

**Cancers du sein métastatiques
hormonodépendant, place de
l'évérolimus, données de
chronotolérance de l'animal à l'homme**

S. Giacchetti

Centre des maladies du sein, hôpital Saint Louis

Unité INSERM, 776

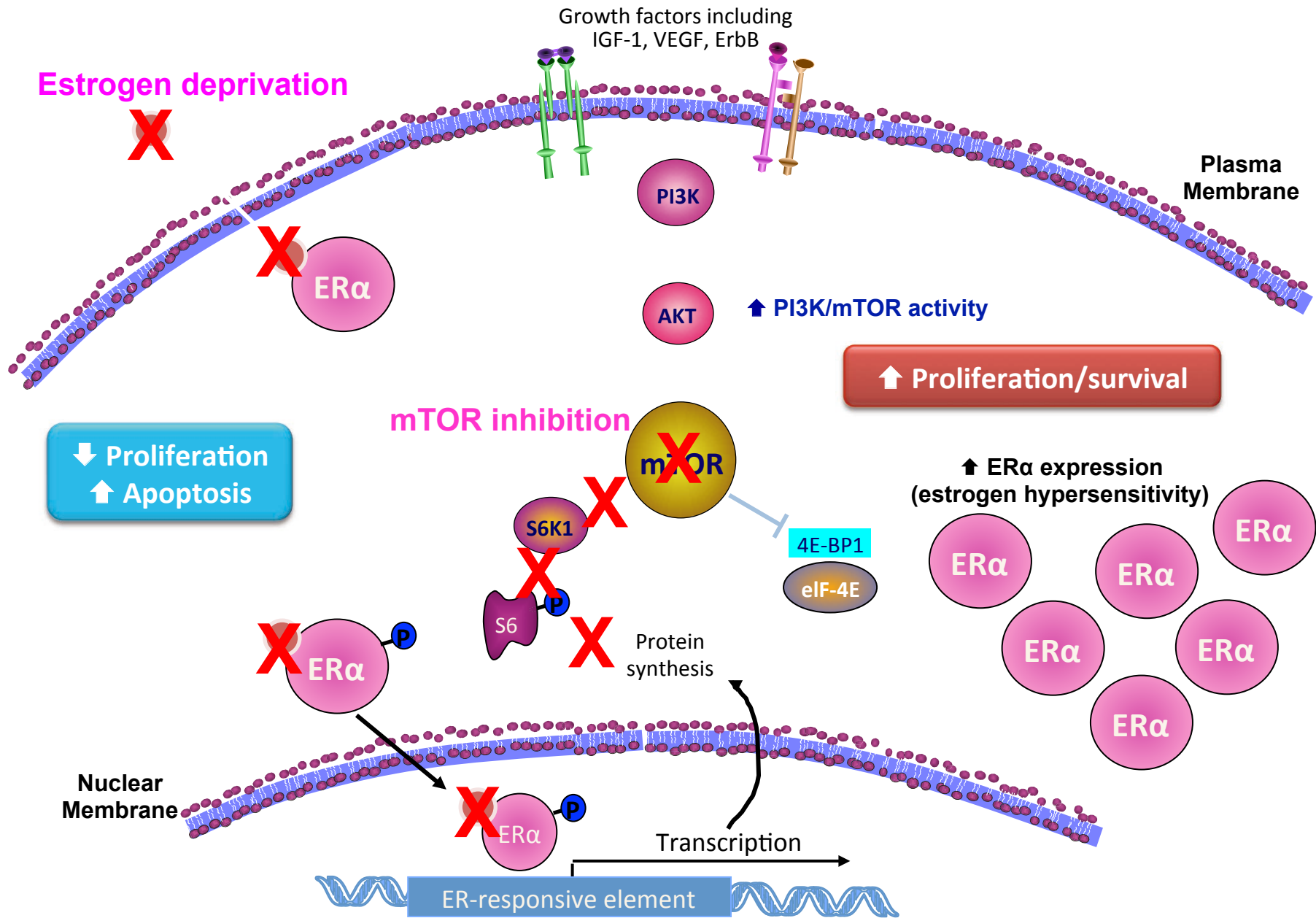
Reverser l'hormonorésistance

- Importance de la voie PI3K/AKT/m-tor impliquée dans la résistance primaire et secondaire à l'hormonothérapie pour les tumeurs lumineales en augmentant l'activité d'ER en présence ou absence d'oestrogènes

Ciblage de la voie PI3K/AKT/mTOR

- Signalisation PI3K joue un rôle dans la croissance tumorale. Altérations génétiques des éléments de cette voie de signalisation
→ activation anormale de cette voie → résistance à l'hormonothérapie en augmentant l'activité ER en présence ou en l'absence d'oestrogènes
- Inhibiteur m-Tor, chef de file: Evérolimus
- Evérolimus est un dérivé de la rapamycine inhibant la protéine m-Tor
 - Activation indépendante du ligand du RE par activation de la signalisation mTor





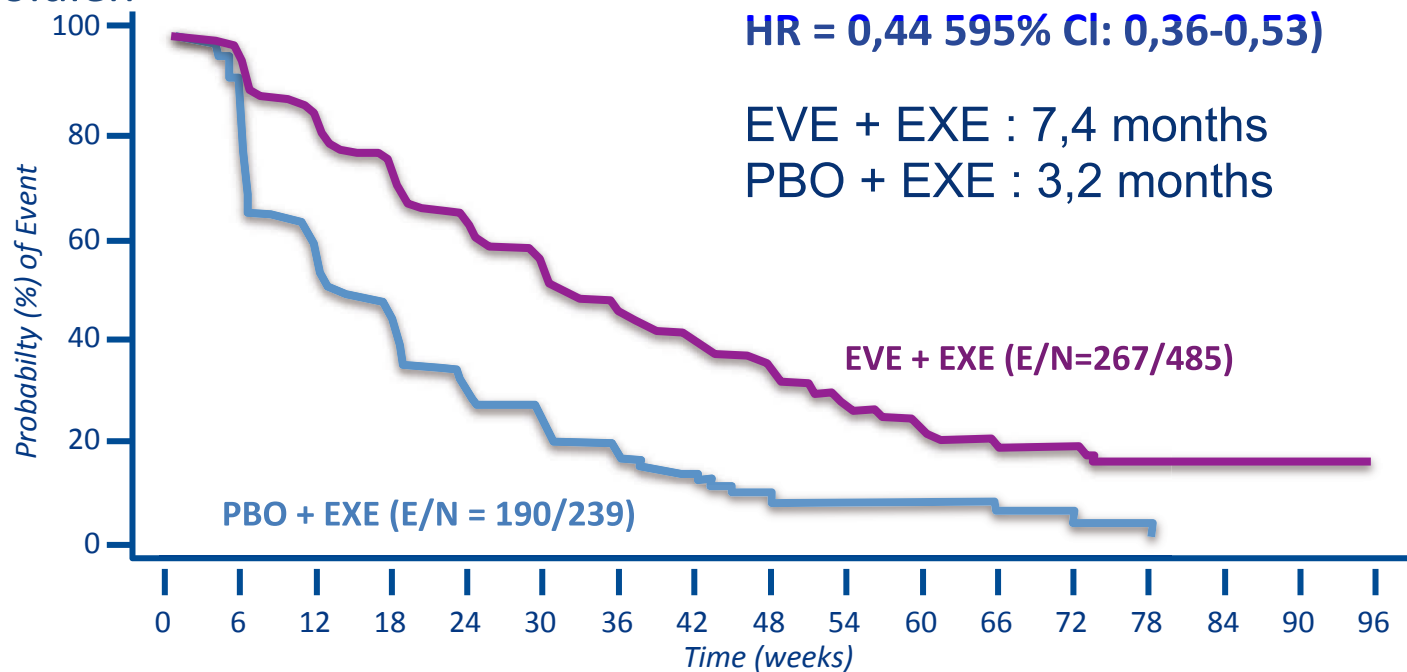
1. Bjornsti MA, et al. *Nat Rev Cancer*. 2004;34(5):335-348; 2. Crespo JL, et al. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2002;66(4):579-591; 3. Huang S, et al. *Cancer Biol Ther*. 2003;2(3):222-232; 4. Mita MM, et al. *Clin Breast Cancer*. 2003;4(2):126-137; 5. Wullschlegler S, et al. *Cell*. 2006;124(3):471-484; 6. Johnston SR. *Clin Cancer Res*. 2005;11(2 pt 2):889s-899s.

Etude BOLERO 2

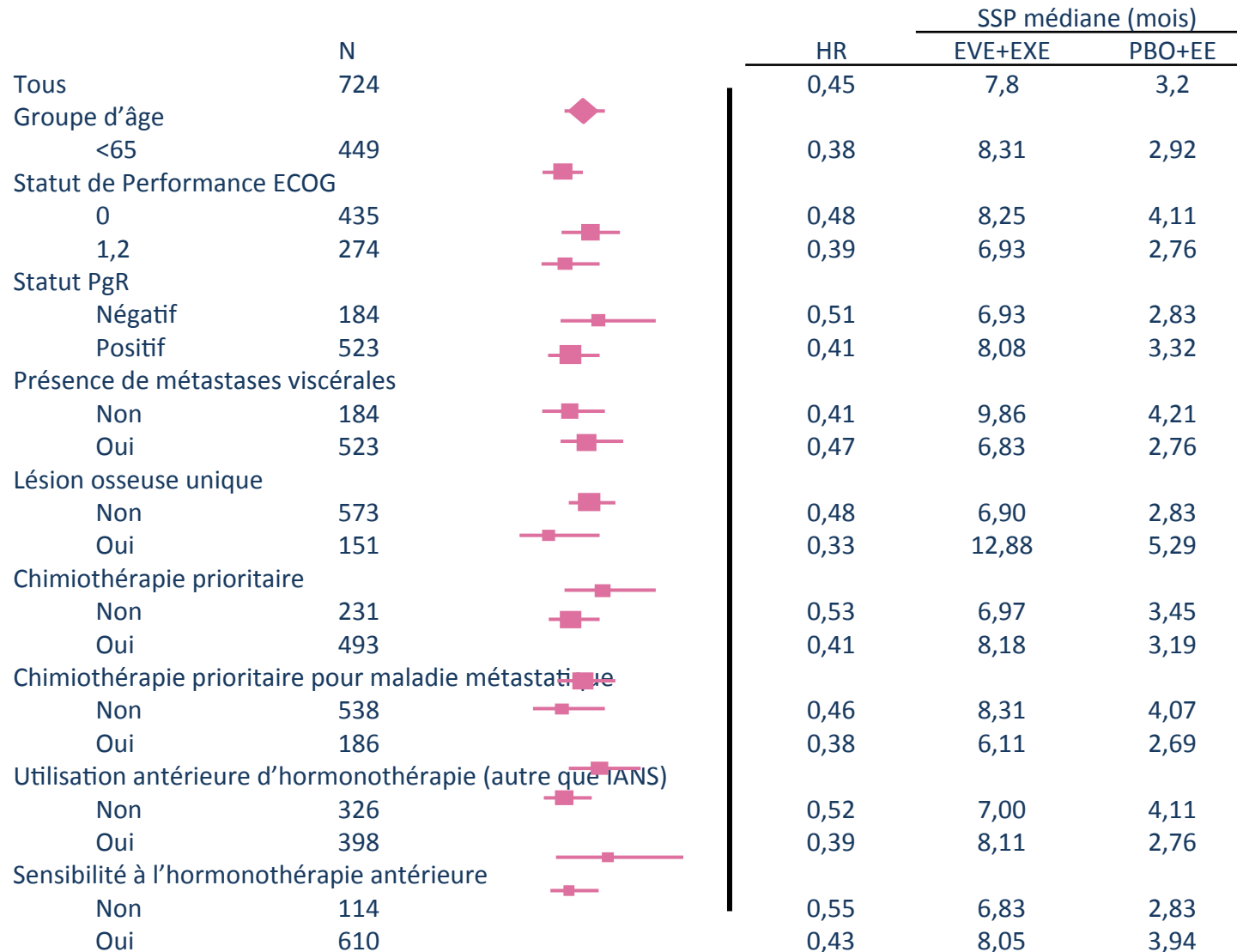


- Phase III randomisée comparant évérolimus exéméstane à exéméstane placebo chez 724 patientes ménopausées, RH+ HER2-, en échec IA NS (Letrozole, Anastrozole) = Récidive ou progression après ou pdt IA. Stratification selon sensibilité l'HT précédente et la présence de métas viscerales

➤ Progression sous traitement adjuvant et/ou métastatique par un IA non stéroïdien



BOLERO – 2 : PFS Forest Plot



Hormonothérapie + Everolimus

BRAWO study design and objectives

- Postmenopausal women
- HR⁺, HER2⁻ advanced breast cancer
- No symptomatic visceral metastasis
- Disease refractory to nonsteroidal aromatase inhibitors
- Treatment with EVE+EXE according to the clinical routine and labeling text from the EVE SmPC

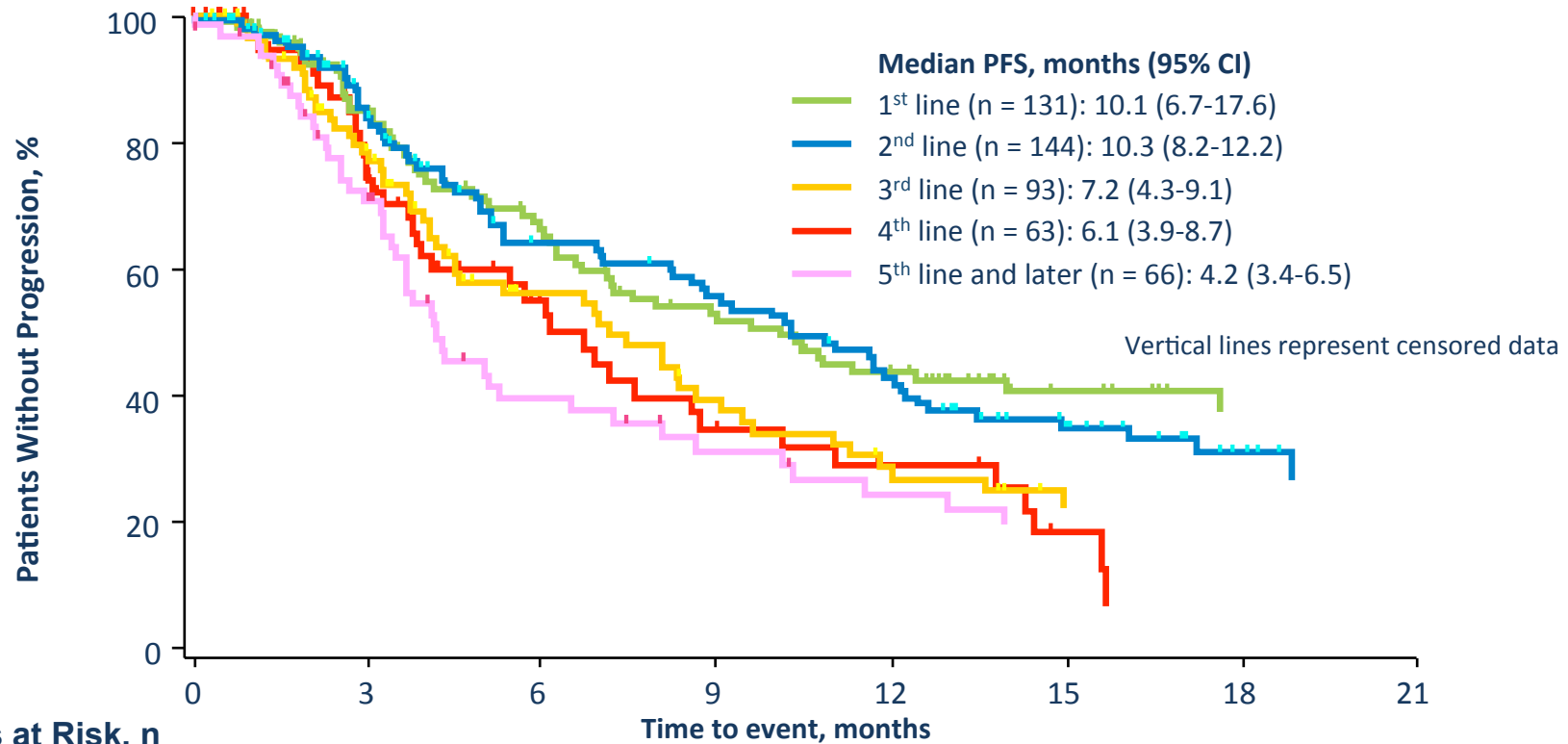
Approximately
3,000 patients
at 400 sites

