

**CANCERS DU SEIN**  
**stratégies thérapeutiques 1L et 2L**  
**cancer du sein HER2- et HER2+**  
**métastatique**

**Pr Jean-Philippe SPANO**  
**Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris**  
**IUC/UPMC**

- **Disclosure form:**
- **Consultant or advisory role (fees) from Cephalon, TEVA Pharma, Roche, MSD, Merck-Serono, Sanofi, Amgen, GSK, Leo Pharma and Gilead**

# **Situation métastatique : Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne**

# Approche classique en phase métastatique

---

- **La réalité :**

- Métastases synonymes d'incurabilité
- Stratégie palliative (spécifique) dominée par le phénotype tumoral (RH, HER2)

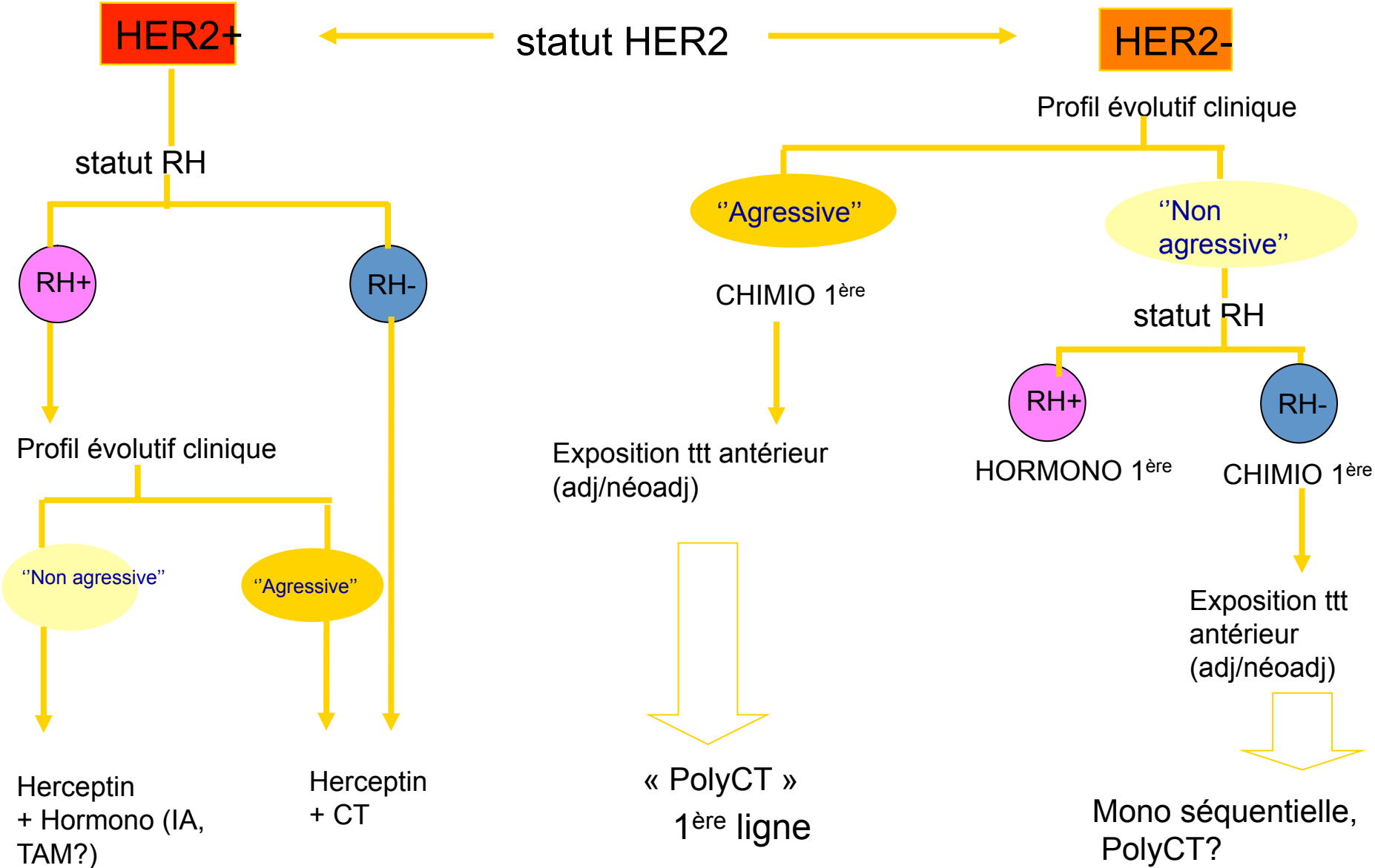
- **Un objectif :**

Permettre une vie la plus proche de la normale, la plus longue possible, sans symptômes et avec le moins possible d'effets toxiques



Notions intriquées de « qualité » ET de « quantité »

# SEIN METASTATIQUE – 1ère ligne



# Principaux paramètres décisionnels lors de la phase métastatique

---

- **Statut Tumoral**

- **Evaluation de la masse tumorale :**

- Nombre de sites métastatiques
    - Volume tumoral

- **Profil évolutif Tumoral :**

- Nature des sites métastatiques (viscéral vs non viscéral ???): **menace vitale !!!**
    - Cinétique d'évolutivité tumorale (appréciée cliniquement et biologiquement)
    - Intervalle libre avant rechute (notion d'agressivité et de résistance)

- **Statut d'Hormonodépendance**

- **Expression des Récepteurs Hormonaux (ER, PR)**

- **Statut HER 2 +++**

- Expositions antérieures thérapeutiques (adjuvant/néoadjuvant et phase antérieure en situation métastatique)

- Profil de la patiente (droits et préférences)

# Critères classiques de définition de l'agressivité de la maladie métastatique

---



« Maladie agressive »

- Symptomatique +++ (hors M+ osseuse)
- D'évolution rapide
- Délai de rechute < 2ans
- Forte masse tumorale
  - sites métastatiques viscéraux impactant la physiologie
  - multiplicités des sites

# Critères classiques de définition de la non agressivité de la maladie métastatique

---



« Maladie non agressive »

- Peu ou asymptomatique
- D'évolution lente
- Délai de rechute > 2 ans (5ans ?)
- Pauci-métastatique



# Critères de choix de traitement après échec d'une HT de 1<sup>ère</sup> ligne

DÉLAI AVANT PROGRESSION HT DE 1<sup>ÈRE</sup> LIGNE < 4-6 MOIS OU RECHUTE SOUS TT ADJUVANT AVEC IL < 24 MOIS

NON

OUI

*Perturbations hépatiques  
LDH évolutives,  
Symptomes ++  
Souhait de la patiente*

**HORMONOSENSIBILITÉ**

*PRÉSENTATION CLINIQUE NON OU  
PEU SYMPTOMATIQUE*

**CHIMIOTHÉRAPIE**

OUI: RO ET DOR NON PRIORITAIRES  
HORMONOSENSIBILITÉ +++

NON: DOR/RO +++

Fulv HD / Exe

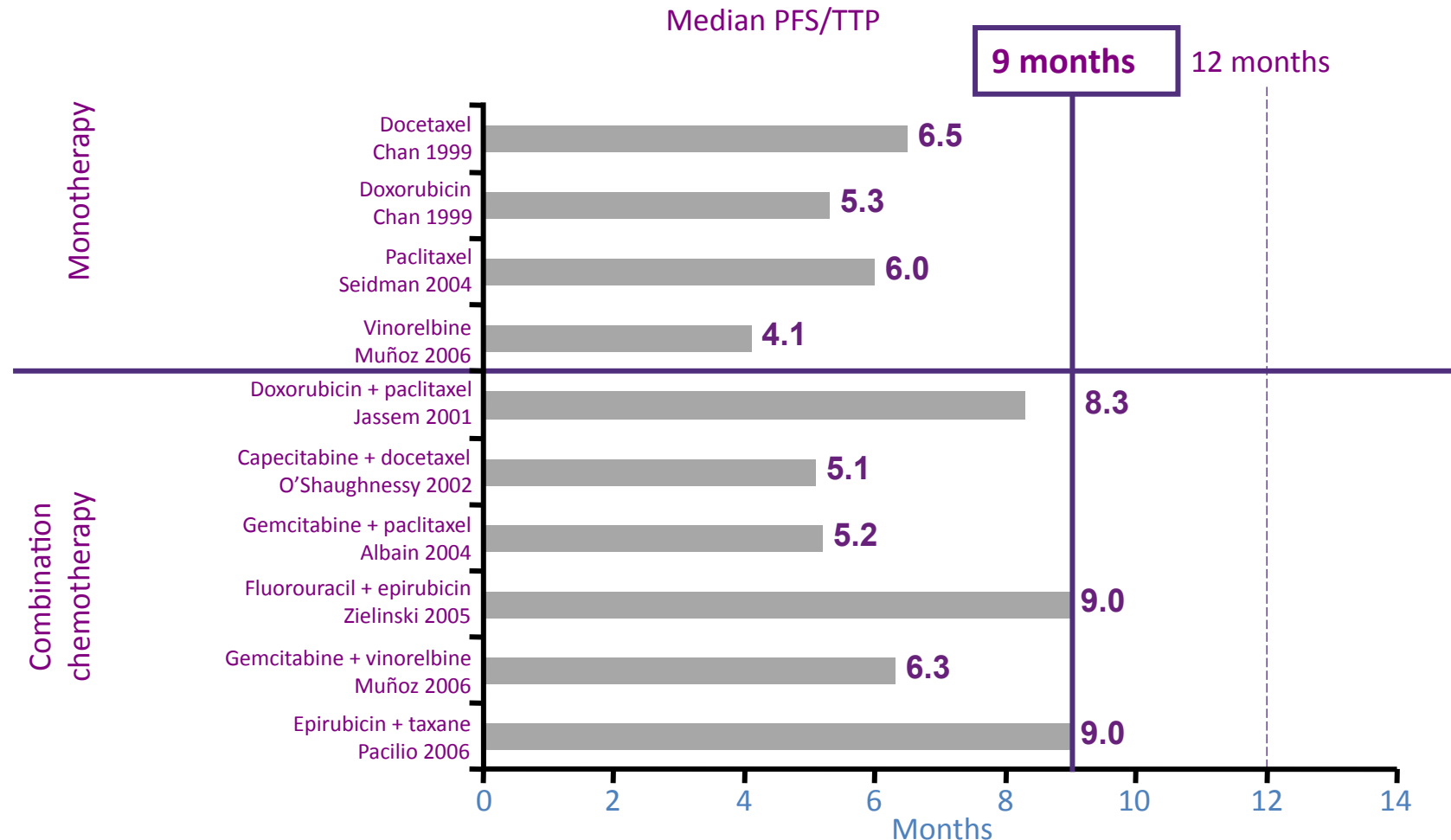
Exe +  
Everolimus

CT orale  
(cape+beva,)

CT 'CONVENTIONNELLE'  
(pacli-beva, FEC, TXT, NVB)

