

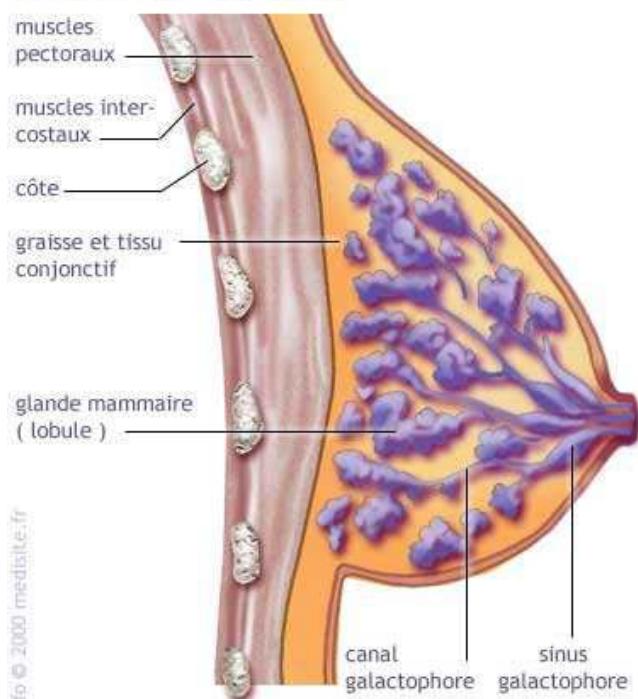
# Hormonothérapie et thérapies ciblées dans le cancer du sein

# 1

## Rappels

# Rappel

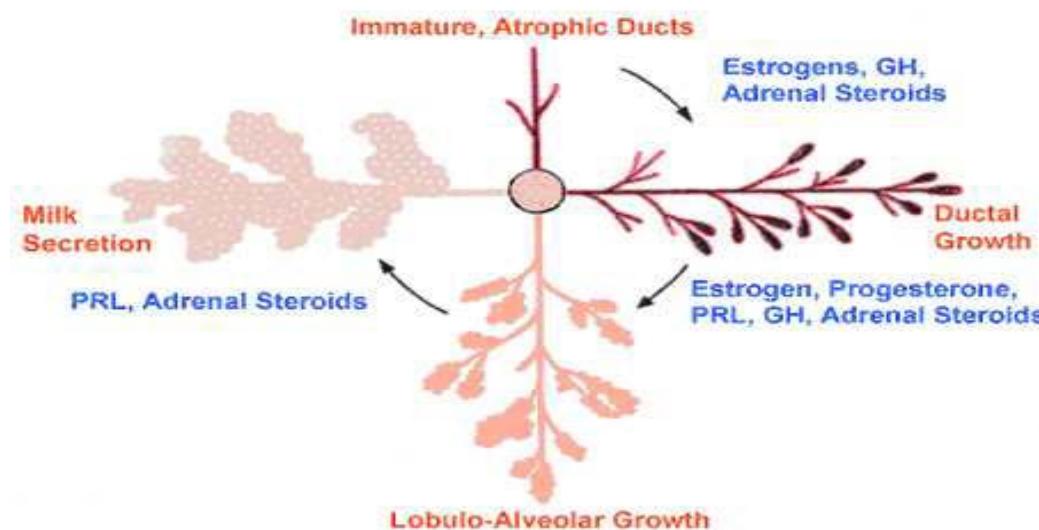
anatomie du sein



Hfd © 2000 medische.fr

Les tissus mammaires sont influencés par les hormones : **oestrogène et progesterone produites en quantité variable tout au long de la vie (puberté, grossesse, allaitement...)**.

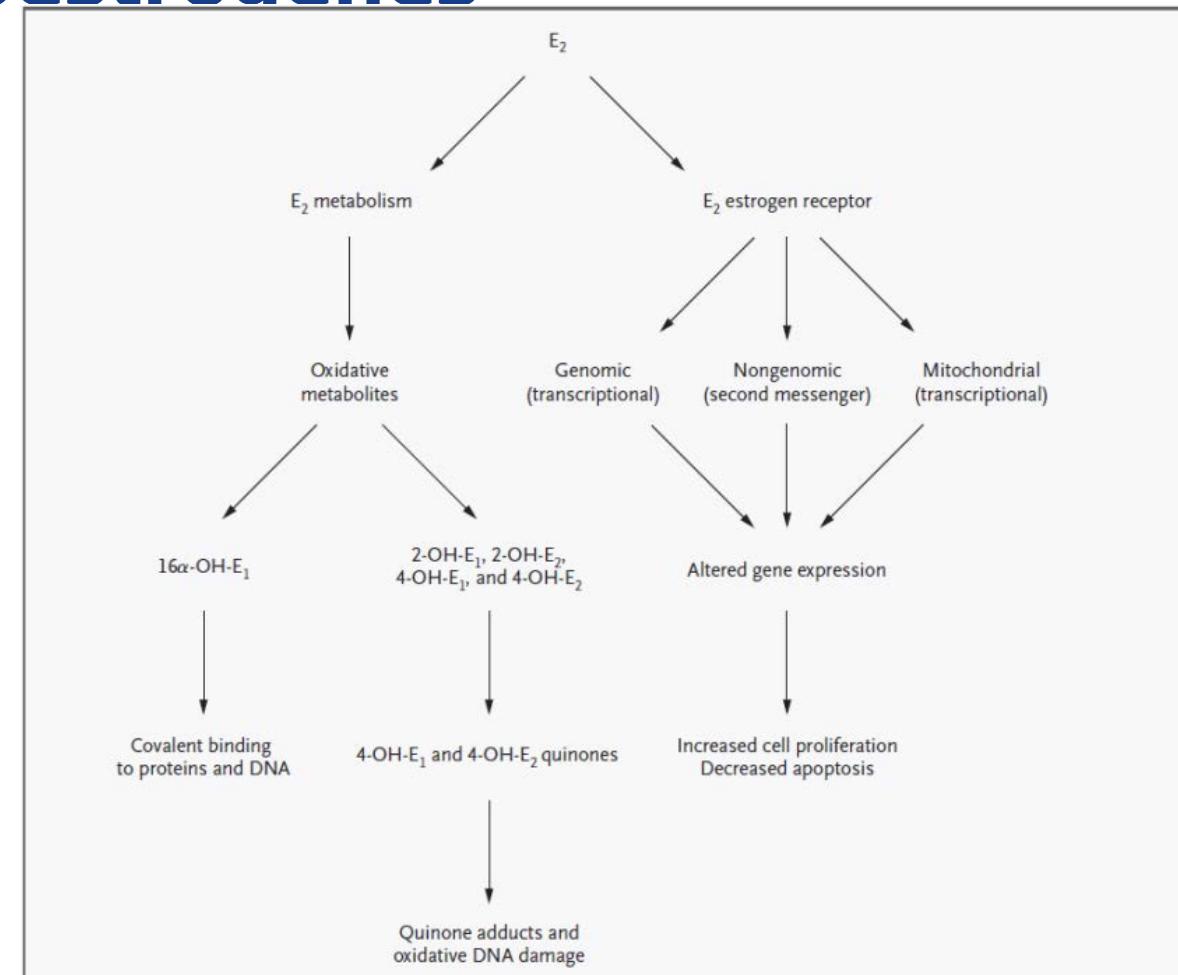
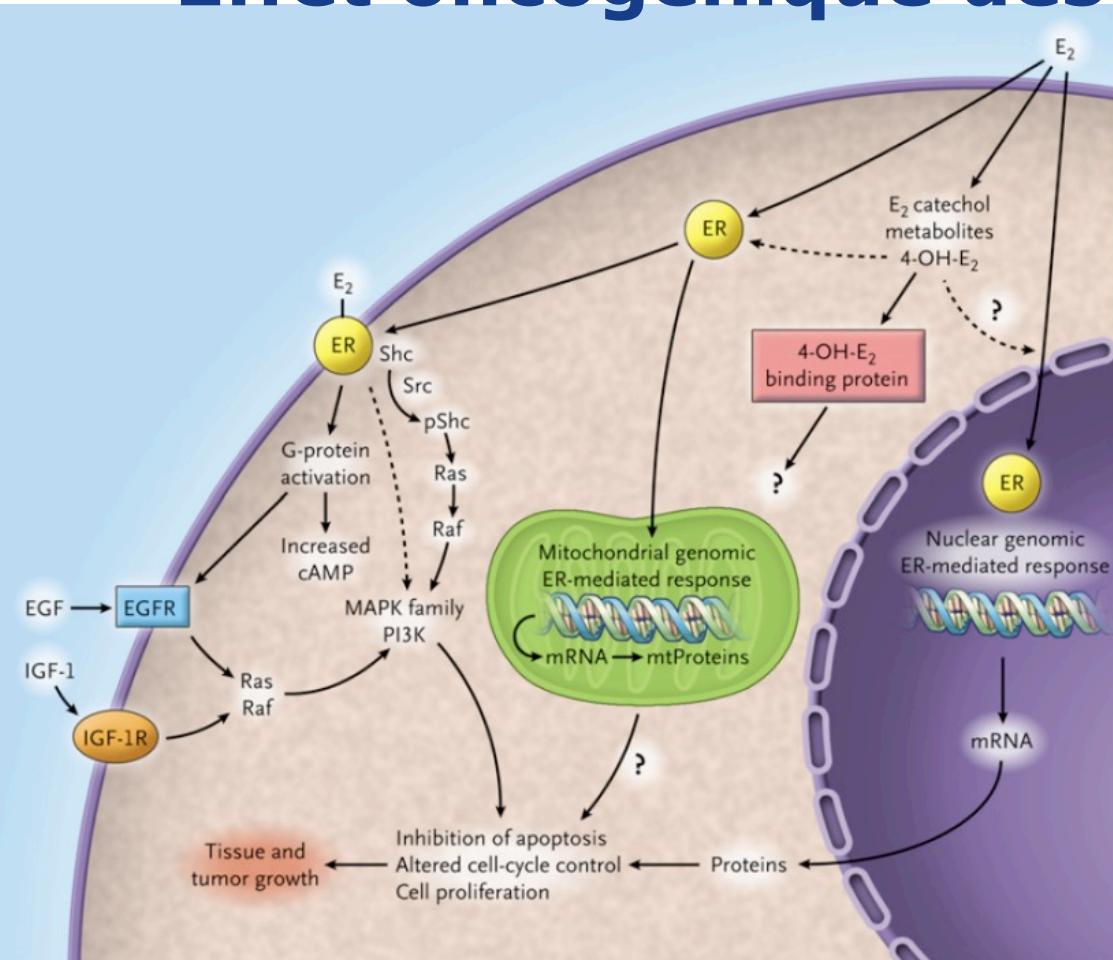
Hormonal Control of Breast Development



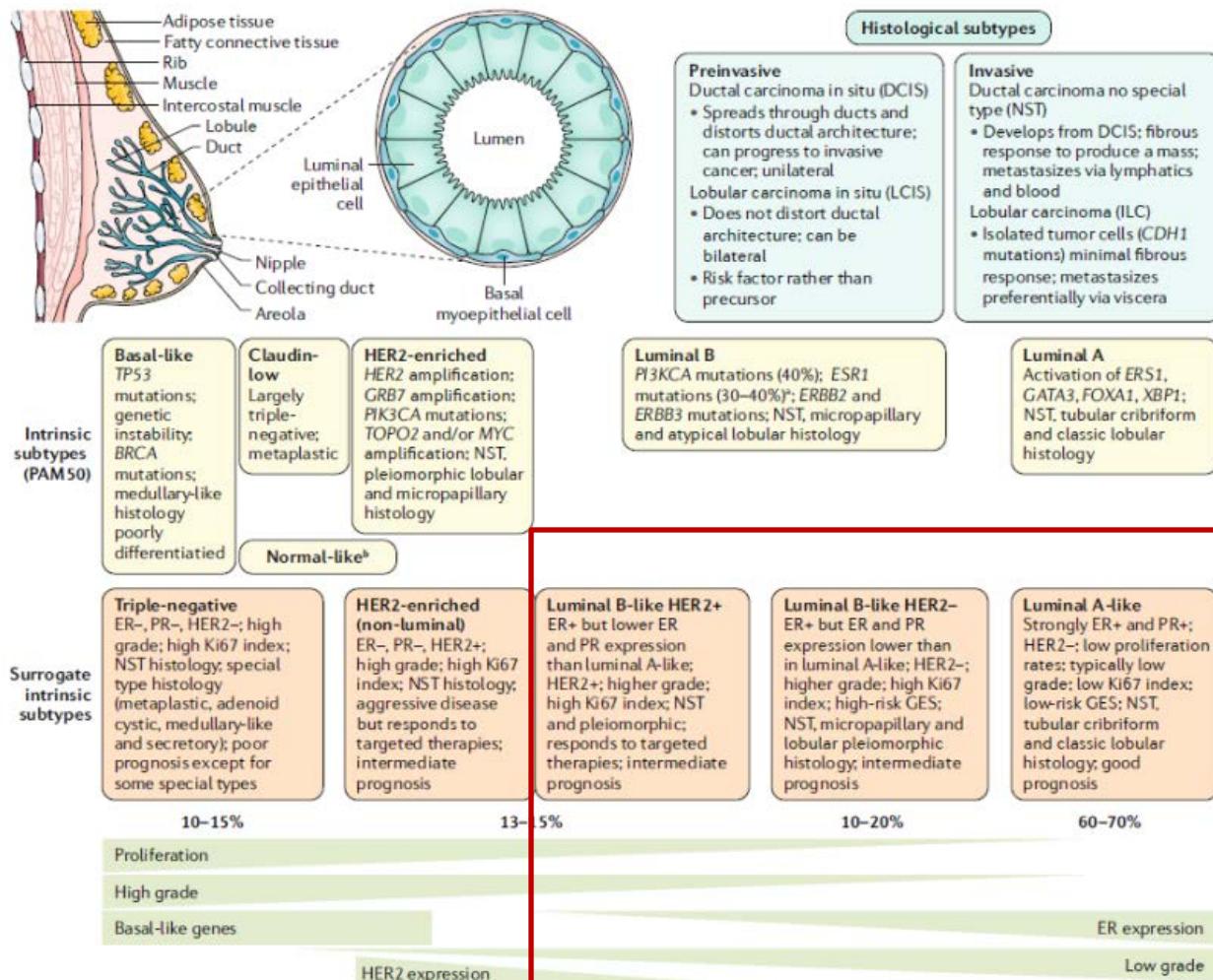
Signalisation oestrogénique indispensable au développement mammaire normal

3

# Effet oncogénique des oestroaènes



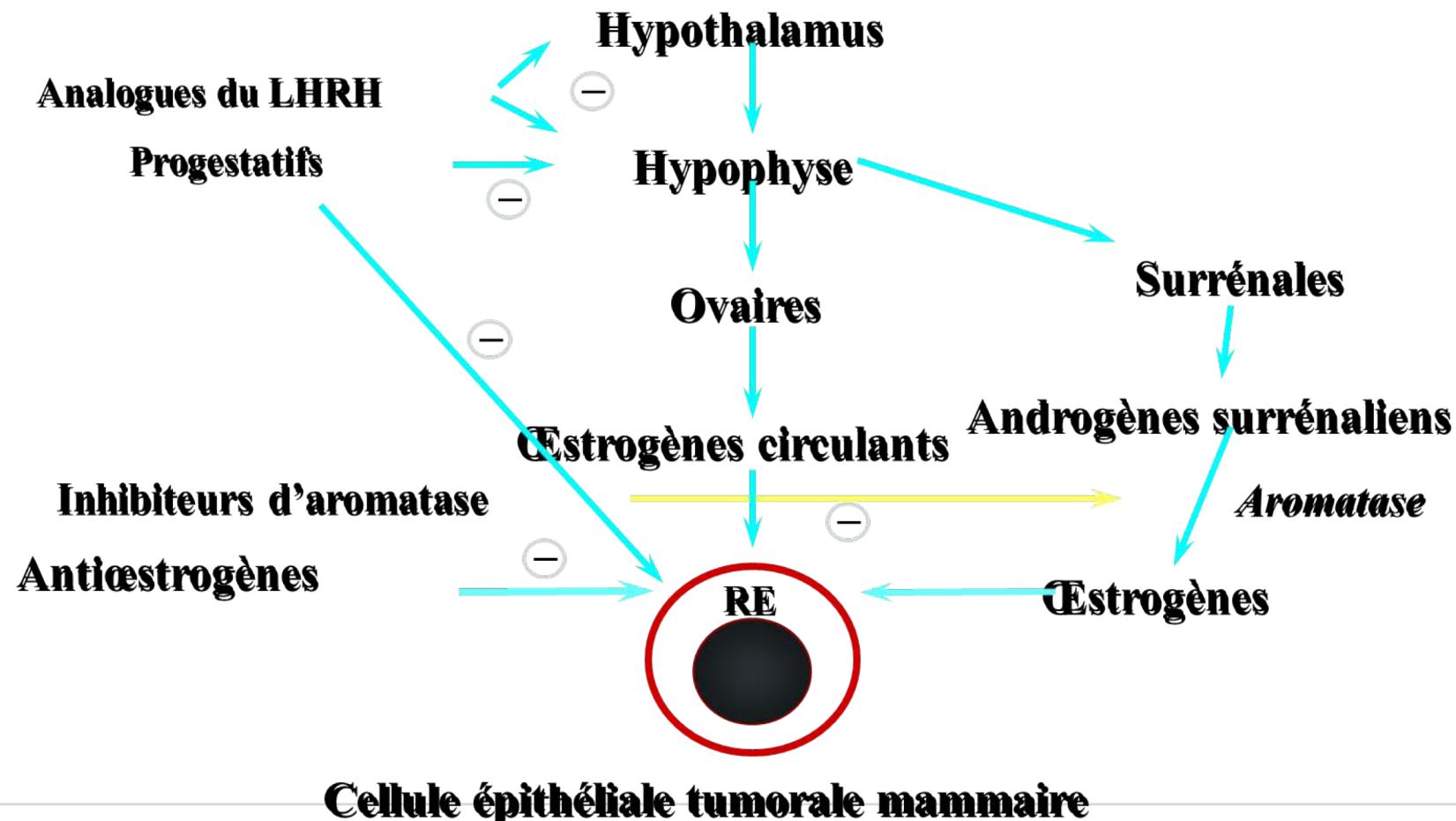
## Donnez



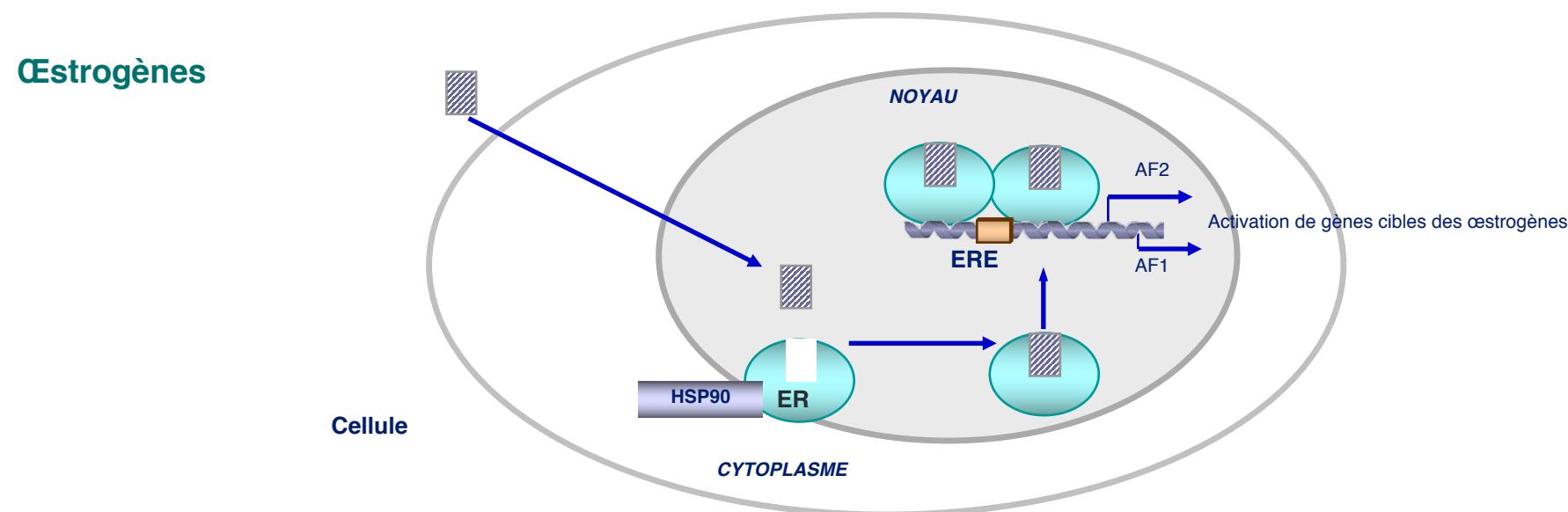
- 70% des cancers du sein Hormonodépendants
- RE et/ou RP +

Harbeck et al Nature Review disease primers 2019

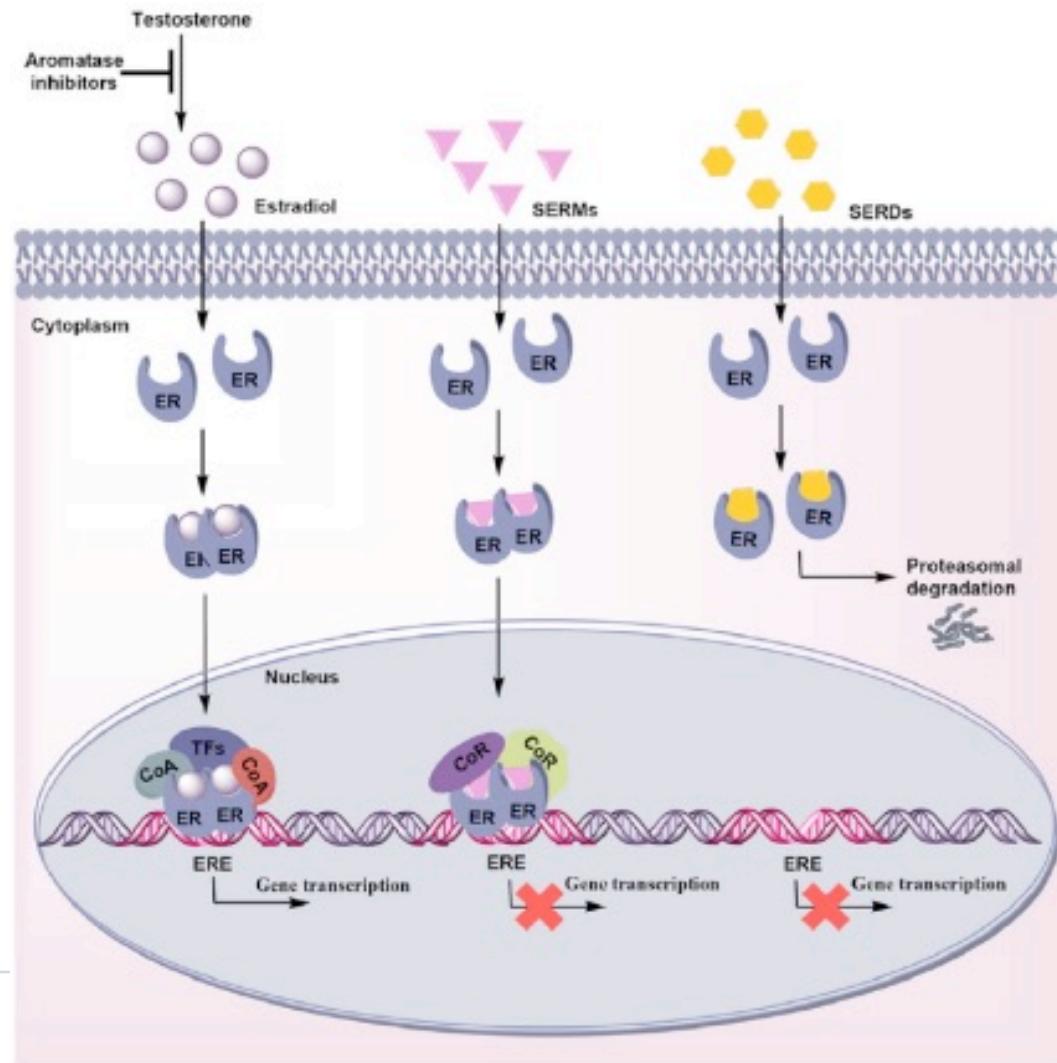
# Rappel Physiologique



au niveau des cellules mammaires tumorales hormono-dépendantes (RE+)



# Principaux types d'hormonothérapies



**Bloquer la synthèse des estrogènes:**

- Ovariectomie
- Irradiation ovarienne
- Analogues LH-RH
- Inhibiteurs de l'aromatase

**Empêcher l'action des estrogènes:**

- Molécules qui vont se fixer au niveau des tissus sur les récepteurs des estrogènes (tamoxifène, SERM, SERD inhibiteurs purs...)