- Non-interventional study
- Patients observed for the duration
 - of treatment with EVE+EXE
- Observation intervals after initiating EVE+EXE :
 - 2 weeks
 - 1 month
 - 3 months
 - Every 3 months thereafter
- Observation ends no later than 1 year after last patient enrolled

Start of enrollment: OCT 2012; End of enrollment: DEC 2015;
End of documentation: DEC 2016

Hormonothérapie + Everolimus

Progression-free survival by line of therapy in the advanced setting (n = 497)



Patients at Risk, n	Time to event, months							
	0	3	6	9	12	15	18	21
1st line	131	86	60	45	36	20	10	1
2nd line	144	89	61	52	39	25	10	2
3rd line	93	59	33	22	15	8	2	1
4th line	63	38	21	13	9	3	1	0
5th line	66	41	20	14	10	5	2	0

Hormonothérapie + Everolimus



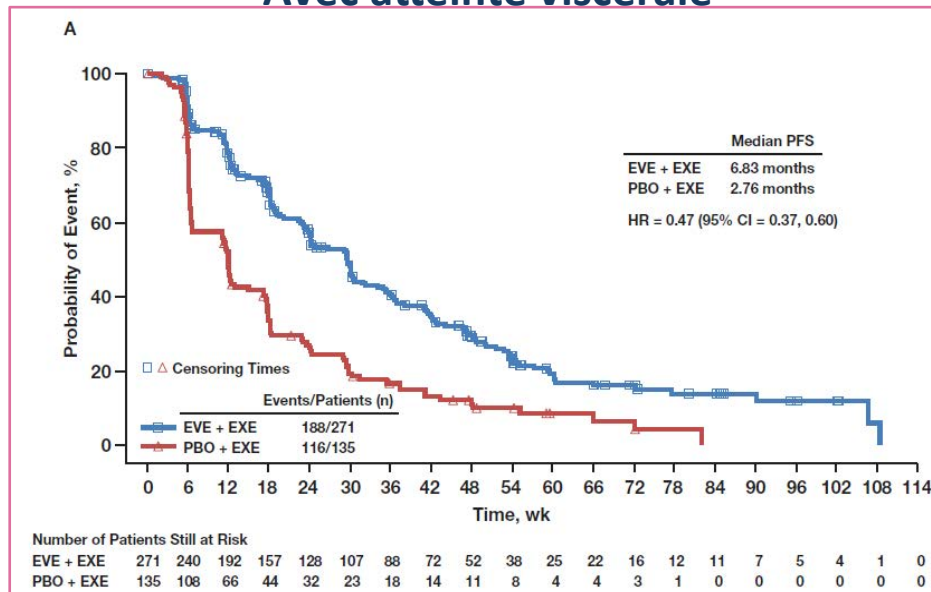
Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: Subgroup analysis from the BOLERO-2 study^{*,**}

Mario Campone^{*,*}, Thomas Bachelot^{*,}, Michael Gnant^{*,}, Ines Deleu^{*,}, Hope S. Rugo^{*,}, Barbara Pistilli^{*,}, Shinzaburo Noguchi^{*,}, Mikhail Shtivelband^{*,}, Kathleen I. Pritchard^{*,}, Louise Provencher^{*,}, Howard A. Burris III^{*,†}, Lowell Hart^{*,‡}

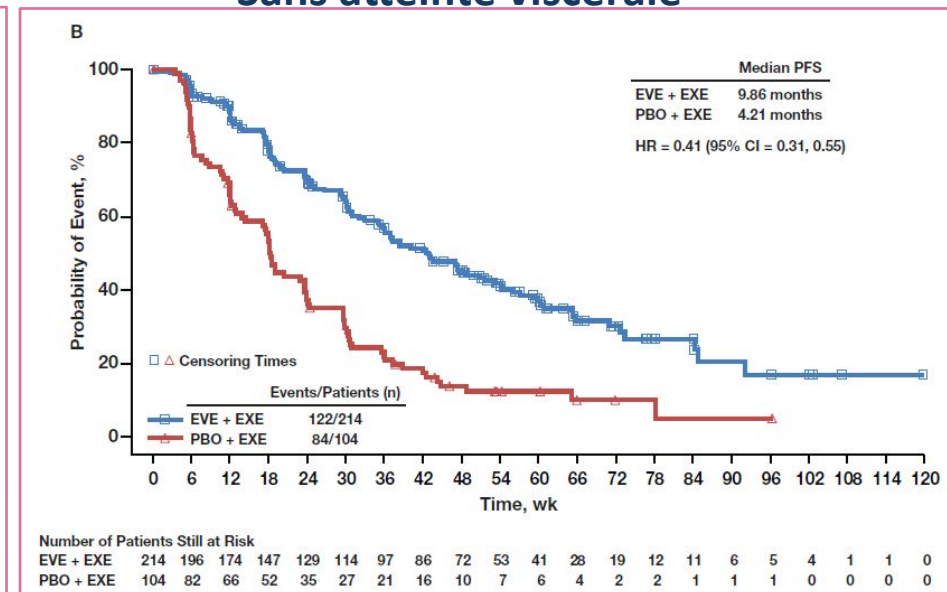
Patient demographics and baseline disease characteristics

Characteristic	Everolimus + exemestane		Placebo + exemestane	
	Visceral (n = 271)	Non-visceral (n = 214)	Visceral (n = 135)	Non-visceral (n = 104)
Mean age, years (SD)	62,7 (10,3)	62,2 (10,3)	61,3 (9,9)	61,1 (9,6)
≥ 65 years	42 %	38 %	35 %	32 %
ECOG PS				
0	61 %	60 %	62 %	56 %
1	35 %	37 %	33 %	38 %
2	2 %	1 %	2 %	4 %
Unknown	2 %	2 %	2 %	3 %
Time between initial diagnosis and first recurrence/metastasis > 3 months	19 %	22 %	21 %	15 %

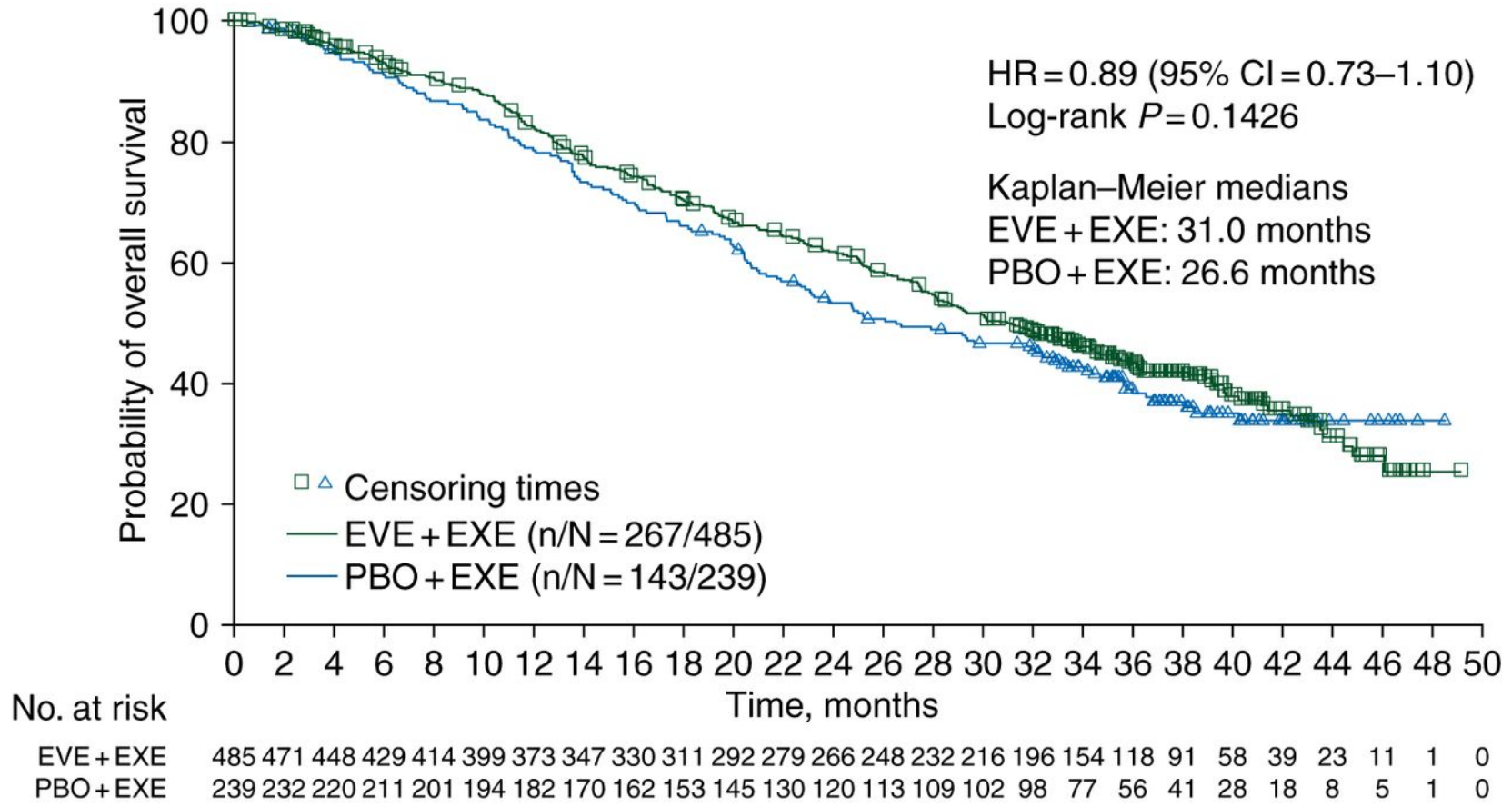
Avec atteinte viscérale



Sans atteinte viscérale



Overall survival.



Tolérance de l'évérolimus

	Toxicité tout grade	Grade 3 / Grade 4
Mucite	59 %	8/0 %
Rash cutané	39 %	1/0 %
Toxicité pulmonaire	16 %	3/0 %
Hyperglycémies	14 %	5/< 1 %

A partir de Bolero 2: Yardley J et al Adv Ther (2013)

Gestion de la tolérance une démarche pro active

Hormonothérapie + thérapie ciblée = toxicité pour la patiente et pour le médecin..

La patiente gagne en autonomie quand le médecin en perd.....

- **Médecin seul interlocuteur pour oral → manque d'informations et de suivi des patientes**



- Explique la rechute
- Le suivi de la maladie
- Le traitement, son efficacité
- Les effets secondaires.....
- Parfois propose un protocole....
- Support psychologique

Traitement possible grâce à l'éducation et le suivi de l'infirmière de coordination

ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE +++++



Déroulement de la consultation :

- ✓ Evaluer la compréhension du patient +++
- ✓ Informer sur le traitement :

Éducation thérapeutique du patient

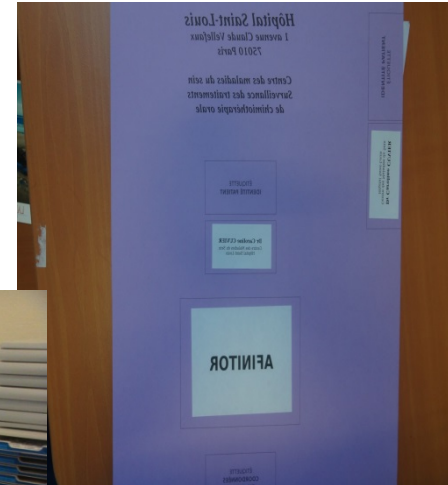
Prévention spécifique

Conseils hygiène-buccodentaire

Nutrition adaptée

Prise des médicaments

- ❖ Les effets secondaires
- ❖ La conduite à tenir en cas de problème (qui contacter? quand? pourquoi)



Cycle n° :

1. Toxicité du traitement (à entourer)

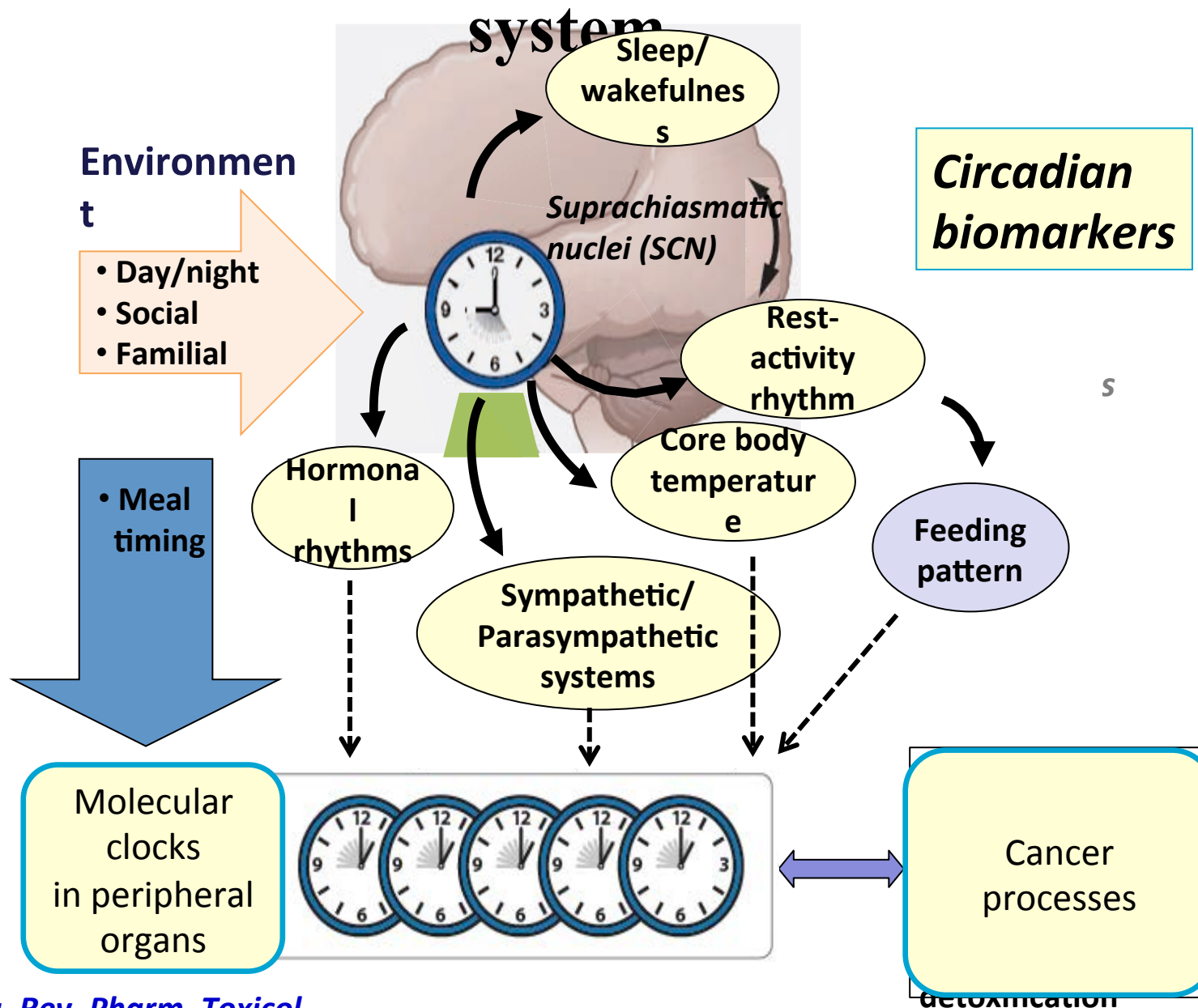
	Performance Status PS 1	Performance Status PS 2	Performance Status PS 3	Performance Status PS 4	
0	Activité physique diminuée, capable de travailler	Ambulatoire, incapable de travailler. Allié moins de 50% de son temps	Allié ou en chaise plus de 50% de son temps	Allié ou en chaise 100% de son temps	
	1	2	3	4	
Anorexie	aucune	Perte appétit sans changement habitudes	Diminution apports sans perte poids-compléments oraux	Perte poids, malnutrition-alimentation parentérale	Dénutrition sévère-pronostic vital en jeu
Gastro-intestinal	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nausées, vomissements	Aucun	Nausées, 1 épisode sur 24h	Diminution apport alimentaire, 2-5 épisodes/24h	Alimentation quasi nulle, 6-10 épisodes/24h	>10 épisodes/24h, déshydratation ou alimentation parentérale
Mucite	aucune	Erythème, ulcères indolores	Erythème, ulcères, œdèmes, possibilité de manger	Ulcères douloureux, alimentation impossible	Nécrose, déshydratation, nécessité alimentation parentérale
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4

Contexte et objectifs

- L'heure de prise des médicaments influence l'absorption et la pharmacocinétique des molécules ainsi que leur toxicité et leur efficacité
- Plusieurs données expérimentales suggèrent que la voie m-Tor est sous le contrôle de l'horloge circadienne, incluant la phosphorylation de la protéine S6
- L'Everolimus est un substrat du CYP3A4 et P-gP contrôlés par l'horloge circadienne in vitro et in vivo
- **Détermination de l'horaire optimal de l'évérolimus**