**Situation métastatique :  
Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne  
HER2-:  
existe-t-il des RECO?**

# PROTOCOLES TRADITIONNELS EN PREMIÈRE LIGNE: UN PLATEAU EN TERMES D'EFFICACITÉ: 8 À 9 MOIS DE SSP

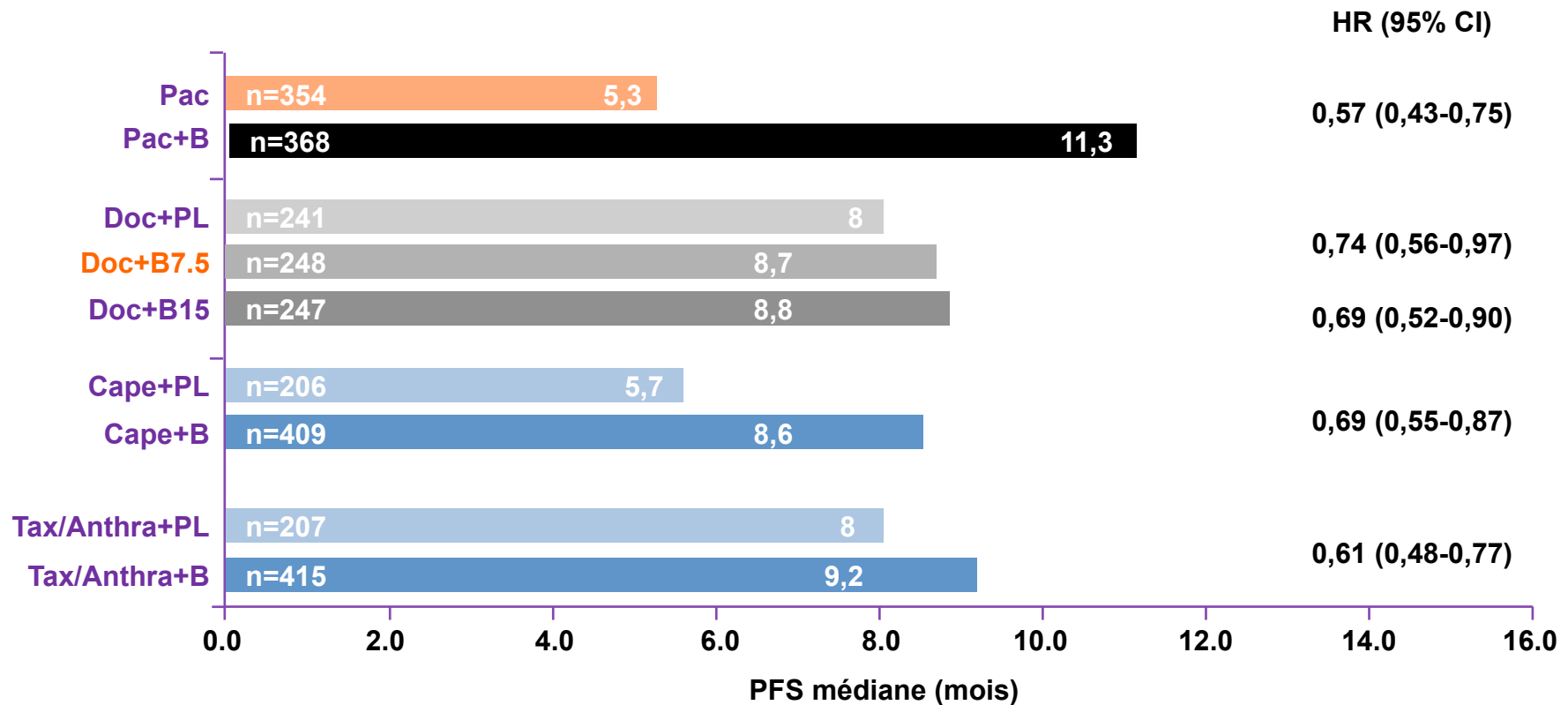


PFS = progression-free survival; TTP = time to progression

**En Pratique clinique quotidienne: RO: 30 à 40%/ SSP: 5 à 8 mois**

# 1<sup>ère</sup> ligne métastatique : méta-analyse des 3 essais randomisés avec bevacizumab

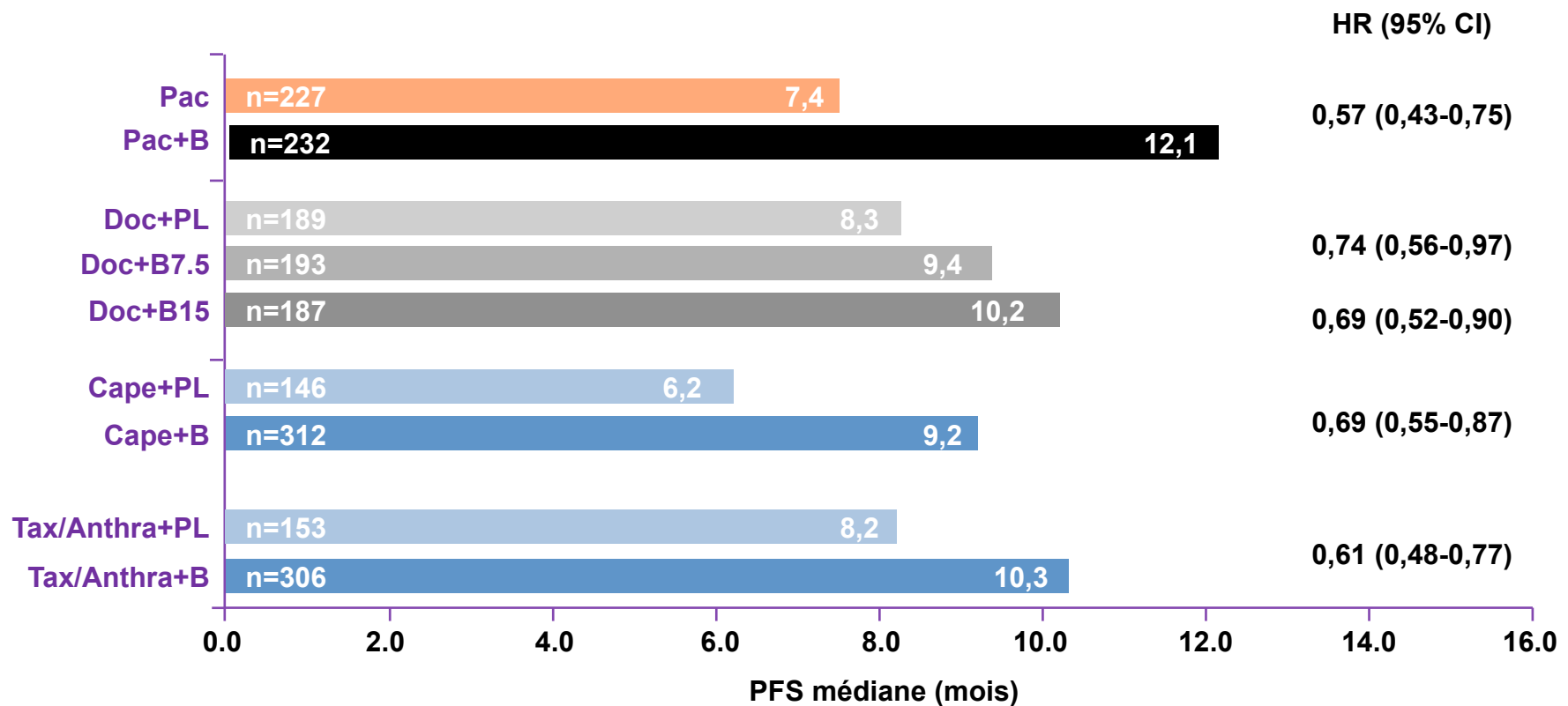
## PFS population globale



- O'Shaughnessy J. *et al.*, SABCS 2009, Abs 207

# 1<sup>ère</sup> ligne métastatique : méta-analyse des 3 essais randomisés avec bevacizumab

## PFS tumeurs RH+



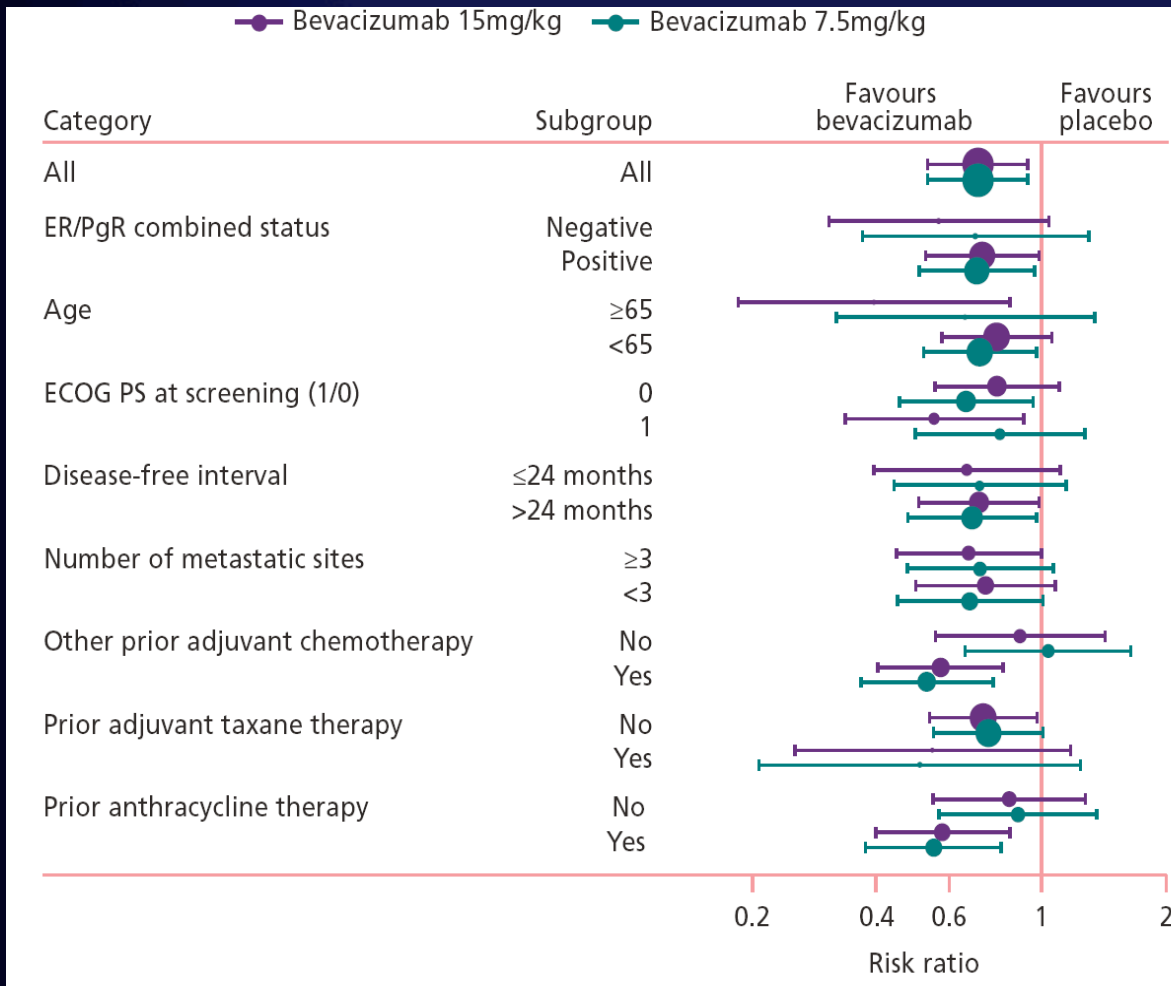
- O'Shaughnessy J. *et al.*, SABCS 2009, Abs 207

*Bevacizumab*  
Cancer du sein métastatique HER2- 1<sup>ère</sup> ligne

*Traitement de maintenance*



# Traitement de maintenance par bevacizumab AVADO



Survie sans progression  
Patientes ayant arrêté  
le docétaxel  
et ayant reçu ≥ 1 dose de  
bevacizumab / placebo  
(groupe B)

# *Traitement de maintenance par bevacizumab*

- Conclusion

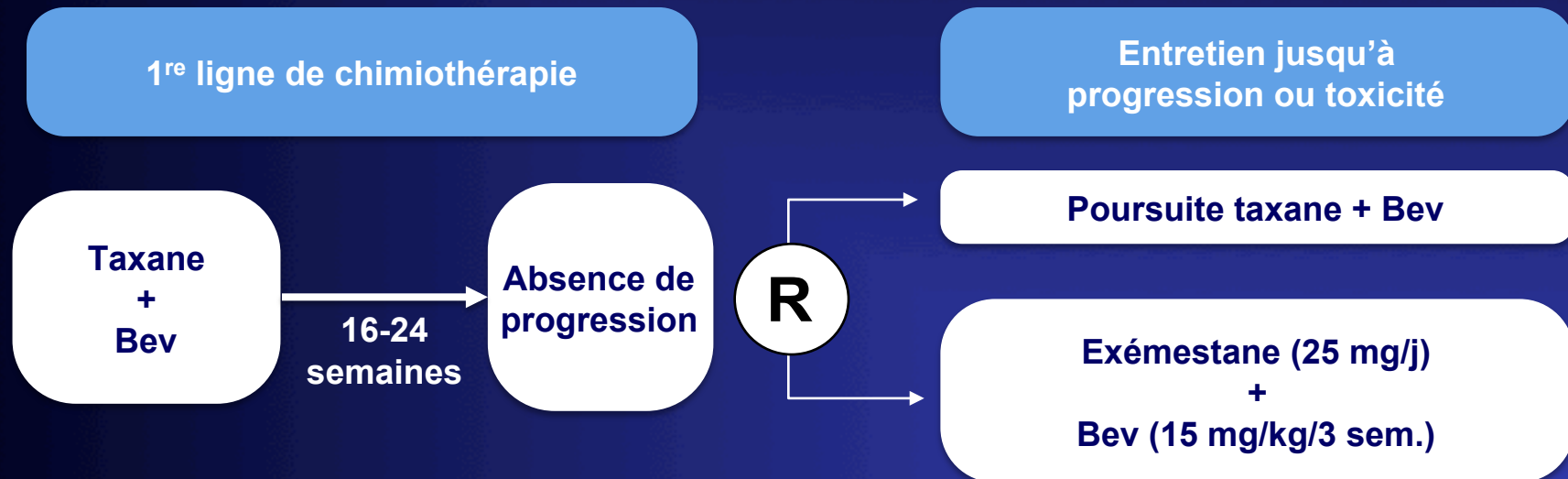
- Le traitement de maintenance par bevacizumab en monothérapie après arrêt docétaxel semble retarder la progression de la maladie ou le décès comparé au placebo.
- Le bénéfice clinique obtenu par bevacizumab peut être optimisé par un traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie.





# Étude AROBASE

- Étude multicentrique, randomisée, de phase III, ouverte du groupe GINECO
- Exémestane (E) et bevacizumab (Bev) comme traitement d'entretien chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique (MBC) traitées en 1<sup>re</sup> ligne par paclitaxel



- Première ligne de chimiothérapie

- Taxane

- Paclitaxel : 80-90 mg/m<sup>2</sup> pour 3 sem./4 cycles de 28 j
- Docétaxel : 75 mg/m<sup>2</sup>/3 sem.

- Bevacizumab

- 10 mg/kg 2 sem. ou 15 mg/kg/3 sem.

- Stratification

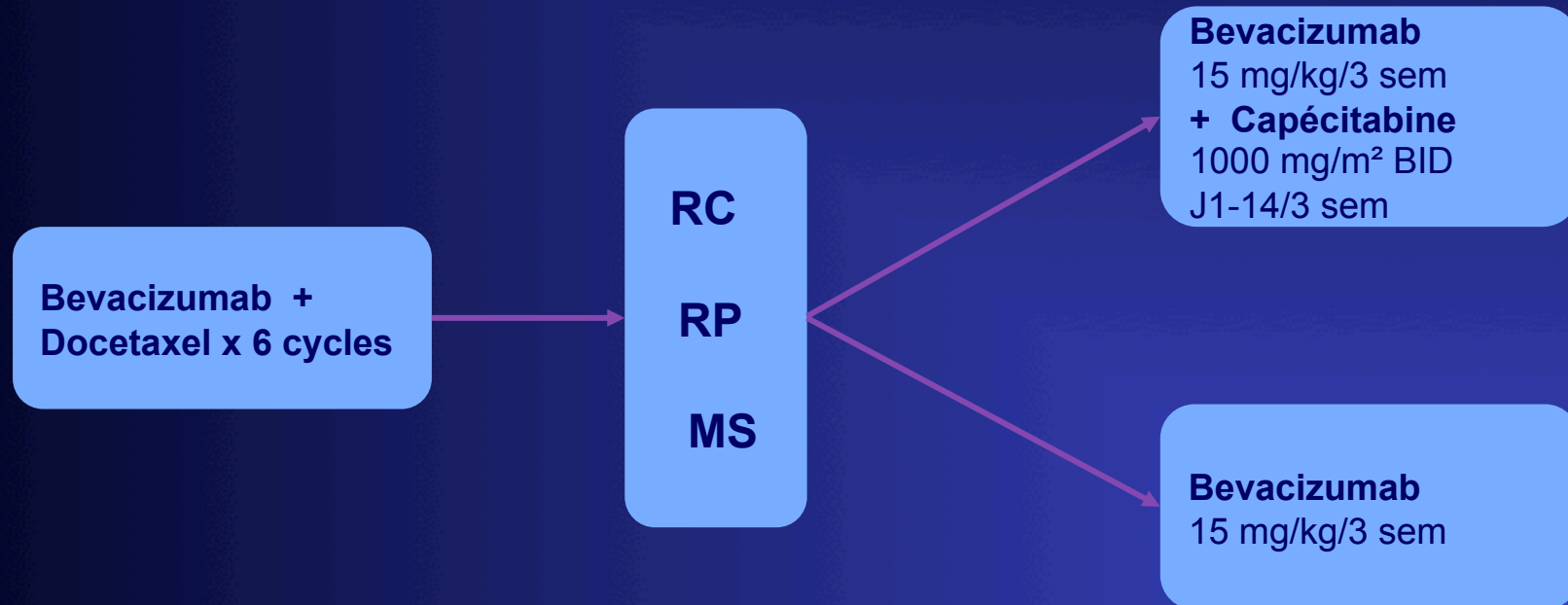
- Site investigateur
- Exposition antérieure à un inhibiteur de l'aromatase
- Faible sensibilité à un traitement hormonal antérieur
- Statut ménopausique

# IMELDA

## Design de l'étude

ESMO 2014

Cancer du sein métastatique HER2-négatif n'ayant pas progressé pendant un traitement de première ligne métastatique par docetaxel + bevacizumab



# IMELDA

## Méthodologie

ESMO 2014

- Phase III, prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert.
- Promoteur : Roche
- Objectif principal : Evaluer si le traitement de maintenance par bevacizumab + capécitabine *versus* bevacizumab seul améliore la SSP chez des patients présentant une réponse ou une maladie stable après bevacizumab + docétaxel.
- Objectifs secondaires :
  - Phase initiale : RO, bénéfice clinique, tolérance
  - Période de maintenance : RO, bénéfice clinique, qualité de vie, TTP, SG, tolérance.
- 360 patientes en phase initiale et 290 en phase de maintenance
- 14 centres français
- Inclusions terminées. Patients en suivi.