2

## Hormonothérapie

■ **Tamoxifène et apparentés:** vont se fixer sur les récepteurs hormonaux et empêcher ainsi l'action des estrogènes

■ **20 mg/j per os pendant 5 ans en situation adjuvante (parfois 10 ans)**

■ **Effets indésirables:**

- ▶ Fréquents: BVM, leucorrhées, tendance dépressive
- ▶ Rares: accidents thrombo-emboliques, cancer de l'endomètre, augmentation des enzymes hépatiques, troubles oculaires

## TAMOXIFENE

	<b>avant le traitement</b>	<p><b>informer</b> les patientes à propos de l'augmentation modérée du risque de pathologie endométriale bénigne ou maligne</p> <p>éducation thérapeutique : apprendre aux patientes qu'il faut <b>consulter rapidement en cas de mètrorragies</b></p> <p><b>contraception efficace</b> nécessaire en raison du risque tératogène</p> <p><b>échographie pelvienne</b></p> <p><b>hystéroskopie</b> en cas d'épaississement de l'endomètre ou d'aspect de polype de l'endomètre</p> <p><b>examen gynécologique annuel</b></p> <p>échographie pelvienne si symptômes</p>
	<b>pendant le traitement</b>	<p><b>consultation rapide en cas de mètrorragies</b></p> <p>rassurer en cas de <b>kystes ovariens</b></p> <p><b>contraception efficace</b> nécessaire en raison du risque tératogène</p> <p>rassurer sur la fréquente augmentation des <b>pertes vaginales</b></p> <p><b>possibilité de sècheresse vaginale</b></p> <p><b>possibilité de troubles urinaires</b></p> <p><b>possibilité de bouffées de chaleur</b></p>
	<b>après arrêt du Tamoxifène ou remplacement par antiaromatases</b>	<p><b>examen gynécologique annuel</b></p> <p><b>consultation rapide en cas de mètrorragies</b></p>
		<p><b>examen gynécologique</b></p> <p><b>échographie pelvienne</b></p> <p><b>hystéroskopie diagnostique</b></p>

# SERD: Fulvestrant

## ■ SERD:

- ▶ Antagoniste compétitif des oestrogènes et amène à la dégradation des RE RE
- ▶ Aucun effet agoniste
- ▶ En situation métastatique
  
- ▶ Posologie: 500mg (250mgX2) en IM J1,J15,J28 le 1<sup>er</sup> cycle puis tous les 28J

## ■ Effets indésirables:

- ▶ BVM, Nausées, réactions aux points d'injections, Hématomes, douleurs, augmentation des enzymes hépatiques.

## ■ Effets indésirables des analogues LHRH

- ▶ réaction de stimulation tumorale (aggravation passagère des symptômes) dont : douleurs osseuses ; troubles des mictions : besoin pressant d'uriner (mictions urgentes), incapacité d'uriner, besoin fréquent d'uriner (mictions fréquentes)
- ▶ bouffées de chaleur ; transpiration
- ▶ gonflement ou sensibilité de la poitrine
- ▶ diminution du désir sexuel

## ■ Effets indésirables des analogues LHRH

- ▶ troubles intestinaux (diarrhée, constipation)
- ▶ étourdissements
- ▶ maux de tête
- ▶ perte d'appétit
- ▶ vision trouble
- ▶ fatigue
- ▶ prise de poids
- ▶ phlébite – plutôt rare
- ▶ douleur ou rougeur au point d'injection

# Inhibiteurs de l'aromatase

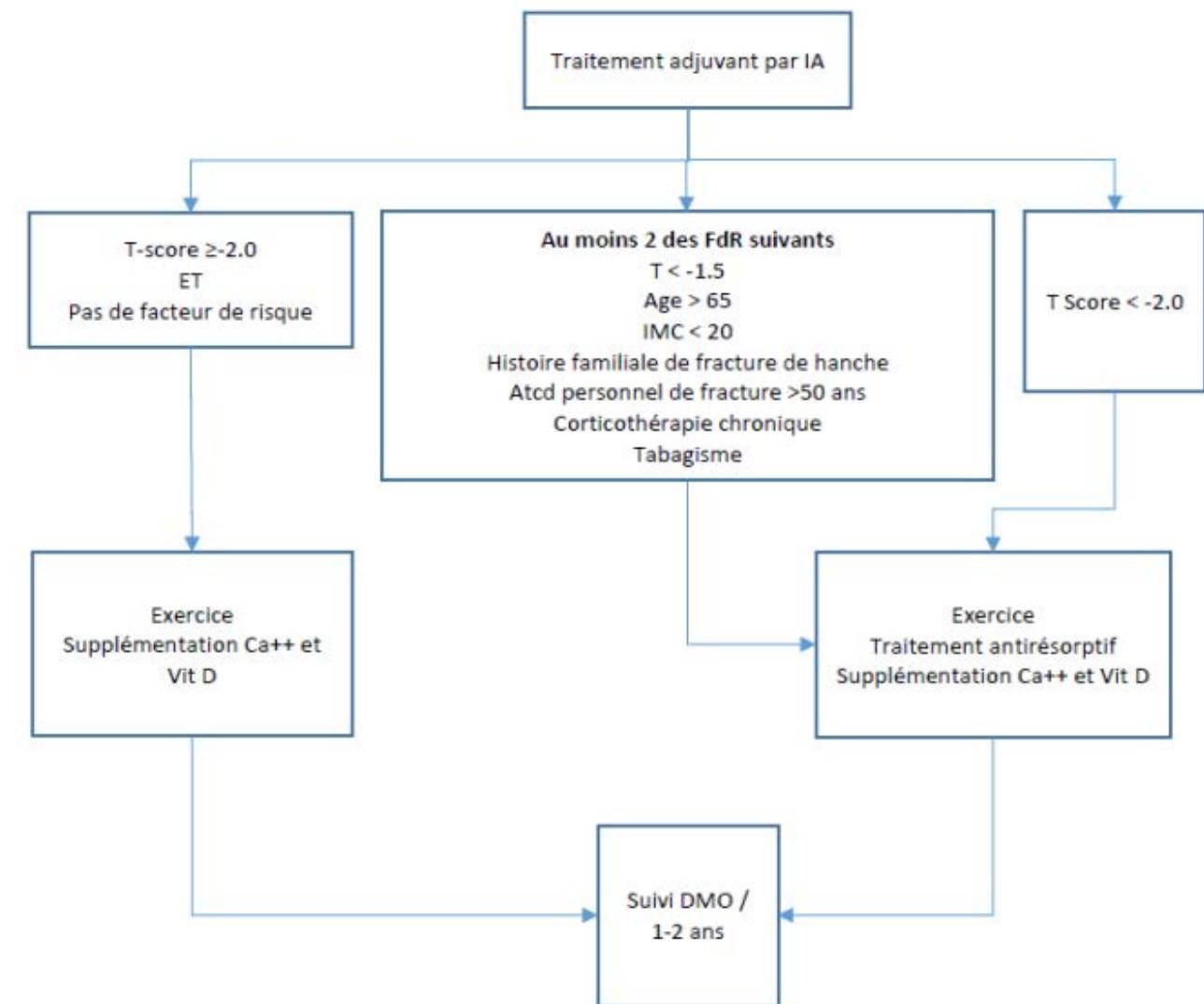
- ▶ empêcher la conversion périphérique des androgènes en estrogènes chez les femmes ménopausées
- Anastrozole, Letrozole, Exemestane
- Administration per os à priori sur une durée de 5 ans ou en relais du tamoxifène
- Effets indésirables: myalgies, arthralgies, BVM, fatigue, sécheresse vaginale ostéoporose, Hypercholesterolemie, risque AVC légèrement augmenté.
- Ostéoporose:
  - ▶ DMO initiale, puis /2ans
  - ▶ Supplémentation VITD/CA
  - ▶ Anti-résorptifs osseux

# Progestatifs à forte dose

- ▶ Ils agissent en inhibant la synthèse des hormones gonadotropes au niveau hypophysaire mais aussi en bloquant les récepteurs de la progestérone
- ▶ Ils sont moins utilisés en raison de leurs effets secondaires: accidents thrombo-emboliques, prise de poids, rétention hydrosodée, HTA...

Recommandations ESMO 2011 :

# IA et Ostéoporose



# Prise en charge symptomatique: Compliance++

## BOUFFEES DE CHALEUR

hygiène de vie	favoriser/prescrire une activité physique régulière, qui aidera à préserver le sommeil souvent altéré par les bouffées de chaleur	
	alimentation équilibrée, si surpoids proposer une consultation avec une diététicienne ou un nutritioniste (1)	
mesures psychologiques	lutter contre le stress	proposer la participation à un atelier "bien être" (sophrologie, relaxation, yoga...)
		dépister et traiter un éventuel trouble anxiodépressif
	proposer un accompagnement psychologique si besoin	
médecines alternatives	L'hypnose peut être proposée (2)	
	L'auriculothérapie et l'acupuncture sont sans risque, d'efficacité variable sur les bouffées de chaleur selon les études. Ils peuvent également être efficace pour la gestion des autres symptômes de la carence en oestrogènes (3, 4)	
compléments alimentaires	Il convient de vérifier l'absence de phytotoestrogènes dans la composition. Plusieurs spécialités sont proposées	
	Le serelys, non évalué après cancer du sein, présente une efficacité très modérée (5)	
traitements médicamenteux	Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRS) et inhibiteurs spécifiques de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ont montré une efficacité sur la réduction des bouffées de chaleur. Il existe une interaction avec le Tamoxifène. On préférera l'utilisation par exemple du Citalopram ou de la Venlafaxine (6) chez les patientes sous Tamoxifène	
	L'abufene est le seul produit non hormonal qui a l'AMM dans l'indication traitement des bouffées de chaleur (déremboursé en raison d'une efficacité insuffisante)	
	La gabapentine peut être proposée (7). Ce traitement n'est pas proposé en première intention en raison de ses effets secondaires	
réévaluation de l'hormonothérapie	évaluation oncologique avec éventuelle proposition de modifier l'hormonothérapie si possible, dans l'objectif de favoriser l'observance du traitement	

## SECHERESSE VAGINALE

rechercher et prendre en charge les complications associées	<b>troubles de la flore vaginale (vaginose, mycose) ou infections urinaires à répétition</b>	prélèvement vaginal bactériologique ou ECBU si doute diagnostic traitement anti-infectieux adapté +/- traitement d'entretien
	baisse du tonus périnéal et incontinence urinaire d'effort	rééducation périnéale prise en charge chirurgicale si nécessaire
traiter la sécheresse vaginale	vaginisme	consultation avec un sexothérapeute
	soins locaux non hormonaux	utilisation pour les rapports d'un <b>lubrifiant vaginal</b> application régulière d'une <b>crème vaginale</b> non hormonale (1 - 2) comprenant par exemple de l'acide hyaluronique et si besoin d'une crème vulvaire non hormonale
	traitement local hormonal	option après échec des soins locaux non hormonaux et après accord de l'oncologue : 1 à 2 ovules de promestriène/semaine
<b>Traitements par laser CO2 ou Erbium.</b> Il existe des données sur des petites séries. Efficace et bien toléré chez les femmes ménopausées (3) et après cancer du sein (4-6). Un essai randomisé est également en cours. Le schéma thérapeutique usuel comprend 3 séances espacées d'un mois puis une séance d'entretien tous les 12-18 mois		

# Prise en charge pratique

## TAMOXIFENE

avant le traitement	informer les patientes à propos de l'augmentation modérée du risque de pathologie endométriale bénigne ou maligne	
	éducation thérapeutique : apprendre aux patientes qu'il faut <b>consulter rapidement en cas de mètrorragies</b>	
	contraception efficace nécessaire en raison du risque tératogène	
	<b>échographie pelvienne</b>	
	<b>hystéroskopie</b> en cas d'épaississement de l'endomètre ou d'aspect de polype de l'endomètre	
	<b>examen gynécologique annuel</b>	
	échographie pelvienne si symptômes	
	consultation rapide en cas de mètrorragies	<b>examen gynécologique</b> <b>échographie pelvienne</b> <b>hystéroskopie diagnostique</b>
	rassurer en cas de <b>kystes ovariens</b>	souvent bénins, induits par le Tamoxifène surveillance échographique des kystes liquidiens purs seulement si taille > 30 mm utilisation transitoire d'un <b>agoniste LHRH</b> possible si kystes persistants et autre possibilité si kystes persistants et symptômatiques : suspension <b>transitoire</b> du
	contraception efficace nécessaire en raison du risque tératogène	cf tableau "contrception"
pendant le traitement	rassurer sur la fréquente augmentation des <b>pertes vaginales</b>	prélèvement vaginal bactériologique avec recherche de Chlamydiae trachomatis en cas de symptômes associés pour éliminer une cause infectieuse associée
	<b>possibilité de sécheresse vaginale</b>	cf tableau "sécheresse vaginale"
	<b>possibilité de troubles urinaires</b>	cf tableau "troubles urinaires"
	<b>possibilité de bouffées de chaleur</b>	cf tableau "bouffées de chaleur"
	<b>examen gynécologique annuel</b>	<b>examen gynécologique</b> <b>échographie pelvienne</b> <b>hystéroskopie diagnostique</b>
après arrêt du Tamoxifène ou remplacement par antiaromatases	consultation rapide en cas de mètrorragies	

# 3

## En situation localisée/adjuvante

# Recommandations générales ( REMAGUS en cours de d'actualisation)

- En situation adjuvante, l'hormonothérapie par tamoxifene doit débuter **en fin de radiothérapie en raison du risque potentiel de toxicité cutanée et pulmonaire** Par contre, l'hormonothérapie par AI peut être démarrée en même temps que la radiothérapie, car l'utilisation concomitante des AI ne semble pas augmenter pas la toxicité de la radiothérapie
- Toute patiente qui se voit prescrire une hormonothérapie doit **être informée oralement par le médecin prescripteur** (+ livret patients si possible) des intérêts, modalités de prise, effets secondaires de ce traitement. L'absence de contre-indication sera vérifiée par le prescripteur.
- **Pour le Tamoxifène** : échographie pelvienne de référence obligatoire.
- **Pour les anti-aromatases** : ostéodensitométrie et bilan lipidique de référence à prévoir ++
- Les anti-aromatases ne se prescrivent **qu'en post-ménopause avérée** +++++
- Le statut pré-chimiothérapie est pris en compte pour l'indication de traitement. **L'aménorrhée chimio-induite ne suffit pas comme critère de ménopause,**

# Patientes pré-ménopausées

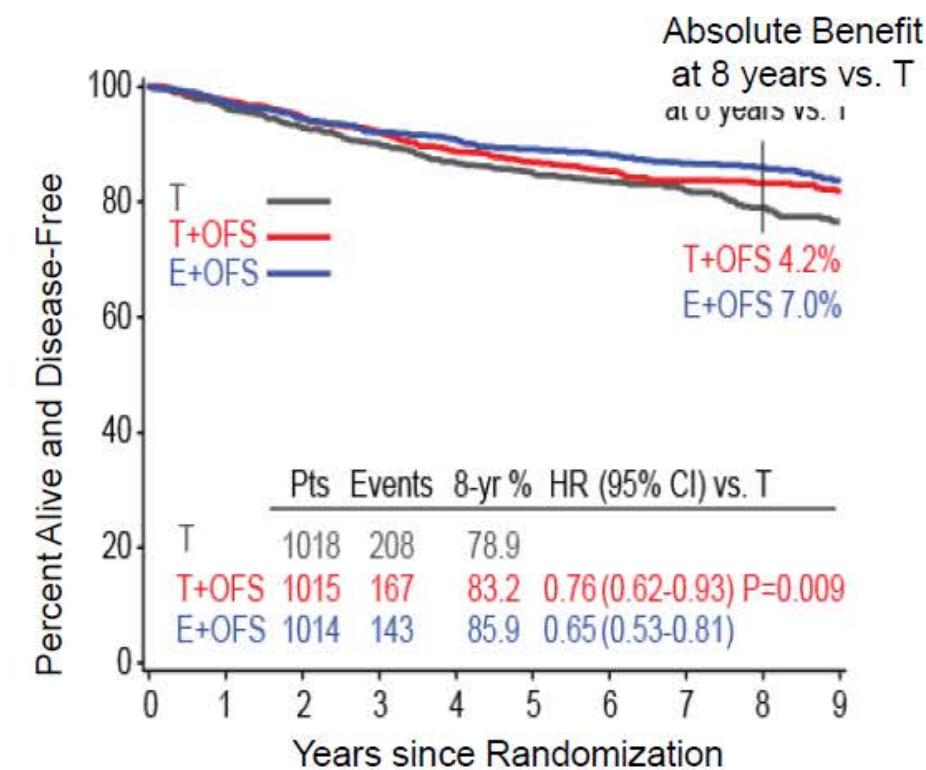
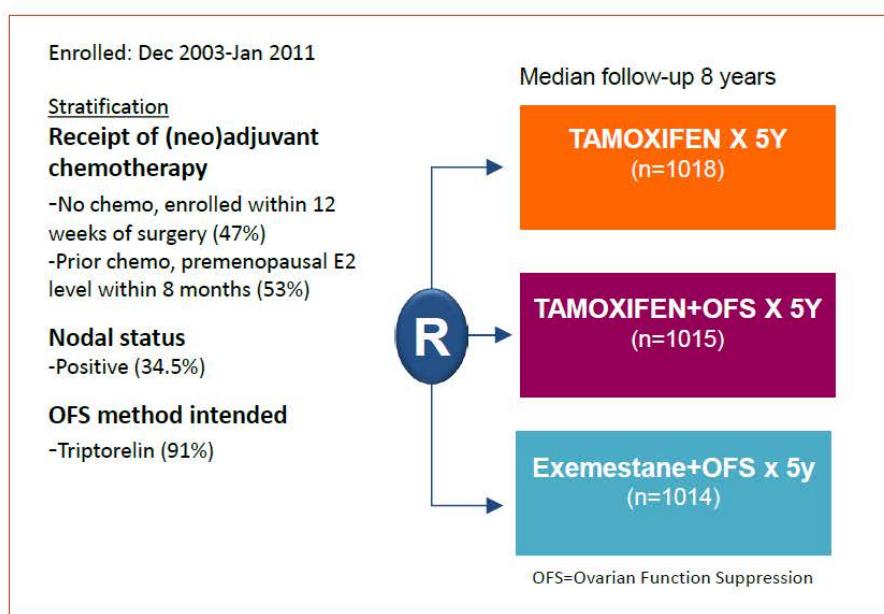
■ Référence actuelle : Tamoxifène 5 ans

■ Options

- ▶ Association suppression de la fonction ovarienne (SFO) + exemestane ou SFO +Tamoxifene (*Francis, NEJM, 2018*)
- ▶ Indications : patientes ayant reçu une chimiothérapie (patientes jeunes, ayant reçu une chimiothérapie, dans l'étude absence d'aménorrhée post-chimiothérapie)
- ▶ Expliquer les bénéfices et risques potentiels de l'association. L'association avec l'exemestane a montré une supériorité modérée par rapport au tamoxifène (en termes de SSR) mais pas de bénéfice en survie globale (SG avec Tamoxifène). La tolérance peut être limitante.
- ▶ Etre vigilant à la tolérance gynécologique
- ▶ La suppression de la fonction ovarienne peut être obtenue par des agonistes de la LHRH administrés tous les 28 jours (à préférer aux formes trimestrielles), l'ovariectomie bilatérale peut être une option.
- ▶ Durée de l'association : 5 ans
- ▶ Un échappement aux agonistes est observé chez >10% des patientes ayant reçu de la chimiothérapie antérieurement. Si suspicion clinique d'échappement (saignement, disparition des bouffées de chaleur.) : faire dosages hormonaux (FSH, LH, E2) <sup>22</sup>

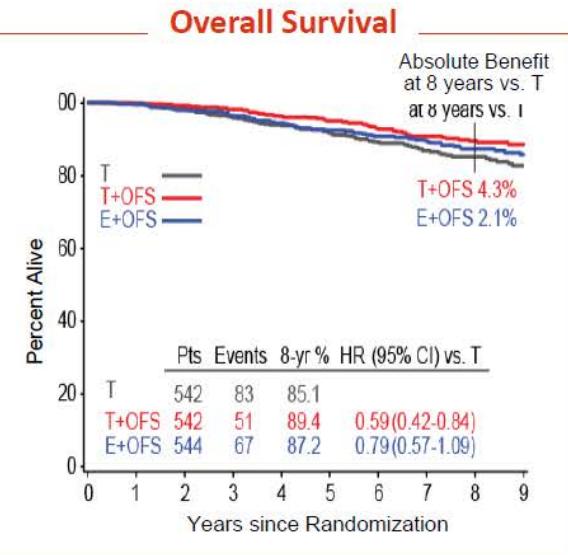
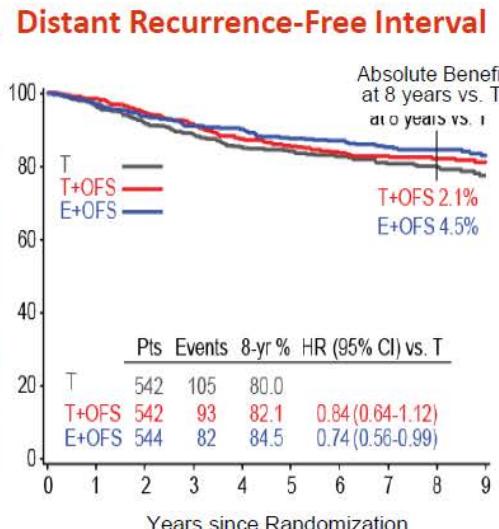
# Etude SOFT