Cao et al : Circadian regulation of mammalian target of rapamycin signaling in the mouse suprachiasmatic nucleus. neurosciences 2011 vol 181, p79 -88

Circadian timing system



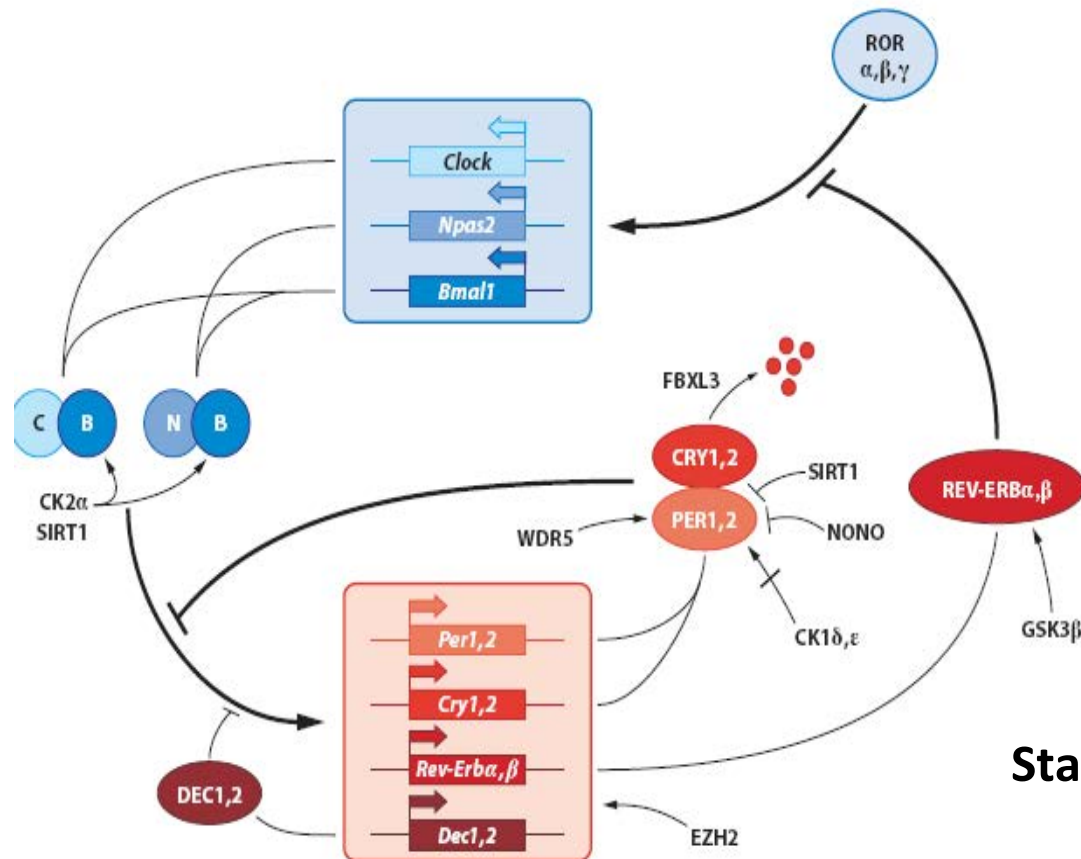
Rythmes circadiens

- endogènes
- ubiquitaires
- horloge centrale (mammifères)
- gènes spécifiques

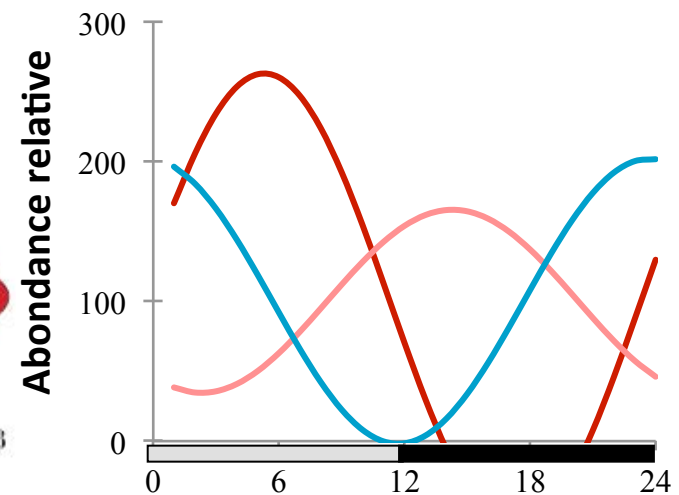
Rythmes transcriptionnels des gènes circadiens

Rev-erb α , Per2, Bmal1

Horloge moléculaire

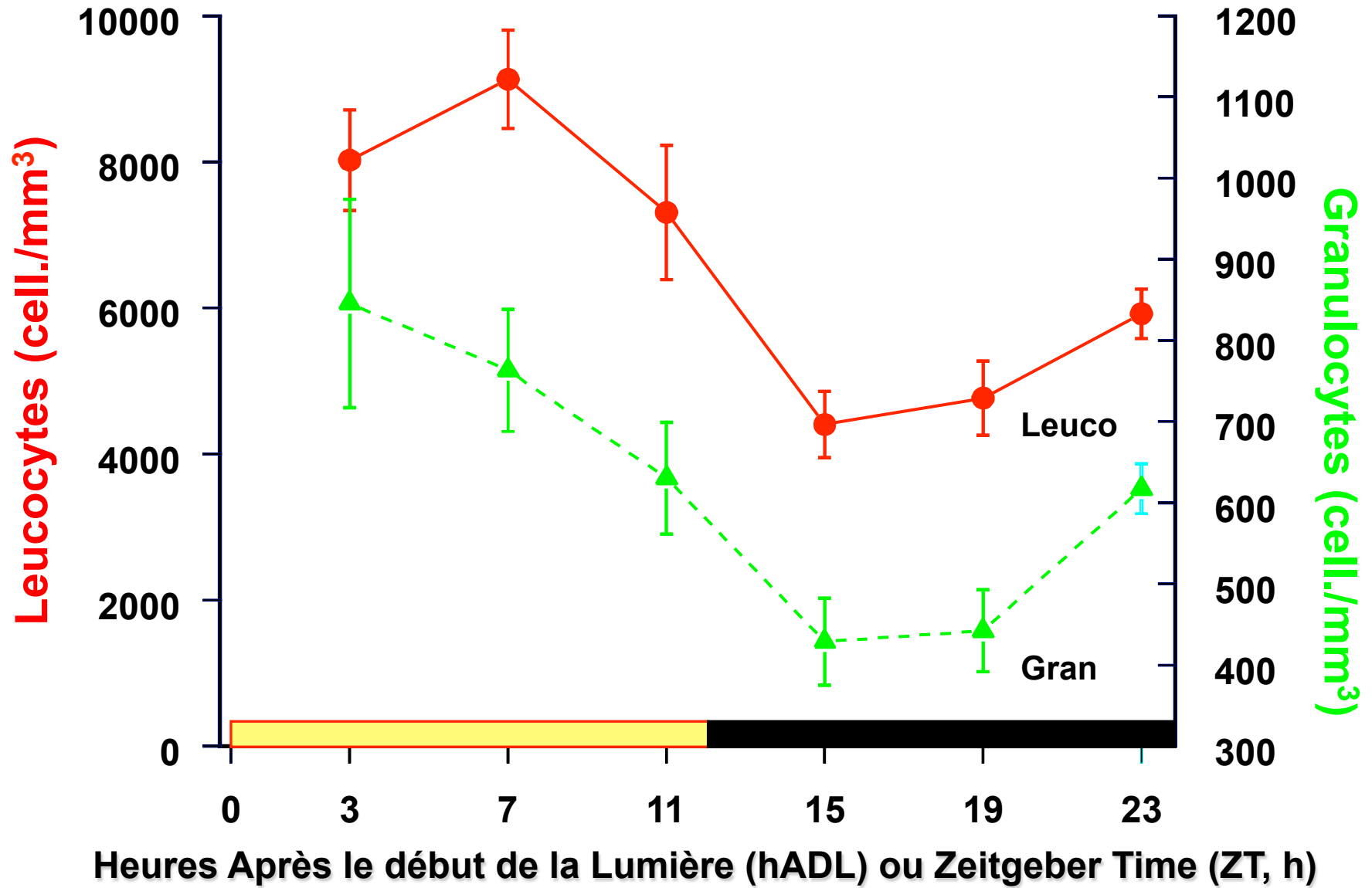


Foie



Stade circadien ou Zeitgeber Time (ZT, h)

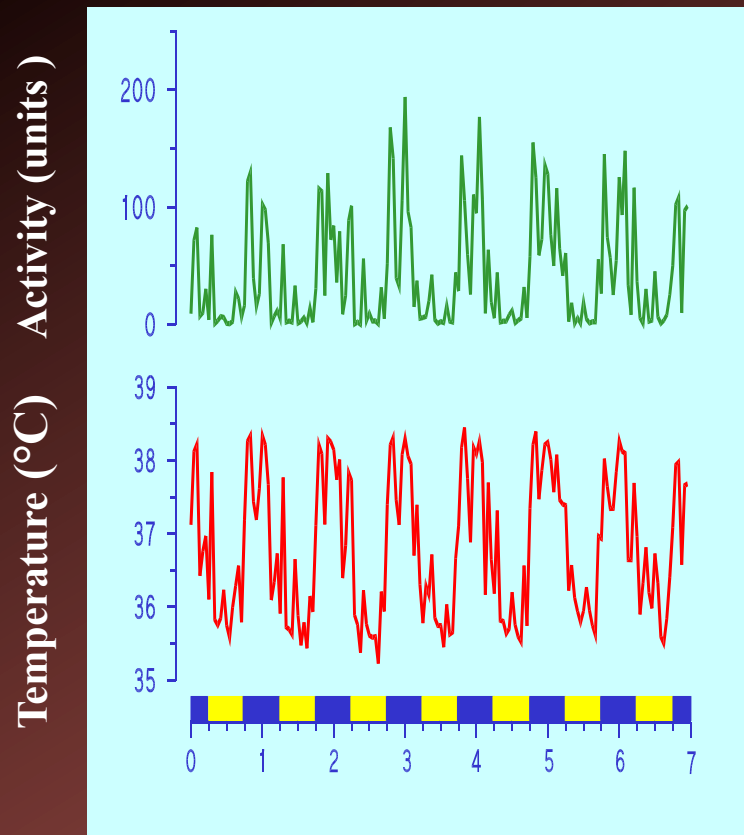
Rythme circadien des globules blancs circulants



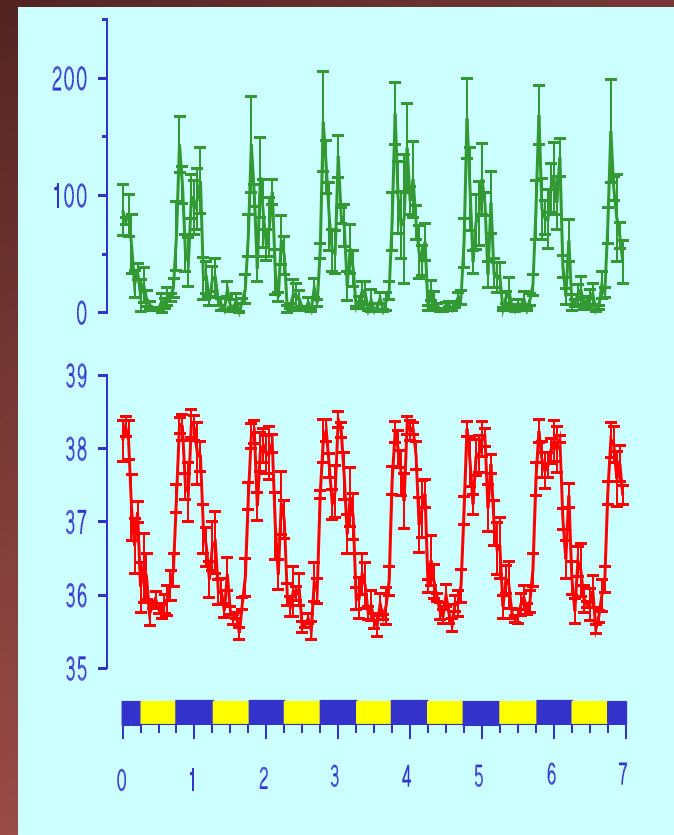
Souris B6D2F1

Reproductivité des rythmes circadiens de température et d'activité

Individuel



Groupe (n = 8)



Souris ♂ B6D2F1

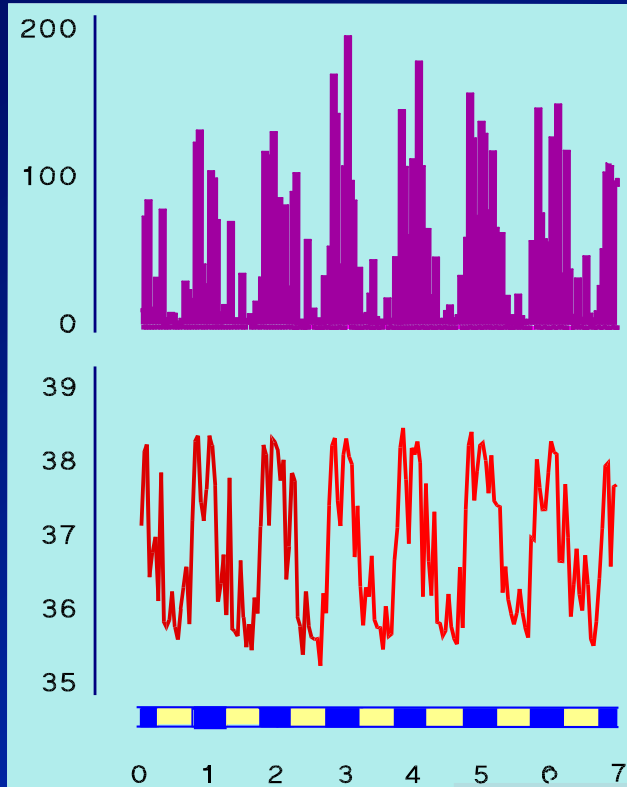
Temps (jours)

Li et al. Am J Physiol 200

Endogénéité des rythmes circadiens de température et d'activité

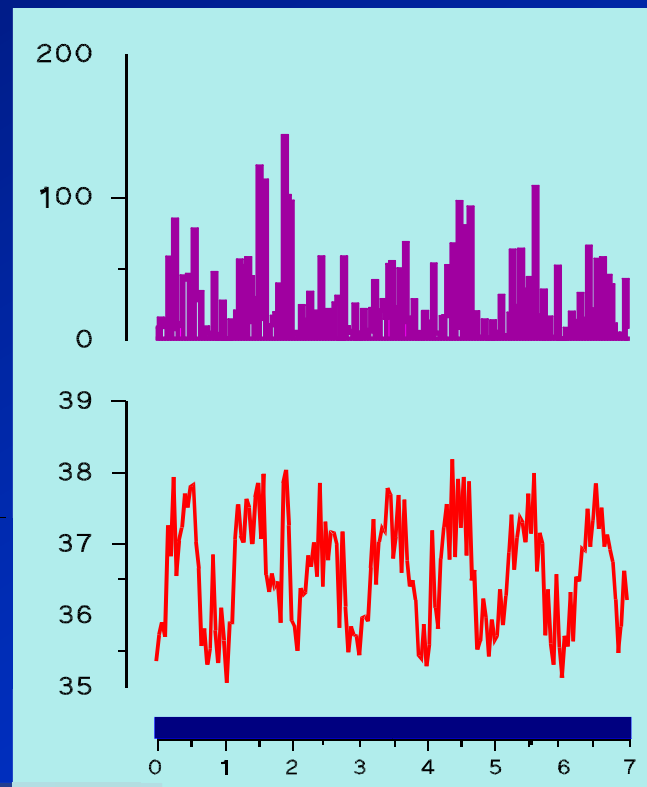
LD 12:12

Activité (arb. units)



Temperature (°C)

DD (19 semaines)