ESMO 2014

# TANIA

## Design de l'étude

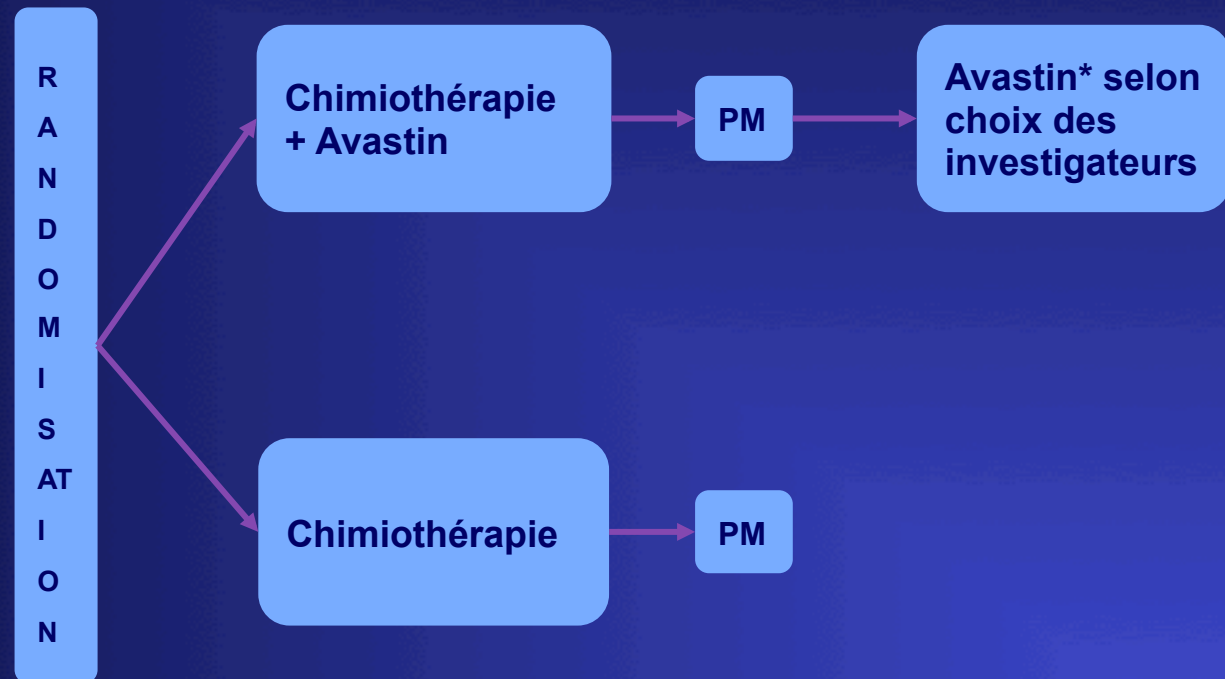
Cancer du sein localement récidivant ou métastatique progressant après une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par chimiothérapie + bevacizumab

### CSm préalablement traité par Avastin

Minimum 12 semaines d'Avastin en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne  
Randomisation 1 :1

### Stratification

- Taxane vs. non-taxane
- Intervalle sans Avastin (< 3 vs ≥ 3 mois)
- RE/RP+ vs. triple négatif



# TANIA

## Méthodologie

ESMO 2014

- Phase III, internationale, multicentrique, ouverte, à deux bras, randomisée.
- Promoteur : Roche
- Objectif principal : Déterminer le bénéfice clinique de la poursuite ou de la réintroduction de bevacizumab associé à une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne, après progression suite à 1<sup>ère</sup> ligne chimiothérapie + bevacizumab.  
SSP en 2<sup>ème</sup> ligne
- Objectifs secondaires : SSP > 2<sup>ème</sup> ligne et sous-groupes, RO, SG, qualité de vie, tolérance.
- 488 patientes (244 / bras)
- Début de l'essai : janvier 2011
- Inclusions terminées. Patients en suivi.

**Situation métastatique :  
Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne  
HER2+++**

# Trastuzumab

*En association avec le paclitaxel*

## The New England Journal of Medicine

---

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

---

VOLUME 344

MARCH 15, 2001

NUMBER 11



### USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D.,  
VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D.,  
JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.\*

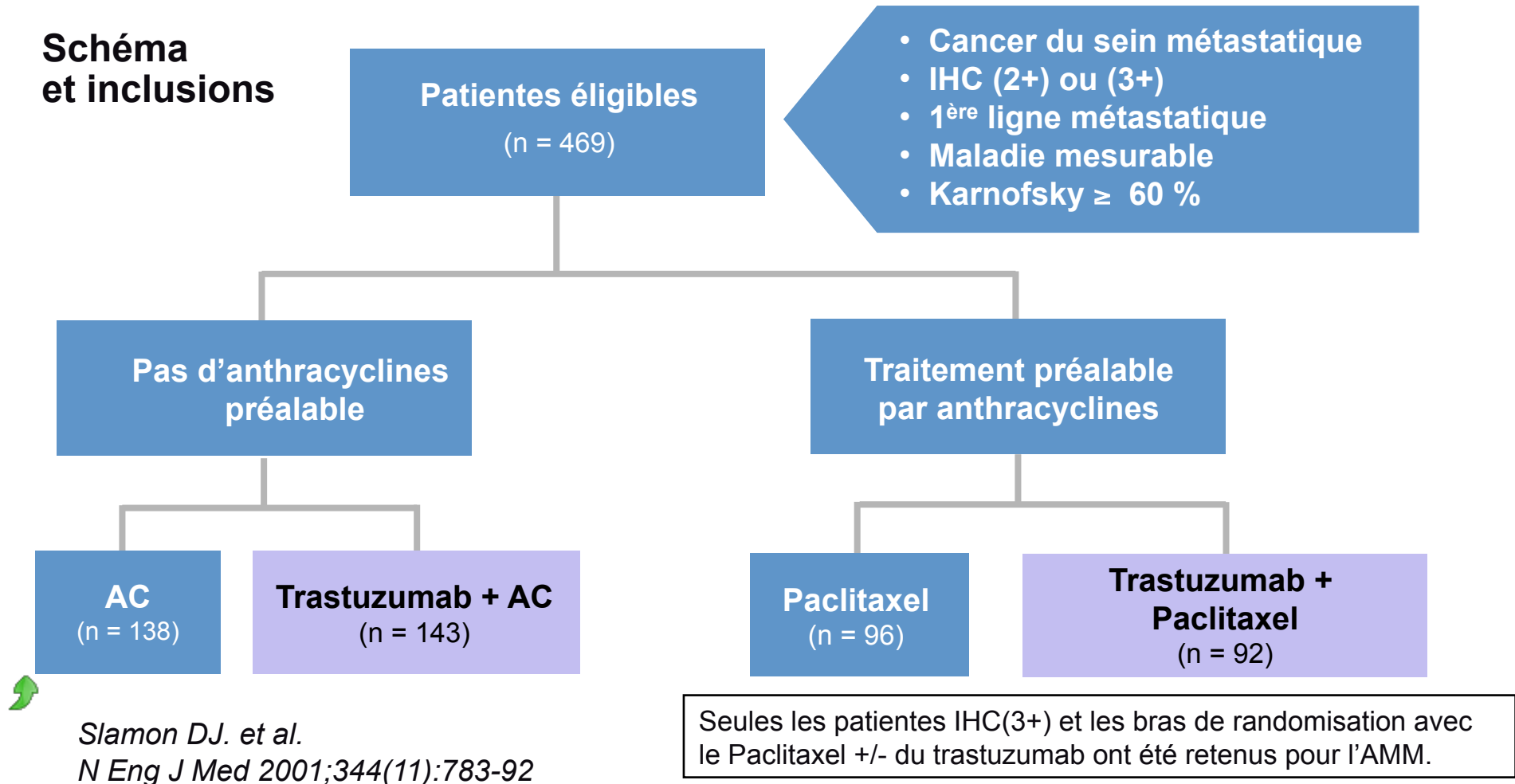


# Trastuzumab en association avec le paclitaxel

1<sup>ère</sup> ligne du MBC HER2+

Etude de phase III multicentrique, randomisée, ouverte

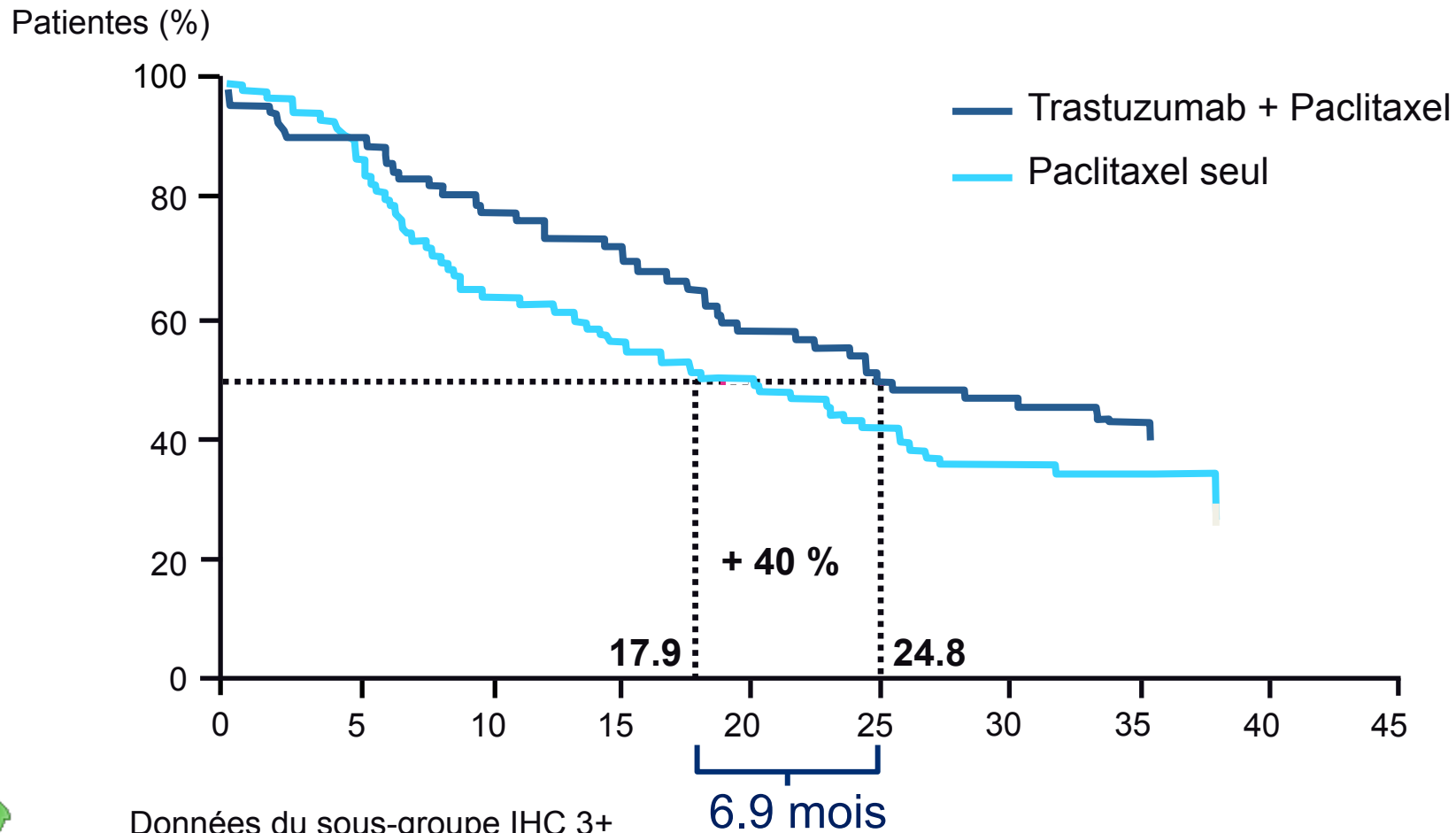
Schéma  
et inclusions





# Trastuzumab + paclitaxel

*Amélioration de la survie globale de 6.9 mois*



Données du sous-groupe IHC 3+  
Suivi médian 30 mois

# Trastuzumab

## *En association avec le docetaxel*

VOLUME 23 · NUMBER 19 · JULY 1 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

### Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group

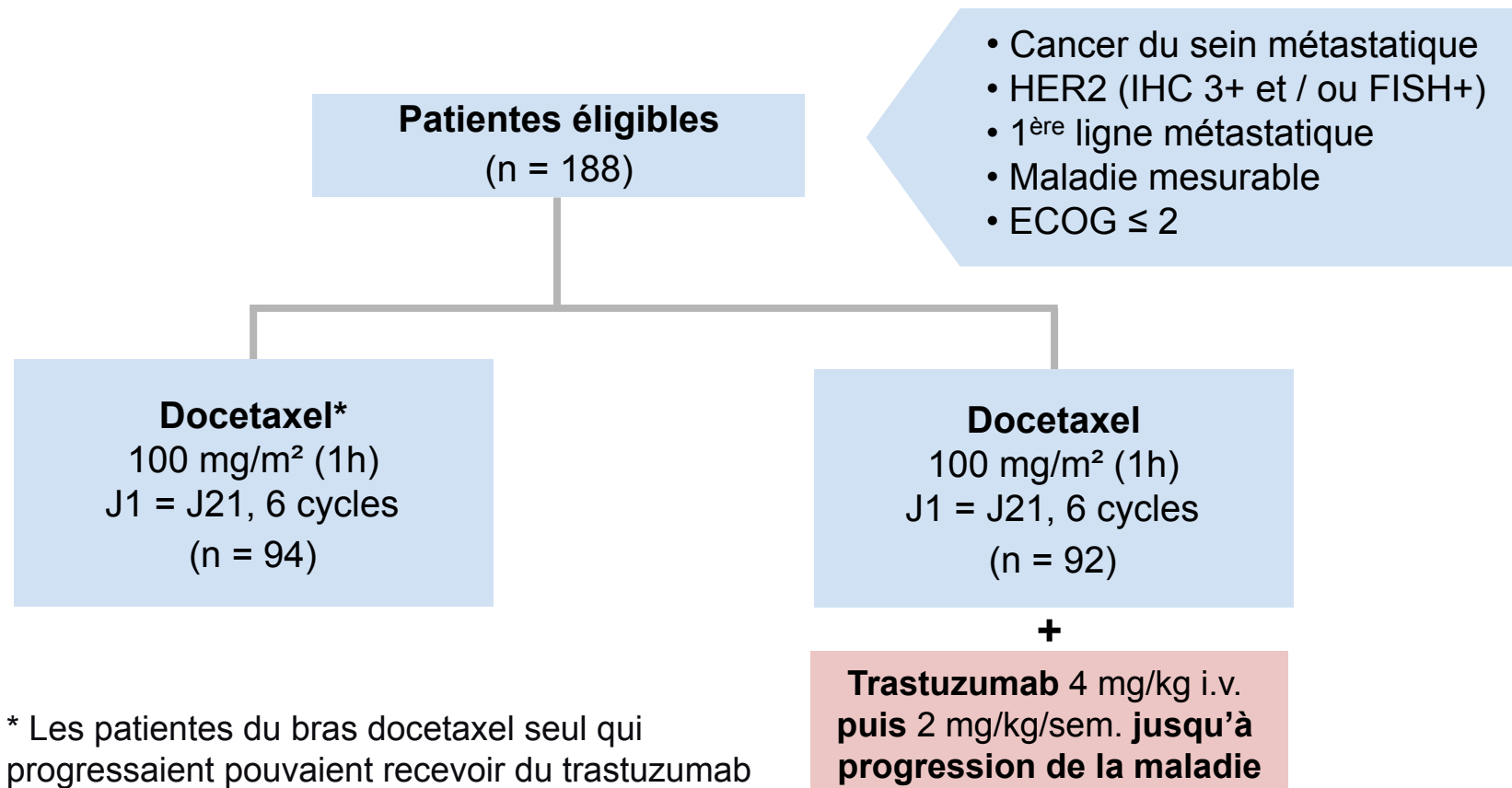
*Michel Marty, Francesco Cignetti, Dominique Maraninchi, Ray Snyder, Louis Mauriac, Michèle Tubiana-Hulin, Stephen Chan, David Grimes, Antonio Antón, Ana Lluch, John Kennedy, Kenneth O'Byrne, PierFranco Conte, Michael Green, Carol Ward, Karen Mayne, and Jean-Marc Extra*