## SOFT: Suppression of Ovarian Function Trial

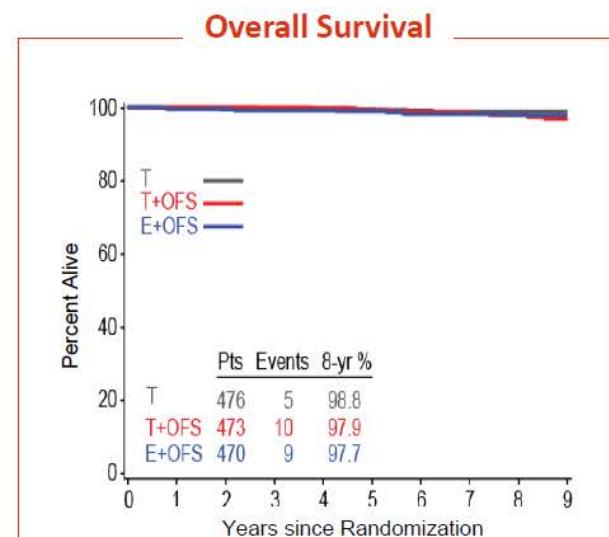
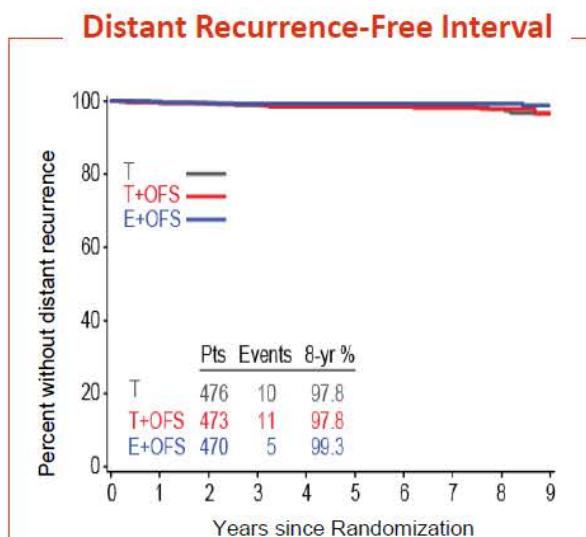


# Etude SOFT

## ■ Patientes ayant reçu une CT adjuvante



## ■ patiente n'ayant pas reçue de CT adjuvante



Survie globale améliorée dans le bras SO+TAM

Pas d'intérêt pour celles dont l'indication de chimiothérapie n'était pas retenue.  
A moindre risque

# Péri-ménopause

- Pour les patientes non ménopausées au diagnostic et qui le deviennent en cours de traitement, les recommandations sont les suivantes (accord d'experts) :
  - switcher le tamoxifène pour une anti aromatase si : Discuté
    - Aménorrhée post chimiothérapie définie par : âge  $\geq$  52 ans ET arrêt des règles  $>$  1 an ET dosages hormonaux (FSH, E2) compatibles avec la ménopause
    - Ménopause spontanée : âge  $\geq$  52 ans ET arrêt des règles  $>$  1 an ET dosages hormonaux (FSH, E2) compatibles avec la ménopause

# Ménopausée

## ■ Définition : statut au diagnostic :

- ▶ Age>60 ans ou
- ▶ Age>50 ans et aménorrhée spontanée depuis 1 an
- ▶ Ou annexectomie bilatérale;

## ■ Référence actuelle : Inhibiteurs de l'aromatase pour 5 ans

- ▶ Option
- ▶ Séquentiel inhibiteurs de l'aromatase 2,5 ans puis Tamoxifène 2,5 ans
- ▶ Tamoxifène si CI ou intolérance aux IA

# Prolongation d'hormonothérapie au-delà de 5 ans ?

## ■ Indications :

- ▶ **Si N+ ou N- à haut risque (T2/T3, et haut grade ou haut risque génomique) proposer prolongation de l'hormonothérapie adjuvante pour un total de 10 ans**
- ▶ **Mettre en balance, et à discuter avec la patiente**
- ▶ bénéfices attendus (réduction du risque de récidives de cancer du sein, prévention de nouveau cancer du sein primaire controlatéral, réduction de la mortalité pour cancer du sein démontrée seulement avec 10 ans de TAM)
- ▶ risques potentiels (TAM : risque thromboembolique et cancer de l'endomètre ; AI : risque de fractures et d'évènements cardiovasculaires)

## ■ Il est possible de s'aider du score CTS5 (<https://www.cts5-calculator.com/>) qui évalue le risque de récidive après 5 ans d'hormonothérapie, et qui répond à 3 classes

- ▶ Bas risque : on propose arrêt à 5 ans
- ▶ Risque intermédiaire : décision médicale partagée avec la patiente
- ▶ Risque élevé : proposer la prolongation

# Modalités

## ■ Après 5 ans de Tamoxifène :

- ▶ Si ménopausée : proposer anti-aromatase pour 5 ans (réf. MA17 ; NSAPB B-33 )
- ▶ Si non ménopausée : poursuite du Tamoxifène jusqu'à 10 ans maximum (méta-analyse Al-Mubarak, PLoS one, 2014, Attom et ATLAS)

## ■ Après 5 ans d'anti-aromatase:

- ▶ poursuite IA pour 10 ans au total (MA17R, Burstein 2018) ou au moins 7-8 ans (ABCSG 16 ), selon le contexte et la tolérance

# En Résumé



**Post TAM**  
Intérêt d'une  
prolongation au-delà de  
5ans

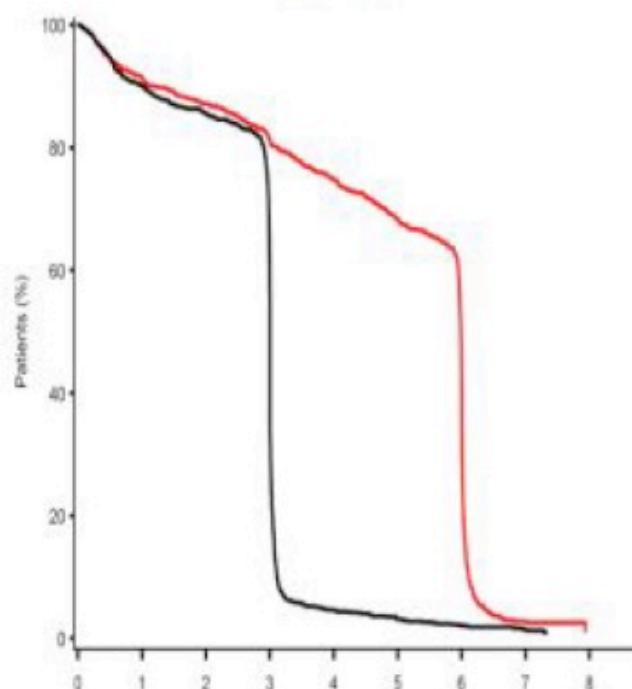
**Post IA:**  
Pas pour toutes les  
patientes

# Problèmes de compliance

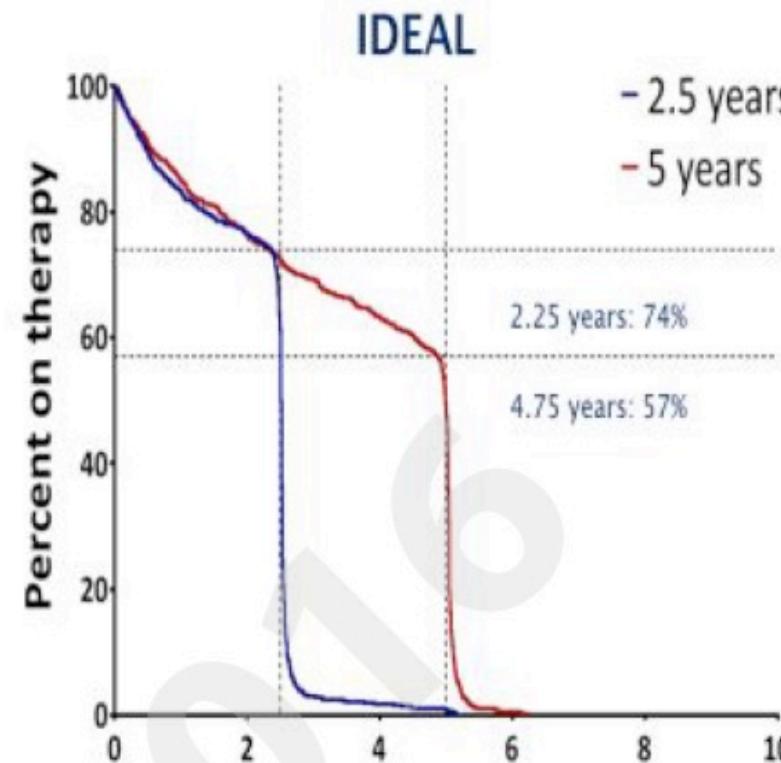
## Compliance / Treatment Adherence



DATA



IDEAL



NSABP-B42: Overall, 62.5% of P patients and 60.3% of L patients completed 5 years of therapy

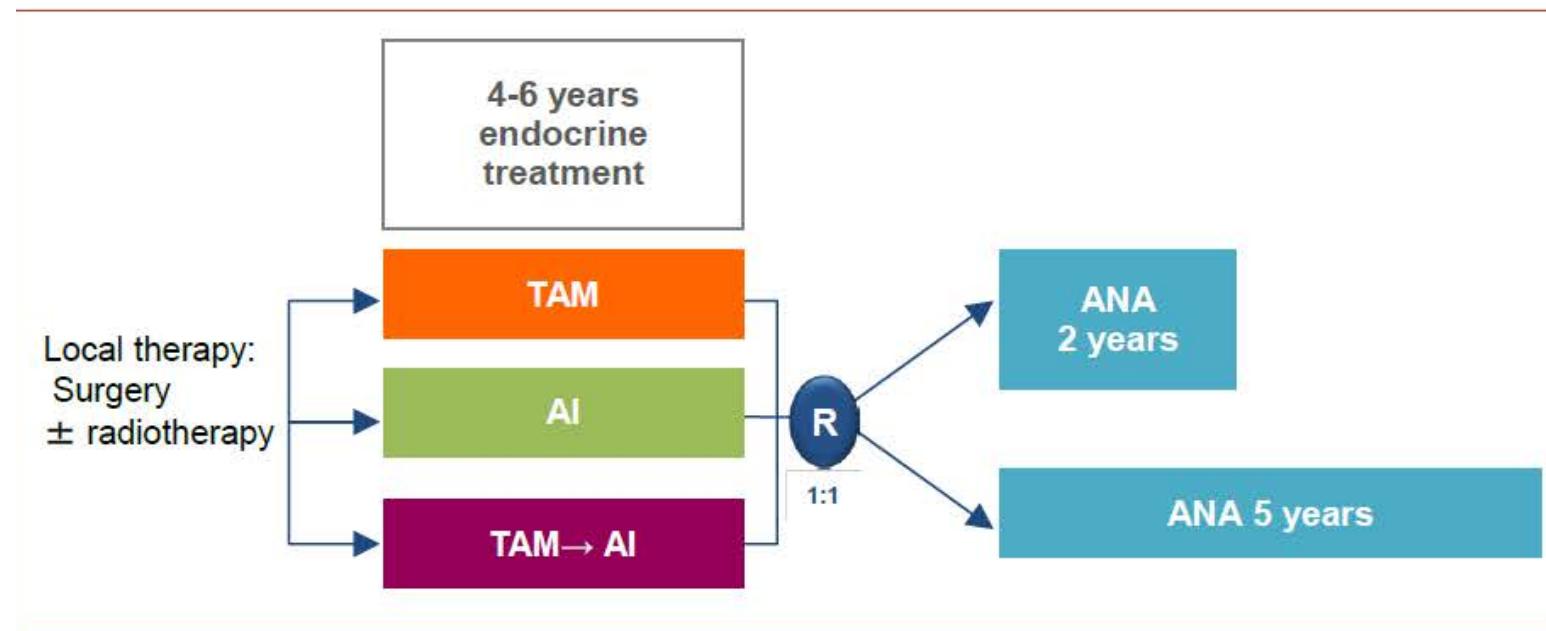
Problème de tolérance

Risque fracturaire variable selon les études.

Risque cardiovasculaire

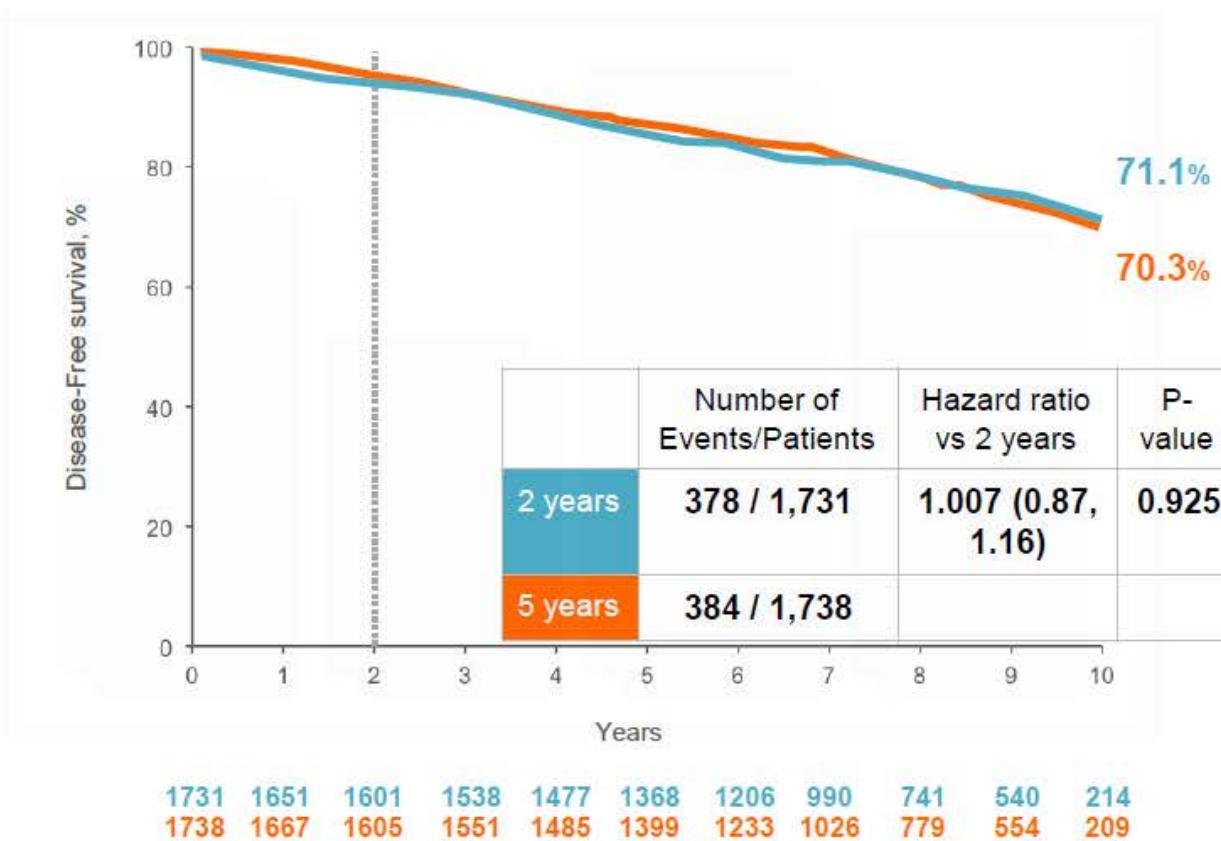
# Etude ABCSG-16

## Schéma de l'étude



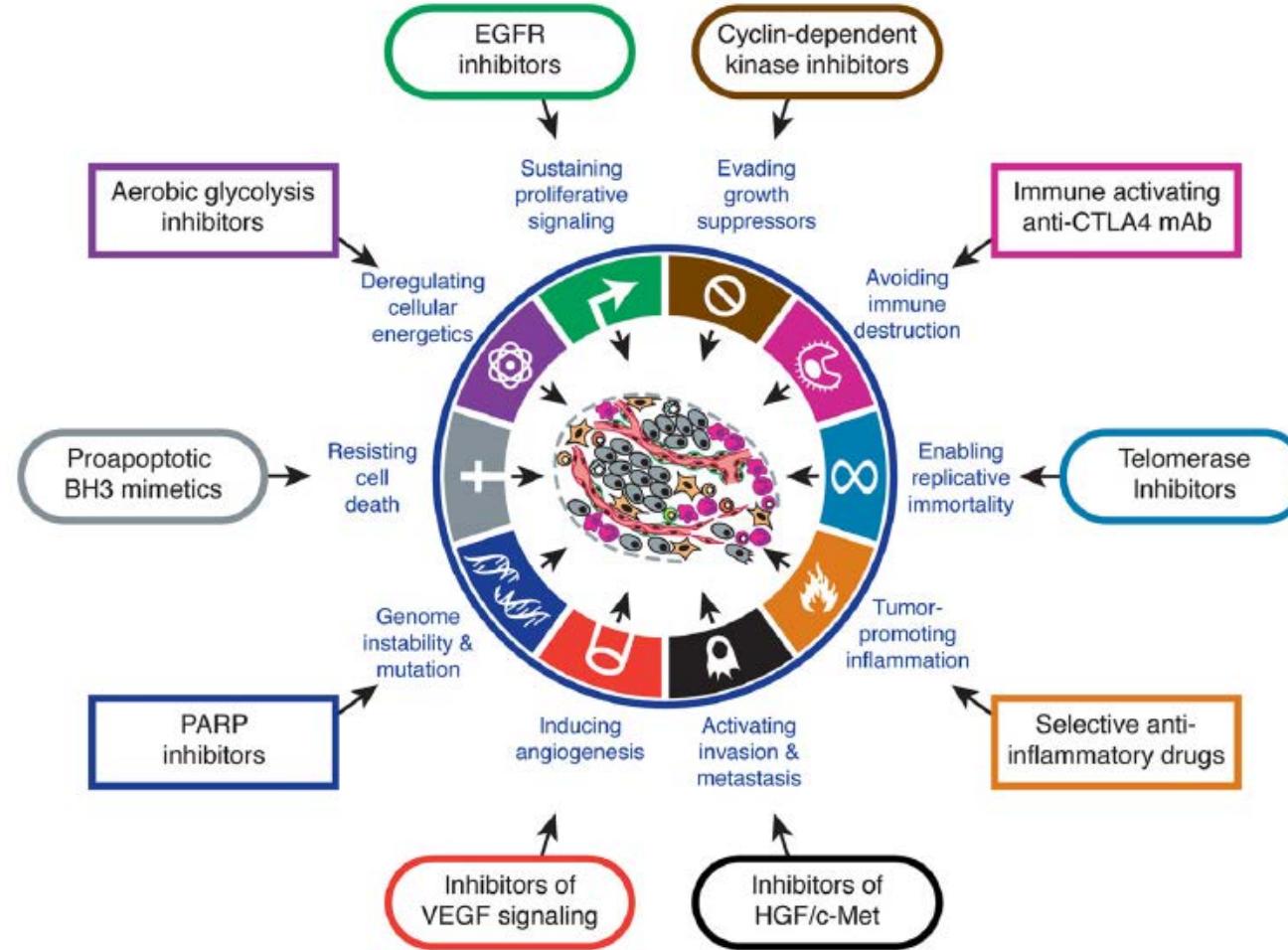
- N=3,484
- Postmenopausal, HR+, T1-3, N0/N+, M0
- Recruitment in 75 centers in Austria, 2004-2010
- Median follow-up: 106.2 months (102.7-107.7)