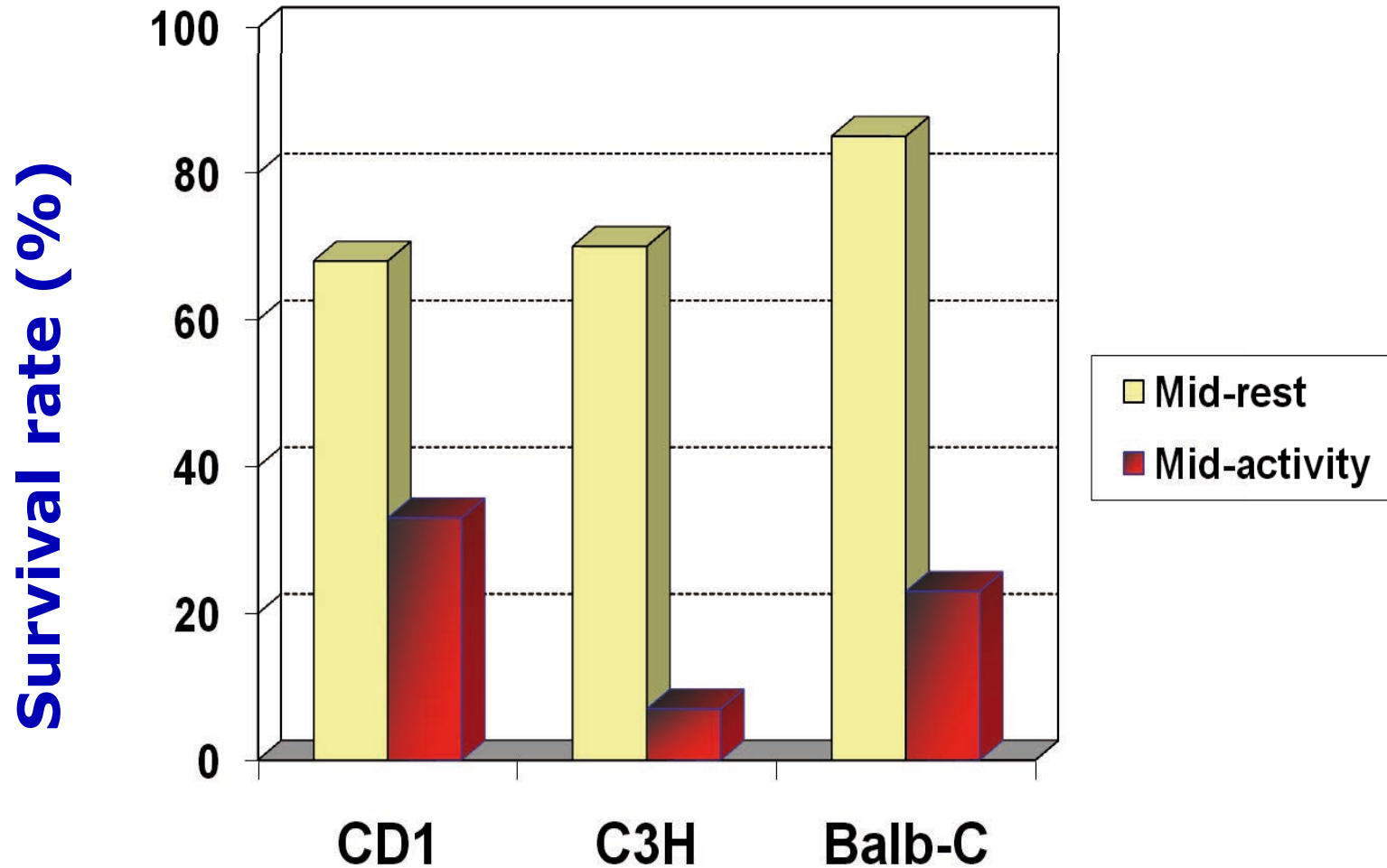


Temps (jours)

Souris ♂ B6D2F1

Li et al. Am. J. Physiol. 2000

Rythmes de tolérance au 5-FU (antimétabolite)



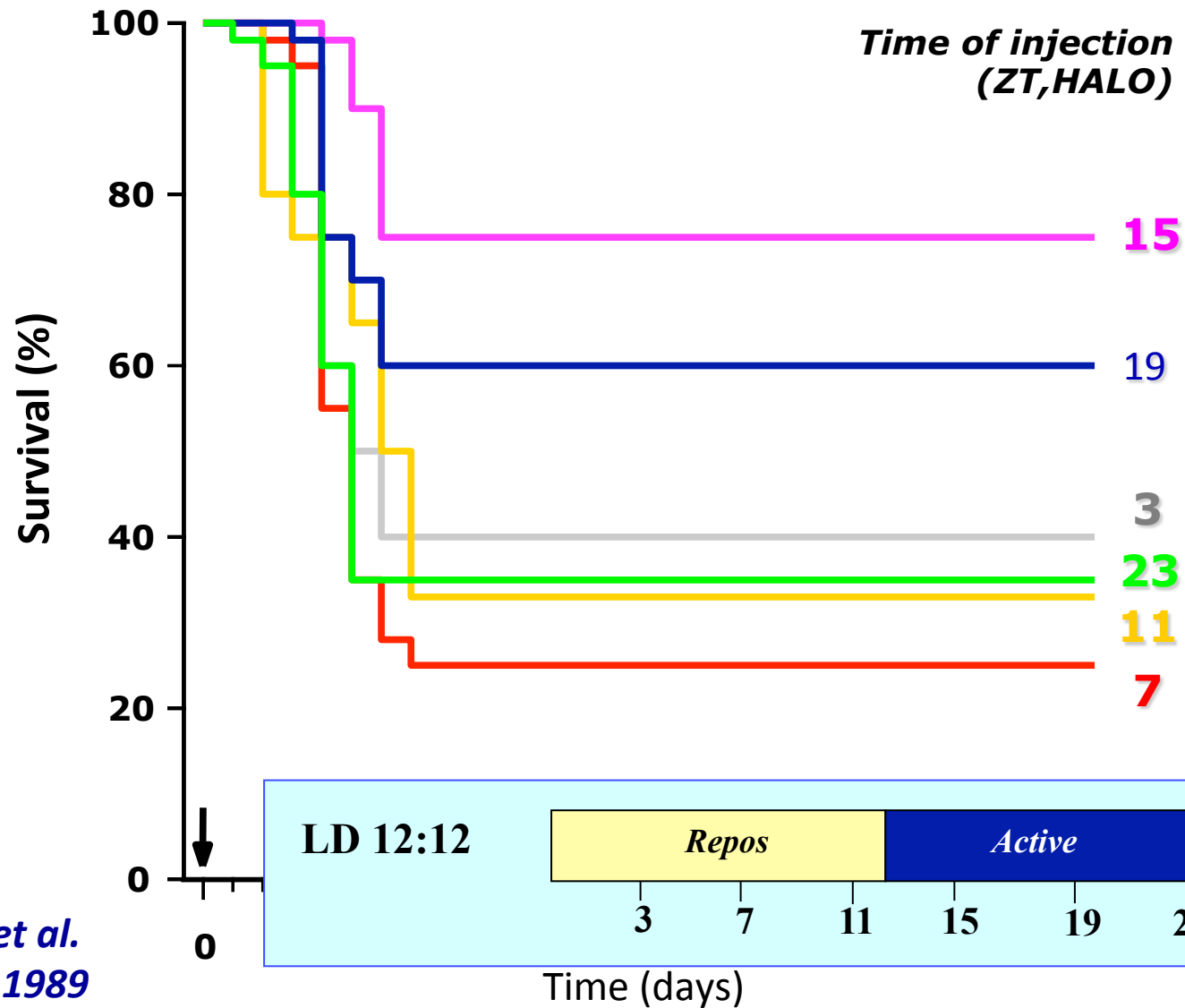
Popovic, 1982

Burns, 1984

Gonzalez, 1989

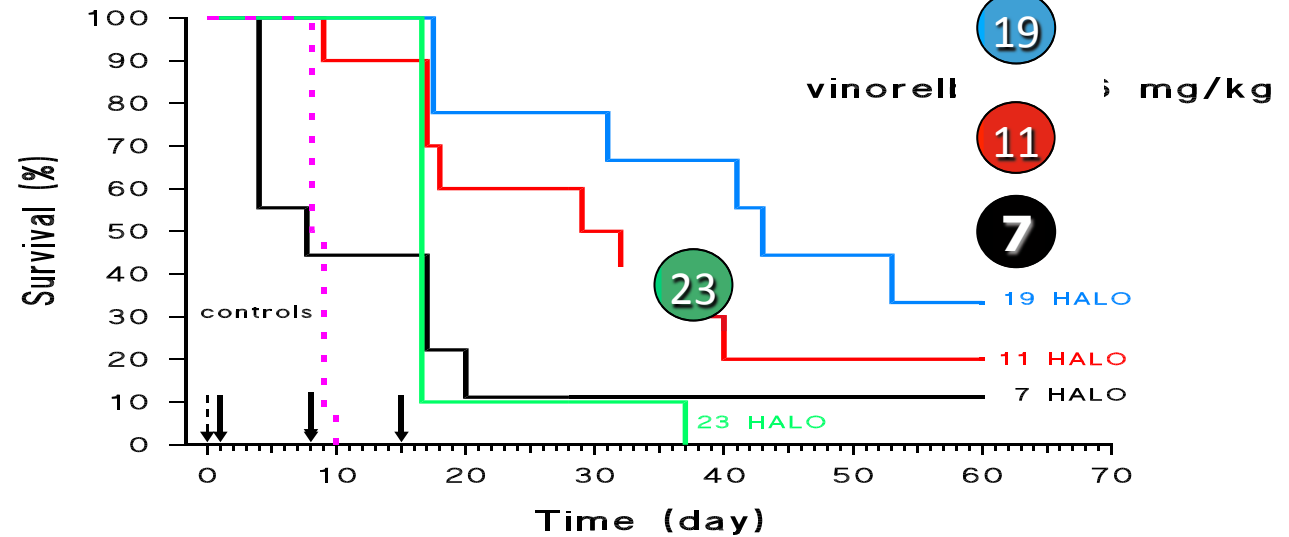
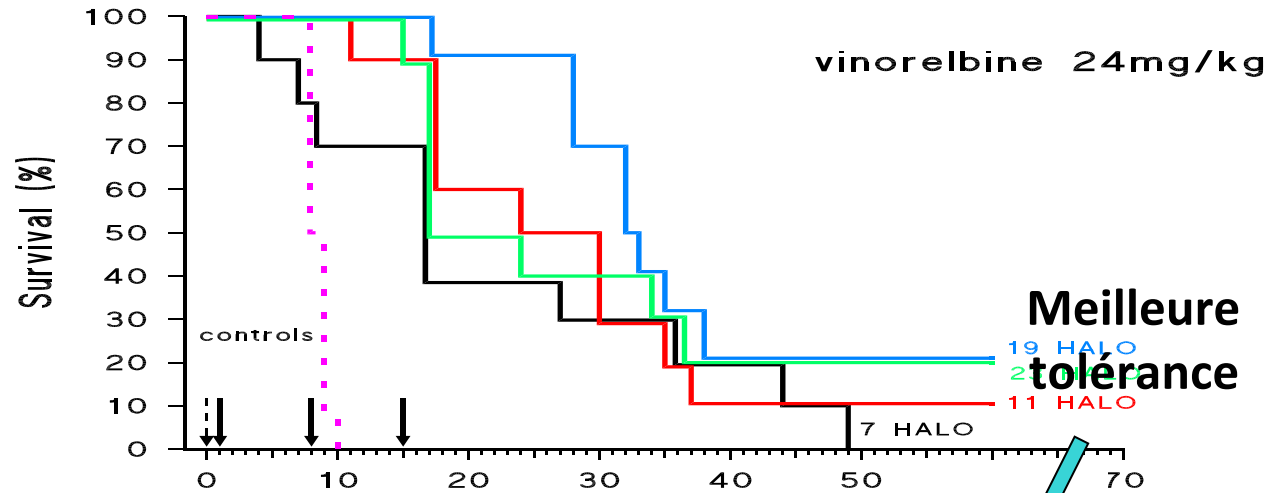
Rythmes de tolérance de l'Oxaliplatine

Oxaliplatin in ♂ B6D2F1 mice



Chronoefficacité de la Vinorelbine (antimitotique)

♀ B6D2F1

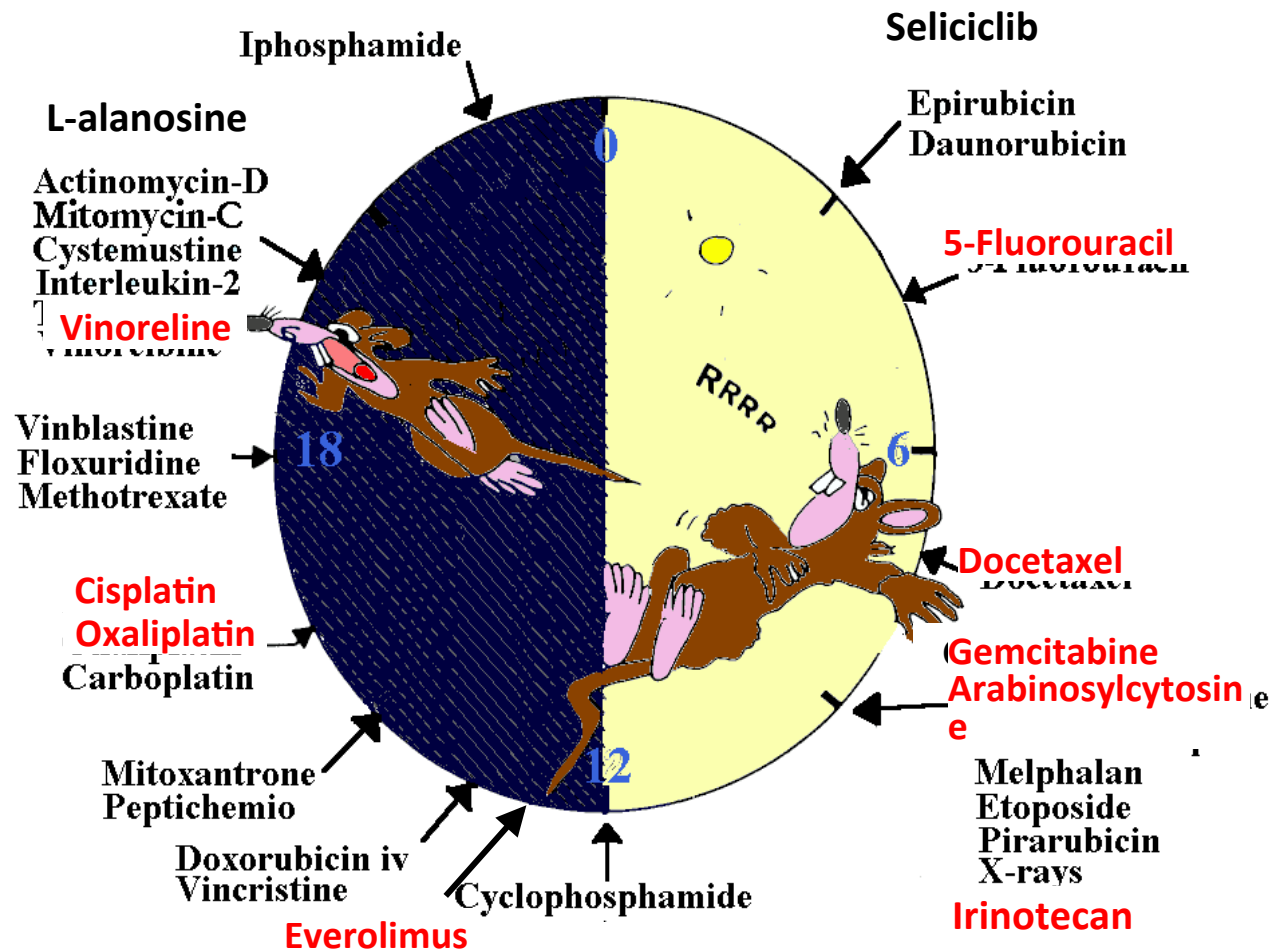


P388 inoculation

Vinorelbine (26 mg/kg)

Chronopharmacologie des agents anticancéreux

Stade circadien de meilleure tolérance



Lévi et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2010

Chronotolérance
40 agents anticancéreux (toutes classes)