# Trastuzumab en association avec le docetaxel

*1<sup>ère</sup> ligne du MBC HER2+*

Etude de phase II multicentrique, randomisée, ouverte  
Schéma et inclusions

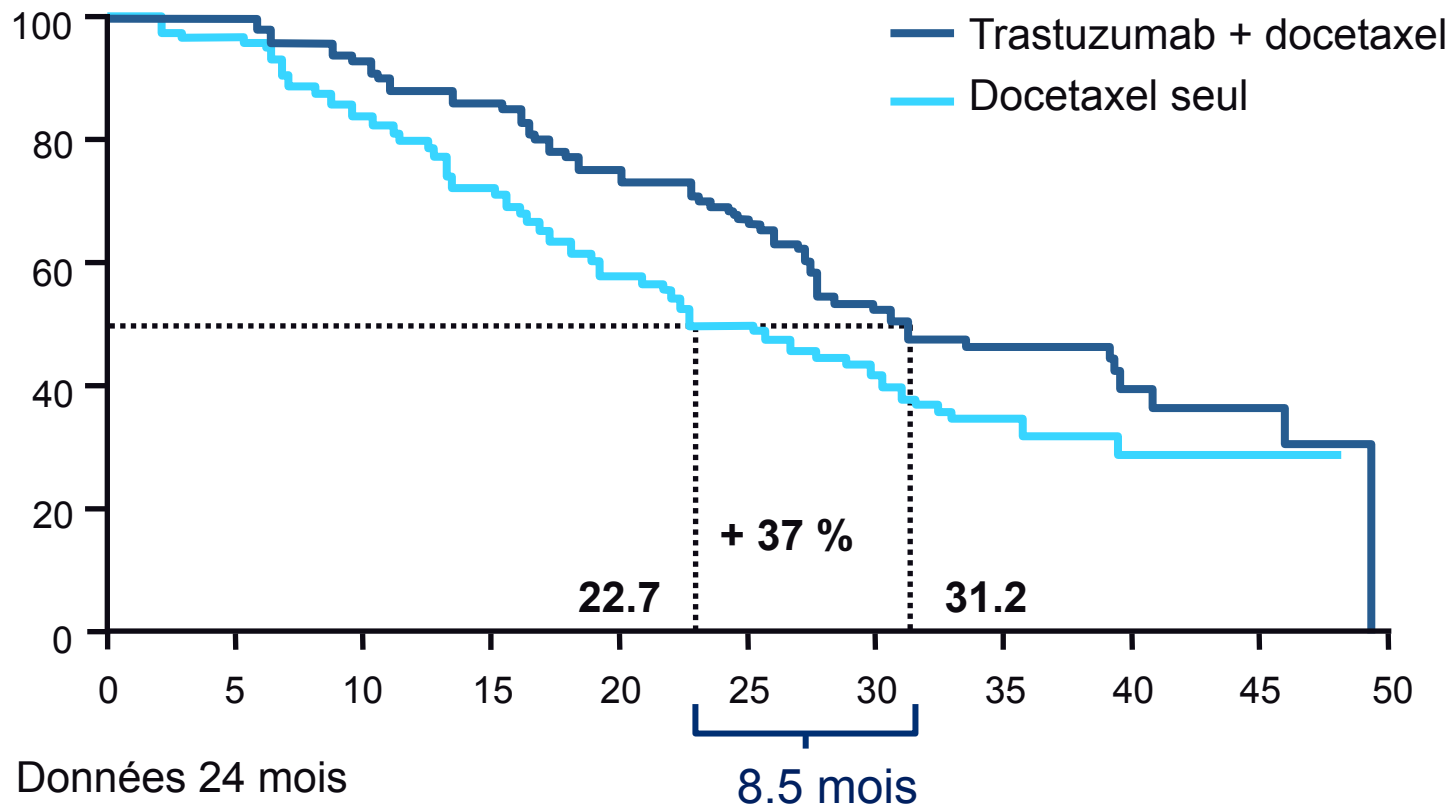


\* Les patientes du bras docetaxel seul qui progressaient pouvaient recevoir du trastuzumab après progression (cross over autorisé).

# Trastuzumab + docetaxel

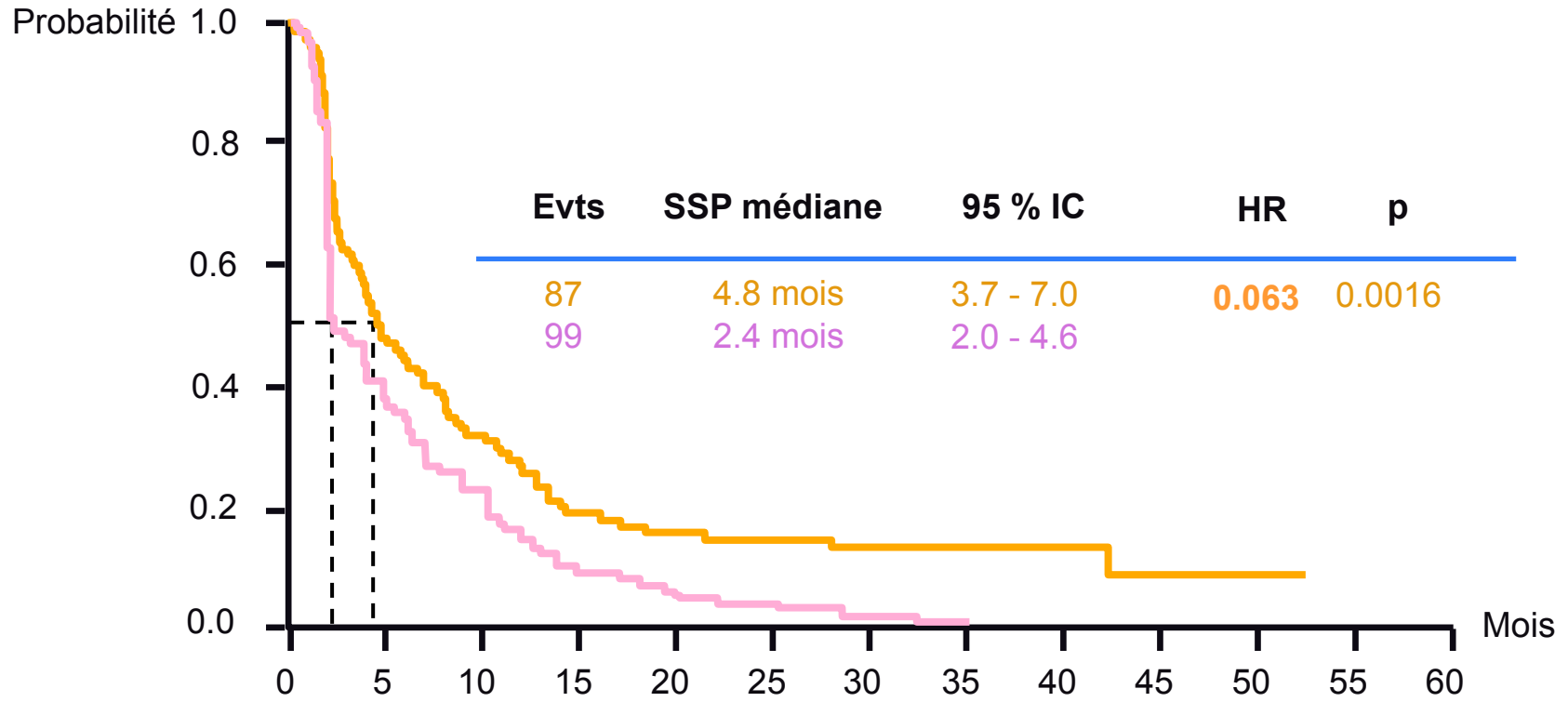
*Amélioration de la survie globale de 8.5 mois*

Patientes (%)



# Association Trastuzumab + hormonothérapie

## TAnDEM : Survie sans progression

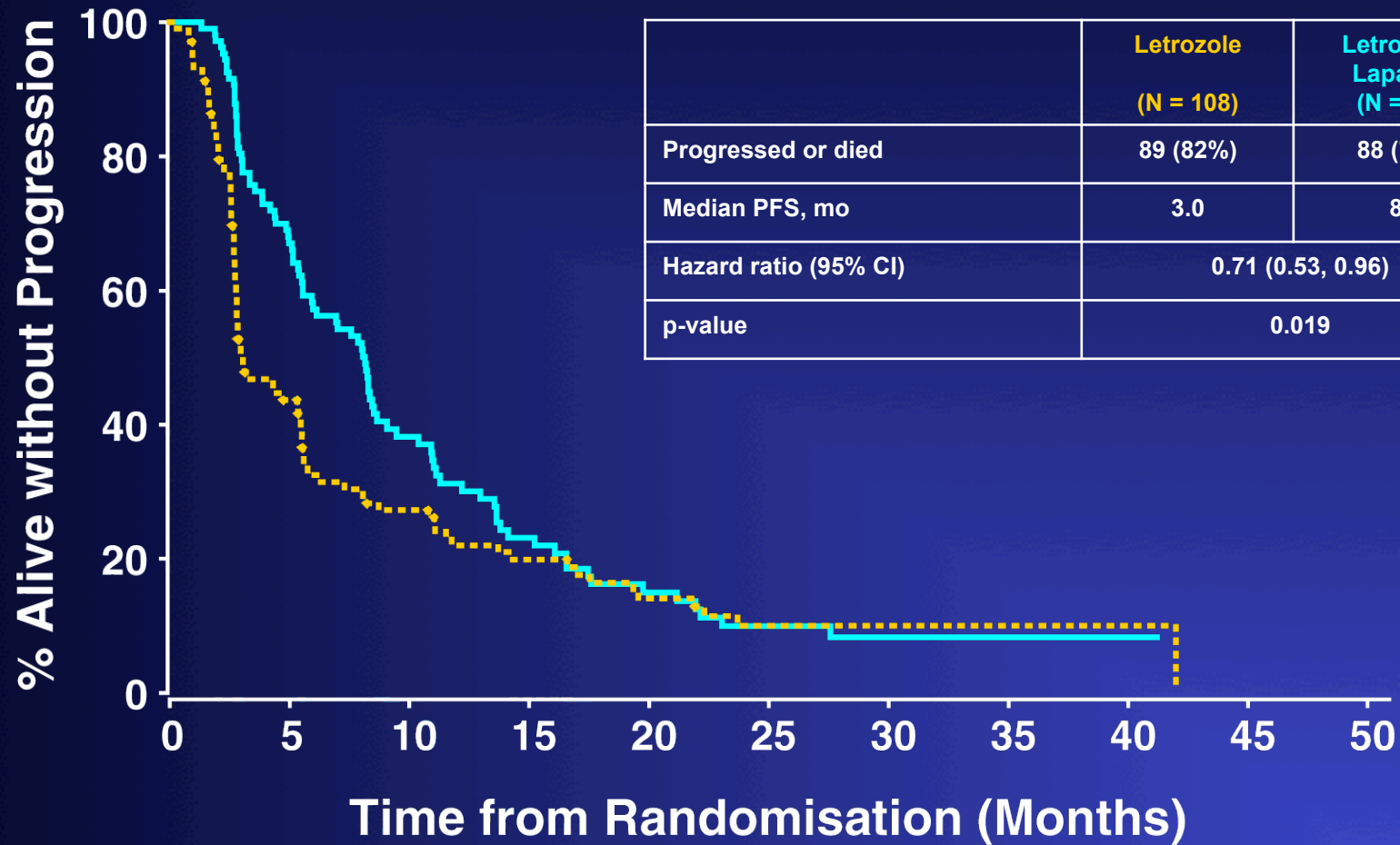


Nbre de patientes

— A + H	103	48	31	17	14	13	11	9	4	1	1	0	0
— A	104	36	22	9	5	4	2	1	0	0	0	0	0



# Progression-Free Survival: HER2+ Population



Pts at risk:

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Let + Lap	111	69	33	20	12	8	4	1	1		
Let	108	43	26	18	12	7	5	2	2		

# Cancer du sein métastatique HER2+ – les acquis

- Traitement de première ligne
- CT+trastuzumab est supérieur à CT seule
- (Slamon et al, 2001; Marty et al, 2003)

The New England  
Journal of Medicine

Copyright © 2003 by the Massachusetts Medical Society  
MARCH 15, 2003

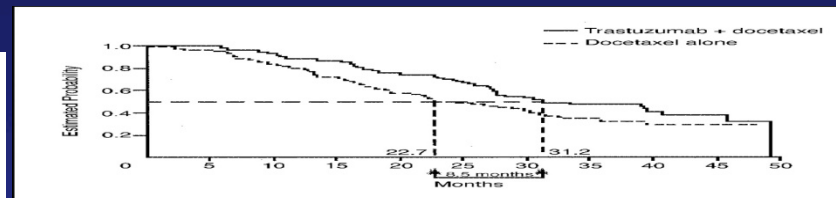
VOLUME 344

NUMBER 11



## USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D., VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D., JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.\*



Marty, M. et al. J Clin Oncol; 23:4265-4274 2005

## Quelle CT ?

- Les taxanes +++ (classique contre-indication des anthracyclines)
- Les taxanes +... (capecitabine, platine = pas d'intérêt évident)
- Essai Hernata, docetaxel-trastuzumab vs vinorelbine-trastuzumab  
= réponse et survie idem  
= Time to treatment failure > dans le bras vinorelbine !!!
- Débuter le traitement anti-HER2 le plus précocément possible
- Pas de données après échec trastuzumab en adjuvant

Courtesy of Goncalves A

# Cancer du sein métastatique HER2+ – les acquis

- *Traitement de première ligne des tumeurs RH+/HER2+*
- HT+ trastuzumab est supérieur à HT seule
  - *Tandem = Anastrozole vs anastrozole-trastuzumab*
    - *(Kaufman, J Clin Oncol 2009)*
- *Bénéfice clinique et survie sans progression supérieurs dans le bras trastuzumab*
- *Pas de différence en survie globale (mais cross over dans 70% des cas)*
- HT+ lapatinib est supérieur à HT seule
  - *EGF 30008 = letrozole +/- lapatinib ou PCB*
  - *(Johnston et al, 2009 J Clin Oncol)*
- *Réponse objective, Bénéfice clinique et survie sans progression supérieurs dans le bras lapatinib*
- *Pas de différence en survie globale (mais cross over)*
- **Pas d'essai prospectif comparant CT-anti HER2 versus HT-anti-HER2 dans les tumeurs RH+/HER2+, mais le traitement de référence de première ligne reste l'association CT-trastuzumab (données de survie globale)**

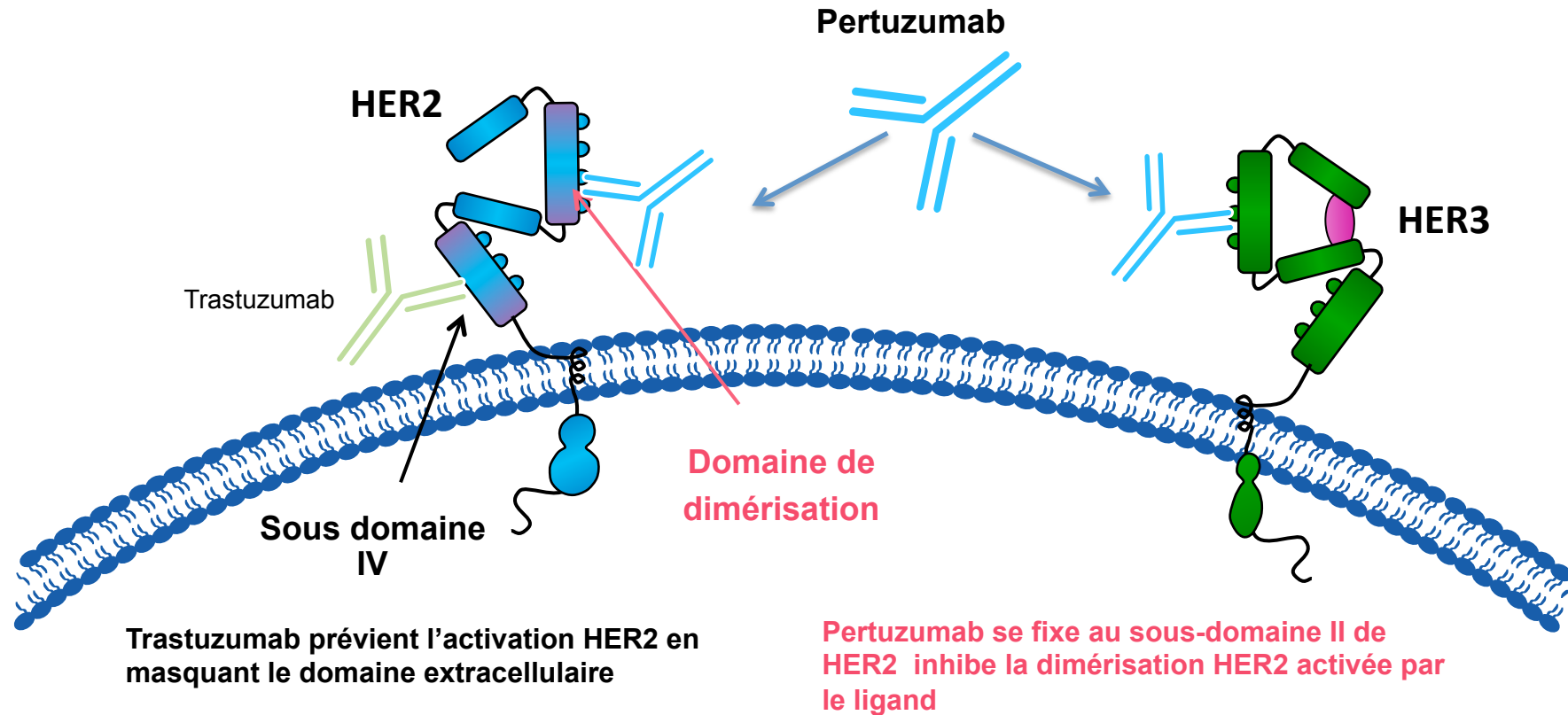


# Pertuzumab

*Actualités et perspectives*

# Mécanisme d'action du Pertuzumab (1,2)

Le Pertuzumab et le Trastuzumab se lient à des épitopes HER2 distincts avec un mécanisme d'action complémentaire



