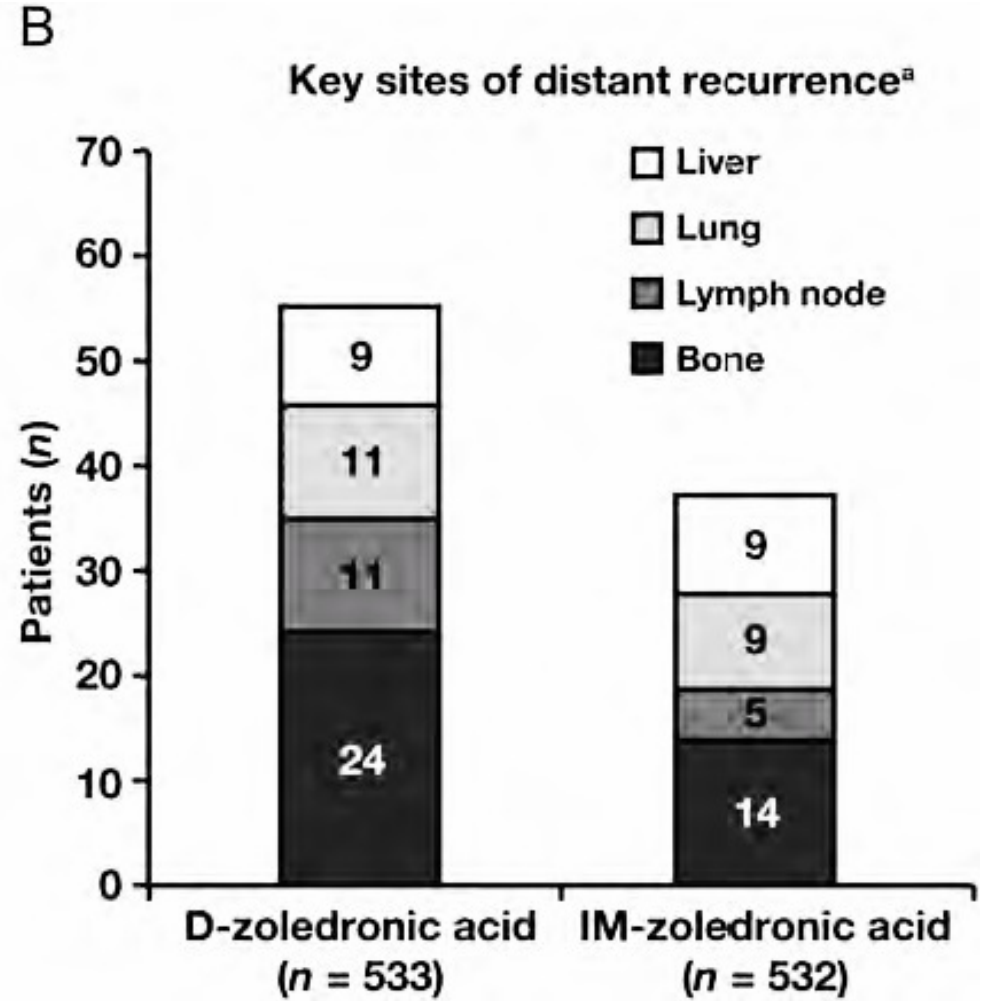
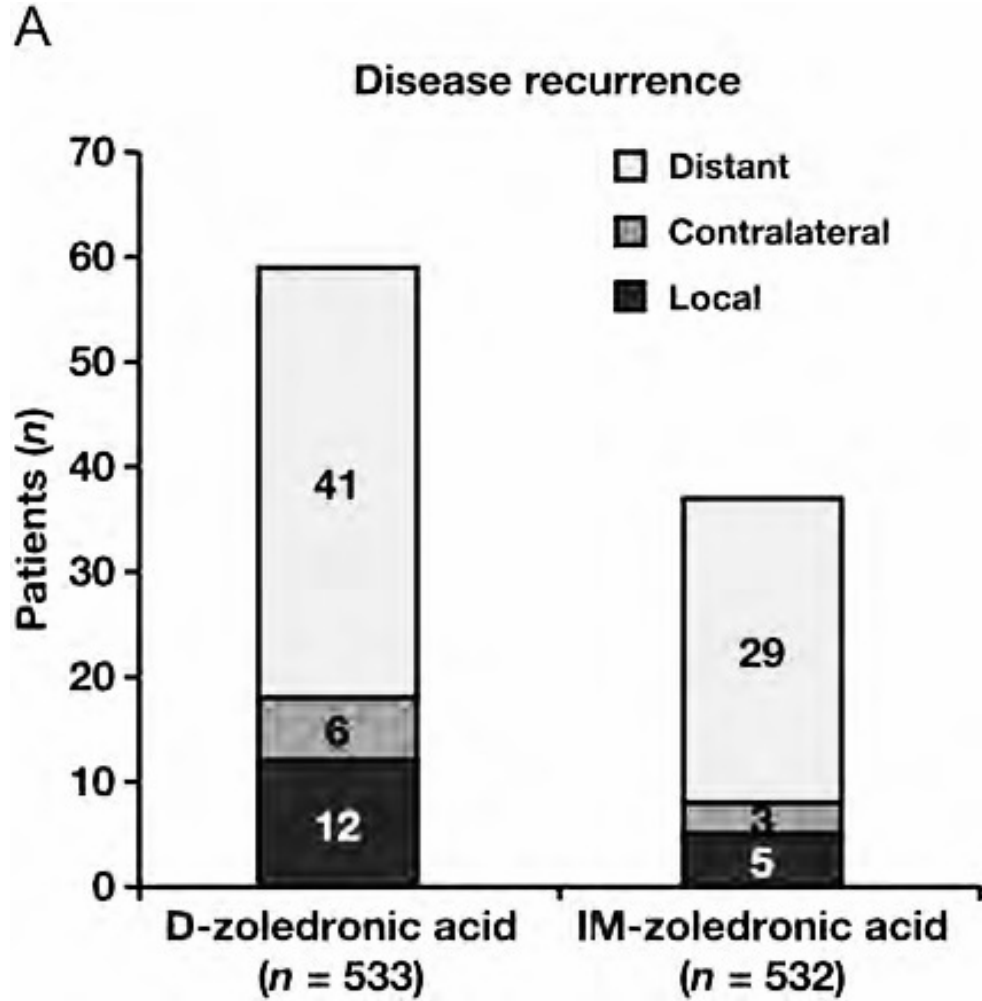
Acide zolédronique