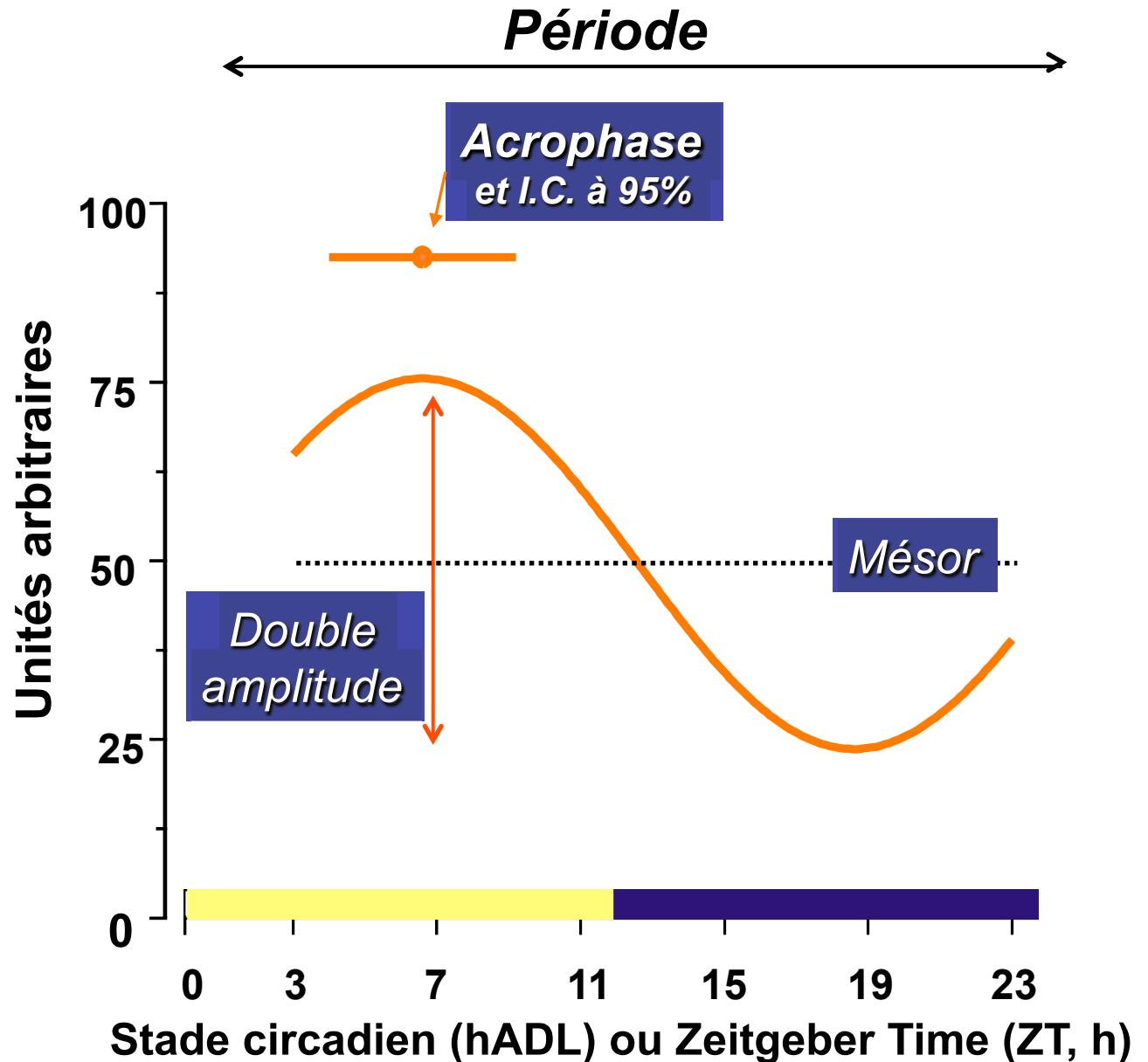
Chronoefficacité
28 agents anticancéreux

Heure optimale d'administration semblable pour 90%

Exemple de caractérisation mathématique d'un rythme (*Cosinor*)

- Analyse de la variance
- Analyse spectrale (τ)
- **Cosinor**
(M , A , ϕ)

Synchroniser



Expérimentations animales en chronobiologie

Condition de synchronisation

- Nécessiter de synchronisation pendant 3 semaines avant l'expérience
- Eviter les bruits tout au long de l'étude
- Contrôle thermique (22 ± 2 °C)
- Eviter les expositions lumineuses pendant la phase d'obscurité (lumière rouge)
- Nourriture à horaires réguliers
- Contrôle d'intensité lumineuse



Telemetry Study



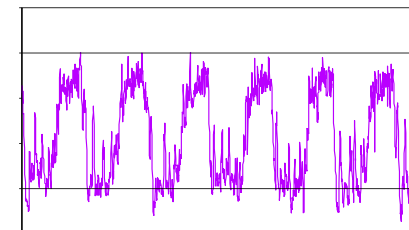
Female C57BL/6J mice aged 7 weeks

ZT1

ZT7

ZT13

ZT19



7 weeks old



3 weeks synchronisation

Baseline data recordings (1 week)

15 mg/kg n=3
20 mg/kg n=4
Control n=1
Per os

Recovery Recordings

Day -31

-10

-7

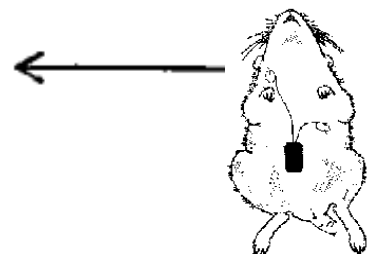
0

14

23

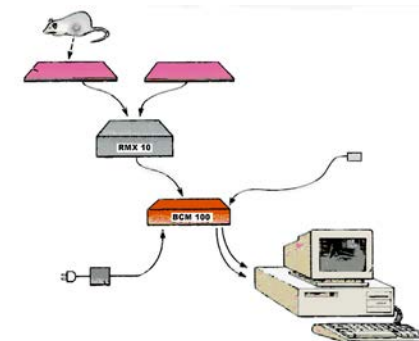
Implantation of transmitters

Beginning of Everolimus administration



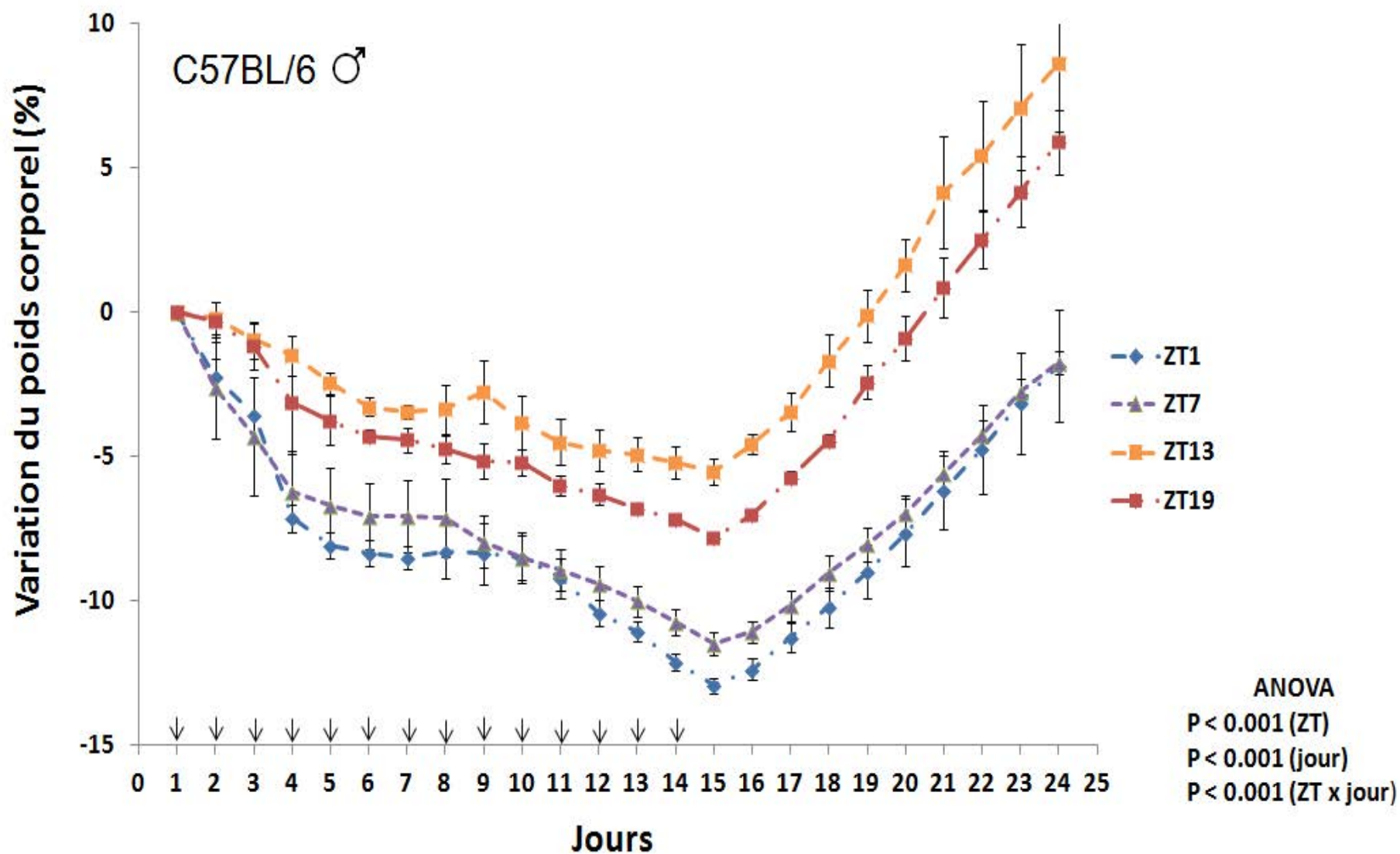
LD 12:12

Intraperitoneal temperature and locomotor activity of each mouse were automatically monitored every 10 min using the Dataquest® A.R.T. analysis system.



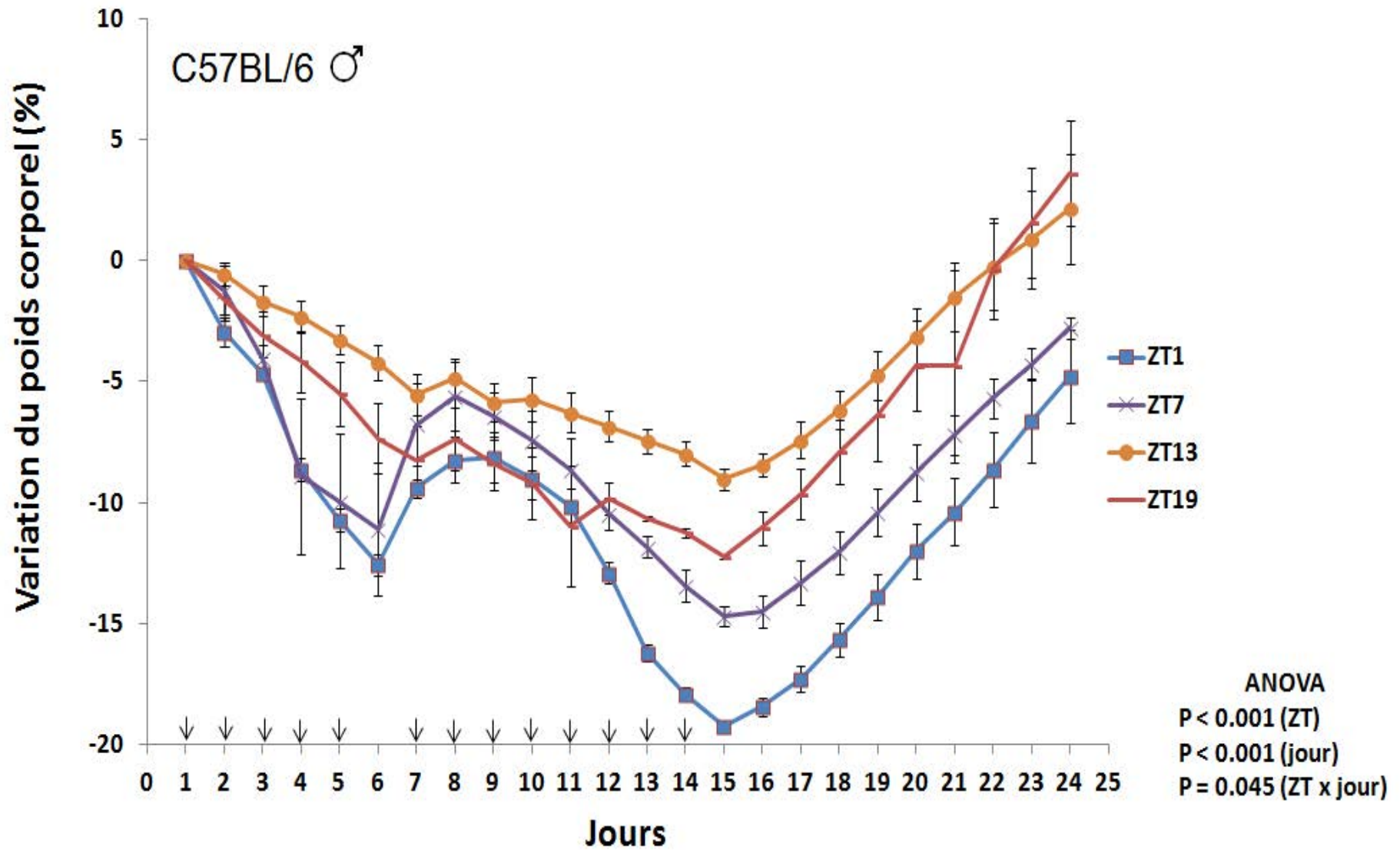
Détermination de la dose d'everolimus à injecter chez l'animal (souris males et femelles)

Effet d'évérolimus sur le poids corporel chez la souris



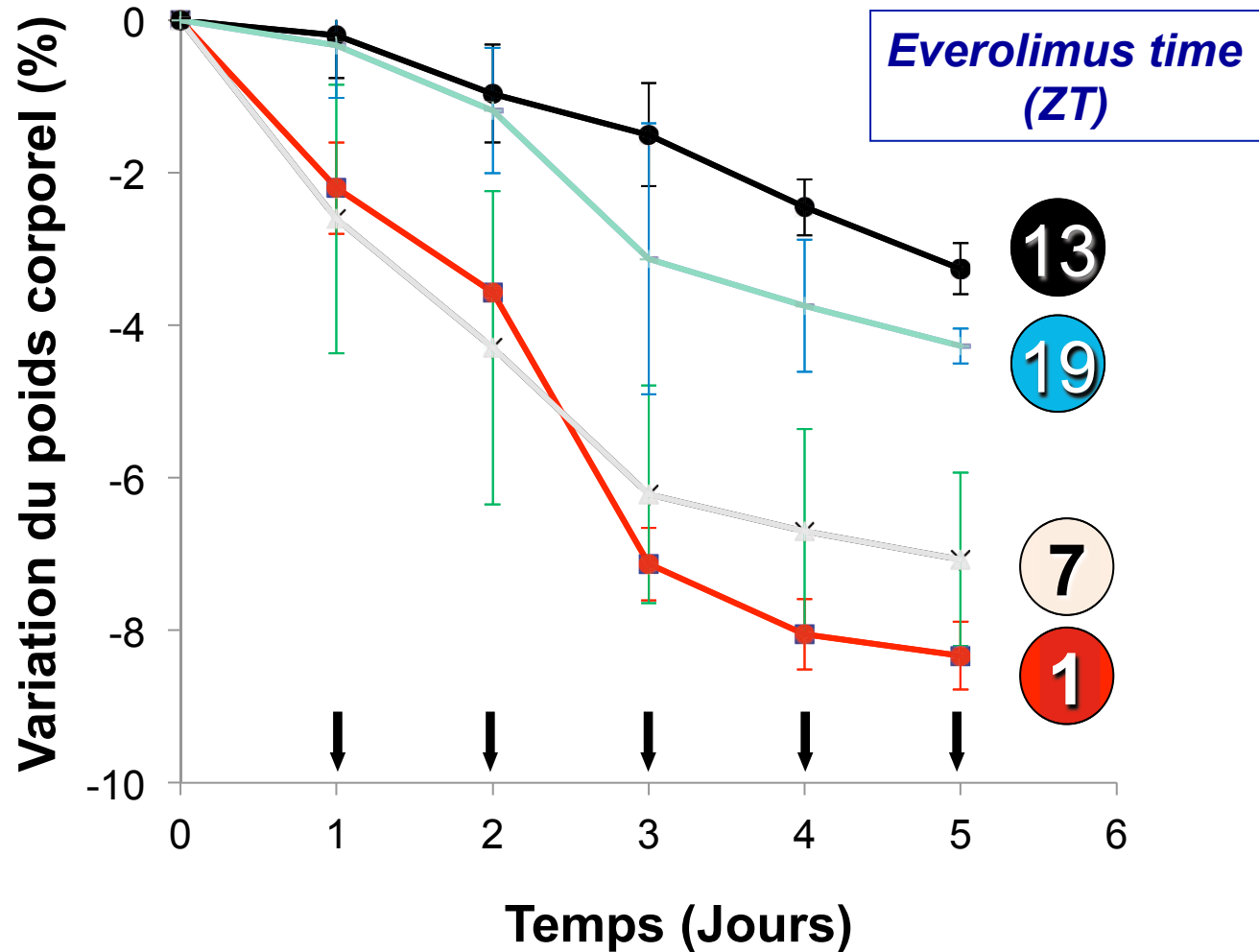
↓ : Everolimus (5 mg/kg/j, po)