# Etude ABCSG-16: durée de 7-8 ans pourrait suffire



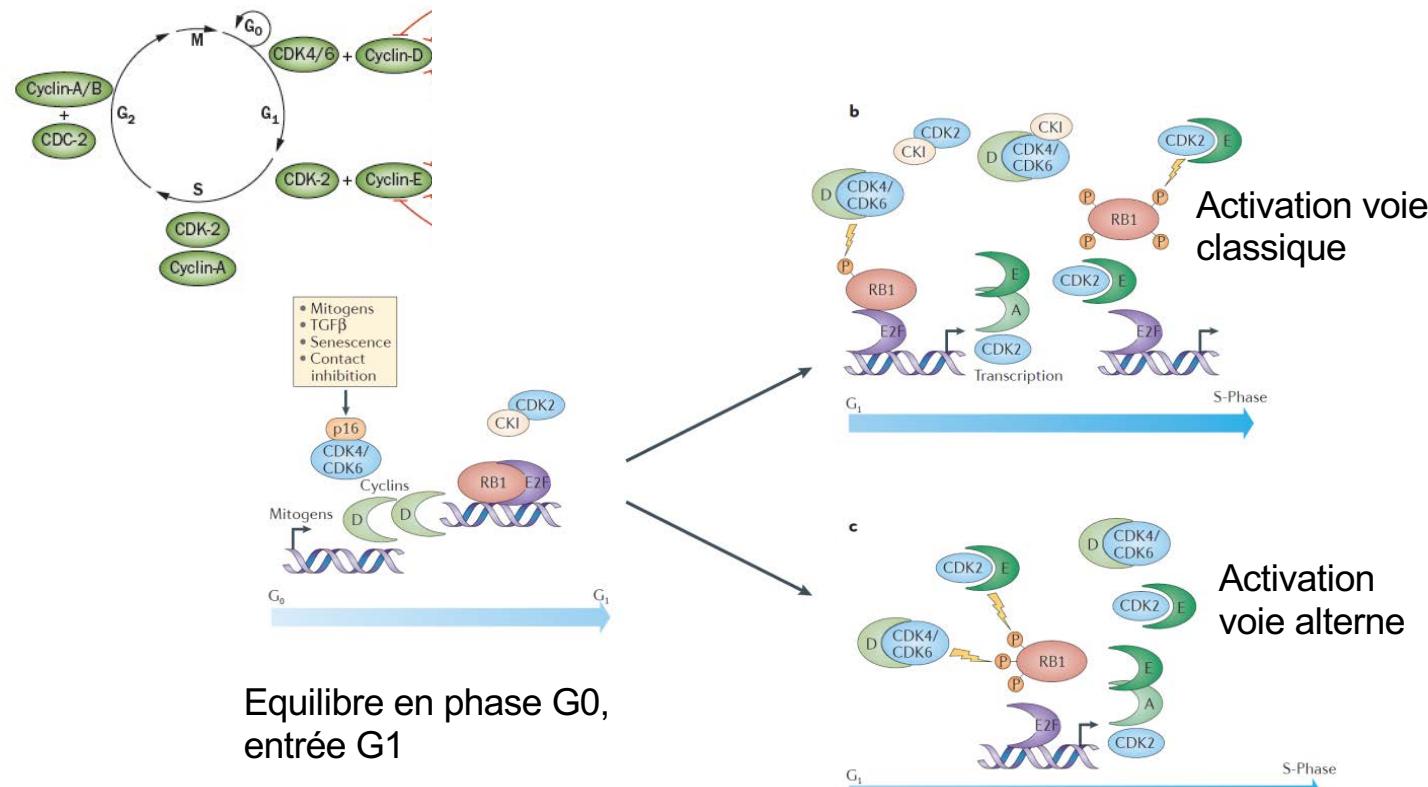
# 4

## En situation métastatique



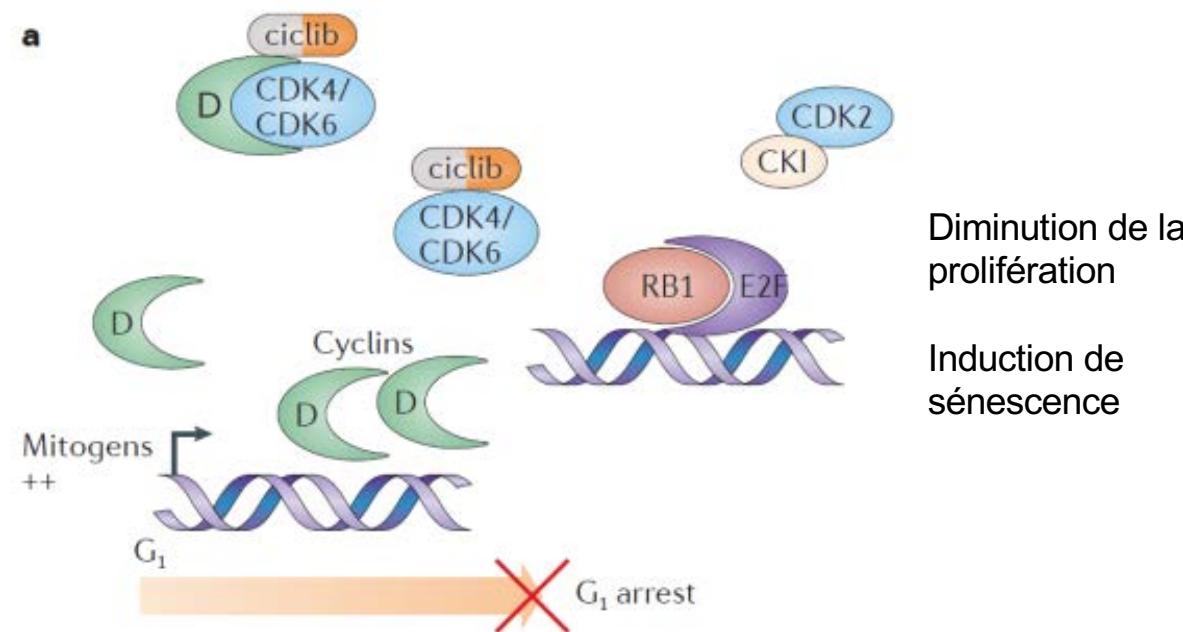
Hanahan D et Weinberg R Cell 2011

# Arrivée des inhibiteurs de CDK 4/6 Mécanismes d'actions



O'Leary B et al, Nat Rev clin Oncol 2016

# Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK4/6

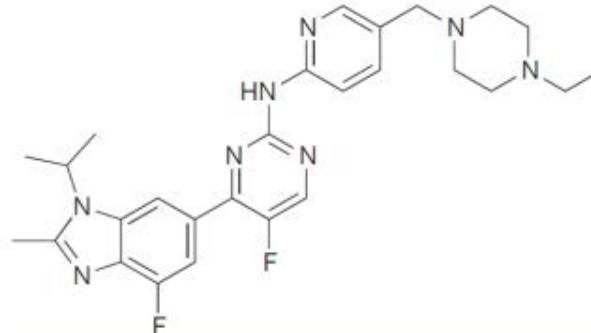


O'Leary B et al, Nat Rev clin Oncol 2016

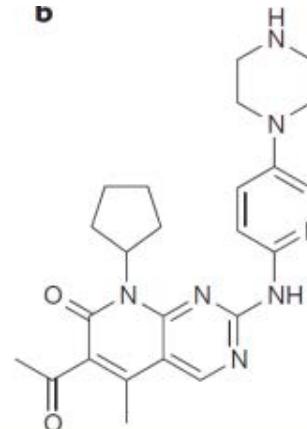
36

# Inhibiteurs en cours de test

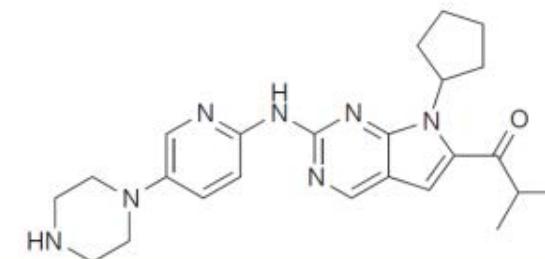
a



b



c



**Abemaciclib  
(LY-2835219)**

$IC_{50}$	CDK1: >1 $\mu M$
	CDK2: >500 nM
	CDK4: 2 nM
	CDK5: ND
	CDK6: 5 nM
	CDK7: 300 nM
	CDK9: 57 nM

**Palbociclib  
(PD-0332991)**

$IC_{50}$	CDK1: >10 $\mu M$
	CDK2: >10 $\mu M$
	CDK4: 9–11 nM
	CDK5: >10 $\mu M$
	CDK6: 15 nM
	CDK7: ND
	CDK9: ND

**Ribociclib  
(LEE011)**

$IC_{50}$	CDK1: >100 $\mu M$
	CDK2: >50 $\mu M$
	CDK4: 10 nM
	CDK5: ND
	CDK6: 39 nM
	CDK7: ND
	CDK9: ND

Inhibition des CDK différentes selon les molécules

# Inhibiteurs en cours de test

Drug	Palbociclib (Pfizer) (PD0332991, Ibrance)	Ribociclib (Novartis) (LEE011)	Abemaciclib (Eli Lilly) (LY2835219)
IC <sub>50</sub> ( <i>in vitro</i> kinase assay, recombinant proteins)	CDK4 (D1): 11 nmol/L CDK4 (D3): 9 nmol/L CDK6 (D2): 15 nmol/L CDK1: >10 µmol/L CDK2: >10 µmol/L (66, 67)	CDK4: 10 nmol/L CDK6: 39 nmol/L CDK1: >100 µmol/L CDK2: >50 µmol/L (1, 89)	CDK4 (D1): 0.6–2 nmol/L CDK6 (D1): 2.4–5 nmol/L CDK9: 57 nmol/L CDK1: >1 µmol/L CDK2: >500 nmol/L (1, 88)
PK	T <sub>max</sub> 4.2–5.5 hr t <sub>½</sub> 25.9–26.7 hr (69, 70)	T <sub>max</sub> 4 hr t <sub>½</sub> 24–36 hr (90, 91)	T <sub>max</sub> 4–6 h t <sub>½</sub> 17–38 h (crosses blood:brain barrier; refs. 92, 93)
PD	Reduced RB phosphorylation in paired tumor biopsies, along with reduced fluorothymidine-PET uptake (75)	Reduced RB phosphorylation and Ki67 expression in paired tumor biopsies (90)	Reduced RB phosphorylation and topoisomerase IIα expression in paired tumor and skin biopsies (92)
Dosing	125 mg daily (3 weeks, 1-week drug holiday) or 200 mg daily (2 weeks, 1-week drug holiday; refs. 69, 70)	600 mg daily (3 weeks, 1-week drug holiday; ref. 90)	200 mg twice daily (continuous dosing; ref. 92)
Major dose-limiting toxicities	Neutropenia, thrombocytopenia	Neutropenia, thrombocytopenia	Fatigue
Other reported adverse events	Anemia, nausea, anorexia, fatigue, diarrhea (69, 70)	Mucositis Prolonged EKG QTc interval Elevated creatinine Nausea (90)	Diarrhea Neutropenia (92)

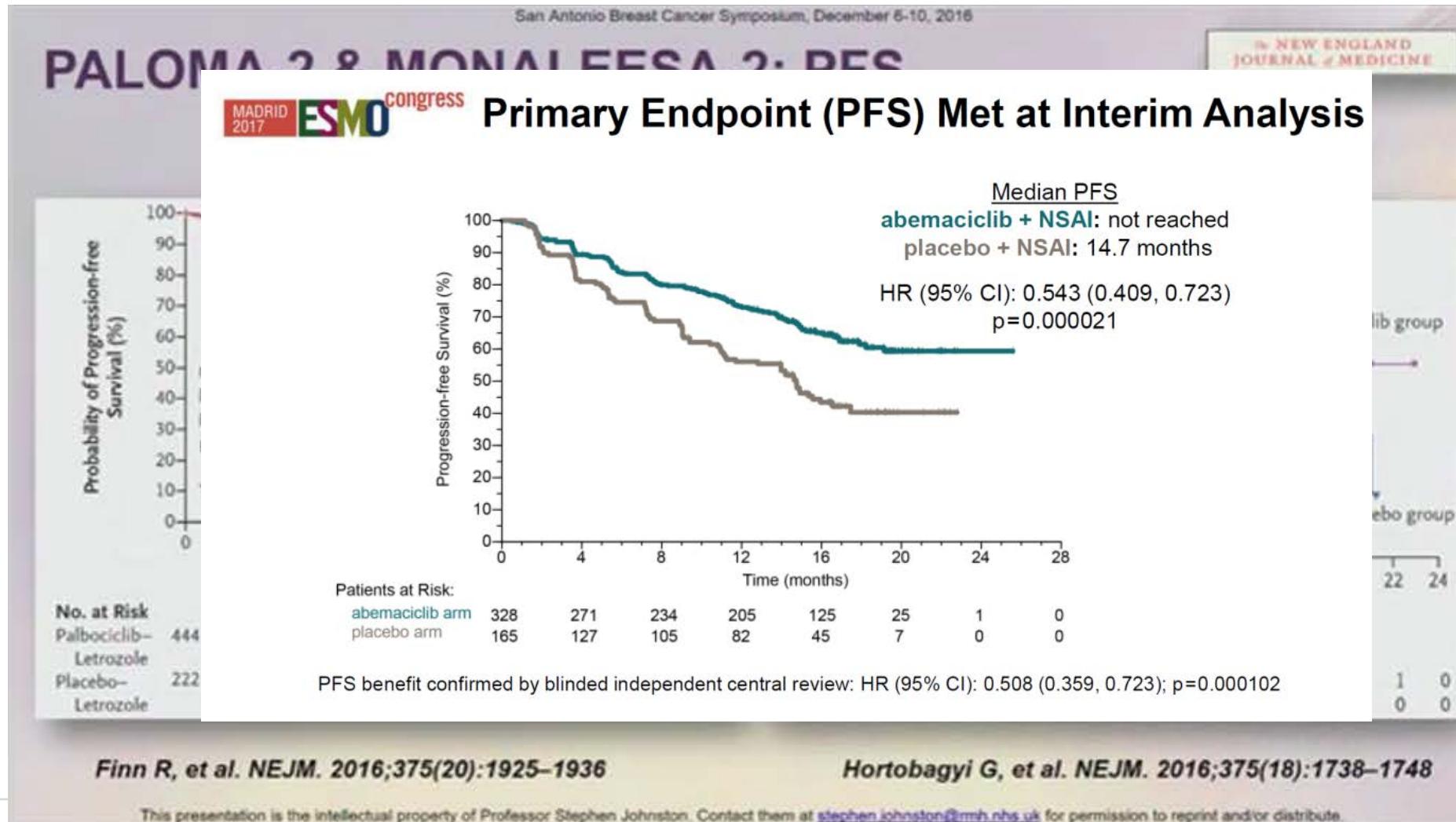
Toxicités différentes entre l'Abemaciclib et le Palbociclib/Ribociclib

# Essais de Phase III inhibiteurs de CDK 4/6

Palbociclib (PD0332991)	Ribociclib (LEE011)	Abemaciclib (LY28335219)
Pfizer	Novartis	Lilly
PALOMA	MONALEESA	MONARCH



# Survie sans progression



# Principales toxicités



## Differences between CDK4/6 inhibitors

		G3/4 Neutropenia	G3/4 Diarrhoea	
PALOMA2	Palbociclib	66%	1.4%	Intermittent
MONALEESA2	Ribociclib	59%	1.2%	Intermittent
MONARCH3	Abemaciclib	22%	9.5%	Continuous

Rates of febrile neutropenia very low with all agents

## Toxicité hépatique (effet classe) et allongement Qtc

Data for combination AI + CDK4/6 inhibitor arms

Finn RS, et al. NEJM 2016

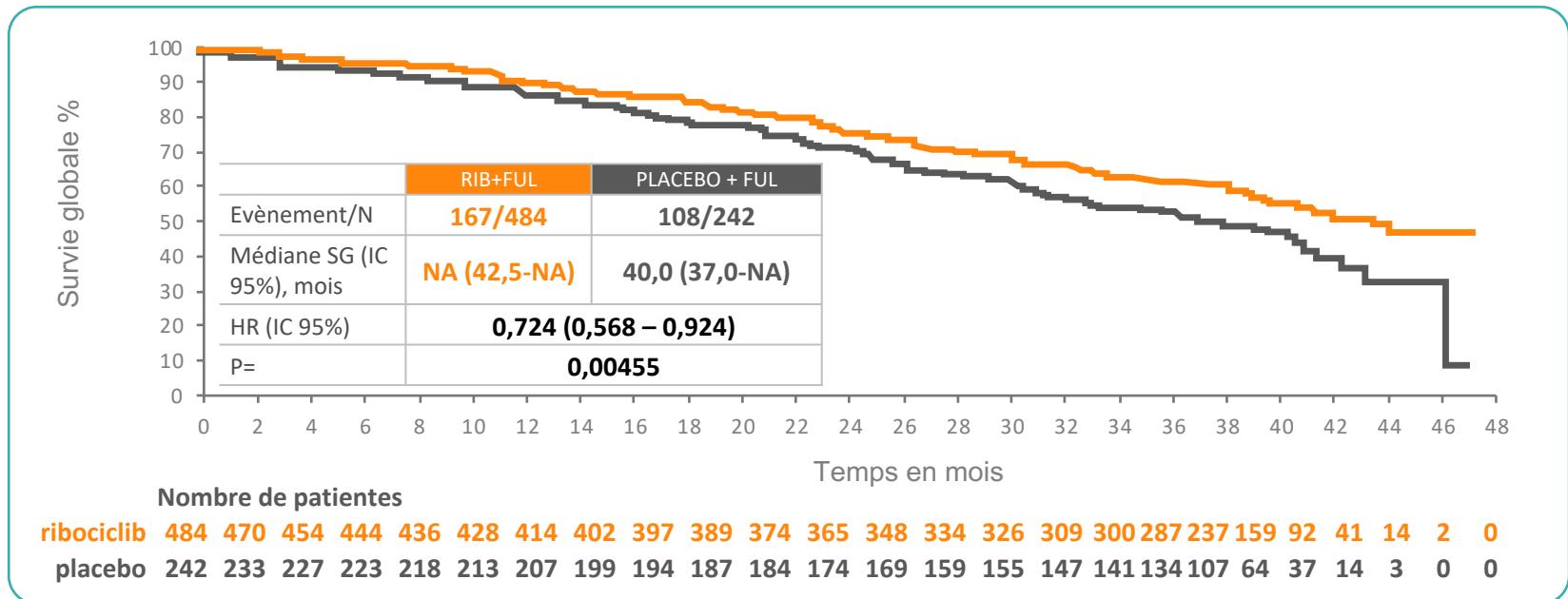
Hortobagyi GN, et al. NEJM 2016



# MONALEESA-3 : Survie globale



- Le risque relatif de décès est diminué de 28% au profit du bras ribociclib

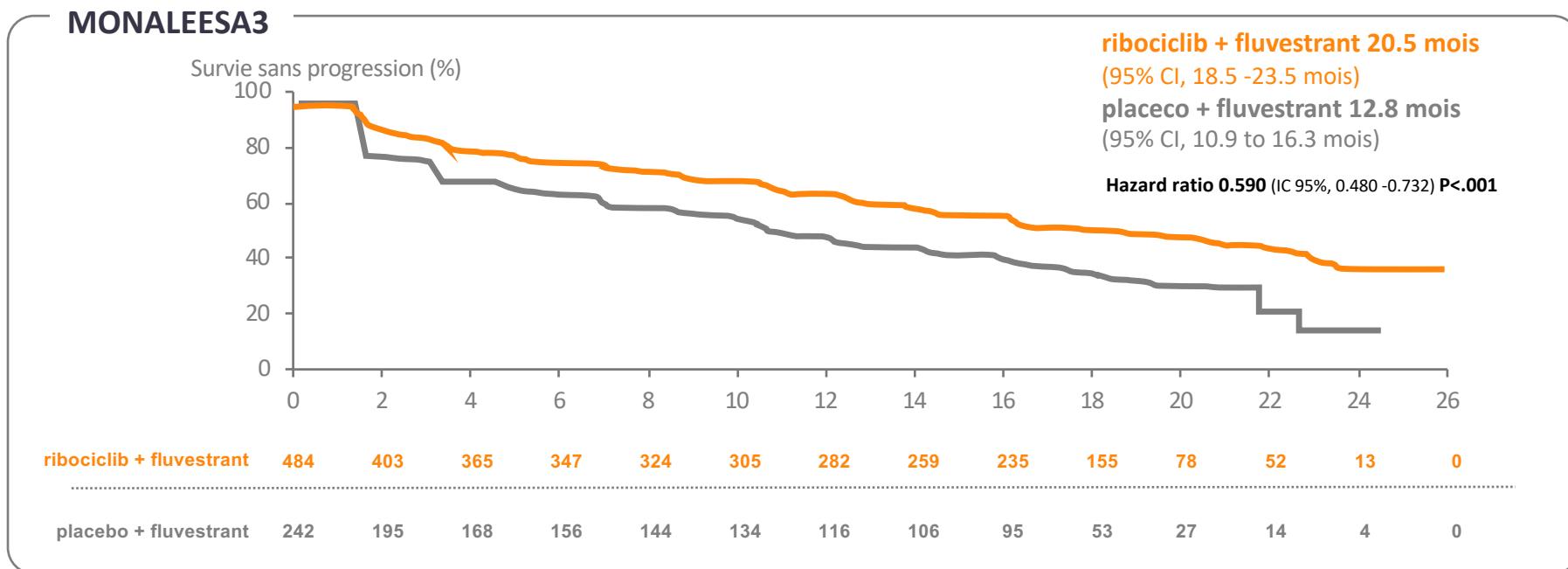


RIB: ribociclib; FUL: fulvestrant; SG: survie globale; NA: non atteint; HR: Hazard ratio

Slamon D.J, et al., ESMO® 2019, Abs LBA7

42

# Survie sans progression : données mise à jour



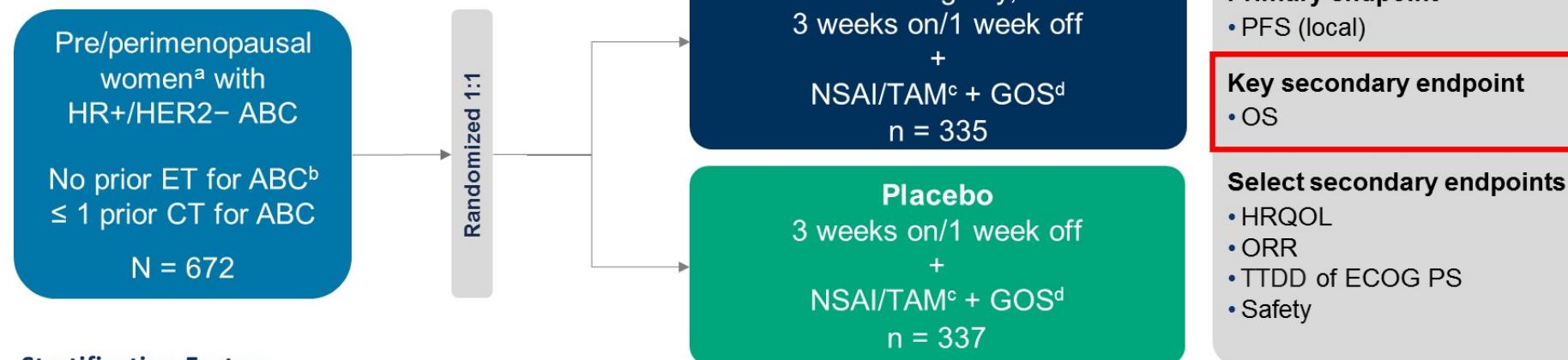
Slamon D.J, et al., ESMO® 2019, Abs LBA7



## Patientes Non ménopausées

# MONALEESA-7 Study Design

First Phase III trial with a CDK4/6 inhibitor exclusively in premenopausal patients



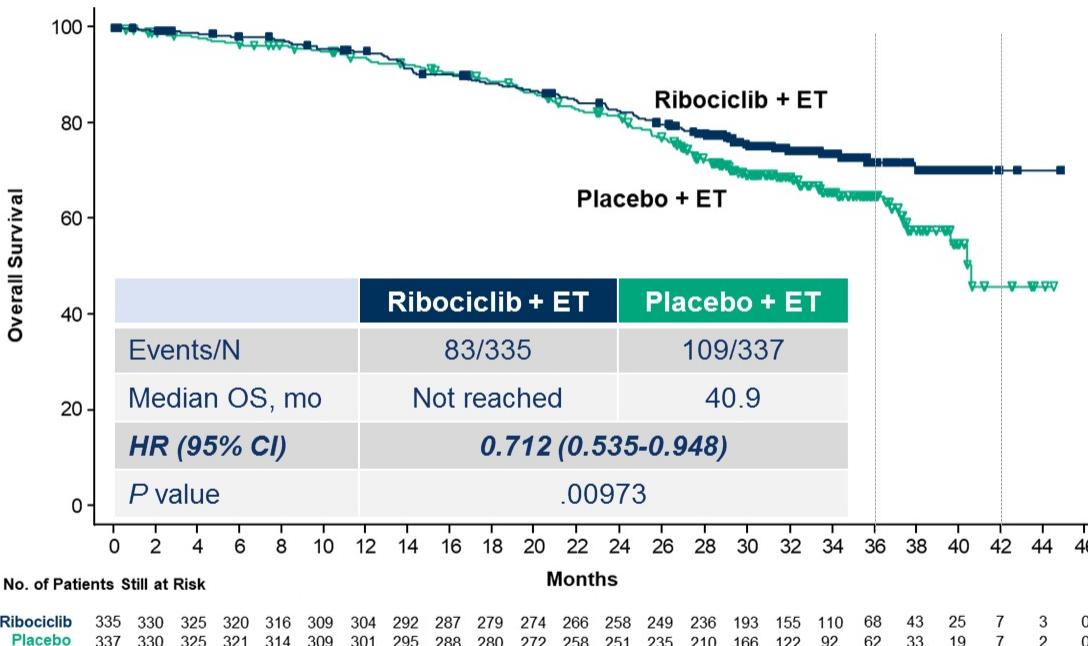
### Stratification Factors

- Liver/lung metastasis (yes/no)
- Prior chemotherapy (yes/no)
- Combination partner (NSAI/TAM)

ANA, anastrozole; CT, chemotherapy; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FSH, follicle-stimulating hormone; GOS, goserelin; HRQOL, health-related quality of life; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; ORR, objective response rate; TAM, tamoxifen; TTDD, time to definitive deterioration.

<sup>a</sup> Premenopausal status was defined as either patient had last menstrual period ≤ 12 months *or* if receiving TAM or toremifene for ≤ 14 days, plasma estradiol and FSH must be in normal premenopausal range *or* in the case of induced amenorrhea, plasma estradiol and FSH must be in normal premenopausal range. Perimenopausal status was defined as neither premenopausal nor postmenopausal (prior bilateral oophorectomy, age ≥ 60 years, or FSH and plasma estradiol levels in normal postmenopausal range). Patients could not be ≥ 60 years of age. <sup>b</sup> Patients who received ≤ 14 days of NSAI/TAM ± GOS were allowed. <sup>c</sup> TAM and NSAI were administered daily orally. TAM dose was 20 mg, LET dose was 2.5 mg, and ANA dose was 1 mg. <sup>d</sup> GOS 3.6 mg was administered by subcutaneous injection.