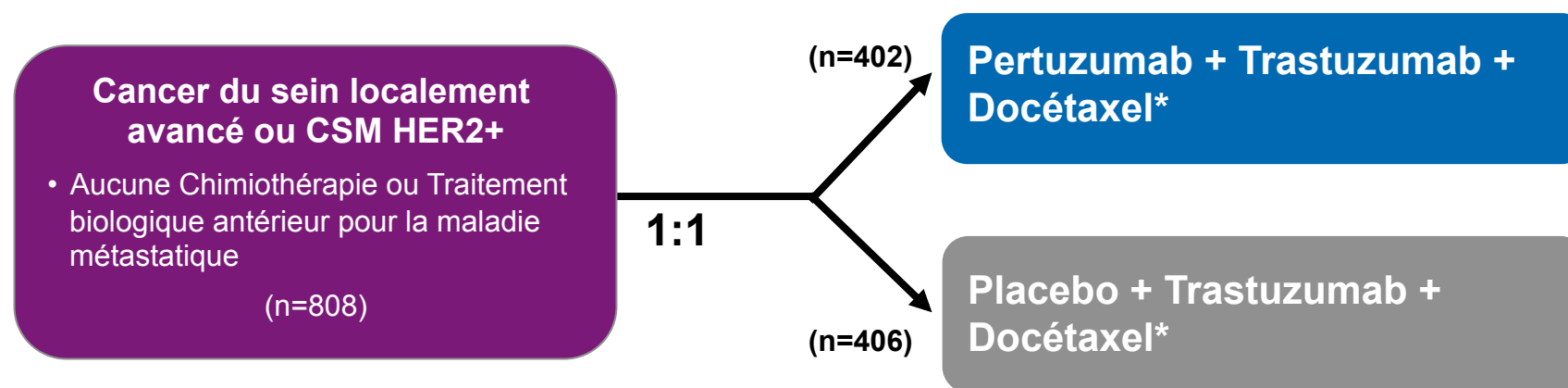
**Le Trastuzumab et le Pertuzumab marquent les cellules cancéreuses pour qu'elles soient détruites par ADCC**

# Etude CLEOPATRA, 2012 <sup>(1)</sup>

1<sup>ère</sup> ligne  
Pertuzumab + T + D

Etude CLEOPATRA de phase III, randomisée, en double aveugle contrôlé par Placebo

## • Design de l'étude



\*Dosage de l'étude (q3w)

Pertuzumab/Placebo : 840 mg en dose de charge puis 420 mg en entretien

Trastuzumab : 8 mg/kg en dose de charge puis 6mg/kg en entretien

Docétaxel : 75 mg/m<sup>2</sup> au deuxième jour du 1<sup>er</sup> cycle puis au 1<sup>er</sup> jour des cycles suivants (100 mg/m<sup>2</sup> si toléré)

## • Critères d'évaluation

### ▪ Critères principaux

- Survie sans Progression évaluée par un Comité de Suivi Indépendant

### ▪ Critères secondaires

- Survie Globale

- Survie sans Progression évaluée par l'investigateur

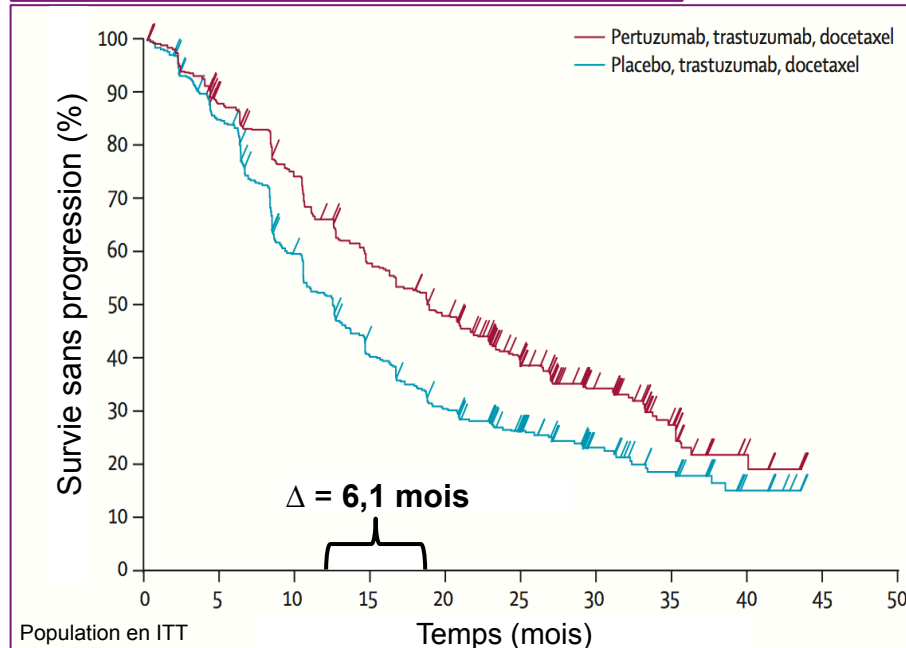
- Taux de réponse objective

- Tolérance

# Résultats d'efficacité (1)

## Critère principal

### Évaluation indépendante de la PFS

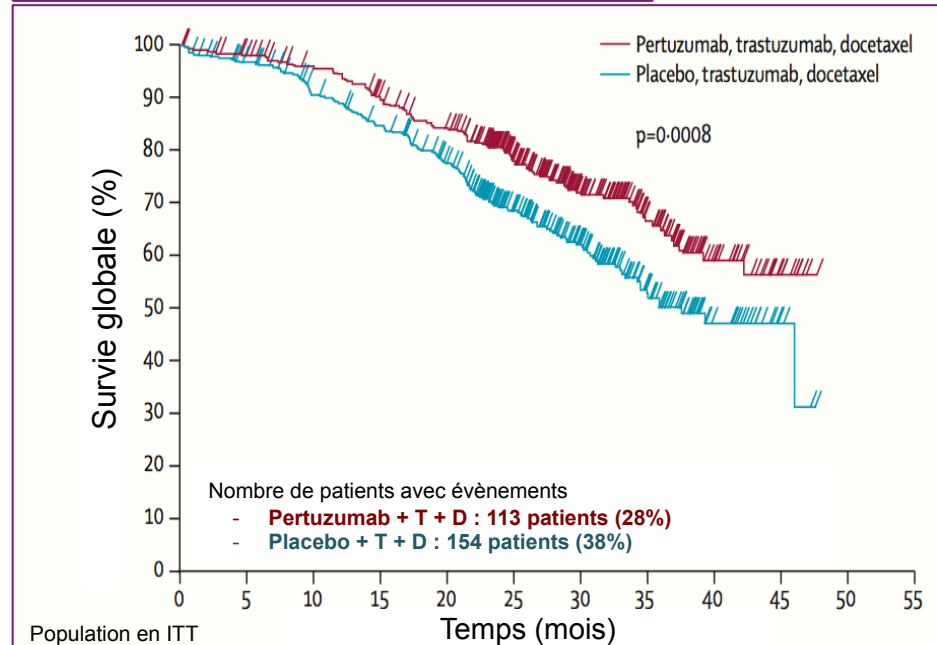


**18,7 mois vs 12,4 mois**

HR = 0,69 ; IC<sub>95%</sub> : [0,58 - 0,81] p<0,0001

## Critère secondaire

### Évaluation de la Survie Globale



**Non Atteinte vs 37,6 mois**

HR = 0,66 ; IC<sub>95%</sub> : [0,52 - 0,84] p=0,0008

**Augmentation de la survie globale avec le Pertuzumab (p=0,0008)**

PFS : Survie sans Progression ; D = Docétaxel; Pla = Placebo; Ptz = Pertuzumab; T= Trastuzumab

1. Swain MS, *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA Study) : Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):461-71.

# CLEOPATRA

## *Tolérance cardiaque*

	<b>Placebo + trastuzumab + docétaxel (n = 397)</b>	<b>Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel (n = 407)</b>
DSVG* symptomatique évaluée par l'investigateur	1,8 %	1,0 %
DSVG* symptomatique revue indépendante	1,0 %	1,0 %
Réduction de la FEVG < 50 % et d'un pourcentage ≥ 10 points depuis l'inclusion	6,6 %	3,8 %

\* DSVG définie comme NYHA III/IV

FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; DSVG, dysfonction systolique ventriculaire gauche



# Tolérance (1)

1<sup>ère</sup> ligne  
Pertuzumab + T + D

Événements indésirables Incidence ≥ 25 % ou différence ≥ 5 % entre les bras	Pertuzumab + Trastuzumab + Docétaxel (n = 407)		Placebo + Trastuzumab + Docétaxel (n = 397)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
<b>Diarrhée</b>	<b>59% (241)</b>	<b>9% (37)</b>	43% (171)	5% (20)
Alopécie	60% (244)	0% (0)	60% (236)	<1% (1)
Neutropénie	4% (16)	49% (200)	4% (15)	46% (182)
Nausée	43% (174)	1% (5)	42% (166)	1% (2)
Fatigue	35% (144)	2% (9)	34% (134)	3% (13)
<b>Rash</b>	<b>36% (146)</b>	<b>1% (3)</b>	<b>23% (91)</b>	<b>1% (3)</b>
Diminution de l'appétit	28% (114)	2% (7)	25% (99)	2% (6)
<b>Inflammation de la muqueuse</b>	<b>26% (106)</b>	1% (6)	19% (75)	1% (4)
Asthénie	25% (100)	2% (10)	29% (114)	2% (7)
Vomissements	24% (98)	1% (6)	23% (91)	2% (6)
Œdème périphérique	24% (97)	<1% (2)	29% (116)	1% (3)
<b>Prurits</b>	16% (66)	0% (0)	10% (39)	0% (0)
Constipation	15% (63)	0% (0)	24% (97)	1% (4)
<b>Neutropénie fébrile</b>	0% (0)	<b>13% (53)</b>	0% (0)	7% (29)
<b>Sécheresse cutanée</b>	<b>11% (43)</b>	0% (0)	5% (18)	0% (0)

**NOUVELLES COMBINAISONS ANTI-HER2**

**et le double blocage**

**et les nouveaux anticorps conjugués**

**Cancer du sein HER2+, en 2<sup>ème</sup> ligne  
métastatique**

## **En 2014...2 ème L.**

**Après échec d'une chimiothérapie préalable à base de trastuzumab-taxanes**

**3 options possibles, validées par un essai contrôlé :**

- capecitabine-lapatinib**
- capecitabine-trastuzumab**
- lapatinib - trastuzumab**



# En 2014... : 1 nouvelle classe thérapeutique !

## Anticorps conjugué (antibody drug conjugate, ADC)

Un cytotoxique, un anticorps spécifique, un agent de liaison

Objectifs :

- délivrer spécifiquement un cytotoxique aux cellules tumorales
- Minimiser les toxicités collatérales
- Exploiter l'activité biologique de l'Ac (fonction de l'Ac...)

**T-DM1 , Kadcylla®**



Gonçalves et al, Bull Cancer, 2012

# Introduction (TDM-1)

- Trastuzumab-DM1 (T-DM1) est un anticorps conjugué (*Antibody-Drug Conjugate (ADC)*) anti-HER2, en développement dans le traitement du cancer du sein HER2-positif<sup>1,2</sup>.
  - T-DM1 associe les propriétés de ciblage HER2 du trastuzumab<sup>3</sup> et la délivrance ciblée d'un composant anti-microtubule hautement efficace DM1<sup>3-5</sup>.
  - Après liaison à HER2, T-DM1 subit une internalisation<sup>6</sup> résultant en une libération intracellulaire du DM1.