Effet d'évérolimus sur le poids corporel chez la souris



↓ : Everolimus (10 mg/kg/j, po)

Rythmes de tolérance à l'everolimus chez souris mâles

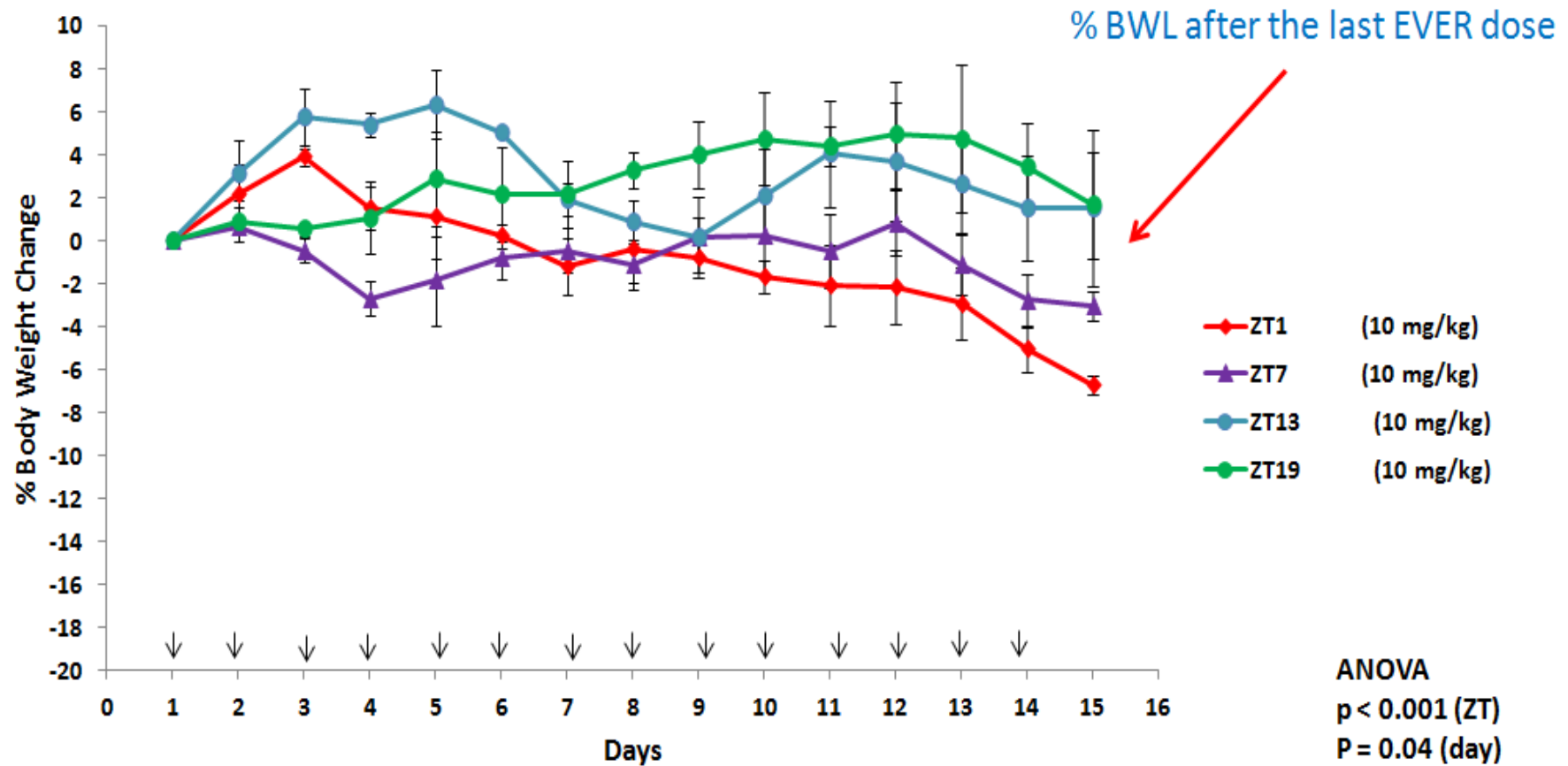


↓ : Evérolimus (5 mg/kg/j, po) chez la souris C57BL/6 mâle

Effect of 10 mg/kg everolimus on body weight in female mice

C57BL/6 ♀

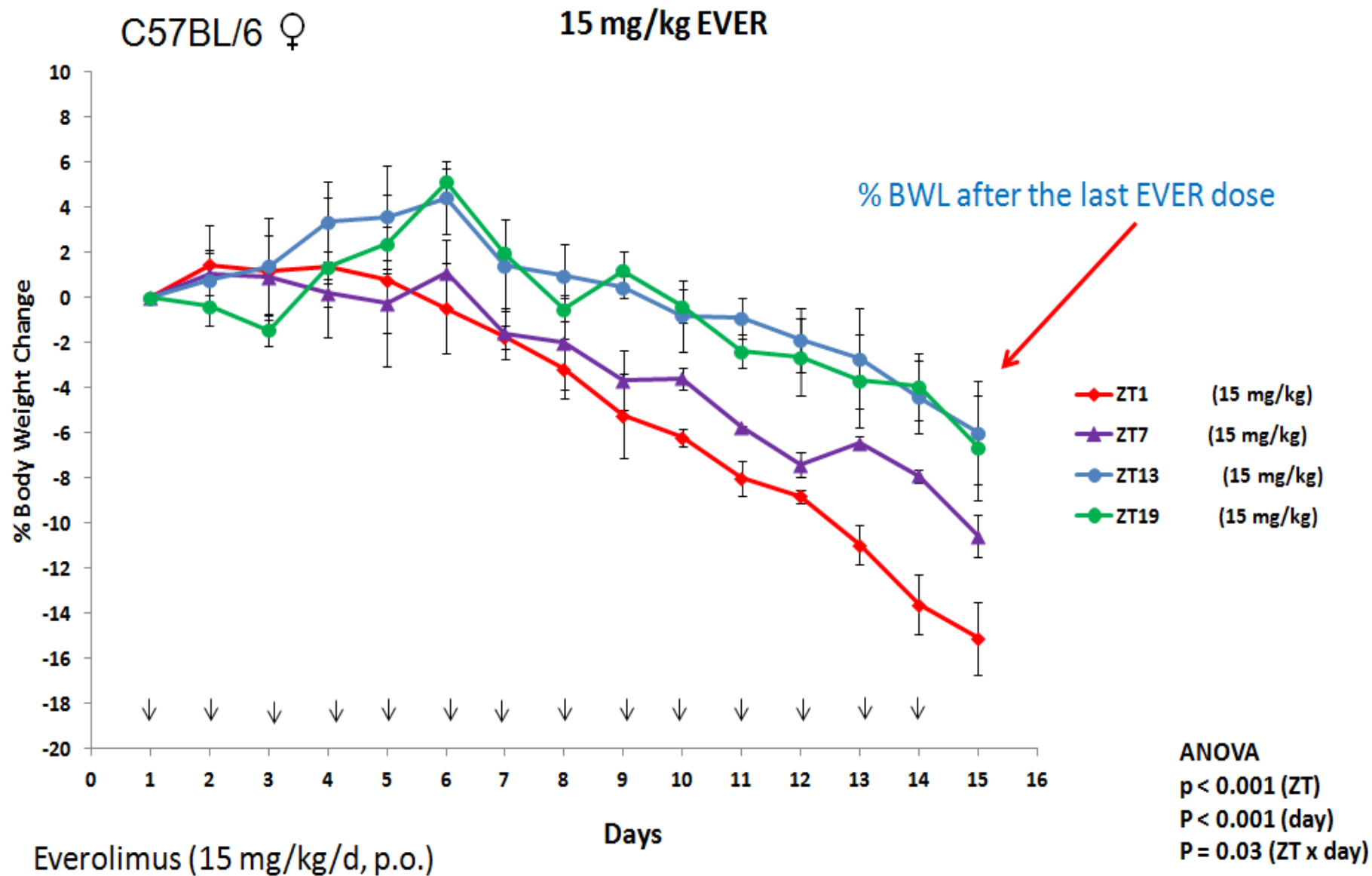
10 mg/kg EVER



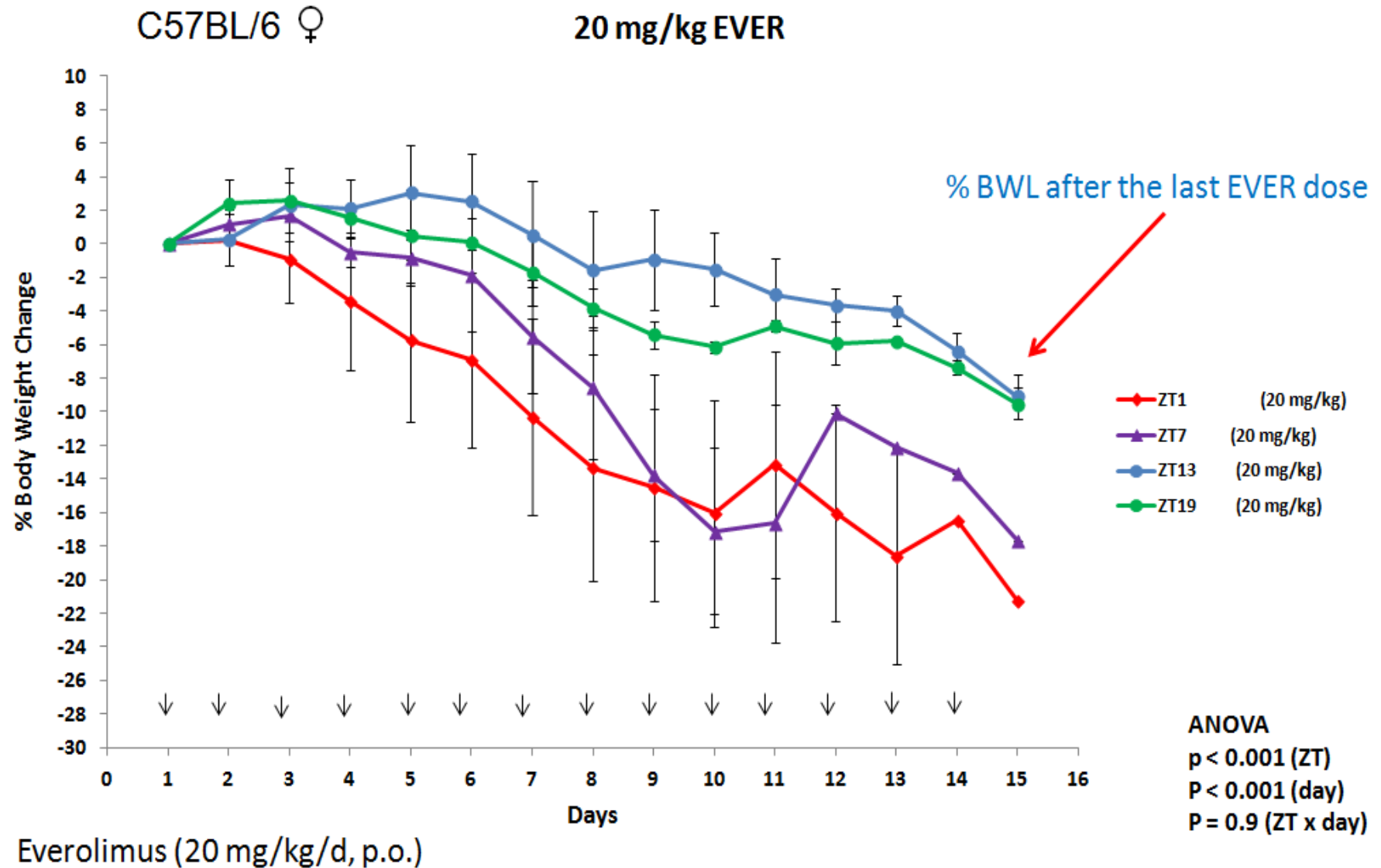
Everolimus (10 mg/kg/d, p.o.)

ANOVA
p < 0.001 (ZT)
P = 0.04 (day)
P = 0.06 (ZT x day)

Effect of 15 mg/kg everolimus on body weight in female mice

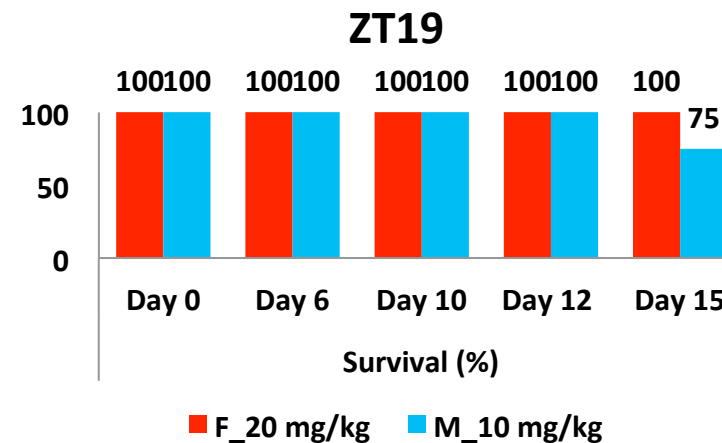
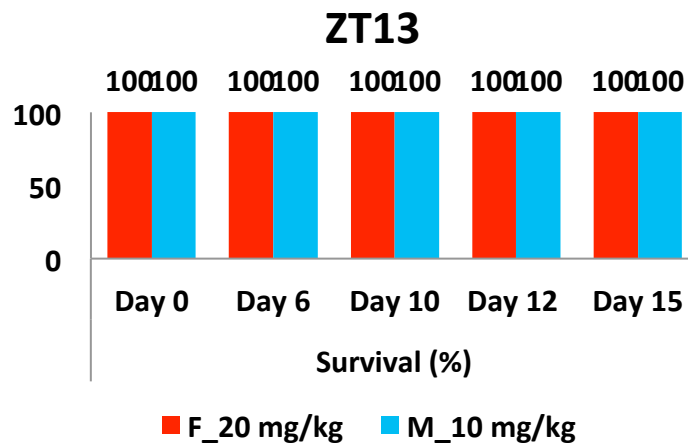
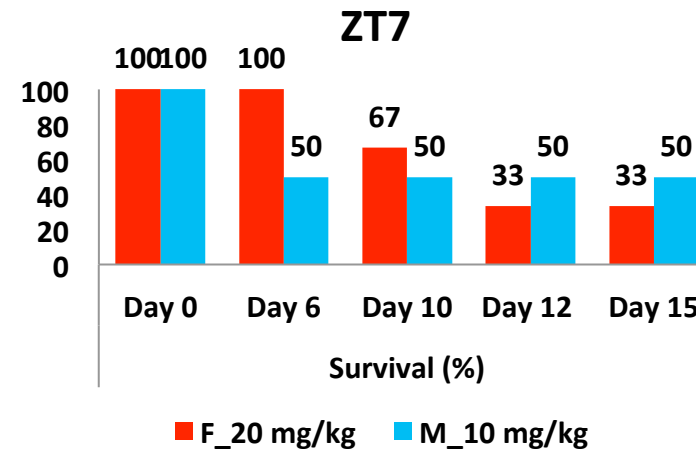
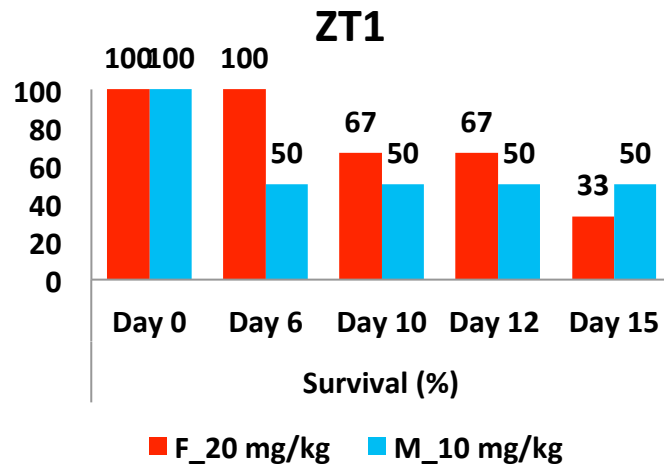