# Overall Survival



- ≈ 29% relative reduction in risk of death
- The *P* value of .00973 crossed the prespecified boundary to claim superior efficacy

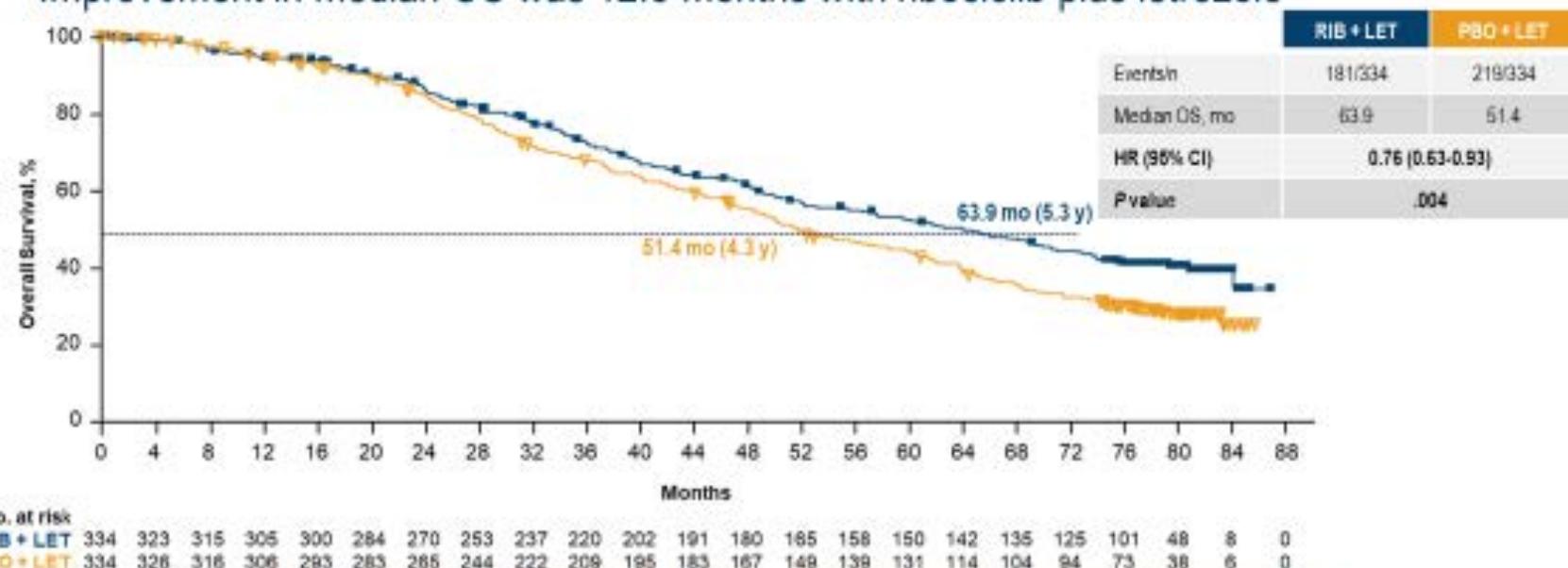
## Landmark Analysis

Kaplan-Meier Estimate	Ribociclib + ET	Placebo + ET
36 months	71.9%	64.9%
<b>42 months</b>	<b>70.2%</b>	<b>46.0%</b>

# Monaleesa 2 amélioration de la survie globale

Ribociclib achieved statistically significant OS benefit in ML-2

Improvement in median OS was 12.5 months with ribociclib plus letrozole



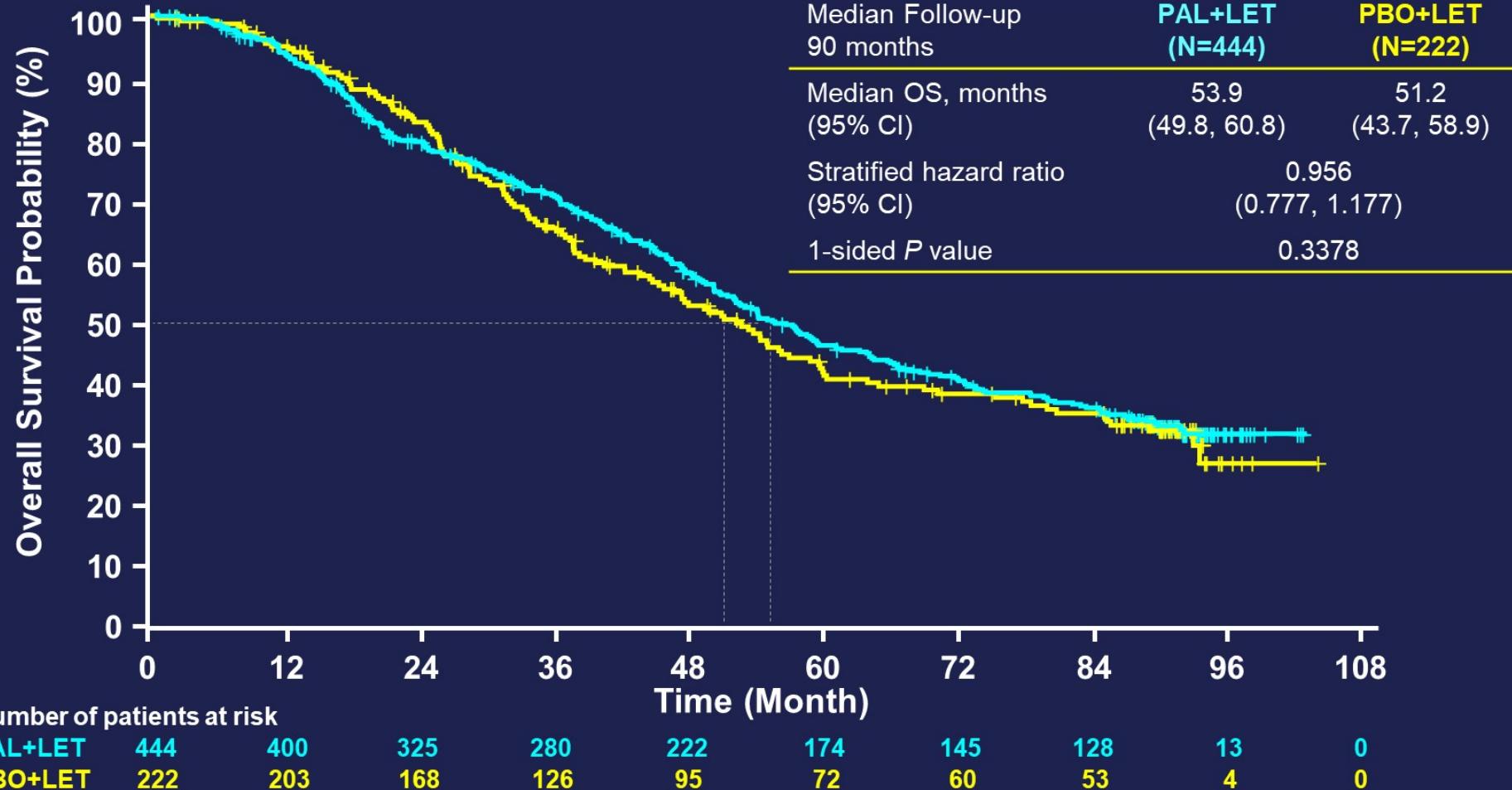
The P value of .004 crossed the prespecified boundary to claim superior efficacy

# **Overall Survival (OS) With First-Line Palbociclib Plus Letrozole (PAL+LET) Versus Placebo Plus Letrozole (PBO+LET) in Women With Estrogen Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses From PALOMA-2**

Richard S. Finn,<sup>1</sup> Hope S. Rugo,<sup>2</sup> Veronique Diéras,<sup>3</sup> Nadia Harbeck,<sup>4</sup> Seock-Ah Im,<sup>5</sup> Karen A. Gelmon,<sup>6</sup> Janice M. Walshe,<sup>7</sup> Miguel Martin,<sup>8</sup> Mariana Chavez-MacGregor,<sup>9</sup> Eustratios Bananis,<sup>10</sup> Eric Gauthier,<sup>11</sup> Dongrui R. Lu,<sup>12</sup> Sindy Kim,<sup>12</sup> Dennis J. Slamon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; <sup>2</sup>University of California San Francisco Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, CA, USA; <sup>3</sup>Centre Eugène Marquis, Rennes Cedex, France; <sup>4</sup>Brustzentrum, Frauenklinik and CCC Munich, LMU University Hospital, Munich, Germany; <sup>5</sup>Seoul National University Hospital, Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; <sup>6</sup>BC Cancer, Vancouver, BC, Canada; <sup>7</sup>St. Vincent's University Hospital, Dublin, Cancer Trials, Ireland; <sup>8</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense, CIBERONC, GEICAM, Madrid, Spain; <sup>9</sup>The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; <sup>10</sup>Pfizer Inc, New York, NY, USA; <sup>11</sup>Pfizer Inc, San Francisco, CA, USA; <sup>12</sup>Pfizer Inc, San Diego, CA, USA

# Overall Survival – ITT



ITT=intent-to-treat; LET=letrozole; OS=overall survival; PAL=palbociclib; PBO=placebo.

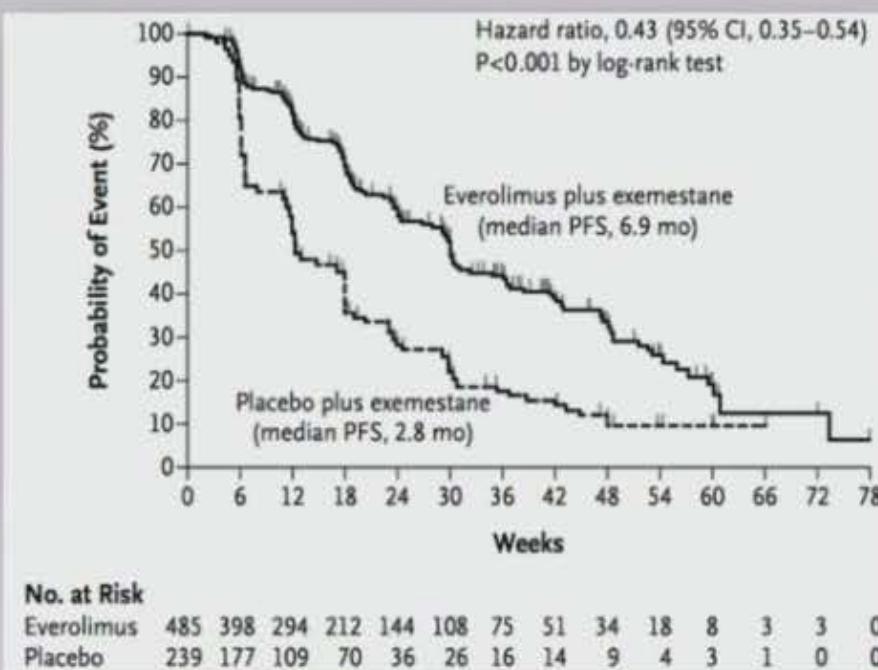
***Etudes au delà de la première ligne  
non traités par inhibiteurs de CDK4/6 antérieurement***

***Situation d'hormono résistance***

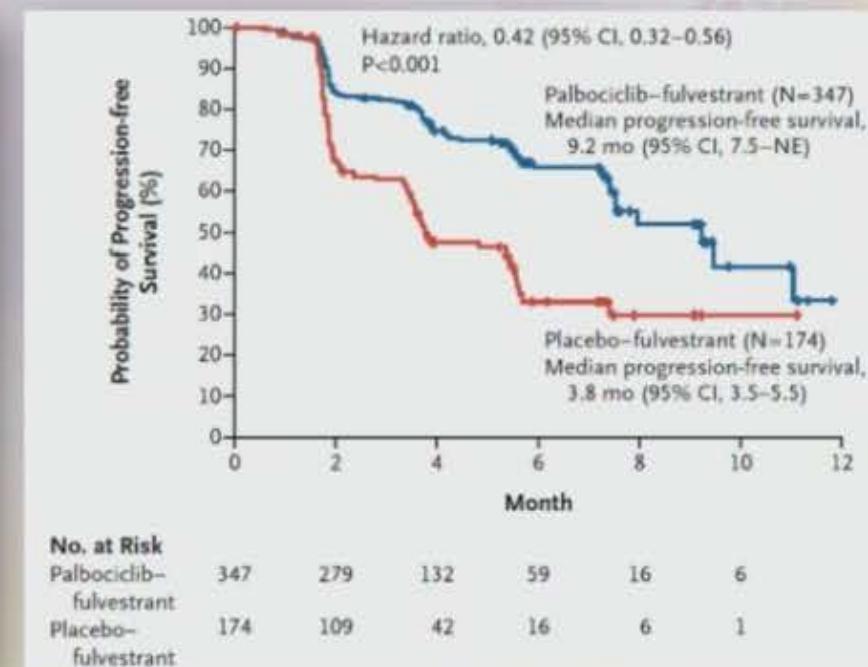
- **BOLERO2/ Voie mTOR et effets secondaires**
- **PALOMA3**
- **MONARCH2**
- **Monaleesa 3 (hormonorésistance)**
- **SOLAR1**

## BOLERO-2 & PALOMA-3: PFS

### BOLERO-2



### PALOMA-3

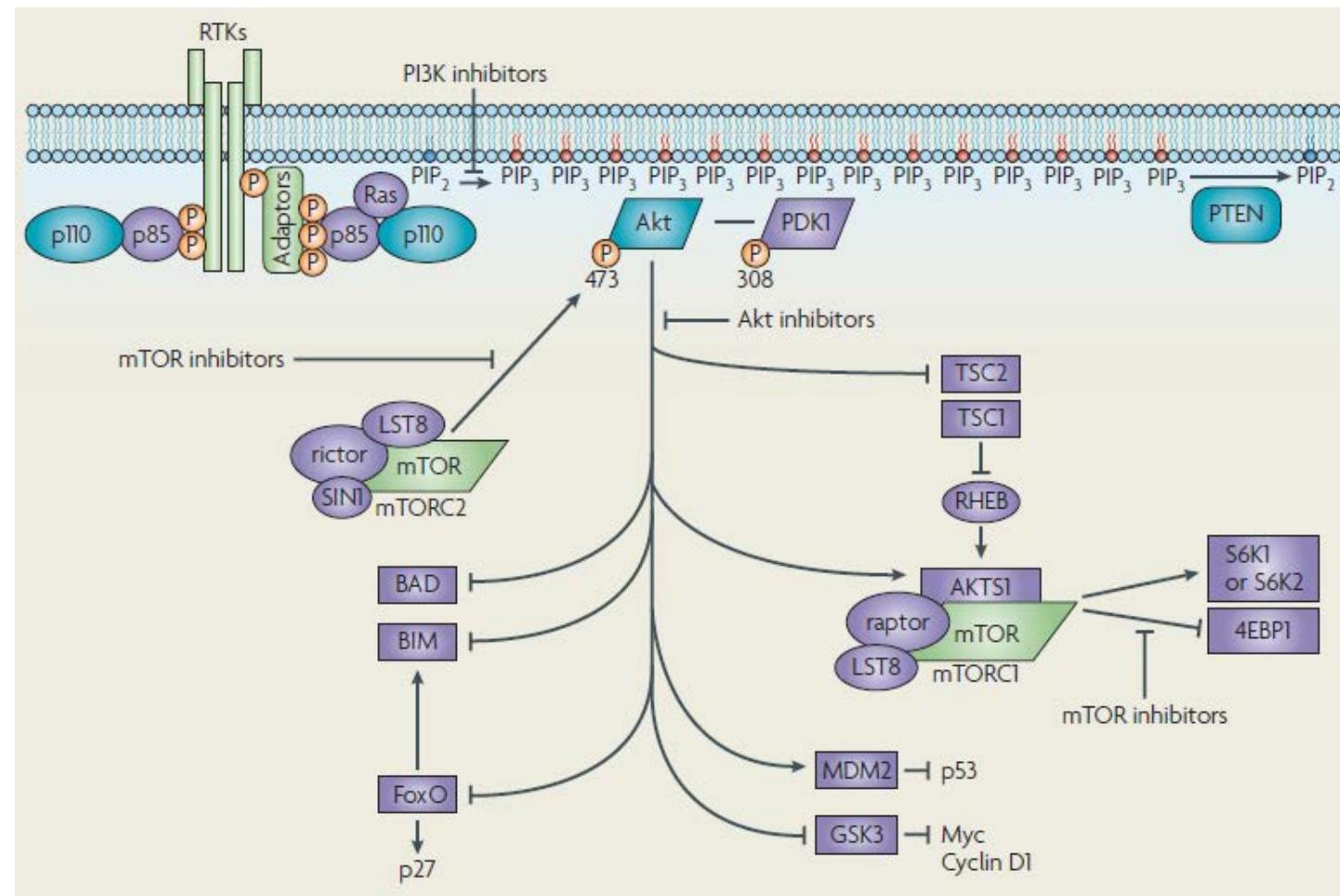


Baselga J, et al. N Engl J Med 2012;366:520-9

Turner N, et al. N Engl J Med 2015;373:209-19

This presentation is the intellectual property of Professor Stephen Johnston. Contact them at [stephen.johnston@rmh.nhs.uk](mailto:stephen.johnston@rmh.nhs.uk) for permission to reprint and/or distribute.

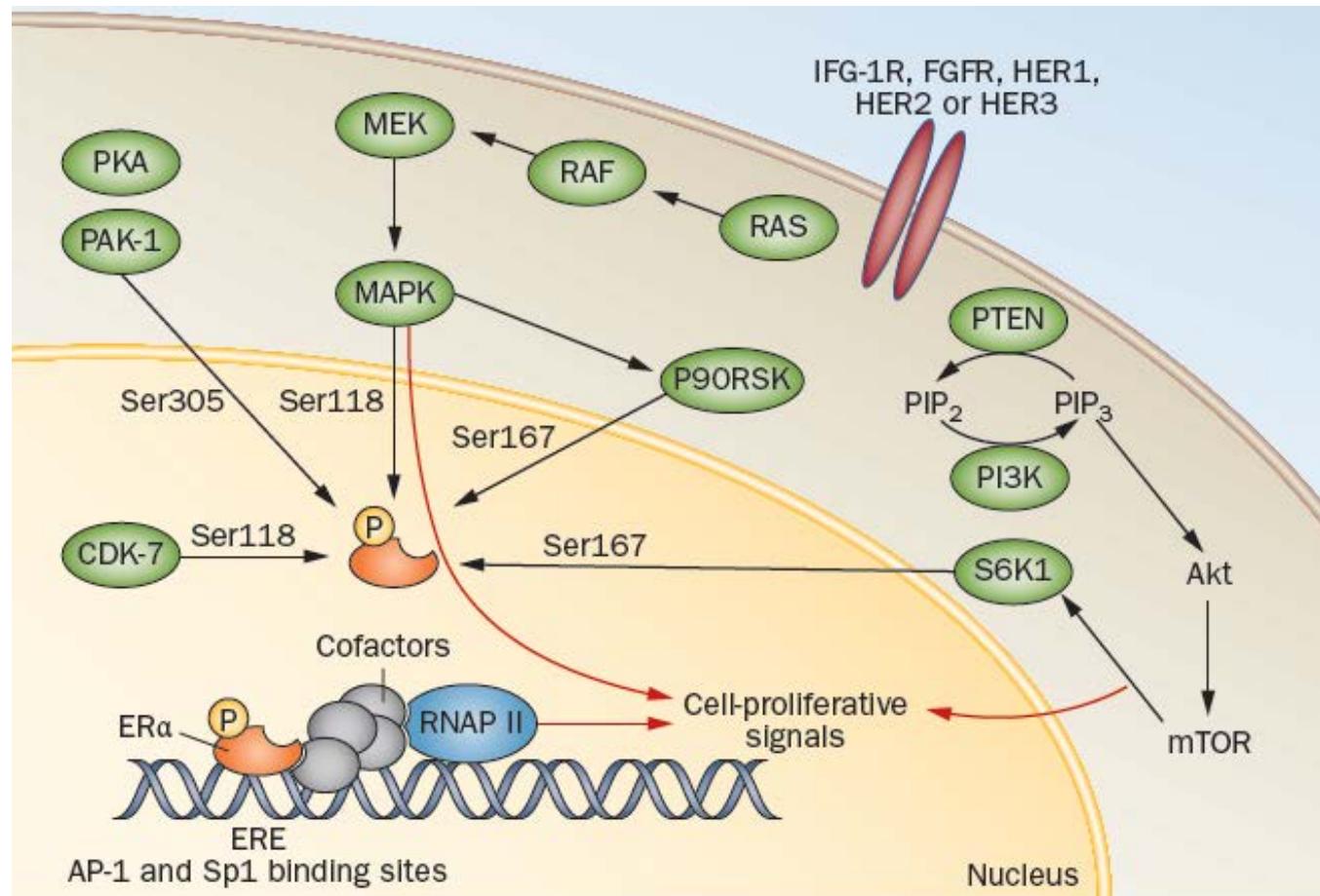
# Voie PI3K/AKT/mTOR



Engelman et al, Nat Rev Cancer 2009

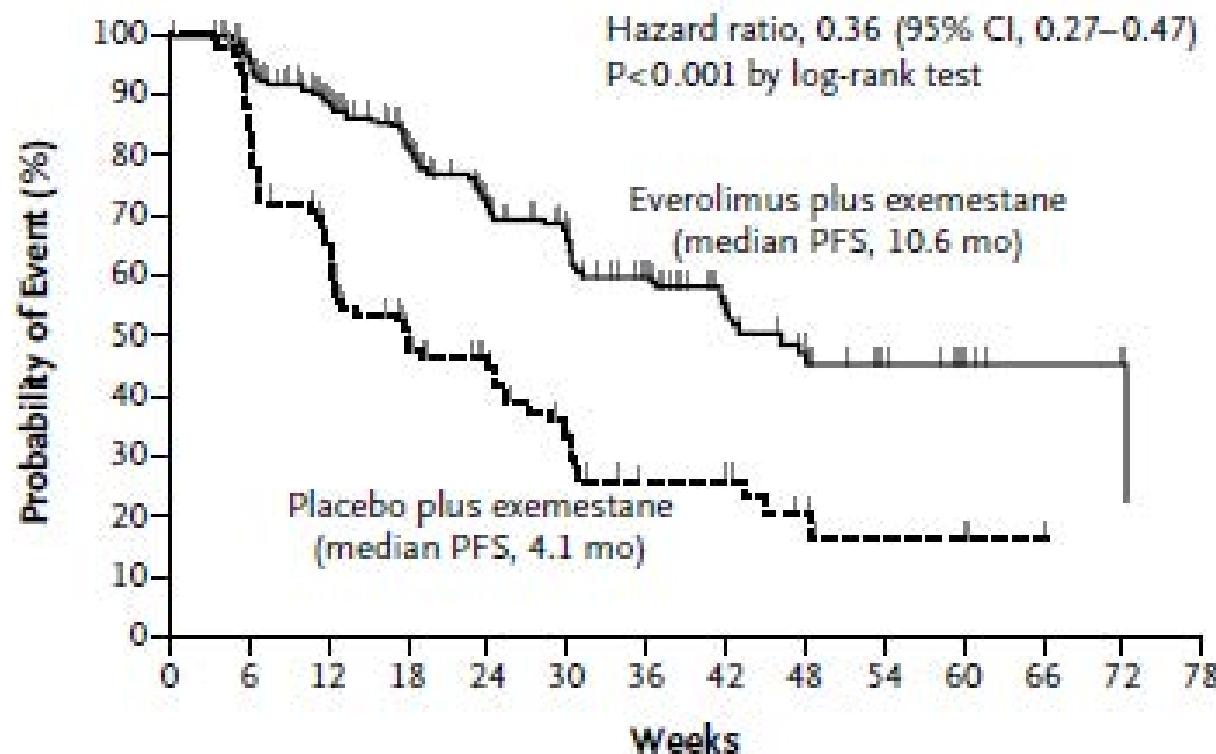
# Voie PI3K/AKT/mTOR

## Existence de « cross-talk » entre la voie PI3K/AKT/mTOR et RH



## BOLERO 2: exemestane+ everolimus

### B Central Assessment

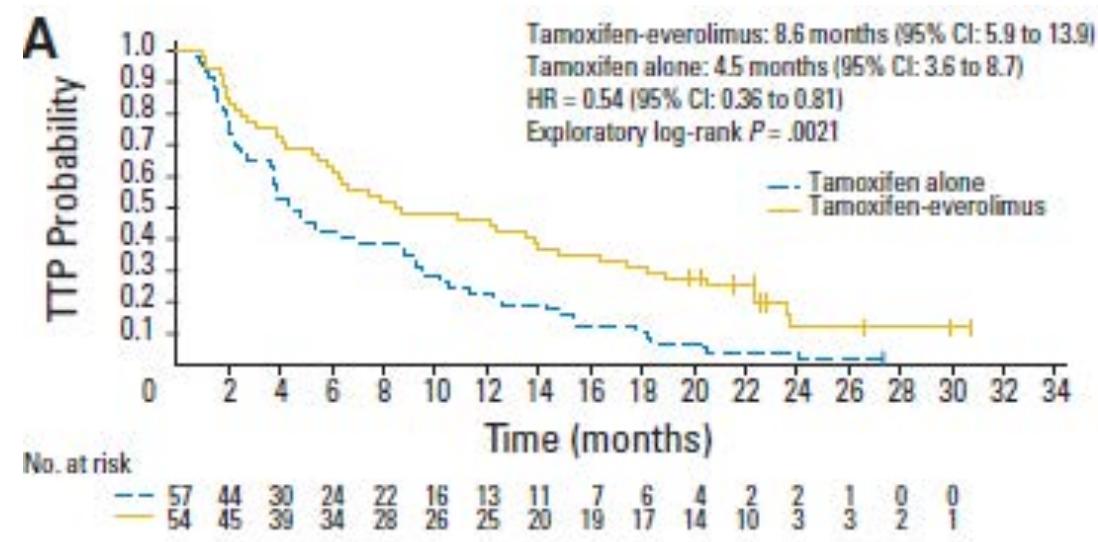


#### No. at Risk

Everolimus	485	385	281	201	132	102	67	43	28	18	9	3	2	0
Placebo	239	168	94	55	33	20	11	11	6	3	3	1	0	0