- **3 autres essais avec un design similaire :**
 - ZO-FAST trial, Coleman et al Ann Oncol 2013
 - E-ZO-FAST trial, Llombart et al Clin Br Cancer 2012
 - N03CC trial, Hines et al Breast Cancer Res Treat 2009
- **Résultats semblables pour le bénéfice osseux :**
 - évolution plus favorable de la DMO si zol d'emblée
 - mais peu de patientes passent dans la « zone rouge »...
 - pas d'effet sur les fractures
- **ZO-FAST : peut-être bénéfique sur survie globale et survie sans événement ?**
- **Mieux vaut-il commencer d'emblée...?**

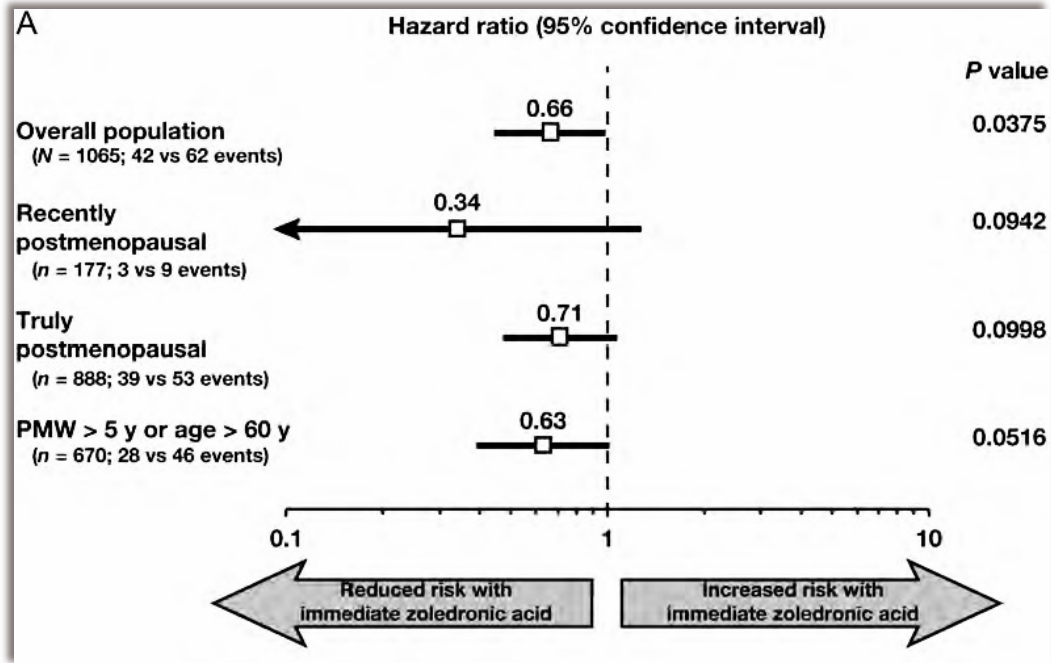
Incidence of a clinically meaningful 5% decline in BMD at 1 year