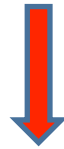
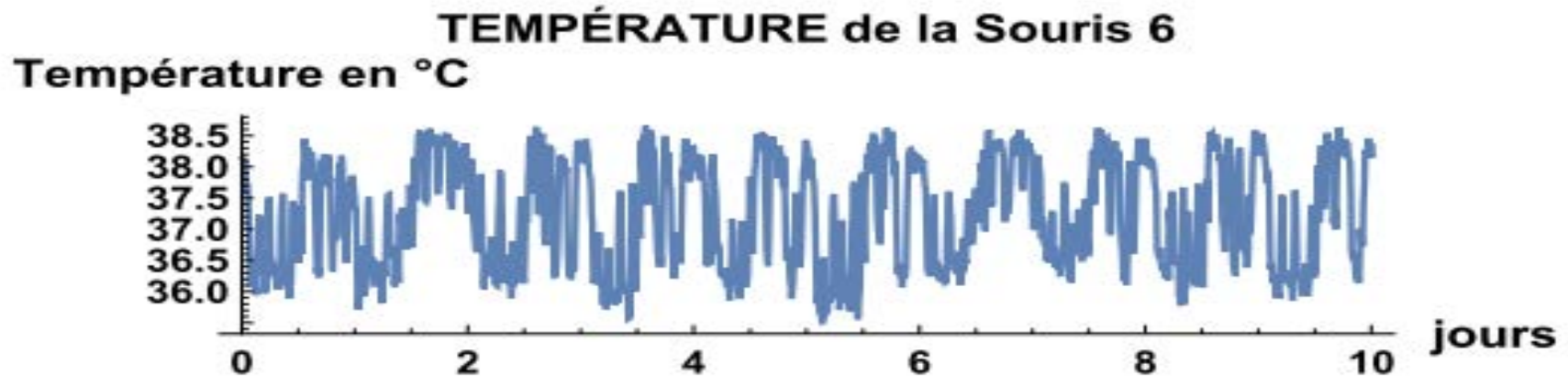
Effect of 20 mg/kg everolimus on body weight in female mice



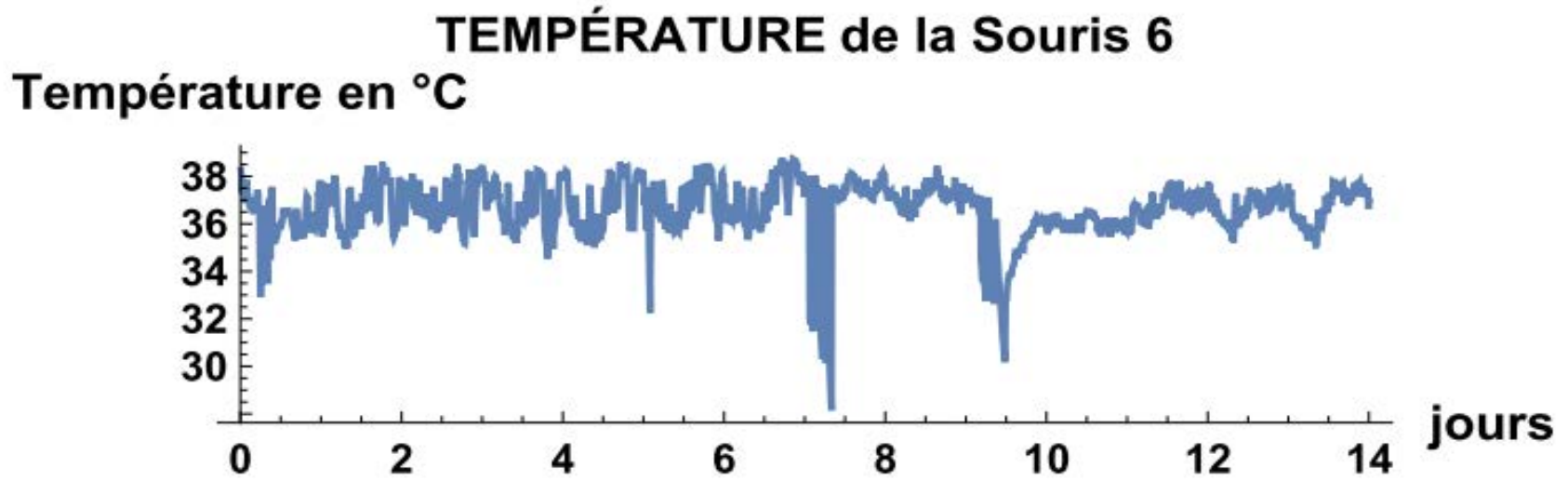
Survie selon l'horaire d'ingestion de l'everolimus

Survival (%) depending on ZT



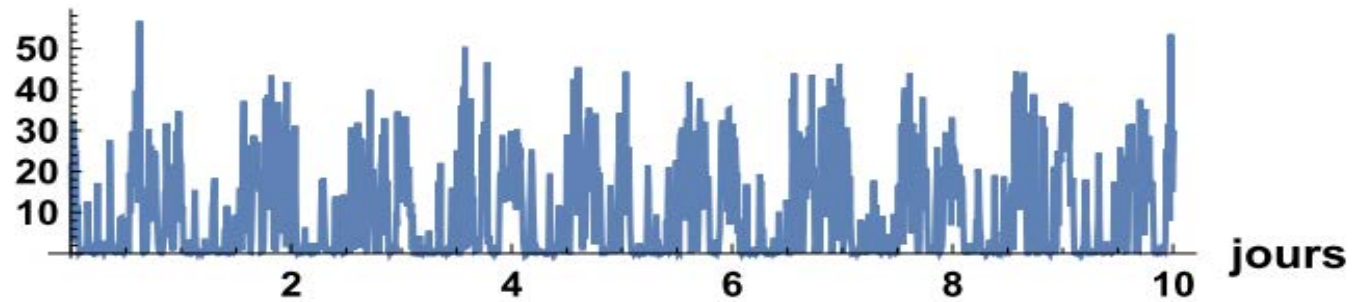


After 20 mg/kg Everolimus administration at ZT1 for 14 days



ACTIVITÉ de la Souris 6

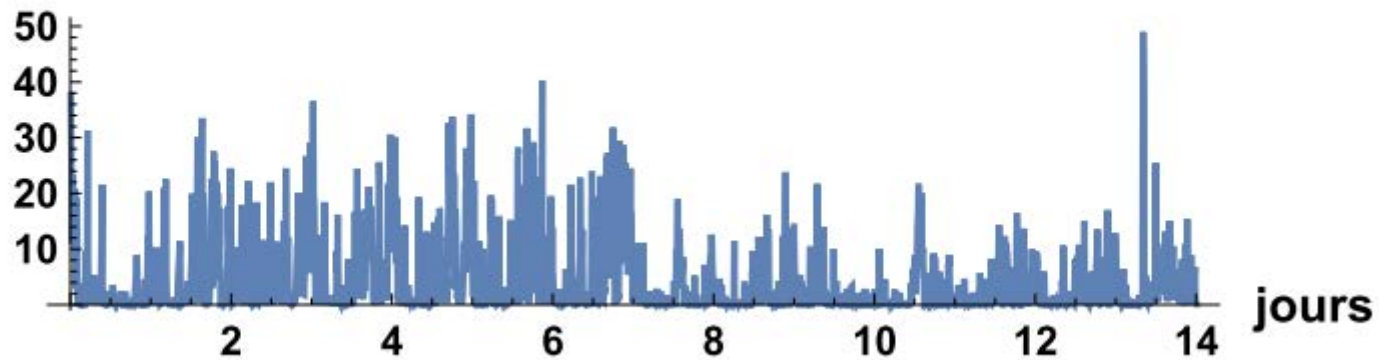
Activité en UA



After 20 mg/kg Everolimus administration at ZT1

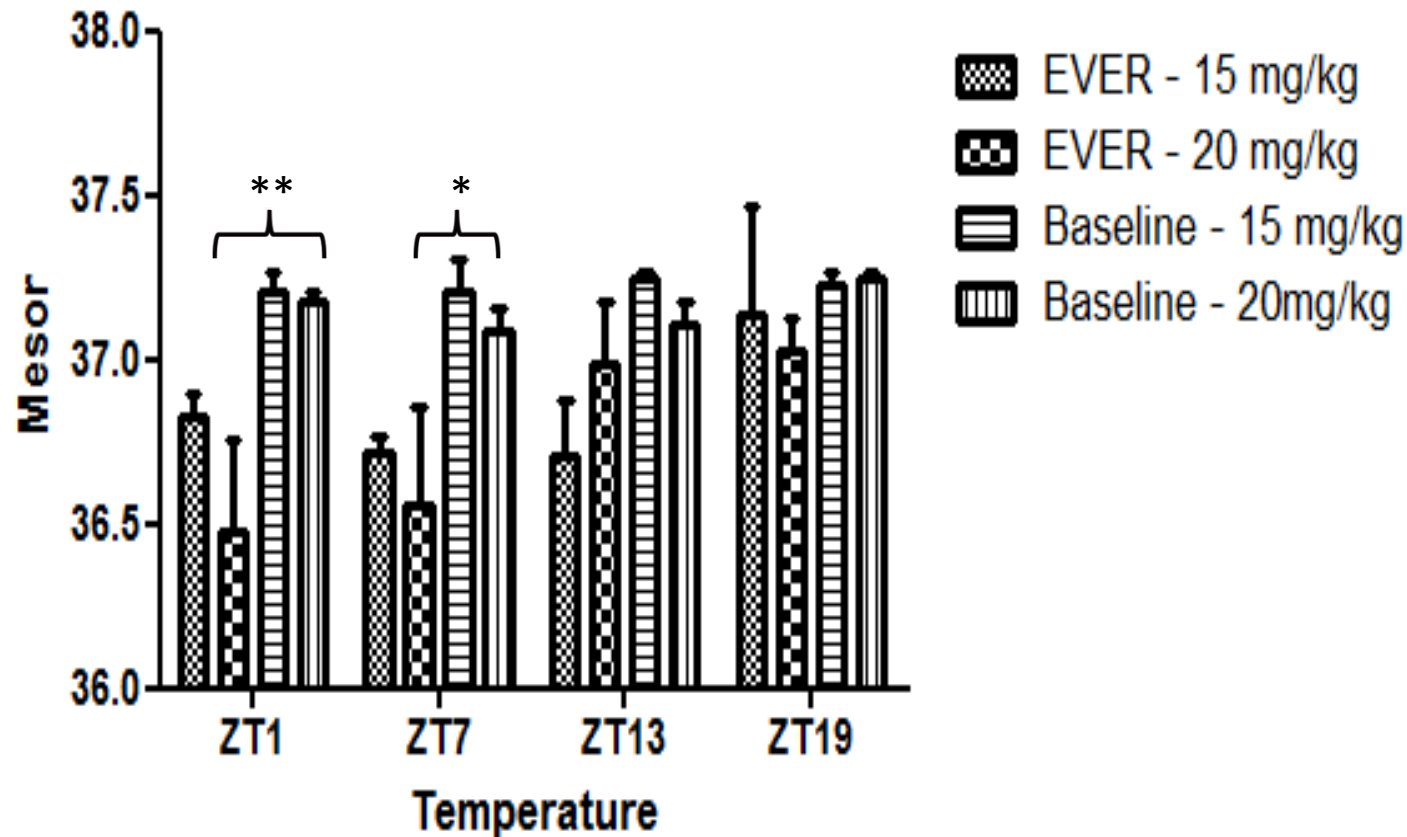
ACTIVITÉ de la Souris 6

Activité en UA



Effects of everolimus on body temperature rhythms in female C57BL/6J mice

C57BL/6 ♀



ANOVA (14 days)
p < 0.001 (Dose)
p = 0.05 (ZT)
P = 0.38 (Dose x ZT)

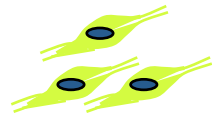
Everolimus (15 or 20 mg/kg/d, p.o.) for 14 days

Conclusions

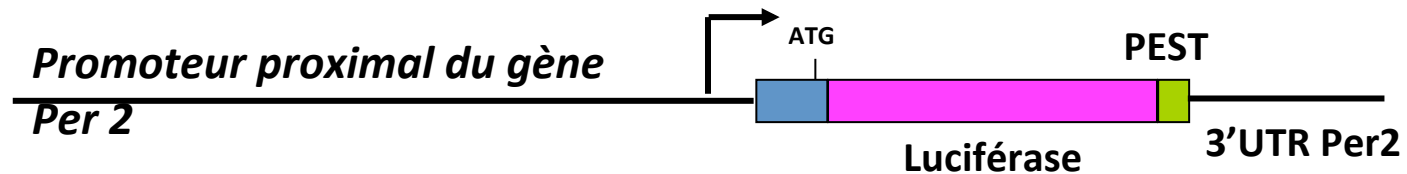
- **Dose toxique de l'évérolimus chez la souris male et femelle différente** (5 à 10mg/kg mg/kg chez le male; 20 mg/kg chez la femelle)
- **Horaire de moindre toxicité au début de la phase (ou milieu) de la phase d'activité** (ZT13 ou 19)

Mécanismes

Systeme rapporteur de l'horloge circadienne



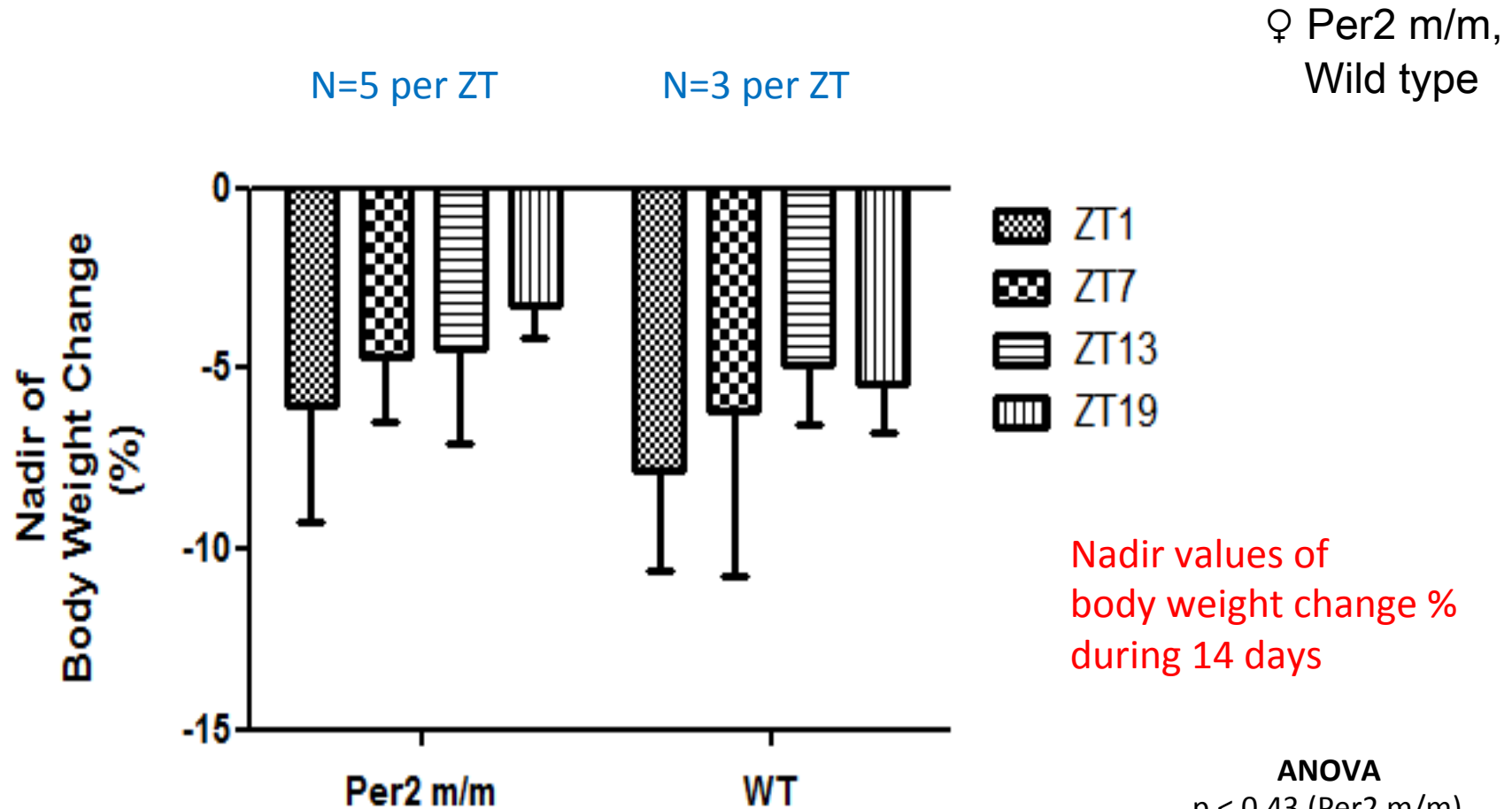
Cellules modifiées expriment la luciférase sous le contrôle de gènes d'intérêt



Emission de photons :

1. ATP et O₂ (cellules vivantes)
2. substrat (D-luciférine)

Toxicity of everolimus on Per2 m/m and wild type female mice based on the administration time