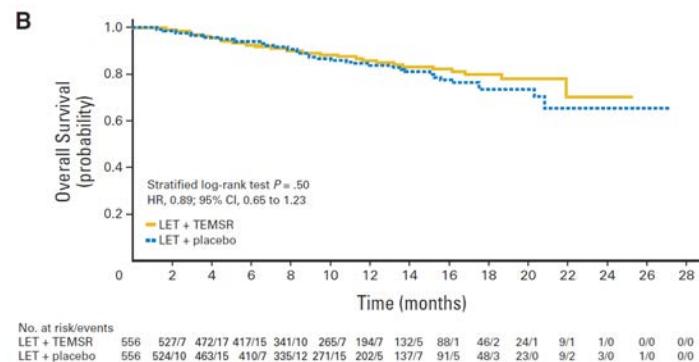
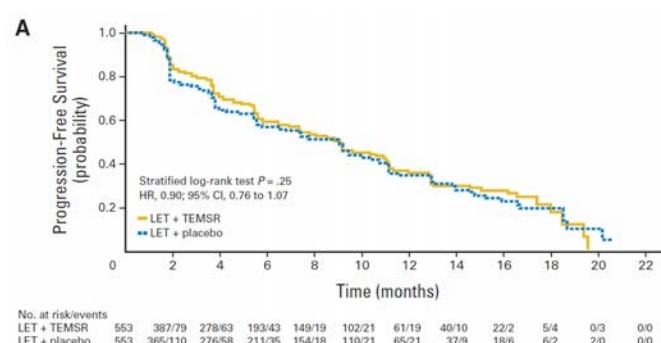
Baselga et al, NEJM 2012

## Phase II TAMRAD: Tamoxifène+everolimus



Bachelot et al, JCO 2012

## Phase II Letrozole+Temsirolimus



Tous ne sont pas équivalents

Wolf et al, JCO 2013

# Prise en charge des effets indésirables sous Afinitor®



- Afinitor® est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF
- Afinitor® est indiqué dans le traitement des TNE d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques, bien ou moyennement différencierées
- Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase

---

## **1. Prise en charges des principaux effets indésirables**

- **Stomatite**
- **PNI**
- **Troubles métaboliques**
- Diarrhée
- Infections
- Manifestations cutanées
- Troubles hématologiques
- Retard de cicatrisation

## Inflammation, lésion des muqueuses de la bouche<sup>1</sup>

- Des ulcérations aphtoïdes ou ulcères peuvent apparaître dans la cavité buccale, sur la face interne des lèvres ou sur la langue



Image reproduite avec l'aimable autorisation de Carmen Jacobs, RN, OCN, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.

1) Bulletin du cancer 2011

2) Données archivées. Novartis.

*Prise en charge des  
Pneumopathies Non  
Infectieuses (PNI)*

- L'inflammation pulmonaire n'est pas due à une infection
- Effet de classe **des dérivés de la rapamycine, y compris d'Afinitor®**
- **Dans la majorité des cas, les PNI sont réversibles.**
- Un diagnostic de pneumopathie non infectieuse **doit être envisagé chez les patients présentant des signes et symptômes respiratoires non spécifiques et chez lesquels on a exclu une cause infectieuse, néoplasique ou autre non médicale.**
- La pneumopathie non infectieuse a une sévérité variable
  - Elle est légère à modérée dans la plupart des cas mais peut parfois être sévère, voire mortelleElle est, dans la plupart des cas, asymptomatique .

**On peut la diagnostiquer suite à des signes et symptômes respiratoires non spécifiques**

- Toux et/ou dyspnée
- Fièvre
- Hypoxie, épanchement pleural

- Apparition dans les 2 à 6 mois suivant l'introduction d'éverolimus<sup>(1)</sup>
- Recherche minutieuse des antécédents pulmonaires
  - Ne pas faire l'EFR systématiquement mais le proposer chez les patients avec une pathologie respiratoire
- Informer le patient du risque de survenue d'une pneumopathie avec la nécessité de contacter son médecin si :
  - apparition de nouveaux symptômes respiratoires de type toux, dyspnée...  
aggravation des symptômes préexistants
- Signes radiologiques :
  - condensations "en verre dépoli" ou  
condensations parenchymateuses diffuses avec une prédominance au niveau des bases pulmonaires

(2) White A et al. Characterization of pneumonitis in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with everolimus (RAD001). Journal of Thoracic Oncology. 2009;4(11):1-7.  
Résumé des Caractéristiques du Produit Afinitor®.

## PNI sous Afinitor®



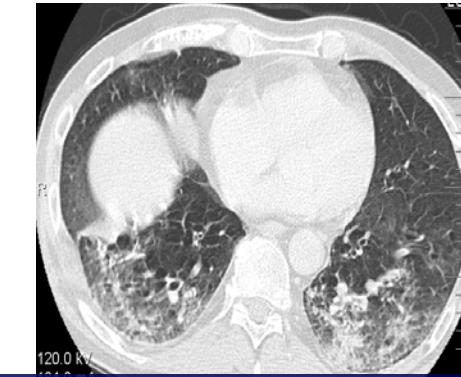
A. Opacité en verre dépoli (OVD)



B. Condensation des espaces aériens



C. Distribution en plaques des OVD

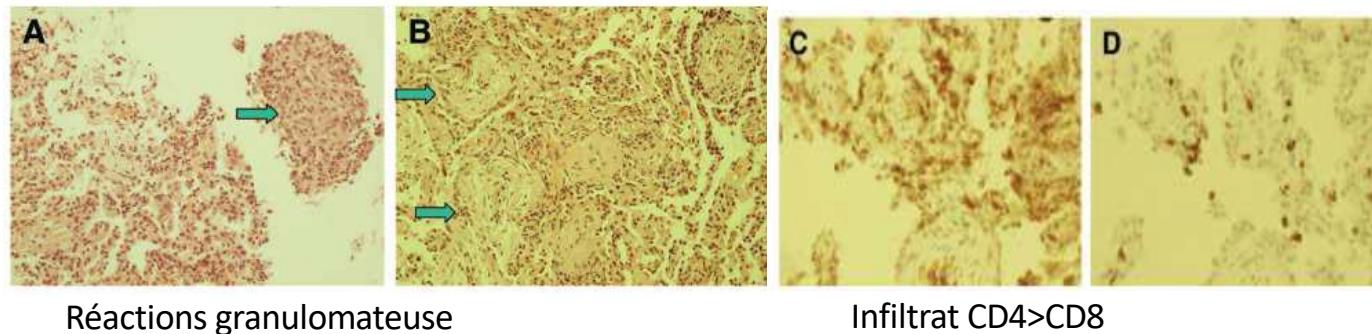


D. Condensations/OVD extensives

Endo M, et al. "Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group » Lung Cancer 2006 ; 52:135-140.

# Physiopathologie

- Effet classe
- Peu de données, mal connues
  - Pneumopathie d'hypersensibilité
  - Alvéolite lymphocytaire
  - Réaction granulomateuse



## PNI sous Afinitor®

### Suivi :

➤ **Un scanner thoracique en coupes fines est également recommandé à titre d'examen de référence (consensus)**

➤ **Bilan avant traitement:**

- \*Radio (examen de référence pour la surveillance si pas de scanner )
- \*interrogatoire sur antécédents pulmonaires

❖ **En cas d'anomalie radio même en absence de symptômes respiratoires : scanner<sup>1</sup>**

❖ **En cas de symptômes respiratoires avec radio normale : scanner<sup>1</sup>**

➤ **Une endoscopie bronchique avec lavage alvéolaire doit être discutée pour les Grade 3 (si la situation clinique l'autorise ) et Grade 4 (possible car patient ventilé) ou si une infection opportuniste est suspectée<sup>1</sup>**

**Si symptômes adresser le patient au pneumologue pour avis !**

1) Bulletin du cancer 2011

## PNI sous Afinitor®

Grade	Symptômes	Management	Éverolimus Modification de dose
1	Signes radiologiques, sans signe clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas de traitement spécifique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Aucune modification de dose</li> </ul>
2	Signes cliniques (dyspnée, toux), sans retentissement sur l'activité quotidienne	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Consultation pneumologue</li> <li>▪ Corticothérapie si l'origine infectieuse, néoplasique ou autres causes sont exclues</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interruption temporaire ou réduction du traitement à 5mg si symptômes gênants</li> <li>▪ Après amélioration à un grade ≤ 1 : reprendre à 5 mg. Possibilité d'une ré-escalade de dose.</li> <li>▪ Si absence d'amélioration à un grade ≤ 1 arrêt du traitement</li> </ul>
3	Signes cliniques (dyspnée, toux), avec retentissement sur l'activité quotidienne, oxygénothérapie indiquée	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Consultation pneumologue</li> <li>▪ Corticothérapie si l'origine infectieuse , néoplasique ou autres causes sont exclues</li> <li>▪ Si détresse respiratoire : traitement concomitant par corticothérapie et antibiothérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Interruption temporaire du traitement jusqu'à amélioration à un grade ≤ 1</li> <li>▫ Reprendre le traitement dans les 2 semaines à 5mg en cas de preuve d'un bénéfice clinique</li> </ul>
4	Pronostic vital engagé, assistance respiratoire		<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Arrêt définitif du traitement</li> </ul>

1. Porta C et al. *Eur J Cancer*. 2011;47:1287-1298.
2. Moldawer NP, Wood LS. *Kidney Cancer J*. 2010;8(2):51-59.
3. Eisen T et al. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:93-113.

# Hyperlipidémies sous Afinitor®

- Avant l'instauration du traitement par Afinitor® :
  - Effectuer un bilan lipidique = exploration d'une anomalie de la lipoprotéine (cholestérol HDL et LDL et TG)
  - Le bilan lipidique doit être normal avant le début du traitement

Aucune modification de dose

- Pendant le traitement par Afinitor® :
  - Avis d'expert : bilan tous les 2 mois (cholestérol et TG)

- Traitement:
    - Traiter l'hypercholestérolémie conformément aux recommandations AFSSAPS 2005
    - Règles hygiéno-diététiques
- 1) Bulletin du Cancer 2011  
2) National Heart, Lung, and Blood Institute. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). Site Internet : <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm> après 7/09
- Prendre en considération les interactions médicamenteuses potentielles lors de la sélection d'un agent hypolipémiant
- Traitement par statines (voir produits recommandés) ou fibrates

## Hyperlipidémies sous Afinitor® : Statines utilisables

Nom commercial	DCI
LESCOL®/FRACTAL®	Fluvastatine
ELISOR® -VASTEN®	Pravastatine
CRESTOR®	Rosuvastatine

## Hyperlipidémies sous Afinitor® : fibrates utilisables

### **Fibrates de seconde génération:**

- **Fénofibrate (Lipanthyl®, Fégénor®, Livesan®, Sécalip ®)**
- **Bézafibrate (Béfisal®)**
- **Ciprofibrate (Lipanor®), gemfibrozil (Lipur®)**

## Insuffisance rénale sous Afinitor®

### Créatinine

Taux ne doit pas dépasser 115 micromoles/litre, soit 7 à 13 mg

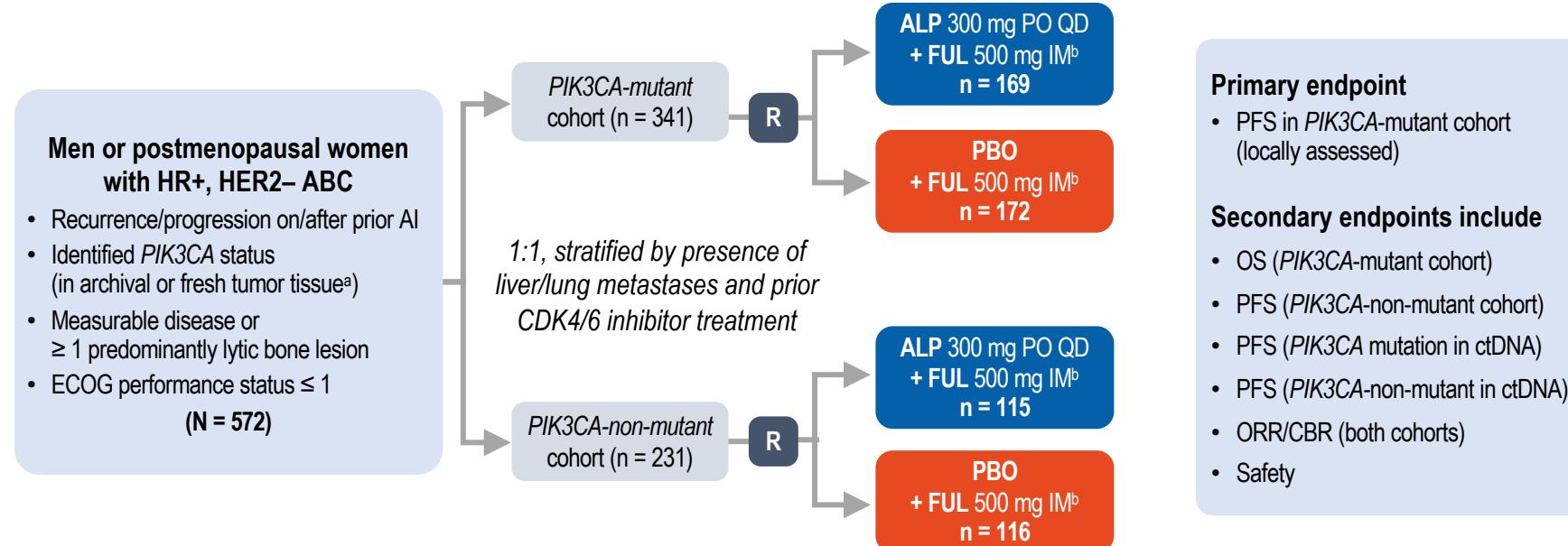
**Bilan avant et pendant traitement** (mise à jour RCP 2011).

**Nouveauté** : suivre la protéinurie dans la fonction rénale.



**Pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale**

# SOLAR-1: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (NCT02437318)<sup>1</sup>



- The primary endpoint included all randomized patients in the PIK3CA-mutant cohort; PFS was analyzed in the PIK3CA-non-mutant cohort as a proof of concept
- Safety was analyzed for all patients who received ≥ 1 dose of study treatment, in both cohorts

ABC, advanced breast cancer; AI, aromatase inhibitor; ALP, alpelisib; CBR, clinical benefit rate; ctDNA, circulating tumor DNA; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FUL, fulvestrant; HER2-, human epidermal growth factor receptor-2-negative; IM, intramuscular; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PBO, placebo; PFS, progression-free survival; PO, oral; QD, once daily; R, randomization.

<sup>a</sup> More than 90% of patients had mutational status identified from archival tissue.

<sup>b</sup> Fulvestrant given on Day 1 and Day 15 of the first 28-day cycle, then Day 1 of subsequent 28-day cycles.

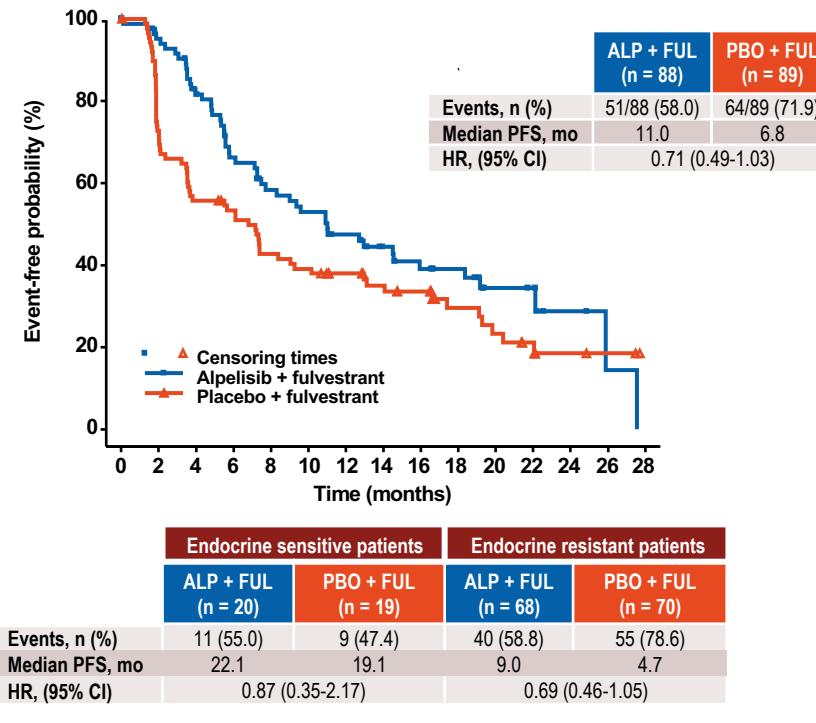
1. Andre F, et al. ESMO 2018. Abstract LBA3 [oral].

This presentation is the intellectual property of Dejan Juric. Contact [Juric.Dejan@mgh.harvard.edu](mailto:Juric.Dejan@mgh.harvard.edu) for permission to reprint and/or distribute.

## PFS by Line of Therapy in the PIK3CA-mutant Cohort<sup>a</sup>

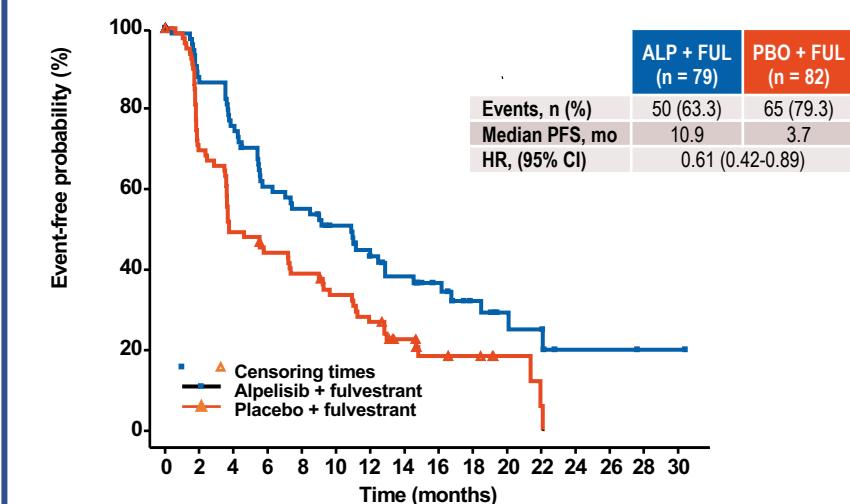
### First-line (n = 177)

Defined as patients whose disease progressed ≤ 1 year after (neo)adjuvant ET (endocrine resistant) or whose disease progressed > 1 year after (neo)adjuvant ET (endocrine sensitive) (later excluded after protocol amendment)



### Second-line (n = 161)

Defined as patients whose disease progressed > 1 year after (neo)adjuvant ET and while on or after 1 line of ET for ABC or patients with newly diagnosed ABC whose disease progressed while on or after 1 line of ET



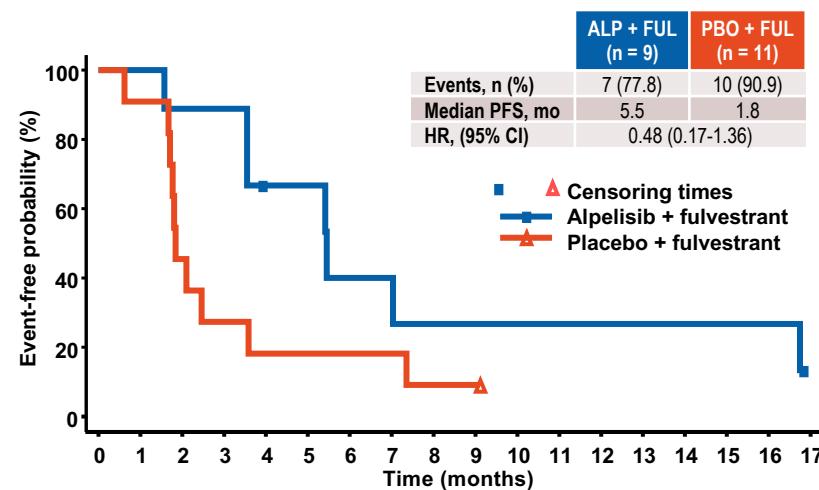
ABC, advanced breast cancer; CI, confidence interval; ET, endocrine therapy; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

<sup>a</sup> Mutation status determined from tissue biopsy.

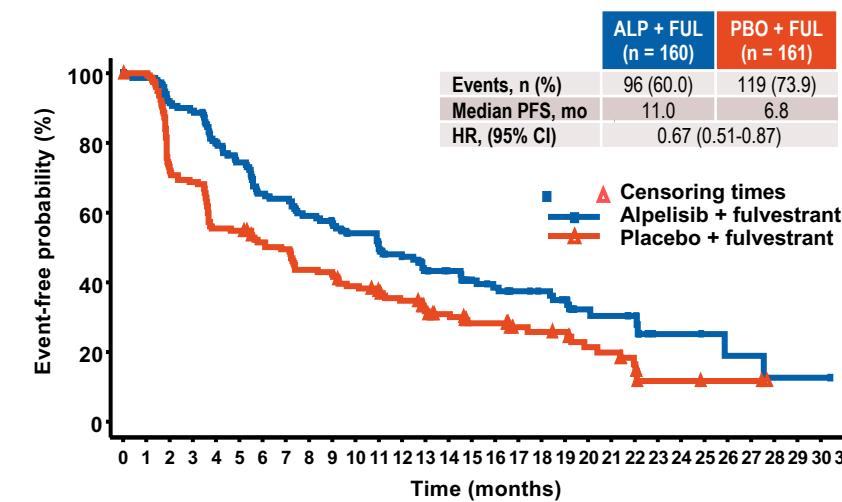
This presentation is the intellectual property of Dejan Juric. Contact [Juric.Dejan@mgh.harvard.edu](mailto:Juric.Dejan@mgh.harvard.edu) for permission to reprint and/or distribute.