Target expression: HER2

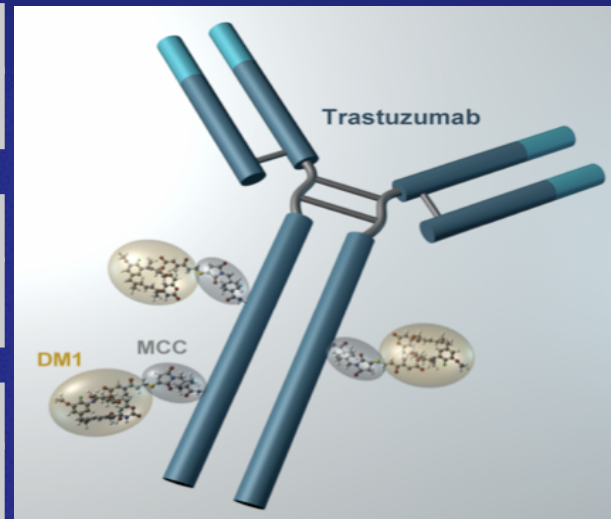
Monoclonal antibody: Trastuzumab

Cytotoxic agent: DM1

Highly potent cytotoxic agent

Linker: MCC

Systemically stable



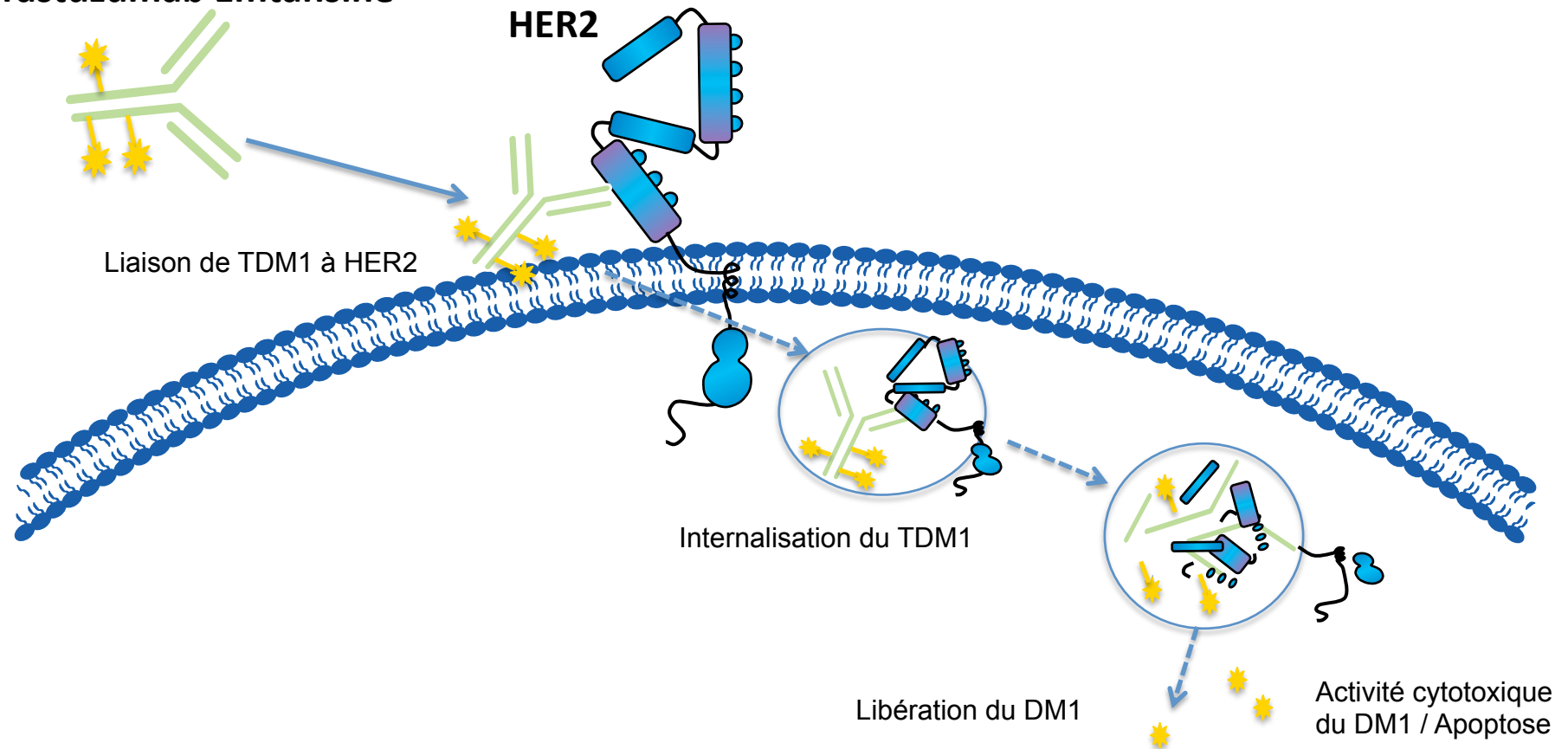
average drug:antibody ratio  $\approx$ 3.5:1

1. Krop I. et al. *J Clin Oncol* 2008. 28:2698-2704  
2. Burris HA. et al. *J Clin Oncol*, 2010, in press 2010  
3. Lewis Phillips et al. *Cancer Res.* 2008. 68:9280-90.

4. Junttila TT. et al. *Breast Cancer Res Treat*, 2010  
5. Remillard S. et al. 1975. *Science* 189:1002–1005.3.  
6. Austin CD. et al. 2004. *Mol Biol Cell* 15(12):5268–5282.

# Mécanisme d'action du Trastuzumab Emtansine (1)

## Trastuzumab Emtansine



Le Trastuzumab Emtansine **conjugué le mécanisme d'action du trastuzumab et celui du DM1**

**Action ciblée et synergique du TDM1 sur la cellule tumorale**

=> chacun de ses 3 composants joue un rôle déterminant

Etude EMILIA, 2012 <sup>(1)</sup>

Etude EMILIA de phase III internationale, multicentrique (213 centres dans 26 pays), randomisée, en ouvert

- **Design de l'étude**

**Cancer du sein localement avancé ou CSM HER2+**

- En 2<sup>ème</sup> ligne métastatique après un traitement antérieur par taxane et trastuzumab
- En rechute précoce pendant ou suite à un traitement adjuvant

(N=991)

1:1

(n=495)

**Kadcyla®**

3,6 mg/kg IV toutes les 3 semaines  
(Jour 1 du cycle de 21 j)

(n=496)

**Lapatinib**

1250 mg/j voie orale 1x/j  
(Jours 1 à 21 du cycle de 21 j)

+

**Capécitabine**

1000 mg/m<sup>2</sup> voie orale 2x/j  
(Jours 1 à 14 du cycle de 21j)

TDM1 et lapatinib + capécitabine ont été administrés jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

- **Critères d'évaluation**

- **Critères principaux**

- **Survie sans Progression** évaluée par un comité de revue indépendant
- Survie globale
- Tolérance

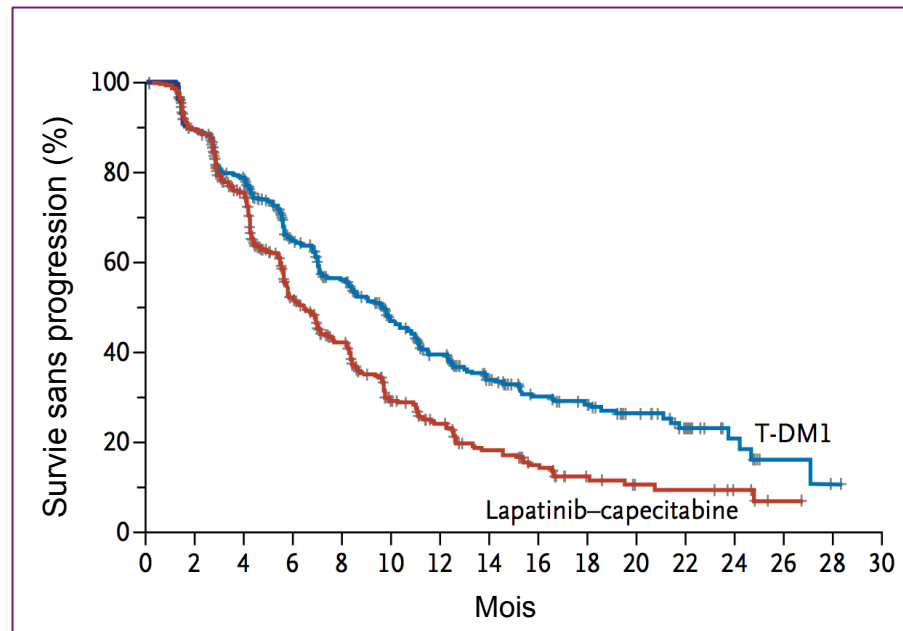
- **Critères secondaires**

- Survie sans Progression évaluée par l'investigateur
- Taux de réponse objective, réponse complète et réponse partielle
- Durée de la réponse objective

# Résultats d'efficacité (1)

## Critère co-primaire

### Évaluation indépendante de la PFS

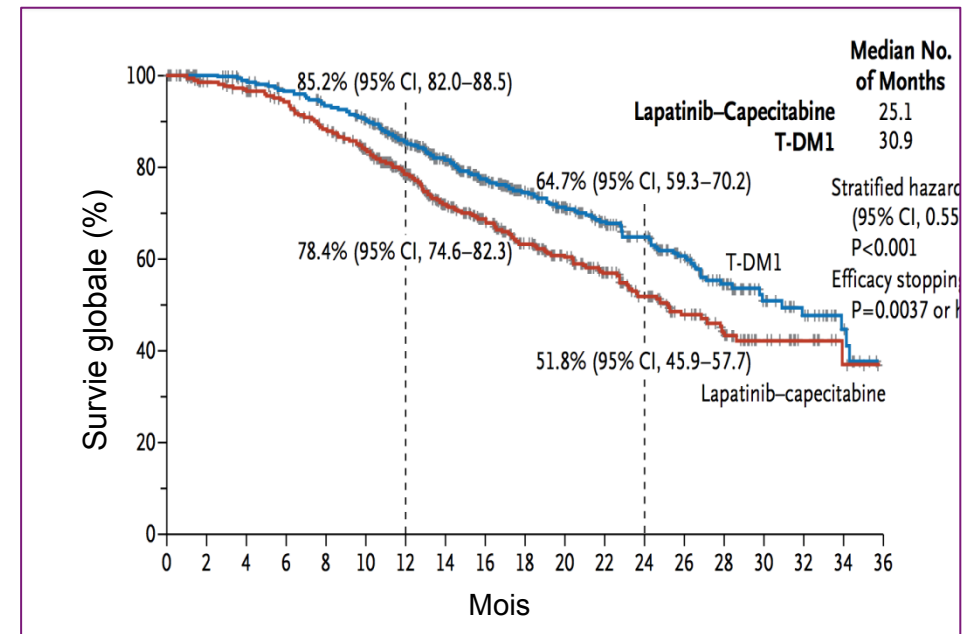


**9,6 mois vs 6,4 mois**

HR = 0,65 ; IC<sub>95%</sub> : [0,55 - 0,77] p<0,001

## Critère co-primaire

### Survie Globale



**30,9 mois vs 25,1 mois**

HR = 0,68 ; IC<sub>95%</sub> : [0,55 - 0,85] p<0,001

**Augmentation de la survie globale avec le Trastuzumab Emtansine (p<0,001)**

## Tolérance (1)

Evénements indésirables cliniques et biologiques (EI grade ≥3 avec incidence ≥2%)	T-DM1 (n=490)		Cap + Lap (n=488)	
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
Diarrhée	23,3%	1,6%	79,7%	20,7%
Syndrome mains-pieds	1,2%	0,0%	58,0%	16,4%
Vomissements	19,0%	0,8%	29,3%	4,5%
Asthénie	35,1%	2,4%	27,9%	3,5%
Nausées	39,2%	0,8%	44,7%	2,5%
Hypokaliémie	8,6%	2,2%	8,6%	4,1%
Inflammation des muqueuses	6,7%	0,2%	19,1%	2,3%
Neutropénie	5,9%	2,0%	8,6%	4,3%
<b>AST augmentées</b>	22,4%	<b>4,3%</b>	9,4%	0,8%
<b>ALT augmentées</b>	16,9%	<b>2,9%</b>	8,8%	1,4%
<b>Anémie</b>	10,4%	<b>2,7%</b>	8,0%	1,6%
<b>Thrombocytopénie</b>	28,0%	<b>12,9%</b>	2,5%	0,2%

\* La population pour l'analyse de la tolérance inclut tous les patients qui ont reçu au moins une dose des traitements étudiés.

# Algorithme 2014 ?

Récidive > 12 mois après fin TTZ

Docetaxel – TTZ – PTZ  
(AMM EMA/FDA)

T-DM1  
(AMM FDA /EMA)

Lapatinib-TTZ (AMM) puis cape-TTZ  
Ou cape lapa (AMM) puis CT-TTZ/CT  
Ou cape-TTZ (PTU) puis Lapatinib-TTZ(AMM)

Récidive sous ou dans les 6 mois après fin TTZ

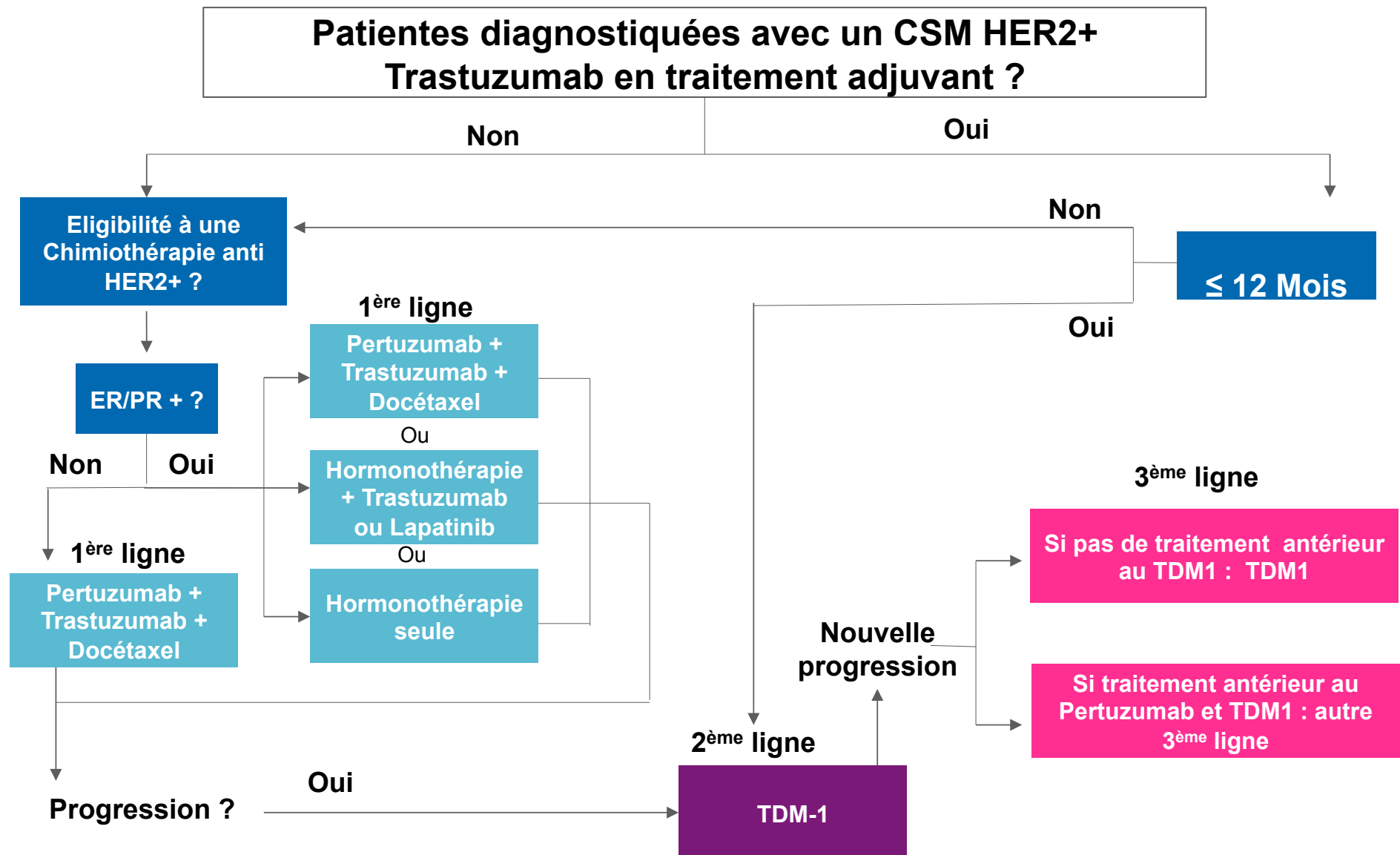
T-DM1  
(AMM FDA /EMA)

capecitabine-lapatinib (AMM) puis CT-TTZ/CT ou  
Lapa-TTZ (AMM) puis cape-TTZ (PTU)  
ou  
capecitabine-TTZ (PTU) puis Lapa-TT (AMM)

Autres : HT-AH2 (AMM),CT-TTZ, CT(AMM)