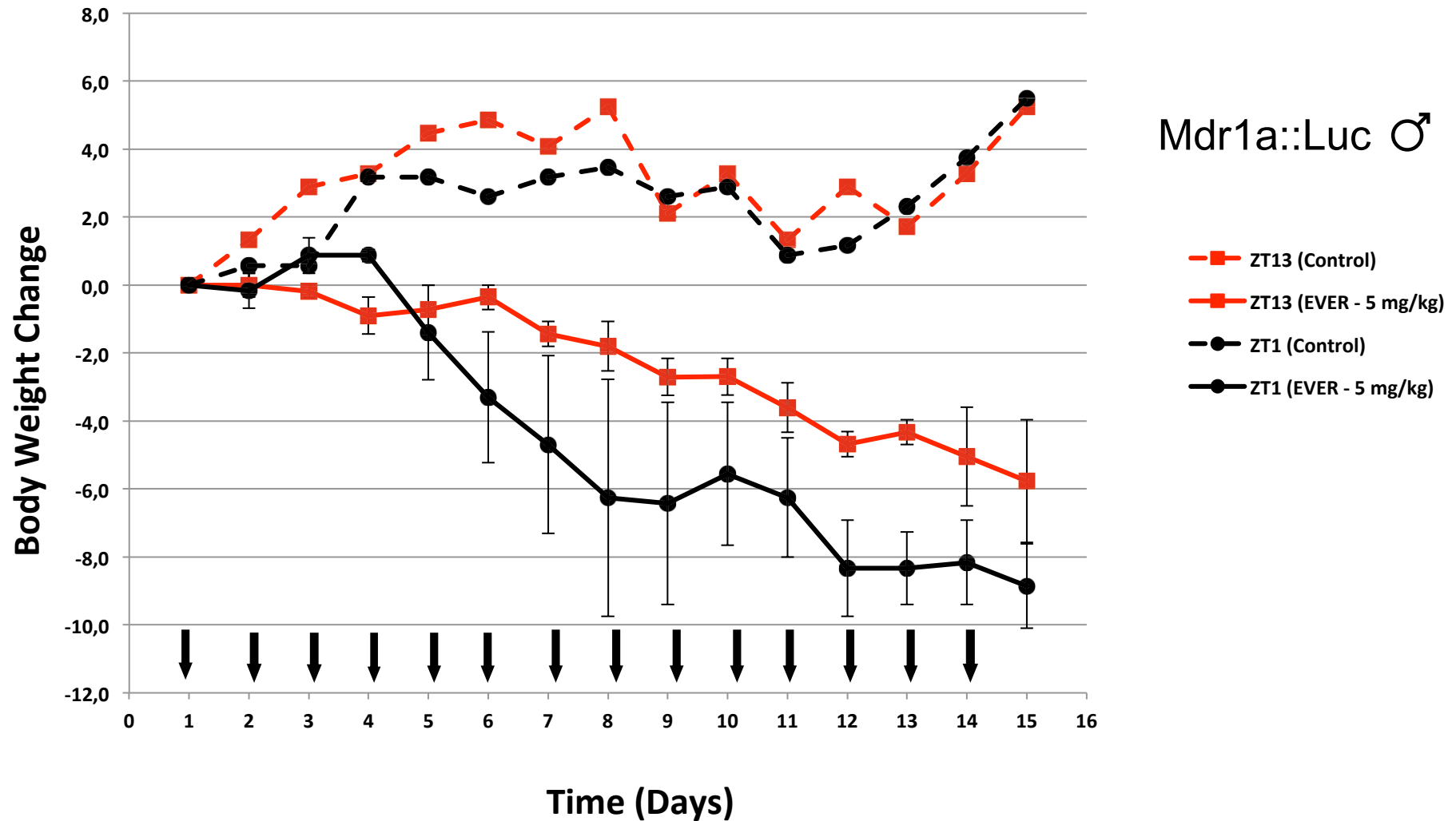


Nadir values of
body weight change %
during 14 days

ANOVA
p < 0.43 (Per2 m/m)
p = 0.76 (ZT)
p = 0.98 (Interaction)

↓ : Everolimus (15 mg/kg/d, p.o.) on Per2 m/m (n=5) and wild type (n=3) mice

Toxicity of everolimus on Mdr1a (PgP): Luc male mice based on the administration time

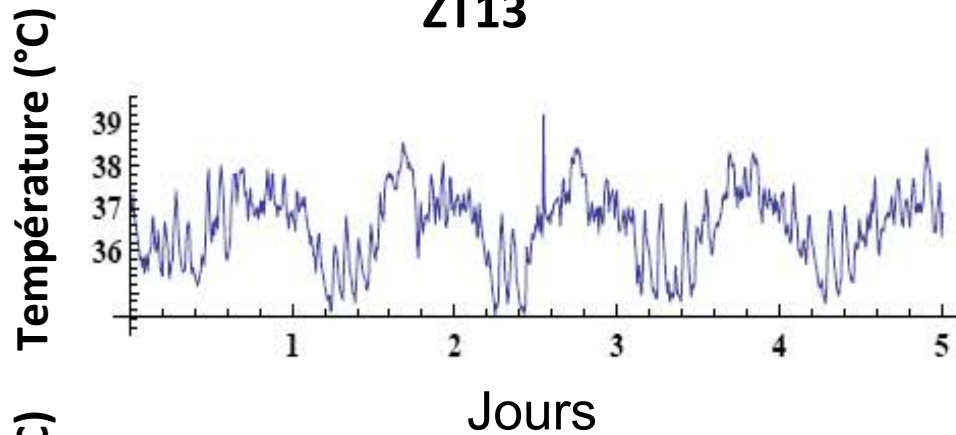


↓ : 0.5% methyl cellulose or Everolimus (5 mg/kg/d, p.o.) on Mdr1a::Luc male mice

Disruption circadienne par l'everolimus en fonction de l'heure d'administration

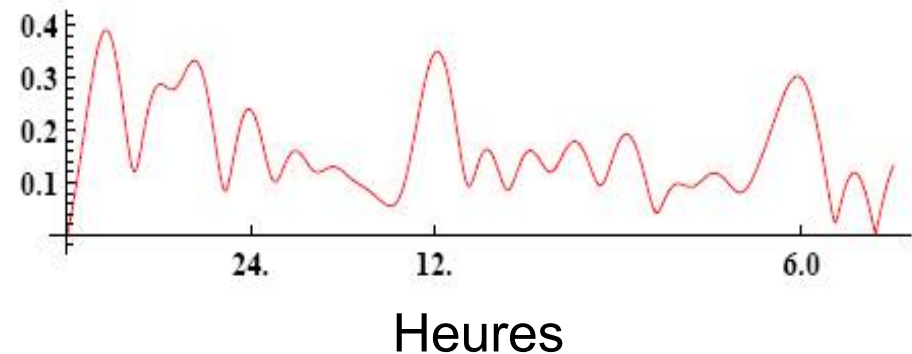
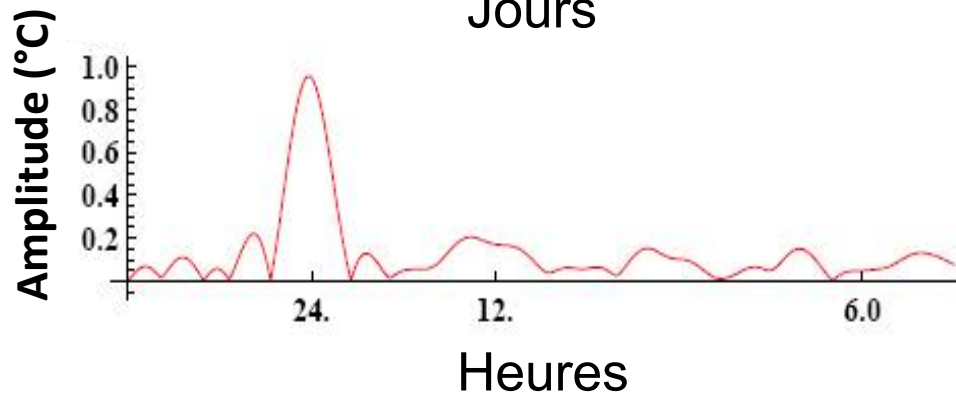
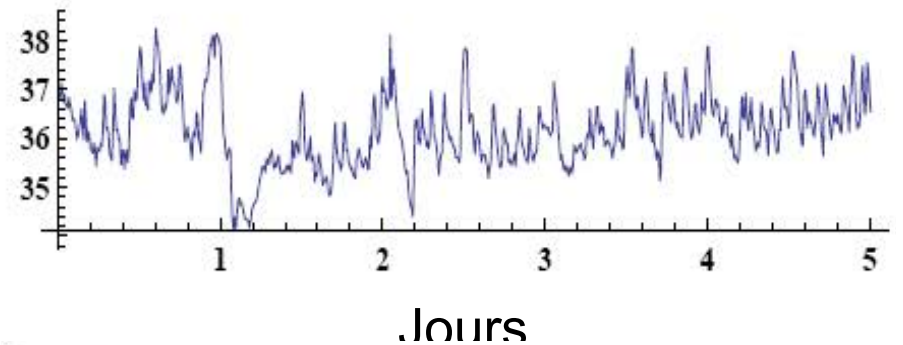
Meilleure tolérance

ZT13



Pire tolérance

ZT1



Period= 24h

Mesor = 36.6°C

Amplitude = 0.96

Acrophase = 18:15

Everolimus (5 mg/kg/j), p.o.

Données cliniques
Etude rétrospective à l'hôpital Saint Louis

Données cliniques

- L'évérolimus (EV) associé à l'hormonothérapie a démontré une efficacité clinique chez les patientes ménopausées ayant un cancer du sein RH+ métastatique, avec une tolérance acceptable (1,2)
- Par ailleurs, les données expérimentales suggèrent que la voie mTOR est sous contrôle du rythme circadien ainsi l'horaire de la prise de l'EV pourrait influencer la survenue des toxicités.

1. Baselga J, et al *N Engl J Med*. févr 2012;366(6):520-529

2. Bachelot T et al *J Clin Oncol*, 2012;30(22):2718-2724.

Patientes et méthodes

- Patientes traitées au CMS (Hôpital Saint-Louis) ayant un cancer du sein métastatique RH+ recevant un traitement par hormonothérapie et éverolimus
- Octobre 2012-Février 2014
- Evaluation de l'efficacité et de la toxicité
- Comparaison aux résultats déjà publiés (Etude BOLERO, *Baselga, NEJM 2012* ; étude TAMRAD *Bachelot, JCO 2012*).
- Nous avons aussi évalué l'impact de l'horaire de la prise de l'EV sur les toxicités.

Caractéristiques des patientes

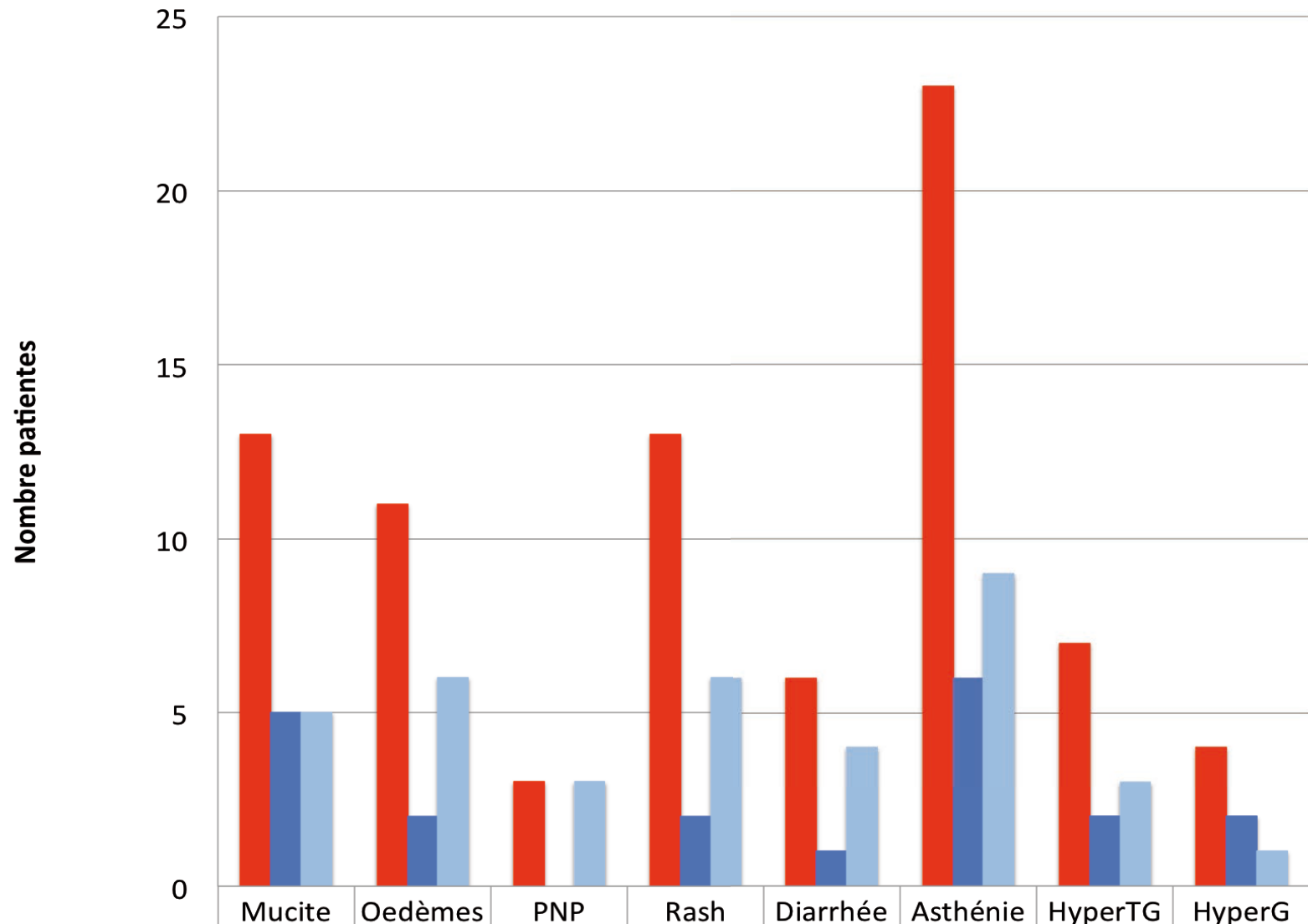
	N
Total	30 (100%)
Âge médian	46 (30-83)
Stade initial	
I/ II	1 (3%) /9 (30%)
III/ IV	14 (47%)/ 5 (17%)
Traitement initial	
CT néoadjuvante	6 (24%)
CT adjuvante	20 (80%)
HT adjuvante	11 (44%)
Diagnostic métastases	
Âge médian	55,5 (32-83)
Délai/au diagnostic	58,2 mois (0-291m)
TTT métastatique avant EV	
Chimiothérapie	25 (83%)
Hormonothérapie	28 (93%)

Caractéristiques des patientes lors TTT par Hormonothérapie Everolimus

Caractéristiques traitement par EV	
Âge médian	59 (39-85)
Délai médian métastase-EV	52,5m (1-155)
Nbre médian lignes antérieures	3 (0-9)
Hormonothérapie associée	
Tamoxifène	9 (30%)
Fulvestrant	1 (3%)
Letrozole	1 (3%)
Exemestane	19 (64%)
Diminution dose	21 (70%)

Résultats

Toxicités sous EV



■ Total (N=30)	13	11	3	13	6	23	7	4
■ Matin (N=9)	5	2	0	2	1	6	2	2
■ Soir (N=10)	5	6	3	6	4	9	3	1

Efficacité du traitement

Survie sans progression médiane (range)	7,5m (1,3-19,2)
Évolution marqueurs	N=29
diminution	14
stables	10
augmentation	5
Évaluation radiologique	N=15
réponse complète	0
réponse partielle	1
maladie stable	10
maladie progressive	4
Bénéfice clinique	14 (47%)

Conclusion

- Dans cette population largement prétraitée, la survie sans progression et les toxicités sont acceptables et comparables aux données publiées.
- La tolérance de l'everolimus est différente en fonction de l'horaire de la prise.
- Tant les données animales que les données chez l'homme suggèrent une moindre toxicité de la prise de l'everolimus *au milieu de la phase d'activité*

Perspectives

- L'essai UNIRAD étudie l'impact de l'association d'everolimus à l'hormonothérapie chez des patientes ayant un cancer du sein RH+, HER2- en adjuvant
- L'heure de prise tant de l'hormonothérapie que de l'everolimus sera analysé , et permettra sur une large cohorte d'établir la relation heure de prise - tolérance

MERCI



**Equipe du CMS
prête au combat**