## PFS by Prior CDK4/6 Inhibitor Treatment in the PIK3CA-mutant Cohort<sup>a</sup>

### With Prior CDK4/6 inhibitor therapy



### Without Prior CDK4/6 inhibitor therapy



- Previous treatment with any CDK4/6 inhibitor was a stratification factor, however the number of patients enrolled who had received prior CDK4/6 inhibitor therapy was small
- Treatment benefit with alpelisib was observed regardless of prior use with a CDK4/6 inhibitor

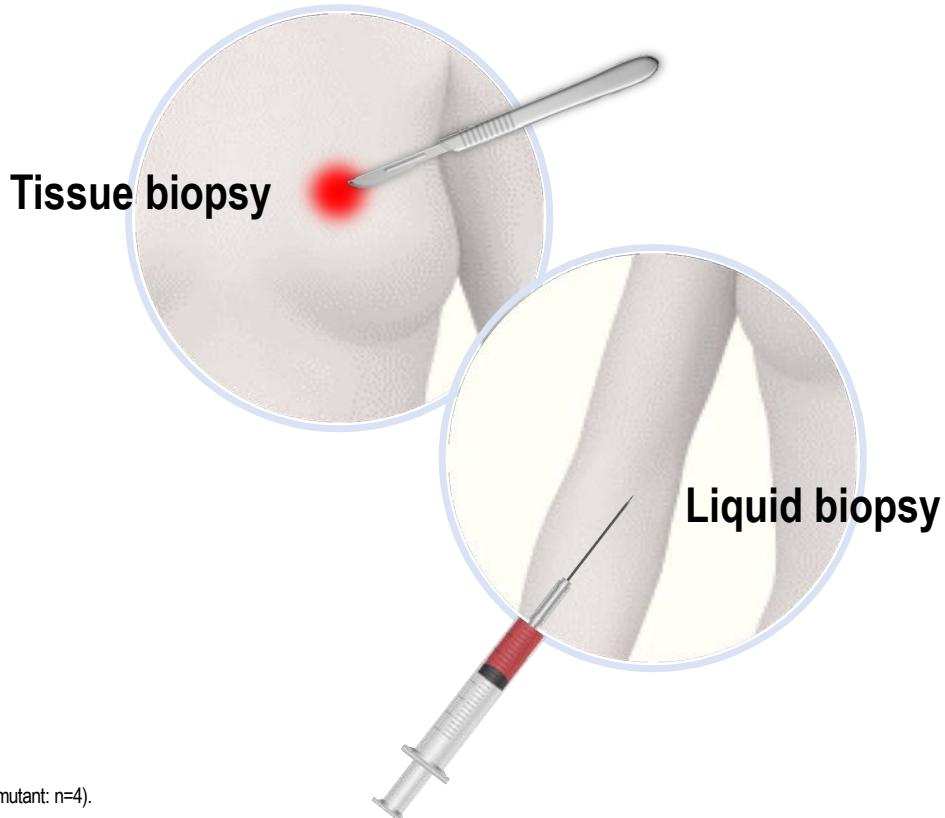
ABC, advanced breast cancer; CI, confidence interval; ET, endocrine therapy; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

<sup>a</sup> Mutation status determined from tissue biopsy.

This presentation is the intellectual property of Dejan Juric. Contact [Juric.Dejan@mgh.harvard.edu](mailto:Juric.Dejan@mgh.harvard.edu) for permission to reprint and/or distribute.

## PIK3CA-mutational Analysis in SOLAR-1

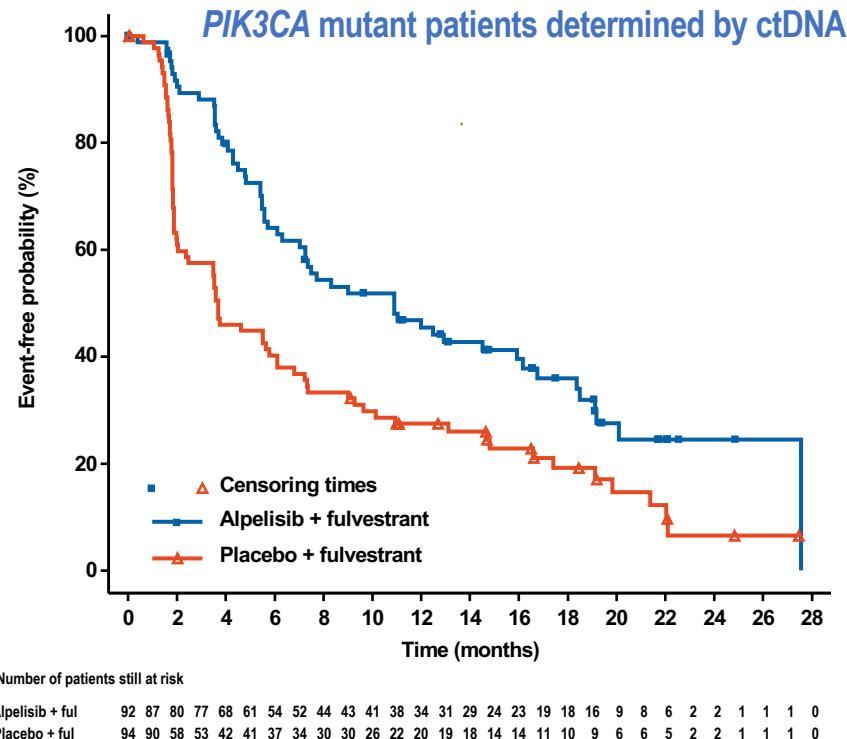
- For the primary analysis of SOLAR-1, mutation status was determined from a tumor tissue sample
- Plasma ctDNA samples were also collected at baseline and analyzed by PCR to retrospectively assess PFS by *PIK3CA* mutation status as a secondary endpoint<sup>a</sup>
  - Mutation status defined by ctDNA was also used to assess PFS in the population (positive vs negative)



<sup>a</sup> Not all patients had mutation status determined from blood samples (missing patients – mutant: n=19, non-mutant: n=4). ctDNA, circulating tumor DNA; PFS, progression-free survival.

This presentation is the intellectual property of Dejan Juric. Contact [Juric.Dejan@mgh.harvard.edu](mailto:Juric.Dejan@mgh.harvard.edu) for permission to reprint and/or distribute.

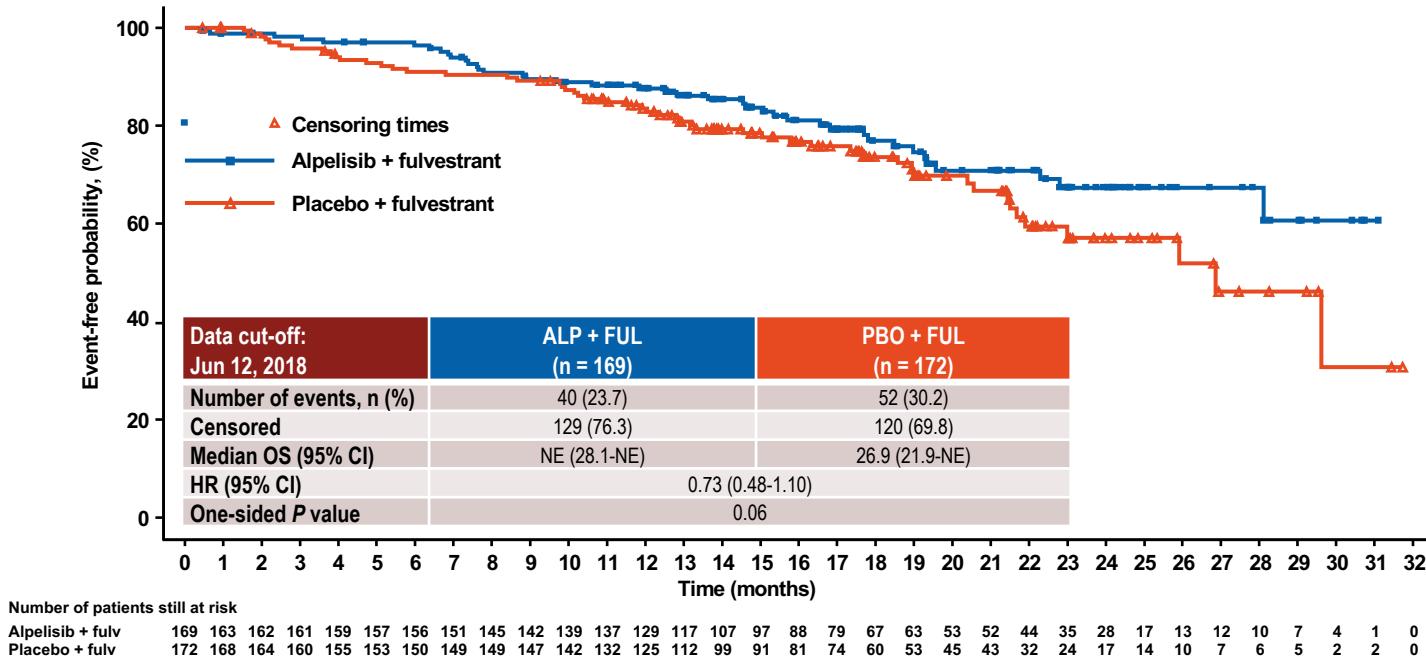
## Locally Assessed PFS by Tissue or Plasma ctDNA-determined Mutation Status



	ALP + FUL		PBO + FUL		HR
	Event n/N (%)	Median PFS	Event n/N (%)	Median PFS	
Patients with <i>PIK3CA</i> mutation: tissue	103/169 (60.9)	11.0	129/172 (75.0)	5.7	0.65
Patients with <i>PIK3CA</i> mutation: plasma	57/92 (62.0)	10.9	75/94 (79.8)	3.7	0.55
Patients without <i>PIK3CA</i> mutation: tissue	49/115 (42.6)	7.4	57/116 (49.1)	5.6	0.85
Patients without <i>PIK3CA</i> mutation: plasma	92/181 (50.8)	8.8	103/182 (56.6)	7.3	0.80

ctDNA, circulating tumor DNA; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; QD, once daily.  
 This presentation is the intellectual property of Dejan Juric. Contact [Juric.Dejan@mgh.harvard.edu](mailto:Juric.Dejan@mgh.harvard.edu) for permission to reprint and/or distribute.

## Key Secondary Endpoint: Overall Survival in the PIK3CA-mutant Cohort<sup>a</sup>



OS data at this first interim analysis were immature; as of the cut-off date, 52% of the planned number of events for the final OS analysis were included

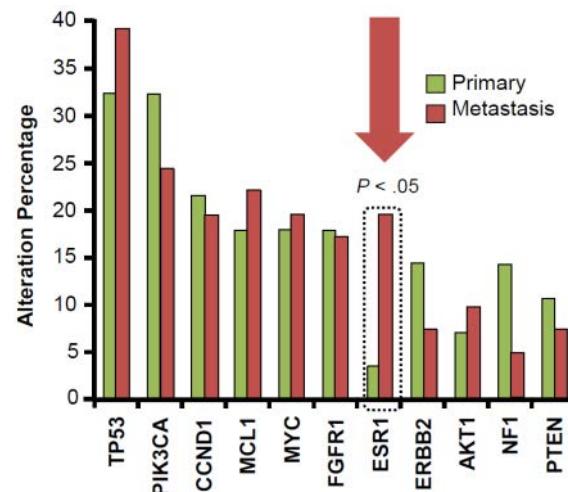
Median OS follow-up time from randomization date to event/censoring date was 15.9 months (range 0.4-31.7 months).

<sup>a</sup> Mutation status determined from tissue biopsy.

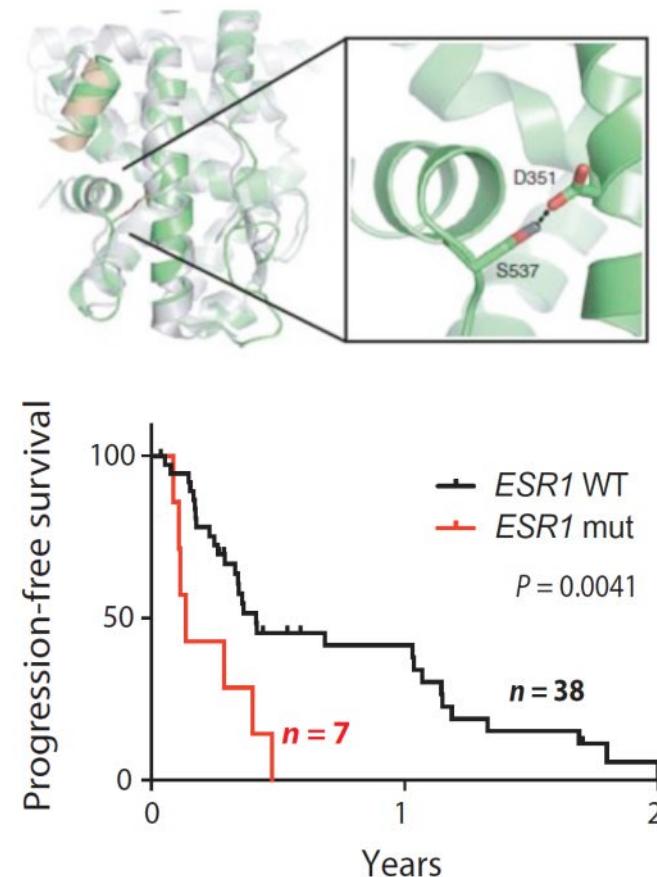
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NE, not estimable; OS, overall survival; QD: daily

This presentation is the intellectual property of Dejan Juric. Contact [Juric.Dejan@mgh.harvard.edu](mailto:Juric.Dejan@mgh.harvard.edu) for permission to reprint and/or distribute.

# Mutations ESR1:

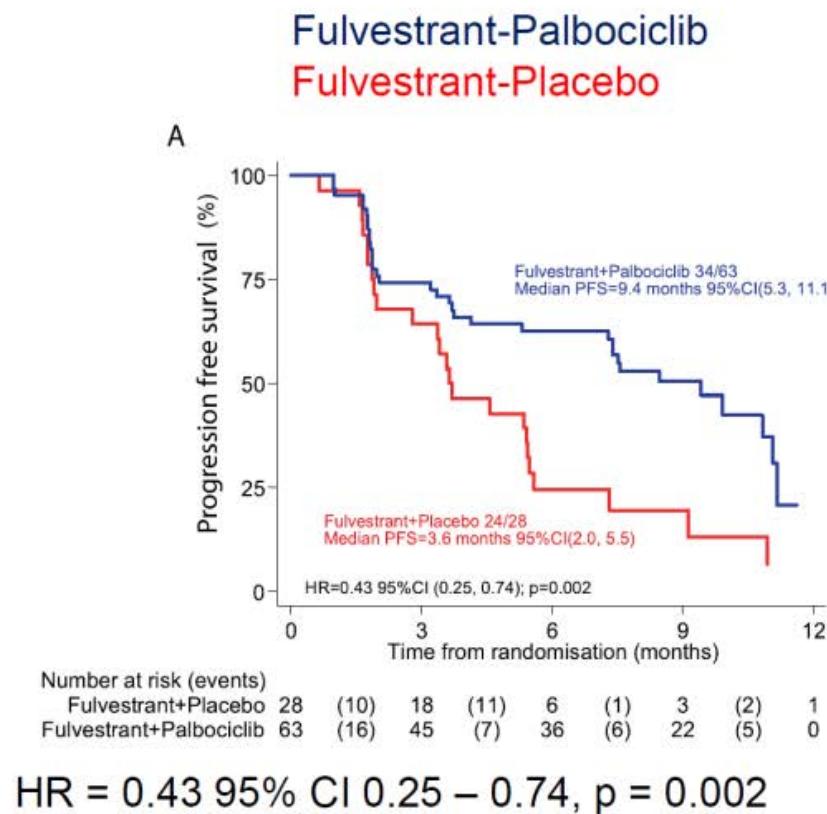
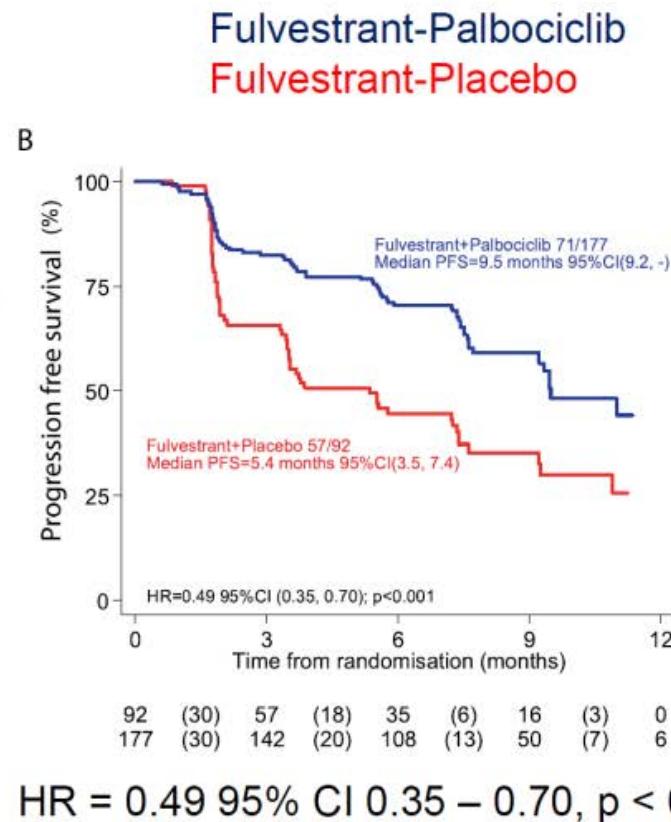


Mutations acquises sous anti-aromatases



Mutation activatrice  
Domaine de liaison  
du ligand

Facteur de résistance  
aux anti-aromatases

*ESR1* Mutant*ESR1* Wild type

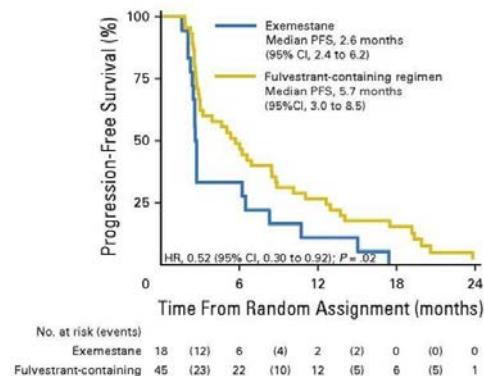
**Efficacité combinaison Fulv+Palbo quelque soit statut ESR1**

77

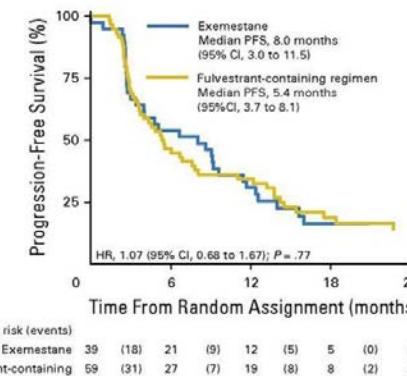
# Mais Fulvestrant efficace quel que soit statut ESR1

SOFEA

ESR1 mutated



ESR1 wild type

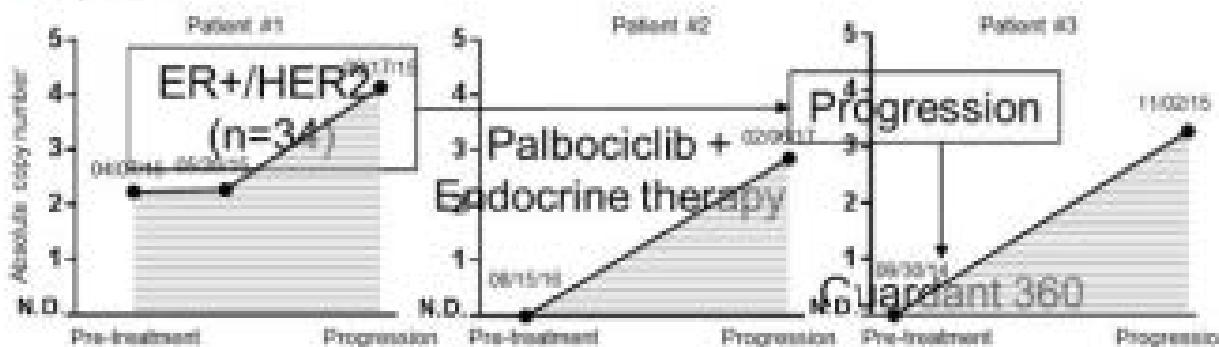


Idem dans le bras contrôle (Fulvestrant seul) de l'étude FERGI

78

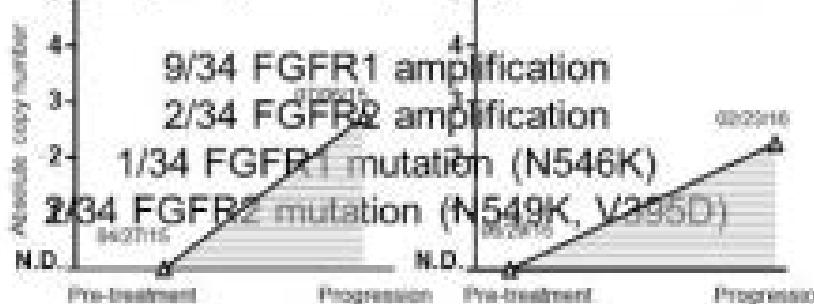
## FGFR pathway alterations in plasma tumor DNA are associated with progression on CDK4/6 inhibitors

### FGFR1



### FGFR2

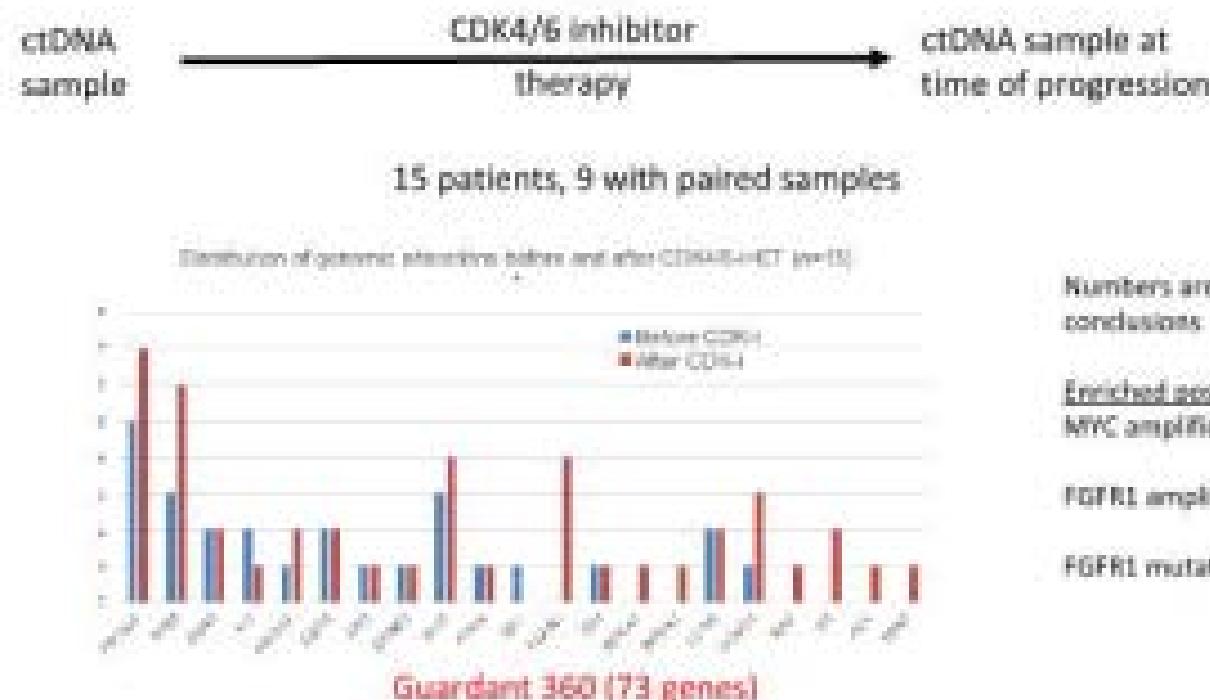
Guardant 360 (plasma tumor DNA):  
14/34 (41%) FGFR pathway alterations:



This presentation is the intellectual property of the author/speaker. Contact [luca.formisano@chru-lille.fr](mailto:luca.formisano@chru-lille.fr) for permission to reprint and/or distribute.