	Upfront (N = 274)	Delayed (N = 277)	Total (N = 551)	P value
LS				
No	191 (97%)	157 (79%)	348 (88%)	<0.0001
Yes	6 (3%)	41 (21%)	47 (12%)	
FN				
No	142 (92%)	141 (81%)	283 (86%)	0.0057
Yes	13 (8%)	33 (19%)	46 (14%)	
TH				
No	137 (96%)	111 (79%)	248 (87%)	<0.0001
Yes	6 (4%)	30 (21%)	36 (13%)	

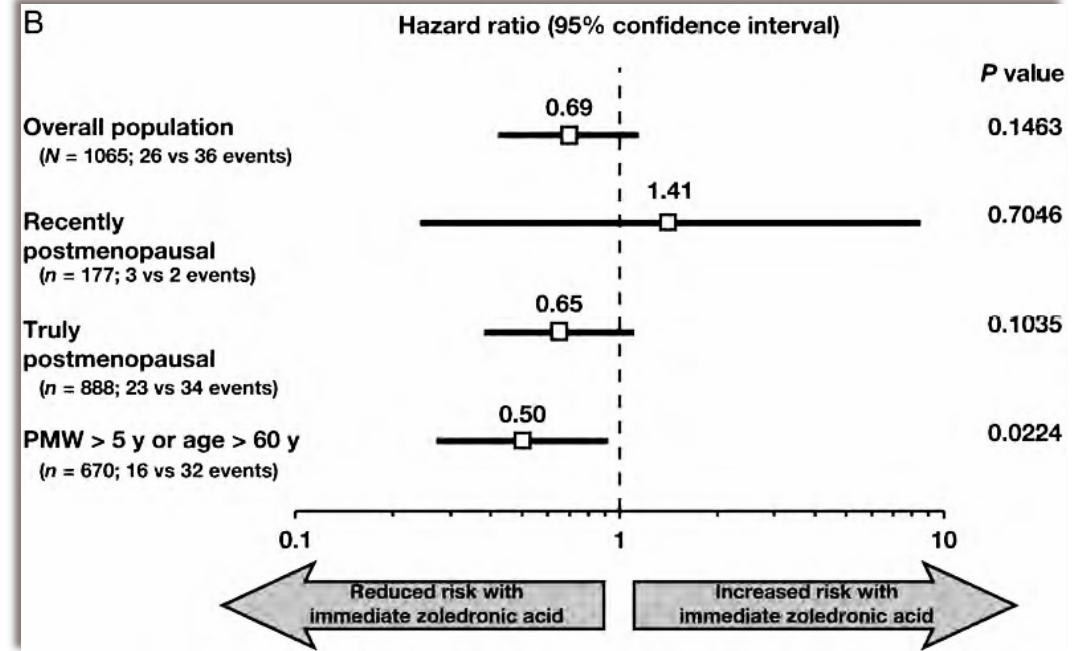




Disease free survival



Overall survival



Dénosumab

- **Ellis et al JCO 2008 et Br Cancer Res Treat 2009**
- **Essai de phase 3 contrôlé contre placebo :**
 - 252 femmes incluses
 - D-mab 60 mg tous les 6 mois pendant 2 ans
 - évaluation DMO, marqueurs, fractures, effets secondaires
- **Augmentation DMO de 7,6% à 2 ans**
- **Diminution des marqueurs du remodelage**
- **Pas de conclusion sur les fractures ; bonne tolérance**

Recommandations de pratique clinique

- **Mesure de DMO en début de traitement**
- **Évaluation des facteurs de risque (score FRAX)**
- **Mesures générales toujours importantes : ajuster calcium et vitamine D, recommander activité physique, éliminer autres facteurs**
- **Indication d'un bisphosphonate (déno sumab) : tenir compte de l'âge, des antécédents de fracture, de la DMO, des autres facteurs de risque (FRAX)**

BMD assessment by DXA and FRAX algorithm for the evaluation of clinical risk factors*

Calcium, PTH and 25-OH-Vitamin D Levels, (Markers of bone turnover)

Post-menopausal women with T-score < -2.5 or < -1.5 + ≥ 1 clinical risk factor or T-score < -1.0 + ≥ 2 clinical risk factors or FRAX 10-year risk of hip fracture $\geq 3\%$

Post-menopausal women with history of personal fragility fracture (any site) or Age ≥ 75 years old (irrespective to BMD)

Pre-menopausal women with ovarian suppression undergoing tamoxifen or AI therapy with T-score < -1.0 or presence of ≥ 1 vertebral fracture or history of fragility fracture (any site, irrespective to BMD)

Ca
D
Ex

Antiresorptive treatment with zoledronic acid 4mg i.v. every 6 months denosumab s.c., or possibly oral bisphosphonates (with caution to patients compliance to therapy) for the entire period of AI treatment