*D'après Piccart, ASCO 2013*

# Recommandations ASCO 2014 <sup>(1)</sup>



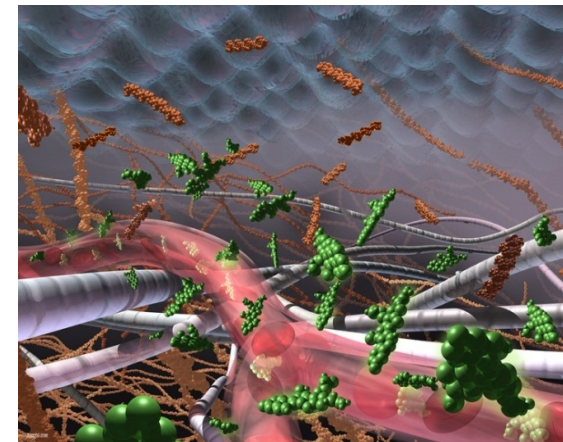
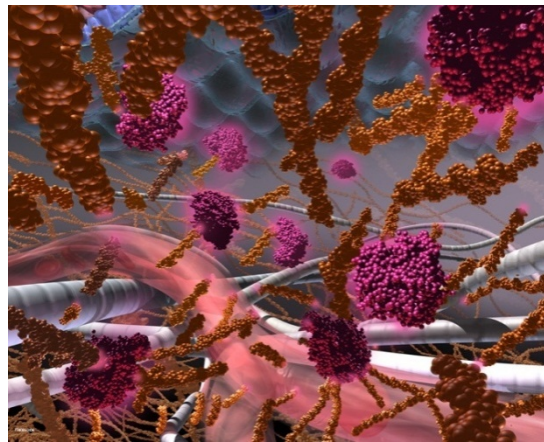
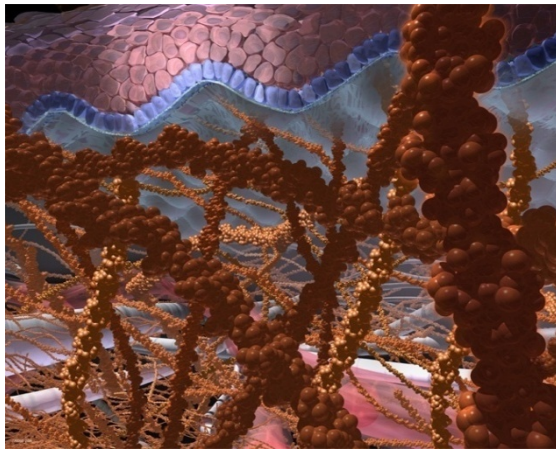


# Trastuzumab

## *Formulation sous-cutanée (SC)*

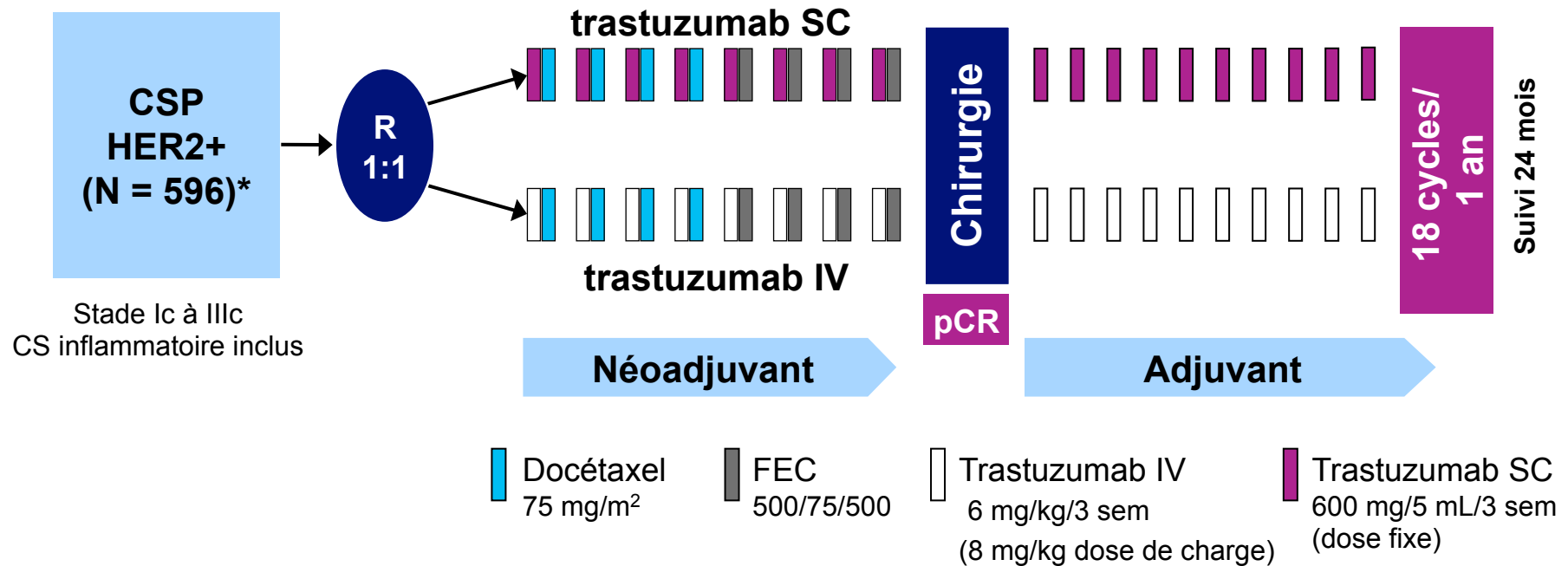
- Herceptin, dans sa formulation sous-cutanée contient un excipient clef : une enzyme, la hyaluronidase (rHuPH20, hyaluronidase recombinante humaine)\*
- Cette enzyme, par hydrolyse transitoire de l'acide hyaluronique, va diminuer la viscosité de la matrice sous-cutanée, ce qui permettra à la fois
  - d'administrer un volume plus important d'Herceptin SC (de l'ordre de 5 ml)
  - et de faciliter la diffusion d'Herceptin dans la circulation systémique

*\* Aux USA, rHuPH20 est commercialisé (Hylenex® recombinant), à une posologie comprise entre 50 et 300 UI, facilitant l'absorption et la diffusion de médicaments administrés en sous-cutané.*



# HannaH

## Etude de phase III



### Objectif :

Montrer la non-infériorité de SC vs. IV basée sur les critères co-primaires

PK : C<sub>résiduelle</sub> observé à la pré-dose du cycle 8 (pré-chirurgie)

Efficacité : Réponse complète pathologique (pCR) dans le sein

FEC, 5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide

\* Test centralisé HER2 effectué par TARGOS Molecular Pathology GmbH

Jackisch C, et al. EBCC 2012

# PrefHer

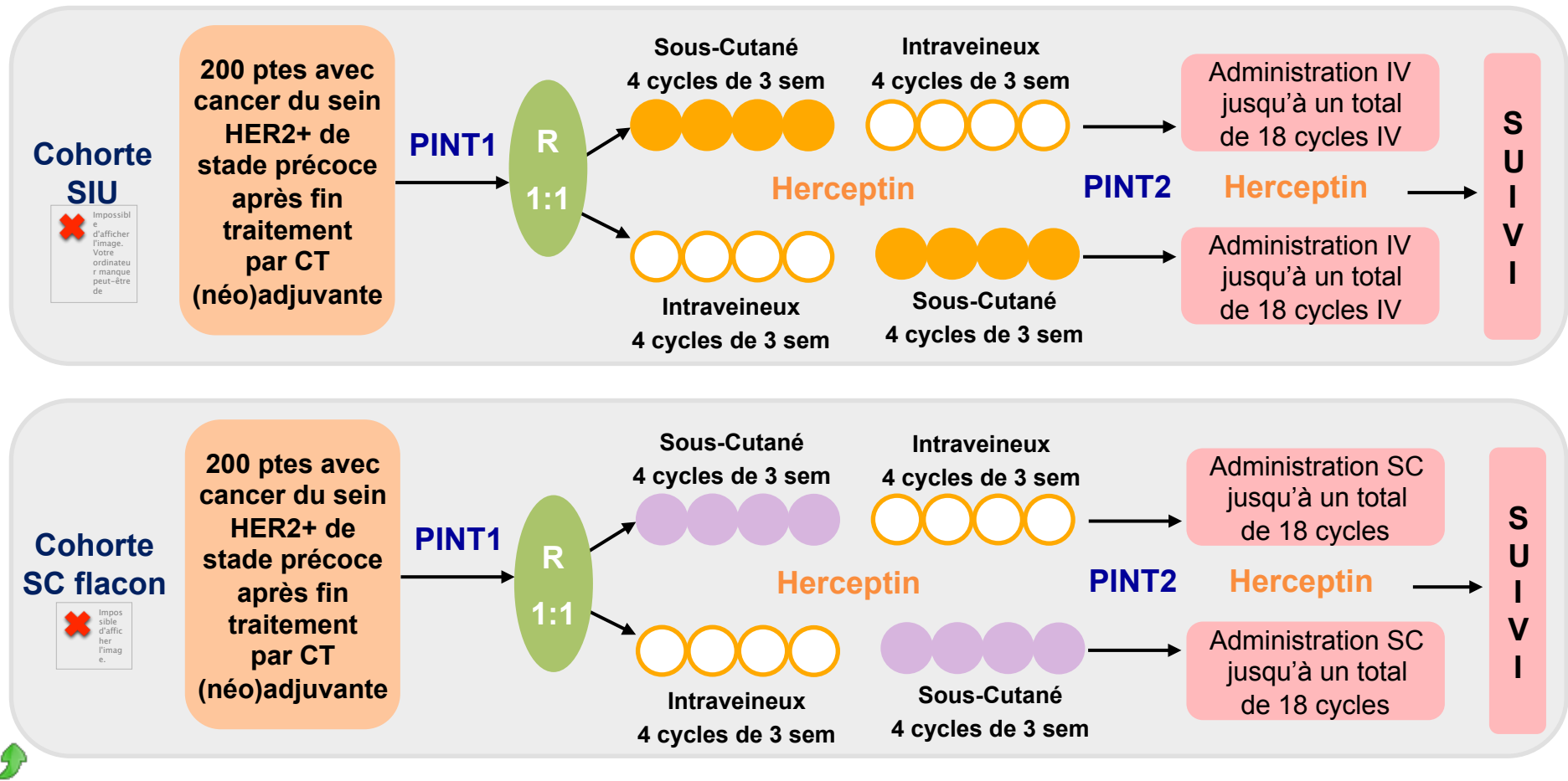
PREFERENCE FOR HERCEPTIN SC OR IV ADMINISTRATION

Etude multicentrique, randomisée et croisée visant à évaluer la préférence des patientes et des professionnels de santé vis-à-vis de l'administration sous-cutanée (SC) du trastuzumab par rapport à l'administration intraveineuse (IV) dans le traitement du cancer du sein HER2 + à un stade précoce



# PrefHer

## Schéma de l'essai



● Herceptin SC SIU

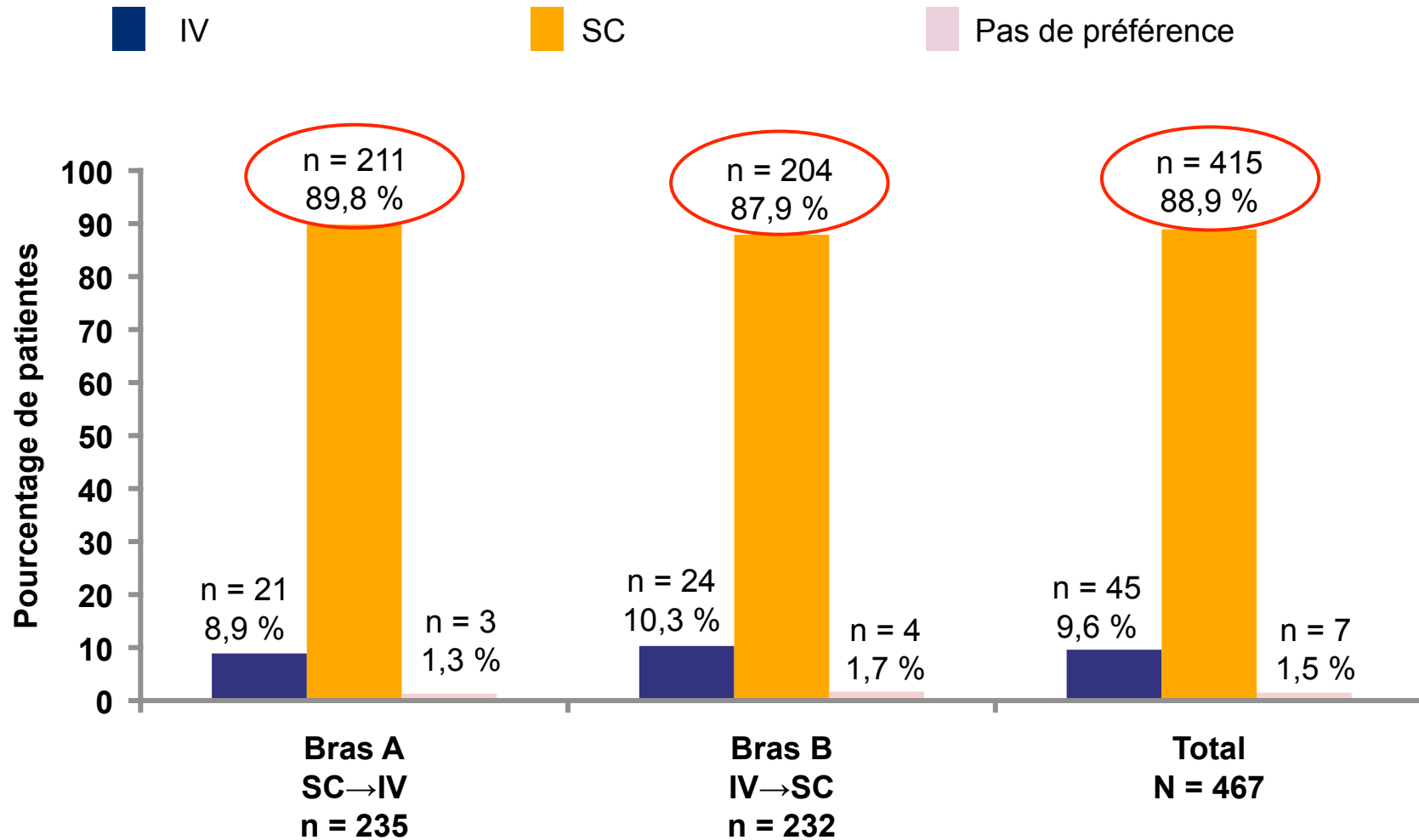
● Herceptin SC flacon

○ Herceptin IV

PINT : Patient Telephone interview

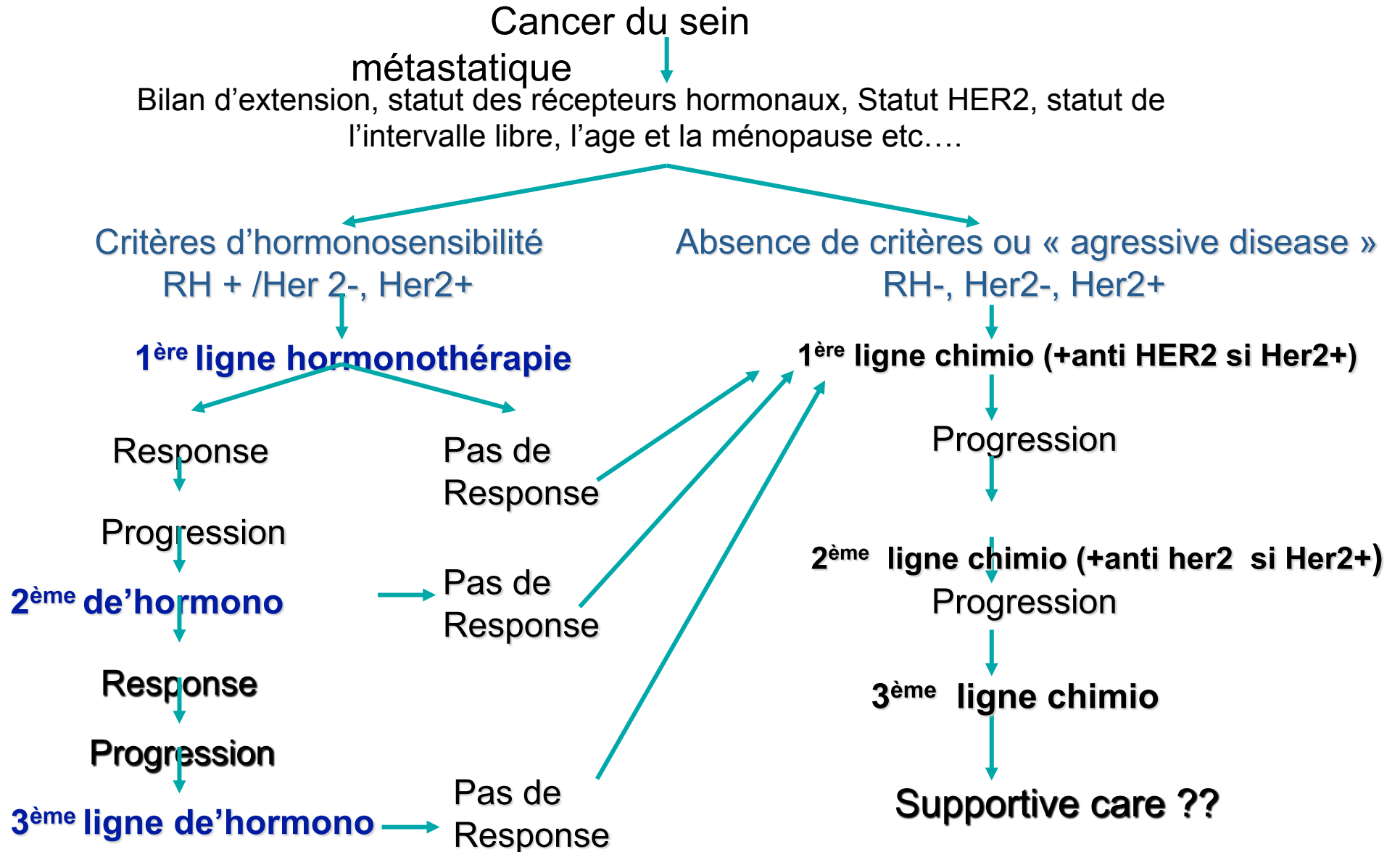
# PrefHer

*Les patientes ont préféré en masse Herceptin SC à l'IV (population ITT)*



Réponses à la question "Toutes choses considérées, quelle méthode d'administration avez-vous préféré ?"  
IV, intraveineux; SC, sous-cutané