Int J Cancer Biomarkers. 2019;5(3):200-206.

## ctDNA after CDK4/6i progression: Cruz et al



Numbers are too small to make conclusions:

Enriched post-treatment:  
MYC amplification (4 vs 2)

FGFR1 amplification (2 vs 0)

FGFR1 mutations (2 vs 0)

The presentation of the individual projects of the author(s) mentioned  
in this article at a meeting does not imply their endorsement by the journal.

## Registration trials of CDK4/6 inhibitors

<b>First line AI sensitive – with AI</b>		HR	(95% CI)
PALOMA2	Palbociclib	<b>0.58</b>	(0.46, 0.72)
MONALEESA2	Ribociclib	<b>0.58</b>	(0.46, 0.70)
MONARCH3	Abemaciclib	<b>0.54</b>	(0.41, 0.72)

### Endocrine pre-treated – with fulvestrant

PALOMA3	Palbociclib	<b>0.50</b>	(0.40, 0.62)
MONARCH2	Abemaciclib	<b>0.55</b>	(0.45, 0.68)

Hazard ratios for PFS primary endpoint

Finn RS, *et al.* NEJM 2016, Turner NC, *et al.* NEJM 2015  
updated SABCS 2016, Hortobagyi GN, *et al.* NEJM 2016  
updated ASCO 2017, Sledge, *et al.* JCO 2017

En 1<sup>ère</sup> ligne quasi doublement des PFS; Plusieurs molécules disponibles

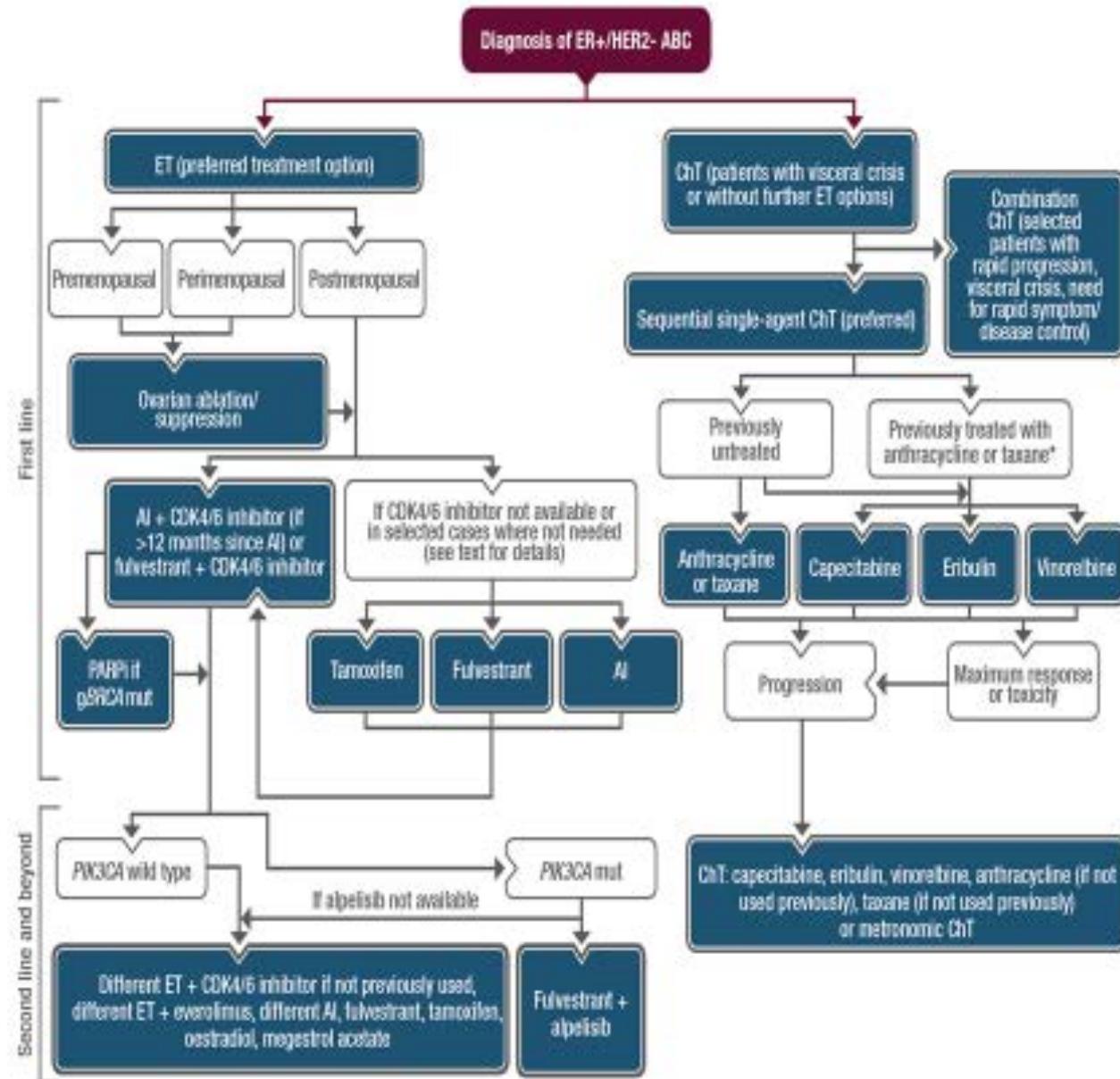
Turner N, Discussion ESMO 2017

# CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

## Treatment of ER-positive/ HER2-negative ABC

For ESMO-MCBS scores, please refer to the manuscript and [www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS](http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS)

\*Rechallenge with a taxane or anthracycline is possible if cumulative dose not reached and DFI  $\geq$  12 months





## Perspectives en Adjuvant pour des patientes à haut risque

VIRTUAL  
2020 **ESMO** congress

### monarchE Study Design



#### HR+, HER2-, high risk early breast cancer

##### High risk defined as:

- ≥4 positive axillary lymph nodes (ALN) OR
- 1-3 ALN and at least 1 of the below:
  - Tumor size ≥5 cm
  - Histologic grade 3
  - Centrally tested Ki67 ≥20%

##### Other criteria:

- Women or men
- Pre-/ postmenopausal
- With or without prior adjuvant/neoadjuvant chemotherapy
- No distant metastases

N = 5637<sup>a</sup>

R  
1:1

##### Stratified for:

- Prior chemotherapy
- Menopausal status
- Region

**Abemaciclib (150mg twice daily for up to 2 years<sup>b</sup>) + Standard of Care Endocrine Therapy (5 to 10 years as clinically indicated)**

**Standard of Care Endocrine Therapy<sup>b</sup> (5 to 10 years as clinically indicated)**

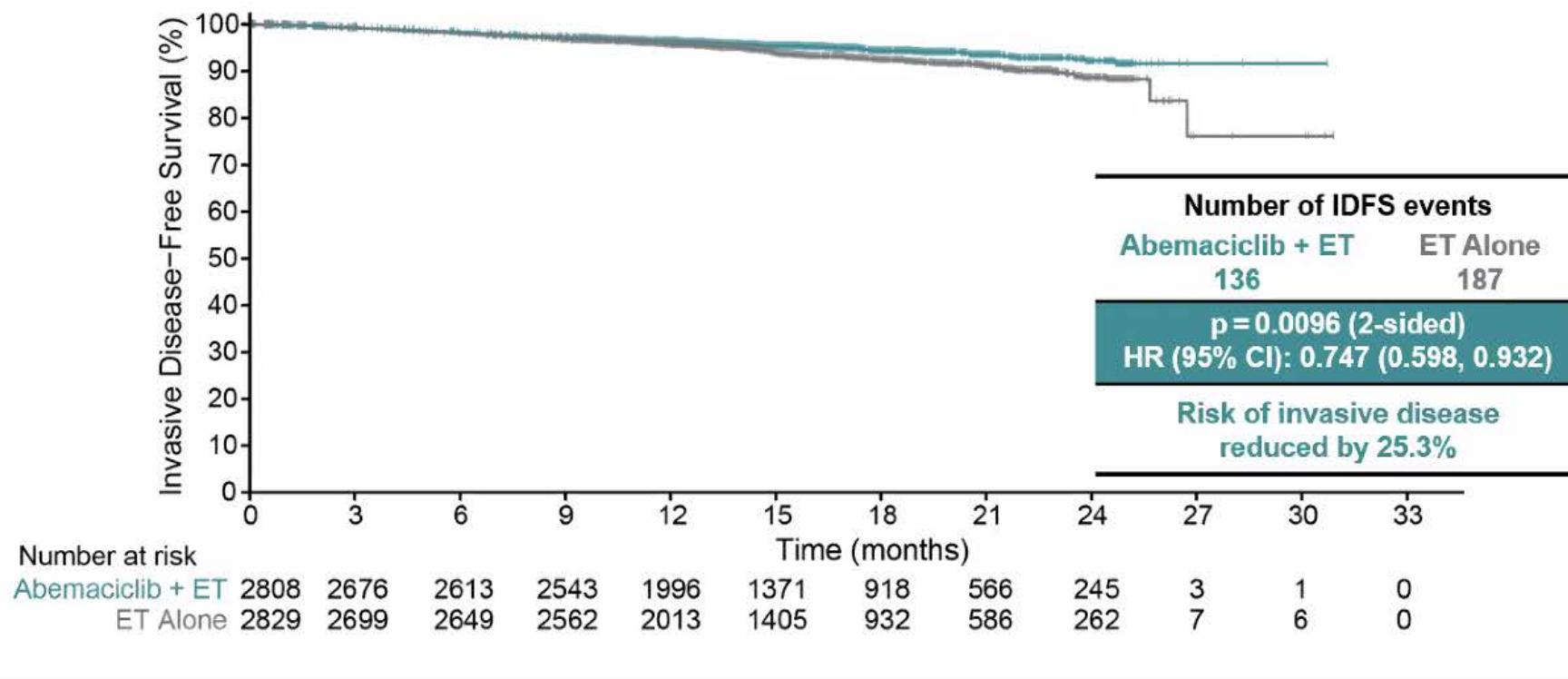
**Endocrine therapy of physician's choice**

**Primary Objective:** Invasive disease-free survival (STEEP criteria)

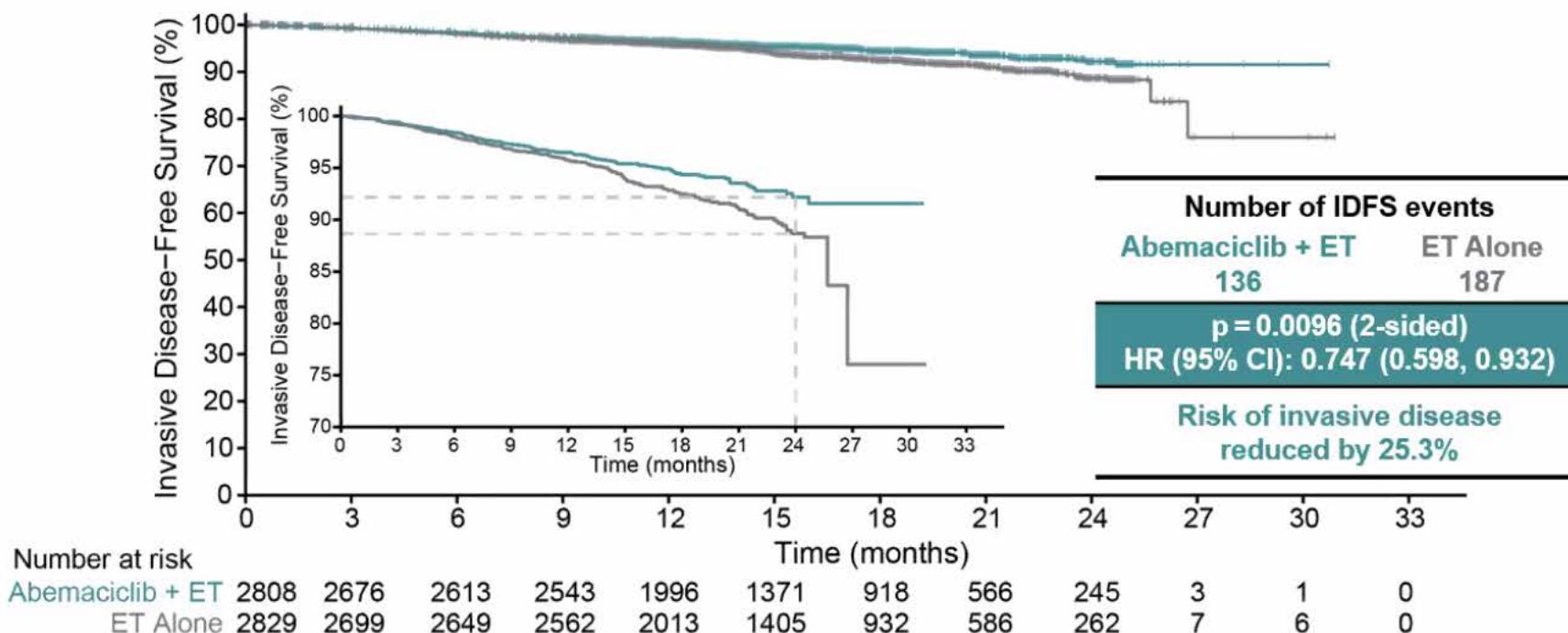
**Key Secondary Objectives:** Distant relapse-free survival, Overall survival, Safety, Patient reported outcomes, and Pharmacokinetics

<sup>a</sup>Recruitment from July 2017 to August 2019; <sup>b</sup> Treatment period = first 2 years on study treatment after randomization

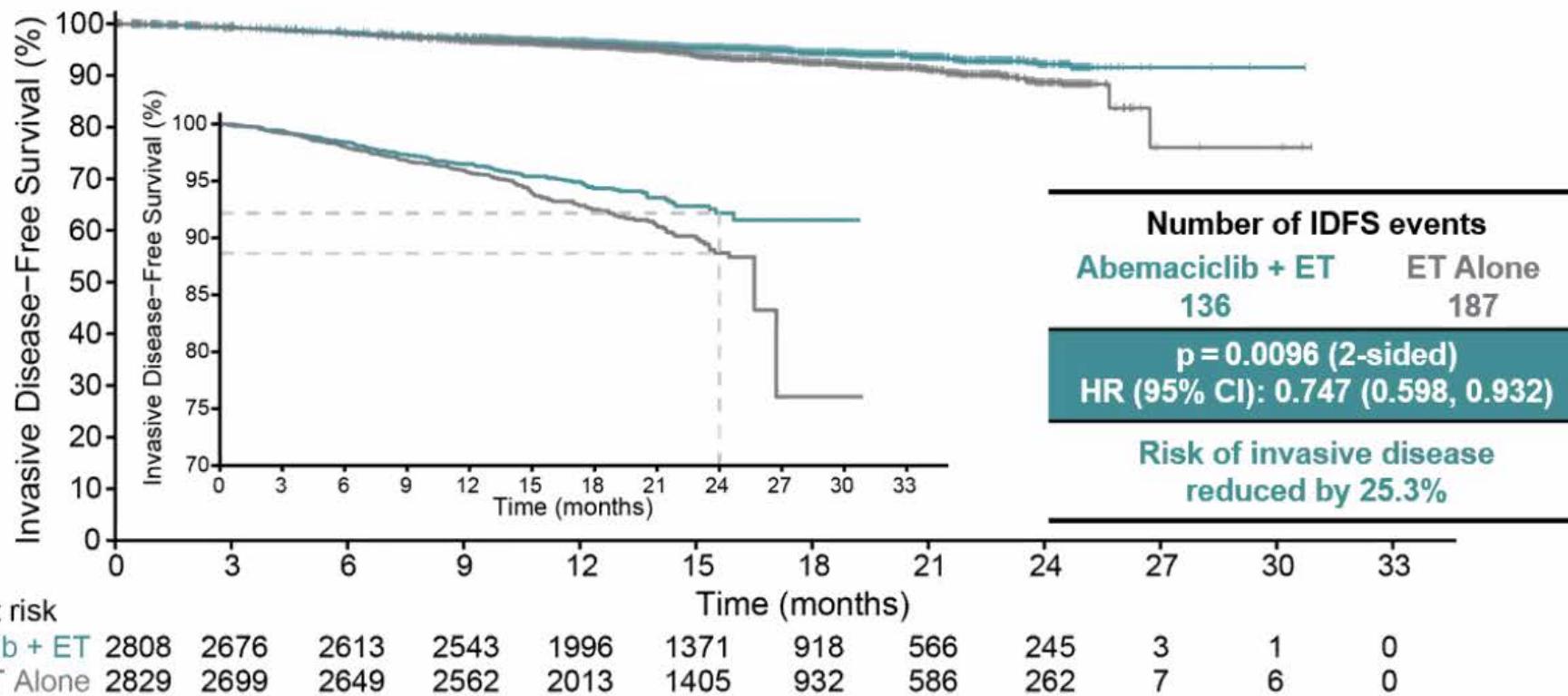
# Invasive Disease-Free Survival



# Invasive Disease-Free Survival

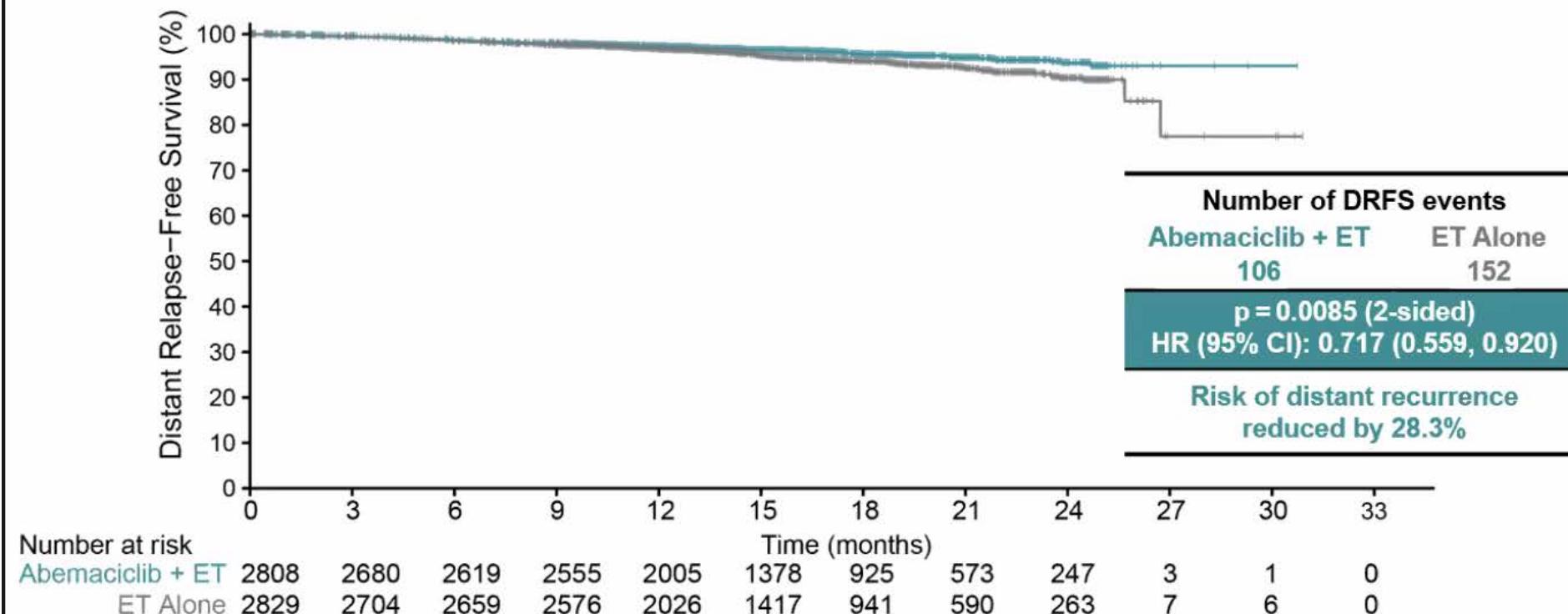


# Invasive Disease-Free Survival

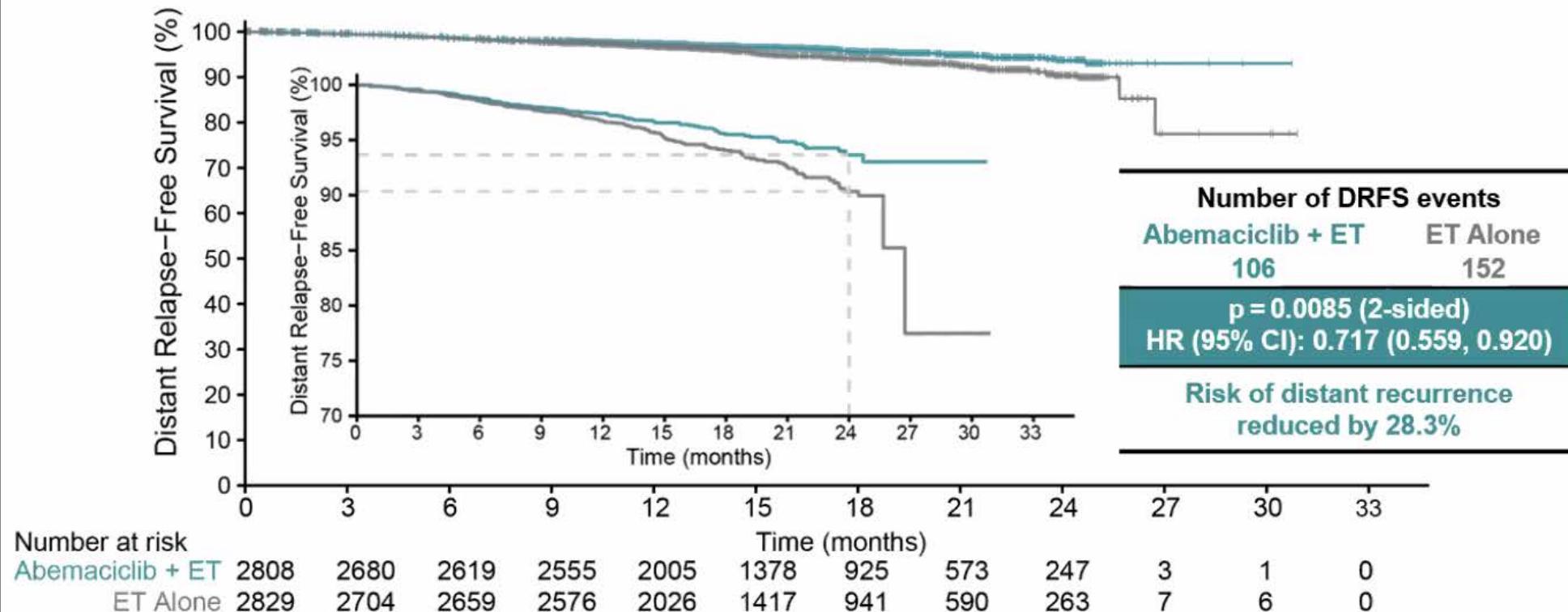


Two-year IDFS rates were 92.2% (abemaciclib + ET arm) and 88.7% (ET arm) – 3.5% absolute difference

## Distant Relapse-Free Survival



# Distant Relapse-Free Survival



Two-year DRFS rates were 93.6% (abemaciclib + ET arm) and 90.3% (ET arm) – 3.3% absolute difference  
DRFS benefit consistent across all prespecified subgroups