# Arbre décisionnel classique du Cancer du sein métastatique

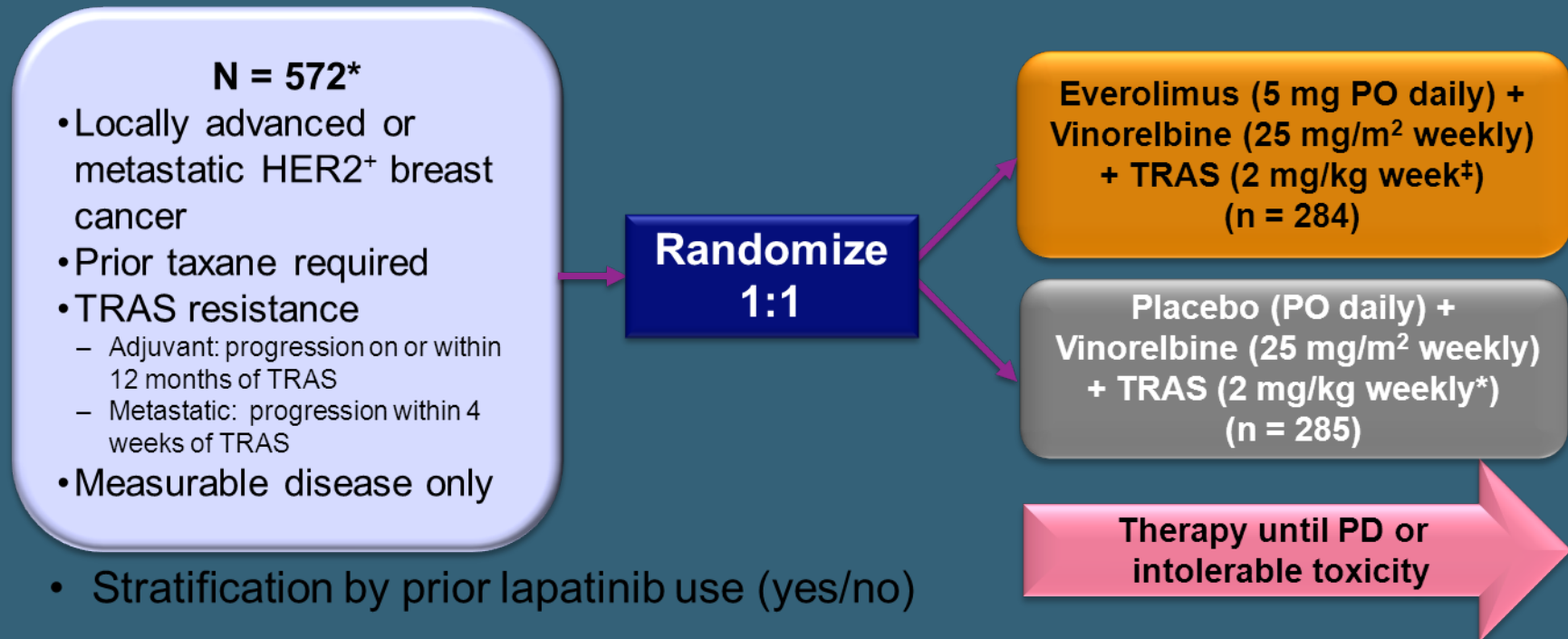


# Perspectives?

Modulation des voies de signalisation  
intracellulaires = PI3K/AKT/mTOR

# Inhibition mTOR ?

# BOLERO-3



• Stratification by prior lapatinib use (yes/no)

## Endpoints:

Primary: PFS

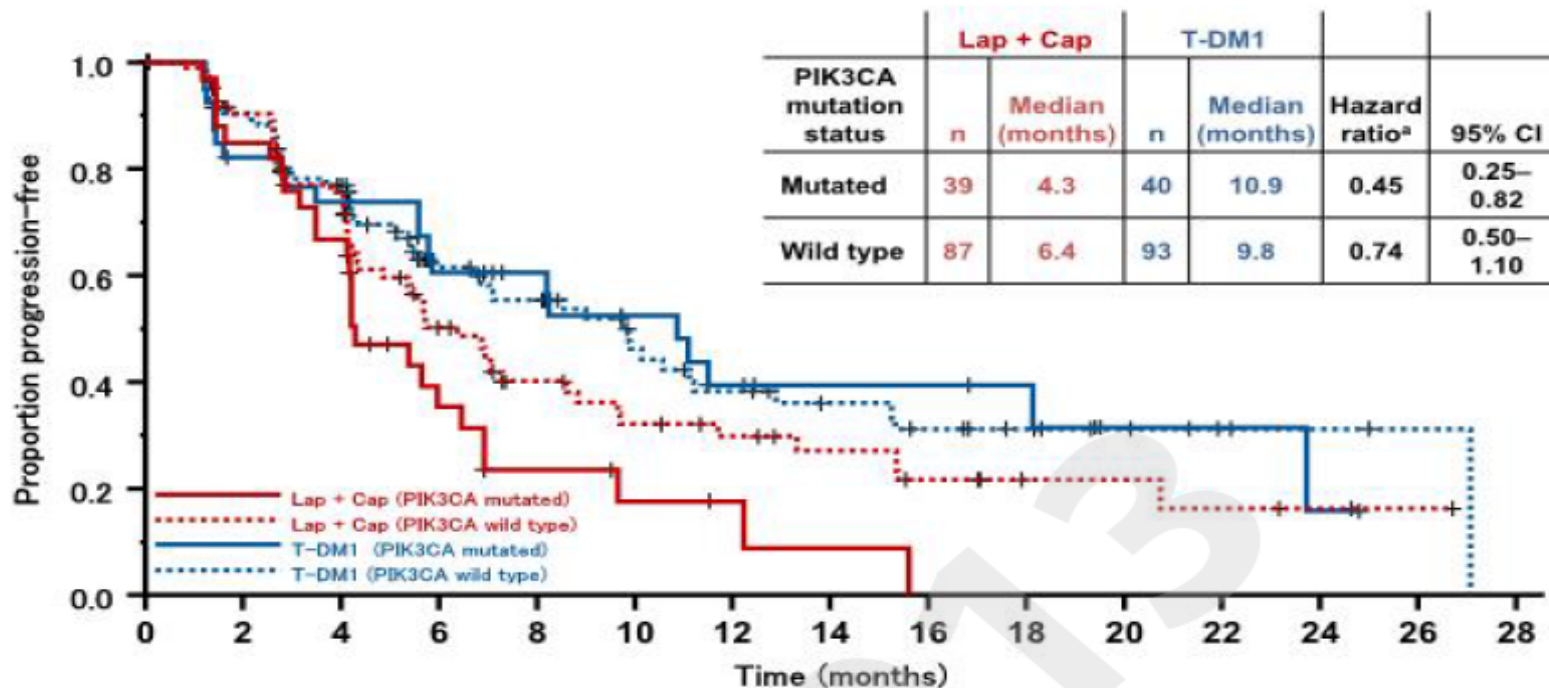
Secondary: OS, ORR, time to deterioration of ECOG PS, safety, DoR, CBR, and QoL

O'Regan et al, 2013, ASCO



# Mutations PIK3CA et T-DM1 ?

## EMILIA Study: T-DM1 vs Cape/Lap PFS by PIK3CA Mutation Status and Treatment Arm



Published Ahead of Print on May 5, 2014 as 10.1200/JCO.2013.54.0955  
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.54.0955>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

## Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

*Naren Ramakrishna, Sarah Temin, Sarat Chandralapaty, Jennie R. Crews, Nancy E. Davidson,*

### Recommendations

Patients with brain metastases should receive appropriate local therapy and systemic therapy, if indicated. Local therapies include surgery, whole-brain radiotherapy, and stereotactic radiosurgery. Treatments depend on factors such as patient prognosis, presence of symptoms, resectability, number and size of metastases, prior therapy, and whether metastases are diffuse. Other options include systemic therapy, best supportive care, enrollment onto a clinical trial, and/or palliative care. Clinicians should not perform routine magnetic resonance imaging (MRI) to screen for brain metastases, but rather should have a low threshold for MRI of the brain because of the high incidence of brain metastases among patients with HER2-positive advanced breast cancer.

Published Ahead of Print on May 5, 2014 as 10.1200/JCO.2013.54.0948  
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.54.0948>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

## Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

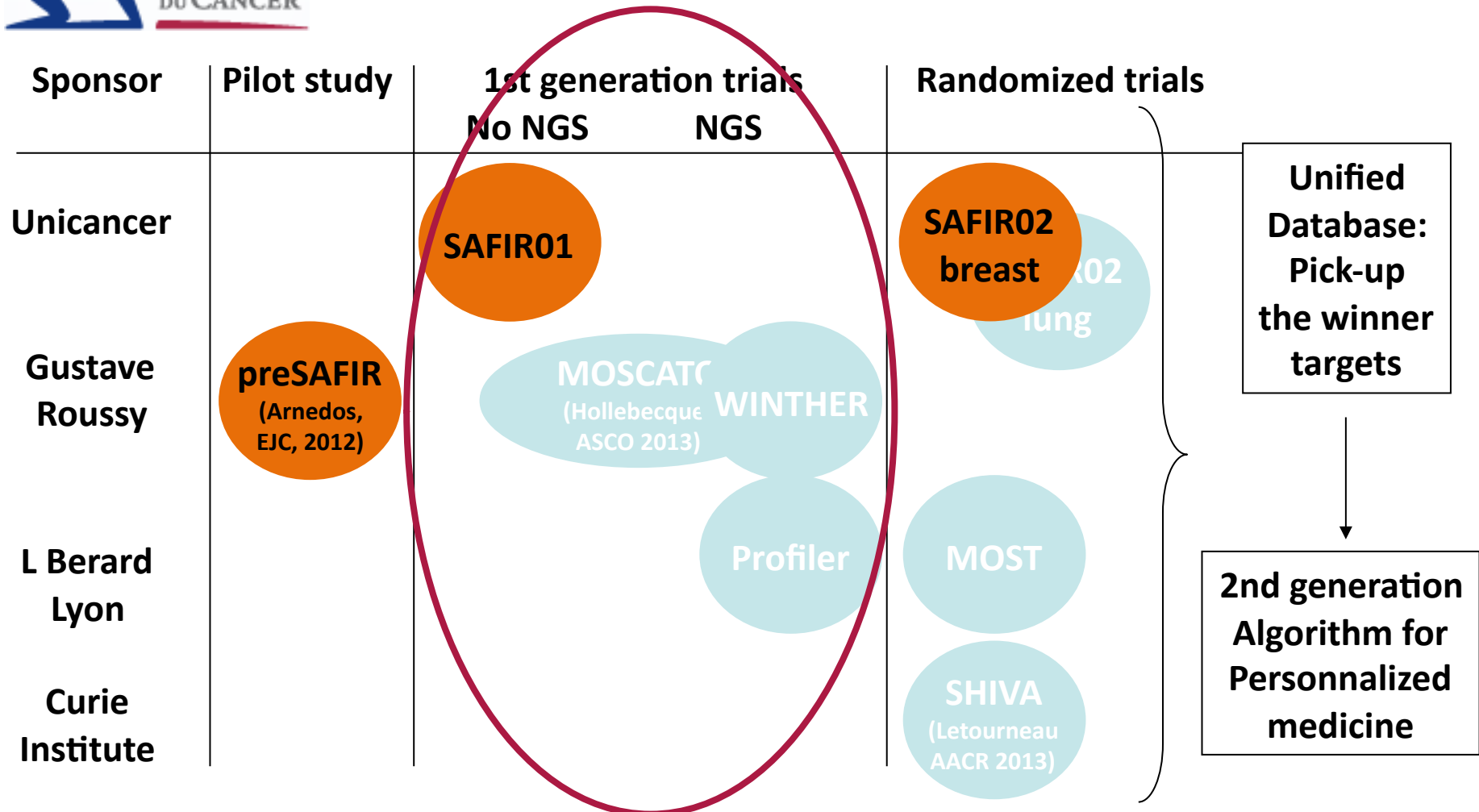
*Sharon H. Giordano and Ana M. Gonzalez-Angulo, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston; Debra A. Patt, Texas Oncology, Austin, TX; Sarah Temin, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; Jeffrey J. Kirshner, Hematology/Oncol*

*Sharon H. Giordano, Sarah Temin, Jeffrey J. Kirshner, Sarat Chandralapaty, Jennie R. Crews, Nancy E. Davidson, Francisco J. Esteva, Ana M. Gonzalez-Angulo, Ian Krop, Jennifer Levinson, Nancy U. Lin, Shany Modi, Debra A. Patt, Edith A. Perez, Jane Perlmutter, Naren Ramakrishna, and Eric P. Winer*

### Recommendations

HER2-targeted therapy is recommended for patients with HER2-positive advanced breast cancer, except for those with clinical congestive heart failure or significantly compromised left ventricular ejection fraction, who should be evaluated on a case-by-case basis. Trastuzumab, pertuzumab, and taxane for first-line treatment and T-DM1 for second-line treatment are recommended. In the third-line setting, clinicians should offer other HER2-targeted therapy combinations or T-DM1 (if not previously administered) and may offer pertuzumab, if the patient has not previously received it. Optimal duration of chemotherapy is at least 4 to 6 months or until maximum response, depending on toxicity and in the absence of progression. HER2-targeted therapy can continue until time of progression or unacceptable toxicities. For patients with HER2-positive and estrogen receptor–positive/progesterone receptor–positive breast cancer, clinicians may recommend either standard first-line therapy or, for selected patients, endocrine therapy plus HER2-targeted therapy or endocrine therapy alone.

## Ongoing molecular screening or personalized medicine programs in France



Overall : >2 000 planned patients (all tumor types), >800 already included

**Breast Cancer: > 1 000 planned, >70 already treated**

**Goal: To generate optimal algorithm for individualized therapy**